



T.C.

**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİSLİPİDEMİ NEDENİYLE PİTAVASTATİN KULLANANLARDA
PANTOPRAZOL TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolunay UYGUROĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK

İSTANBUL - EKİM 2023



T.C.

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİSLİPİDEMİ NEDENİYLE PİTAVASTATİN KULLANANLARDA
PANTOPRAZOL TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolunay UYGUROĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK

İSTANBUL - EKİM 2023

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi
tarafından 20220413 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Tolunay UYGUROĞLU, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “DİSLİPİDEMİ NEDENİYLE PİTAVASTATİN KULLANANLARDA PANTOPRAZOL TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut ULUGANYAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 16/10/2023

Savunma Tarihi : 27/10/2023

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Tolunay UYGUROĞLU

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başından beri bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, maddi ve manevi destek ve yardımlarıyla asistanlık ve tez sürecimi kolaylaştıran, tezimi titizlikle inceleyip katkılarını sunan, dahiliye servisinde ve vaka toplantılarında komplike vakalara yaklaşımı bize öğreten ve verdiği emeklerle yaptığımız işi bize sevdiren iyi bir hekim olmak adına her zaman örnek alacağım anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK'a teşekkür ederim.

Bizlere her zaman destek olan ve ufukumuzu açan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Güven ÇETİN'e, yılların hekimlik tecrübesini evlatları gibi gördüğü bizlerle paylaşan Sayın Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e ayrıca minnettarım, hasta toplama sürecimde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İskender EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Abdüsselam ŞEKERCİ, Kardiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Mahmut ULUGANYAN başta olmak üzere hocalarıma ayrıca teşekkür ederim, asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren ve bu mesleği sevdiren değerli hocalarım: Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Mustafa ÇAKIRCA, Prof. Dr. Mehmet ZORLU, Prof. Dr. Muharrem KISKAÇ, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Prof. Dr. Gülseren SEVEN, Doç. Dr. Elmas BİBERCİ, Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI, Dr. Öğr. Üyesi Koray KOÇHAN'a, teşekkürü borç bilirim.

Beraber çalışma şansı bulduğum her zaman öğretme aşkına ve mesleki heyecanına hayran olduğum Prof. Dr. Pınar SOYSAL ve bu zahmetli eğitim sürecimizde yeri geldiğinde bir arkadaş gibi bizi çok iyi anlayan, hoşgörülü ve sabırlı yaklaşımlarıyla asistanlık sürecimizi kolaylaştıran ve eğitimimize her daim önem veren, güler yüzü ile hekimlik sanatını sevdirek öğreten Prof. Dr. Meltem GÜRSU, Prof. Dr. Mesut ŞEKER ve Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmamın biyokimyasal değerlendirilmesinde katkılarını esirgemeyen, her gittiğimde güler yüzüyle karşılayan sayın Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER, Tuğçe YILDIZ, Caner YILDIZ'a, teknisyen arkadaşlarımıza ayrıca teşekkür ederim.

Uzun ve zorlu nöbetlerde eğitimime klinik yaklaşımları ile katkı sağlamış olan, nöbetlerimizde güzel anılarla yer edinmiş olan bütün uzmanlarımıza, kıdemli asistan abilerime ve ablalarımın teşekkür ederim.

Hakkını asla ödeyemeyeceğim, her zaman benim en büyük destekçim olan, ancak bu kıymetli anlarıma şahit olamaması ile bana eksikliğini hissettiren kıymetli annem ve babama, asistanlık sürecimde her daim yanımda olan, beraber zorlukların üstesinden geldiğimiz kıymetli eşim, meslektaşım Abdulkayyum UYGUROĞLU'na her zaman gösterdikleri anlayış ve sabırları için teşekkür borç bilirim. Asistanlığımın bana motivasyon olan, bana anneliğin huzurunu hissettiren canım oğlum Yusuf UYGUROĞLU'na, tez yazma sürecimde beni yalnız bırakmayan, kızım Yusra UYGUROĞLU'na teşekkür ederim.

Dr. Tolunay UYGUROĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ.....	XI
KISALTMALAR	XII
ÖZET.....	XV
SUMMARY.....	XVII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Dislipidemi Tanımı	3
2.2 Dislipideminin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1 Primer Dislipidemi	4
2.2.2 Sekonder Dislipidemi	6
2.3 Dislipidemi Epidemiyolojisi.....	7
2.4 Dislipidemide Kardiyovasküler Hastalık Açısından Risk Değerlendirme	7
2.5 Dislipidemide Tedavi Seçenekleri ve Hedefleri	13
2.5.1 İlaç Dışı Tedavi.....	13
2.5.2 İlaç Tedavisi.....	15
2.5.3 Tedavi Hedefleri	18
2.6 Ateroskleroz ve Patofizyolojisi.....	19
2.7 Ateroskleroz ve İnflamasyon.....	22
2.8 Proinflamatuvar Sitokinler ve Ateroskleroz Üzerine Etkileri	23
2.9 Statinlerin Pleotropik Etkileri	27
2.10 Pitavastatinlerin Özellikleri	28
2.11 Proton Pompa İnhibitörlerinin Etki Mekanizması ve Yan Etkileri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Etik Kurul Onayı.....	33
3.2 Araştırmanın Tipi.....	33

3.3 Hasta Seçimi	33
3.4 Biyokimyasal Analizler	35
3.5 İstatistiksel Metot	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	50
7. Kaynaklar:.....	51



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Fredericson sınıflamasına göre primer dislipidemiler [25].....	5
Tablo 2.2 Sekonder dislipidemiye sebep olan hastalıklar ve ilaçlar [26].....	6
Tablo 2.3 Kardiyovasküler risk kategorileri[31].....	10
Tablo 2.4 Total kardiyovasküler risk ve tedavi öncesi LDL-K düzeylerine göre yaklaşım stratejileri[31].....	11
Tablo 2.5 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrolu düşürmek ve genel lipoprotein profilini iyileştirmeye yönelik diyet önerileri [31].....	14
Tablo 2.6 Statinlerin kolesterol düşürücü gücü [43]	15
Tablo 2.7 Yeni lipid düşürücü ilaçlar [53].....	17
Tablo 2.8 ESC 2019 klavuzu lipid düşürmede hedef değerler [31].....	18
Tablo 2.9 Sitokinlerin ateroskleroz üzerindeki rolü [69].....	24
Tablo 2.10 Statinlerin pleotropik etkileri [87].....	27
Tablo 2.11 Pitavastatin ve diğer statinlerin özellikleri [94].....	29
Tablo 2.12 Proton pompa inhibitörlerinin hepatik metabolizmasında rol oynayan başlıca sitokrom P450 enzimleri [101].....	30
Tablo 2.13 Proton Pompa inhibitörlerinin ilaç etkileşimleri üzere karşılaştırılması [102].....	31
Tablo 3.1 Araştırmaya dahil olma ve dışlama kriterleri.....	34
Tablo 3.2 Çalışmaya katılan hasta sayıları.....	35
Tablo 4.1 Demografik bilgiler.....	38
Tablo 4.2 Çalışmamıza katılanların en küçük, en büyük, ortalama ve standart sapma değerleri.....	38
Tablo 4.3 Pitavastatin ve Pitavastatin + Pantoprazol grupları arasında başlangıç parametreleri ortalamaları bakımından karşılaştırma sonuçları.....	39
Tablo 4.4 Tüm hastaların grup ayırmaksızın tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması.....	40

Tablo 4.5 Kullanılan tedaviye göre grupların değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.6 Korelasyon testi.....	44



ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1 Yüksek riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini [31].....	9
Şekil 2.2 Düşük riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini[31].....	10
Şekil 2.3 Total kardiyovasküler hastalık risk kategorisine göre LDL-K tedavi hedefleri [31]	19
Şekil 2.4 Aterosklerozdaki makroskopik ve mikroskopik değişiklikler[59].....	21
Şekil 2.5 Aterosklerotik plaktaki enflamasyon hücreleri ve sitokinler [69].....	23
Şekil 2.6 Vasküler hastalıklarda interlökin-6'nın (IL-6) çeşitli etkileri [75].....	26
Şekil 2.7 Proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri [103].....	32
Grafik 4.1 Pitavastatin alanlar ile pitavastatin + pantoprazol alanların IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ile sonrasının karşılaştırılması.....	43

KISALTMALAR

PPI:Proton Pompa İnhibitörleri

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

KAH:Koroner Arter Hastalığı

AKS: Akut Koroner Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

CRP: C-Reaktif Protein

HsCRP:Yüksek Sensitif CRP

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

İL-1: İnterlökin-1

İL-6: İnterlökin-6

TNF ALFA: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol

LDLR: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol Reseptörü

LXR: Liver X Receptors

TOTAL-K: Total Kolesterol

AH:Ailesel Hiperkolestrolemi

SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini

ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

MCP 1: Monosit Kemoattraktan Protein-1

MMP: Matriks Metaloproteinaz

TGF-beta:Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta

PDGF:Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

Ox LDL:Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

EC:Endotel Hücresi

SMC:Düz Kas Hücresi

Treg : Düzenleyici T Hücreleri

İBH:İnflamatuvar Barsak Hastalığı

TİA: Transient İskemik Atak

PAH: Periferik Arter Hastalığı

GÖRH:Gastroözefageal Reflü

DM: Diyabetes Mellitus

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

SBP:Spontan Bakteryel Peritonit

HCC: Hepatoselüler kanser

HMG-CoA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-KoA Reduktaz

CYP-450:Sitokrom P 450

PCSK 9: Proprotein Dönüştürücü Subtilisin/Keksin tip 9

PT: Protromin Zamanı

AUC: Eğri Altındaki Alan

C_{max}: Maksimum Plazma Konsantrasyonu



DISLİPİDEMİ NEDENİYLE PİTAVASTATİN KULLANANLARDA PANTOPRAZOL TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Statinlerin kardiyovasküler risk faktörleri olan kişilerde, anti inflamatuvar etkisinden dolayı dolaşımdaki proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur. Statinlerin yeni üyesi olan pitavastatinin de diğer statin grubu ilaçlar gibi kolesterol düşürücü etkisinin yanında antiinflamatuvar etkisini açıklayan kısıtlı çalışmalar mevcut ama hangi mekanizmaya bağlı etki gösterdiği ve proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkileri hakkında net bilgi literatürde saptamadık. Proton pompa inhibitörlerinin de bazı çalışmalarda antiinflamatuvar etkileri olduğu saptanmış fakat ilgili çalışmalar çelişkilidir. Çalışmamızda, son zamanlarda sıkça kullanılan pitavastatin , pantoprazol ile kombine kullanıldığında kolesterol düşürücü etkisi ve inflamasyon belirteçler üzerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Materyal ve Metot: Prospektif, gözlemsel kohort olarak yapılan çalışmamızda, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniğine gelen ve ESC kılavuzuna göre (LDL-K >190 mg/dl), primer koruma amacıyla pitavastatin tedavisi başlanan hastalar, pantoprazol kullanan ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. 3 ay süre ile izlenen hastalarda pitavastatin kullananlar birinci grup(Grup 1), pitavastatin ve pantoprazol birlikte kullananlar ikinci grubu (Grup 2) oluşturdu. Tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki grup hastalarda LDL-K, HDL-K, Trigliserit, Üre, Kreatinin, Glukoz, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CRP bakıldı ve inflamasyon belirteçleri (IL- 1 β , IL- 6, TNF- α) için kan alınarak -80 °C saklandı. Çalışma tamamlandıktan sonra bütün hastaların testleri yapılarak sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplara göre başlangıç frekanslarına bakıldığında her iki grupta demografik özellikler ve başlangıç laboratuvar değerlerde anlamlı fark saptanmadı.

Grup 1 ve grup 2 tedaviye başlandığı zamanla tedaviden 3 ay sonraki değerler karşılaştırıldığında Grup 1’de LDL kolesterol ve Trigliserit düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptandı (Sırasıyla $P<0.001$, $P: 0.02$). Benzer şekilde grup 2’de LDL kolesterol ve Trigliserit de anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla $p<0.010$, $P:0.001$), Grup 1 den farklı olarak grup 2’de IL-6 da oldukça anlamlı bir artış saptandı ($P<0.001$). 3 aylık takip sonunda her iki grupta IL-1 β , TNF- α seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptandı. Sadece grup 2’de IL-6 düzeyinde anlamlı düzeyde artış saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, pitavastatin ile pantoprazol birlikte kullanıldığında proinflamatuar belirteçlerden IL-6 seviyesinin 3. ay sonunda anlamlı olarak yükseldiğini gözlemledik. Pitavastatinin LDL kolesterolü ve Trigliseriti anlamlı düşürdüğü halde proinflamatuar sitokin düzeyini düşürmediğini, tedaviye pantoprazol eklendiğinde inflamatuvar etkinin arttığını saptadık. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için prospektif büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler; Dislipidemi; İnflamatuar belirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α); Pitavastatin; Pantoprazol

PANTOPRAZOLE EFFECT OF TREATMENT ON INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS TAKING PITAVASTATIN FOR DYSLIPIDEMIA

SUMMARY

Introduction and Aim: There is evidence that statins reduce circulating pro-inflammatory cytokine levels in individuals with cardiovascular risk factors due to their anti-inflammatory effect. There are limited studies of pitavastatin, which is a new member of the statins, explaining its anti-inflammatory effect, like other statin group drugs, and we have not found clear information in the literature about the mechanism by which it acts and its effects on pro-inflammatory cytokines. Proton pump inhibitors have also been found to have anti-inflammatory effects in some studies, but relevant studies are contradictory. In our study, we aimed to evaluate the cholesterol-lowering effect of pitavastatin, which has been frequently used recently, and its effect on inflammation markers when used in combination with pantoprazole.

Materials and Methods: In our study, which was conducted as a prospective, observational cohort, patients who came to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine and were started on pitavastatin treatment for primary prevention according to the ESC guideline (LDL-C >190 mg/dl) were divided into two groups: those using pantoprazole and those not using pantoprazole. Among the patients followed for 3 months, those using pitavastatin constituted the first group (Group 1), and those using pitavastatin and pantoprazole together constituted the second group (Group 2). In two groups of patients (LDL-C, HDL-C, Triglyceride, Urea, Creatinine, Glucose, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CRP) were tested before and after treatment, and inflammation markers (IL-1 β , IL-6, TNF- α) blood was taken and stored at -80 °C. After the study was completed, all patients were tested and their results were compared.

Results: When the initial frequencies were examined according to the groups, no significant difference was detected in the demographic characteristics and initial laboratory values in both groups. When the values of Group 1 and Group 2 were compared between the time when treatment was started and 3 months after treatment, a significant decrease in LDL cholesterol and Triglyceride levels was found in Group 1 ($P < 0.001$, $P: 0.02$, respectively). Similarly, a significant decrease in LDL cholesterol and triglyceride was detected in group 2 ($p < 0.010$, $P: 0.001$, respectively). Unlike group 1, a significant increase in IL-6 was detected in group 2 ($P < 0.001$). At the end of 3-month follow-up, an increase in IL-1 β and TNF- α levels was detected in both groups, although it was not statistically significant. A significant increase in IL-6 level was detected only in group 2.

Conclusion: In our study, we observed that when pitavastatin and pantoprazole were used together, the level of IL-6, one of the pro-inflammatory markers, increased significantly at the end of the 3rd month. We found that although pitavastatin significantly reduced LDL cholesterol and triglyceride, it did not reduce pro-inflammatory cytokine levels, and when pantoprazole was added to the treatment, the inflammatory effect increased. We think that prospective, large-scale studies are needed to reach more definitive results.

Keywords: Dyslipidemia; Inflammatory biomarkers (IL-1 β , IL-6, TNF- α); Pitavastatin; Pantoprazole

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda, statinlerin kardiyovasküler risk faktörleri olan kişilerde, lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkisinden dolayı dolaşımdaki C-reaktif protein (CRP) ve proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur [1, 2]. Ancak, statinlerin bu etkisinin son zamanlarda sıkça kullanılmaya başlanan pitavastatinle proinflamatuvar biyobelirteçler üzerinden yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Proinflamatuvar sitokin olan interlekin 1-beta inhibitörü (canakinumab) ile yapılan klinik çalışma, aterosklerozda inflamasyonu hedef almanın doğrudan damar koruyucu etkileri kavramını bir kere daha doğruladı. Bu durum statinlerin lipid dışı, pleotropik ve özellikle antiinflamatuvar etkilerine olan ilgiyi arttırmıştır [1]. Statinlerin aterosklerotik damar hastalığı üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları çok karmaşıktır. Çalışmalarda statinlerin inflamatuvar hücrelerin yapışmasını ve aktivasyonları azalttığı, ayrıca trombositlerin aktivasyonu, köpük hücrelerinin üretimi veya matrisin yeniden şekillenmesi de azalttığı saptanmış. Statinler'in yine ICAM-1, VCAM-1, selektinler, ROS, MCP-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 düzeylerini azalttığı, MMP, eNOS, IL-10, TGF-beta veya süperoksit dismutaz inhibitörlerinin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [3].

Proton pompa inhibitörlerin, lizozomal membran H⁺/K⁺ATPaz'ın inhibisyonu yaptığı ve böylelikle lizozom içi asiditeyi azalttığı, intra-lizozomal PH artışının LDL oksidasyonunu önlediği ve aterosklerotik lezyonları azaltabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir [4]. Ayrıca yine bir deneysel çalışmada PPI grubu olan lansoprazol'un, kolesterol metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktör LXR (Liver X reseptör) agonisti olarak işlev görebildiği gösterilmiştir. LXR ise kolesterol metabolizmasında ve makrofaj farklılaşmasında rol oynayan ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleridir [5-7]. LXR ligandları ayrıca aktivasyondan sonra inflamasyonla ilişkili genlerin indüksiyonunu antagone

ederek makrofajlardaki inflamasyonu düzenlediği [8], bu da LXR'nin antiinflamatuvar faktörler olarak tanınmasına yol açtığı bazı deneysel çalışmalarda gösterilmiş [9, 10]. Yine bazı çalışmalarda, insan trakeal epitel hücre kültüründe bir PPI grubundan olan lansoprazol'un, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü- α dahil olmak üzere bir dizi pro-inflamatuvar sitokin seviyesini azalttığı gösterilmiştir [11]. Konu hakkında çelişkili çalışmalar mevcuttur, bazı deneysel çalışmalarda PPI'lerin antiinflamatuvar etkisinin olmadığına ait sonuçlar da elde edilmiştir [12]. Bir çalışmada, PPI'lerin endotel disfonksiyonuna yol açarak olumsuz kardiyovasküler, renal, nörolojik sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir [13], ayrıca yine bir çalışmada, bağırsakta *Faecalibacterium* gibi anti-inflamatuvar bakterileri azalttığı ve bunun da İBH hastalarında potansiyel olarak inflamasyonu artırarak kötü sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir [14]. Literatür taramasında PPI'lerin inflamatuvar yada antiinflamatuvar etkisi hakkında daha net aydınlatıcı prospektif klinik çalışma yada randomize kontrollü çalışmalar üzere yapılan meta analiz rastlamadık. Çoğu çalışma sonucunda ilgili prospektif veya klinik çalışmaların yapılmasını önermiş durumda.

Literatür taramasında pitavastatin kullanımı sonucunda proinflamatuvar sitokinlerden İL-1beta, İL-6, TNF alfa'nın azalıp azalmayacağına dair büyük çaplı klinik çalışma rastlamadık. Birlikte kullanımını sıklıkla gördüğümüz pitavastatin + pantoprazol kullanıldığında oluşan etkinin LDL-K, Trigliserit ve son zamanlarda aterosklerozda önemi vurgulanan başta İL-6 olmak üzere İL-1, TNF-alfa ve başka proinflamatuvar belirteçler üzerine nasıl etkiler yaptığı hakkında bilgiler kısıtlıdır. Çalışmamızda, son zamanlarda sıkça kullanılan pitavastatin ve pantoprazol kombine kullanıldığında kolesterol ve inflamasyon belirteçler üzerine etkisini prospektif yöntemle değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dislipidemi Tanımı

Dislipidemi dolaşımdaki lipid düzeylerinin anormal olmasıdır, yüksek total kolesterol, yüksek LDL-kolesterol veya yüksek trigliserit(TG) seviyesi veya düşük HDL seviyesi veya bunların kombinasyonu olarak tanımlanır [15]. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'tır [16]. Sürekli terapötik ilerlemelere rağmen, kardiyovasküler hastalık (KVVH), küresel morbidite, mortalite ve sakatlığa önemli bir katkı sağlamaya devam etmektedir. 2005 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, kardiyovasküler hastalıkların küresel ölümlerin %30'una neden olduğunu tahmin etmektedir. Buna karşılık kanser, kronik solunum yolu hastalığı ve diyabet birlikte dünya çapındaki ölümlerin %27'sini oluşturuyor. KVVH'dan ölümlerin yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir [17]. Dislipidemi ise ASKVH riskini arttıran en önemli önlenilebilir risk faktörlerinden birisidir [18]. Kolesterol veya trigliseritler gibi lipitler bağırsaklardan emilir ve enerji, steroid üretimi veya safra asidi oluşumu için lipoproteinler aracılığıyla vücutta taşınır, bu yollara başlıca katkıda bulunanlar kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoproteindir (HDL), bu faktörlerden herhangi birinin organik veya organik olmayan nedenlerle dengesizliği dislipidemiye yol açabilir [19].

2.2 Dislipideminin Sınıflandırılması

2.2.1 Primer Dislipidemi

Primer dislipidemi, hastalıklar ve ilaçlar gibi dislipidemiye neden olabilecek hiçbir ikincil faktörün neden olmadığı anormal kan lipidlerini ifade eder. Dislipidemi sıklığındaki artışın en önemli nedeni küresel boyuttaki olumsuz yaşam biçimi, azalan fizik aktivite ve yüksek kalorili karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığıdır. Ancak plazma lipid seviyelerinin belirlenmesinde bu çevresel faktörler kadar genetik faktörler de etkili olmaktadır. Dislipidemilerin bir kısmı poligenik veya monogenik mutasyonlar nedeniyle gelişir ve ailesel geçiş gösterirler. Adına primer veya ailesel dislipidemiler dediğimiz bu grup kalıtsal dislipidemiler çoğu zaman gözden kaçmaktadırlar. Dislipidemiye neden olan monogenik bozukluklar yaklaşık 20 gen ile ilişkilendirilmiştir. Tüm genom çalışmalarında hem yüksek hem de düşük lipid seviyelerine neden olan 150'den fazla çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır [20]. Tek gen mutasyonlarına bağlı oluşan dislipidemilerden ise en sık görüleni ve KVH ile güçlü ilişkisi olan ailesel hiperkolesterolemidir(AH). Ailesel dislipidemilerin patogeneğinde lipoprotein metabolizmasının farklı aşamalarına ait enzim veya reseptörlerin kalıtsal defektlerine bağlı gelişen lipoproteinlerin aşırı üretimi veya dolaşımdan temizlenememesi durumu mevcuttur. Ailesel dislipidemilerin alt tiplerinin görülme sıklıkları birbirinden farklıdır. Dislipidemilerin Frederickson (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırması ilk olarak 1960'larda tanımlanmış ve gözlemlenebilir fenotiplere ve lipoprotein fraksiyonasyon bulgularına dayalı olarak 5 dislipidemi kategorisi tanımlanmıştır [21].(Tablo 2.1)

Dislipidemi tanısında genetik testlerin tanıyı netleştirmek, hedeflenen farmakolojik ajanların daha iyi seçilmesini sağlamak, aile öyküsü olan presemptomatik hastalarda erken tanı konulması gibi potansiyel faydaları vardır [22]. Spesifik genetik hiperlipidemilerin tanısı için apolipoprotein E (apoE) ve AH ile ilişkili genlere LDLR'ler, apoB ve PCSK9 yönelik genotipleme düşünülmelidir. AH'de genetik tanı, aile taraması ile LDL-K değeri sınırda olan kişilerde tanıyı belirlemenin yanı sıra hastanın tedaviye uyumunu iyileştirmek için de önemlidir [23]. Ancak genetik testlerin hem erişilememesi hem de yüksek maliyeti , genotip-fenotip

uyumsuzluklarıyla ilgili zorluklar, etik konular, yanlış pozitif testten kaynaklanan gereksiz kaygı gibi dezavantajlar da rapor edilmiştir [24].

Tablo 2.1: Fredericson sınıflamasına göre primer dislipidemiler [25]

Sınıflandırma (Yüksek lipoproteinler)	Primer dislipidemiler (Sıklığı)	Genetik bozukluk (Kalıtımı)	Laboratuvar özellikleri	Klinik Tablo
Tip I (ŞM)	LPL eksikliği (1:1,000,000)	LPL gen defekti (OR)	TG >1000 mg/dL	Erüptif Ksantomlar , Lipemi retinalis ,Pankreatit
	Apo C2 eksikliği (1:1,000,000)	Apo CII gen defekti (OR)	Parsiyel tablolarda TG >500 mg/dL	
Tip IIa (LDL)	Poligenik Hiperkolesterolemi (1:20)	Multipl genetik defektler (Kalıtım, var olan genetik defekte göredir)	LDL-K>130 mg/dL	ASKVH riski
	Heterozigot AH (1:500)	LDLR disfonksiyonu veya yokluğu (OD)	LDL-K>190 mg/dL	Prematür ASKVH riski , Tendon Ksantomları
	Homozigot AH (1:1,000,000)		LDL-K>350 mg/dL, Genellikle 500- 1000 mg/dL	
Tip IIb (LDL, VLDL)	Familyal Kombine Hiperlipidemi (1:50- 1:200)	Çeşitli Apolipoproteinlere ve/veya LPL genine ait multipl genetik defektler	LDL-K >160 mg/dL TG >300 mg/dL	ASKVH riski
Tip III (IDL)	Familyal disbetalipoproteinemi (1:1000-1:5000)	Apo E gen defekti (OR, Nadiren OD)	Total-K >300 mg/dL, TG > 300 mg/dL, HDL-K < 40- 50 mg/dL	Prematür ASKVH riski , Palmar Ksantomlar, Dirsek ve dizlerde tuberoerüptif ksantomlar
Tip IV (VLDL)	Familyal Hipertrigliseridemi (1:50-1:100)	Genetik defekt bilinmiyor (OD)	TG > 150 mg/dl	Pankreatit
Tip V (VLDL, ŞM)	Çok nadir	Genetik defekt bilinmez, Muhtemelen bir LPL inhibitörüne bağlı (Kalıtım bilinmez)	TG >1000 mg/dl	Pankreatit

Apo: Apolipoprotein; ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LDLR: LDL

Reseptörü; LPL: Lipoprotein Lipaz; OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; ŞM: Şilomikron; TG: Trigliserid; Total-K: total kolesterol; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein

2.2.2 Sekonder Dislipidemi

Sekonder dislipidemi genellikle serum lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişikliklere, metabolik durumdaki değişikliklere, sağlıksız beslenmeye ve bazı ilaçlara sekonder veya altta yatan sistemik hastalıkların neden olduğu anormal kan lipidlerini ifade eder [26].(Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Sekonder dislipidemiye sebep olan hastalıklar ve ilaçlar [26]

	LDL Kolesterol	Trigliserid	HDL Kolesterol
HASTALIKLAR			
Nefrotik sendrom	Artar		
Kronik böbrek hastalığı		Artar	Azalı
Kolestatik hastalıklar	Artar		
Obezite		Artar	Azalı
Gebelik		Artar	Azalı
Tip2 DM		Artar	Azalı
Aşırı alkol tüketimi		Artar	Azalı
Hipotiroidizm	Artar	Artar	Azalı
İLAÇLAR			
Anabolik steroidler	Artar		
Östrojen	Azalı	Artar	Artar
Progestinler			
Kortikosteroidler			
Oral kontraseptifler	Değişken	Değişken	Azalı
Selektif östrojen reseptör modulatorleri	Azalı	Artar	
Loop diüretikleri	Artar	Artar	
Tiazid diüretikler		Artar	Azalı
Beta-blokerler		Artar	Azalı

1.jenerasyon antipsikotikler		Artar	Azalı
Antikonvülsanlar	Değişken		Değişken
Siklosporin	Artar	Artar	Artar
Retinoidler	Artar	Artar	
HIV tedavisi (proteaz inhibitörleri)	Artar	Artar	Azalı

DM: Diabetes Mellitus; HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

2.3 Dislipidemi Epidemiyolojisi

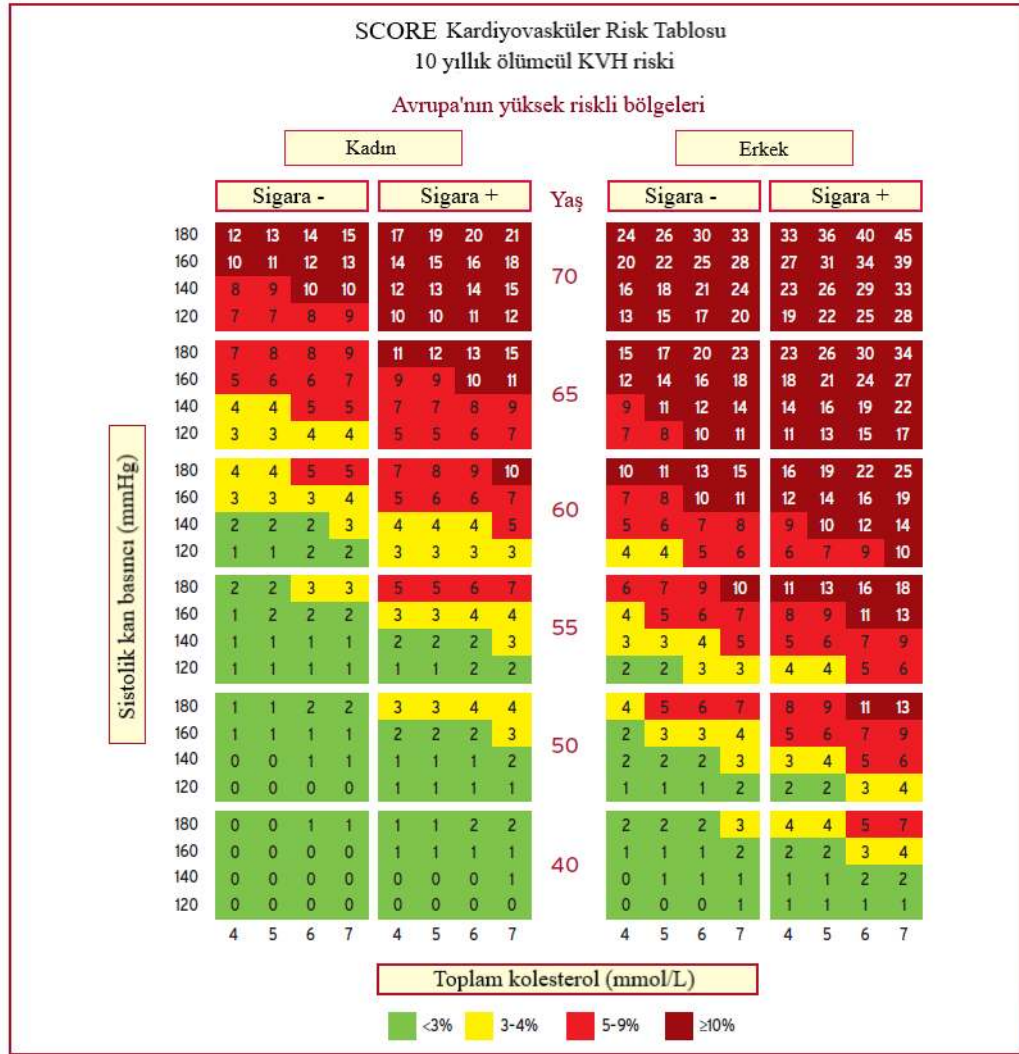
Yüksek plazma LDL-kolesterol seviyeleri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde iskemik kalp hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalık için önemli bir nedensel faktördür. Yüksek plazma LDL-kolesterol seviyeleri, 1990 yılında ölüm için 15. önde gelen risk faktörüdür. 2007'de 11'inci, 2019'da ise 8'inci sıraya yükseldi. Dislipidemilerin küresel yükü son 30 yılda arttı. Yüksek gelirli ülkelerde statin kullanımındaki önemli artış, bu bölgelerdeki ortalama plazma kolesterol düzeylerini ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümleri önemli ölçüde azalttı. Buna karşılık, düşük gelirli ülkelerde lipid düşürücü ilaçlara nüfusun çoğunluğu hâlâ erişmiyor. Hızlı ekonomik büyüme, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve sağlıklı yaşam tarzlarının benimsenmesi, düşük gelirli ülkelerde plazma lipid seviyelerindeki artışlara ve dislipidemi prevalansına büyük ölçüde katkıda bulunmuştur [15]. Türkiye’de dislipidemi önemli bir sağlık problemidir. 2018 yapılan geniş kapsamlı çalışmaya göre erişkin nüfusta yaklaşık her 10 kişiden üçünde hiperkolesterolemi, her 2 kişiden birinde HDL düşüklüğü ve her 3 kişiden birinde trigliserit yüksekliği saptanmıştır [27].

2.4 Dislipidemide Kardiyovasküler Hastalık Açısından Risk Değerlendirme

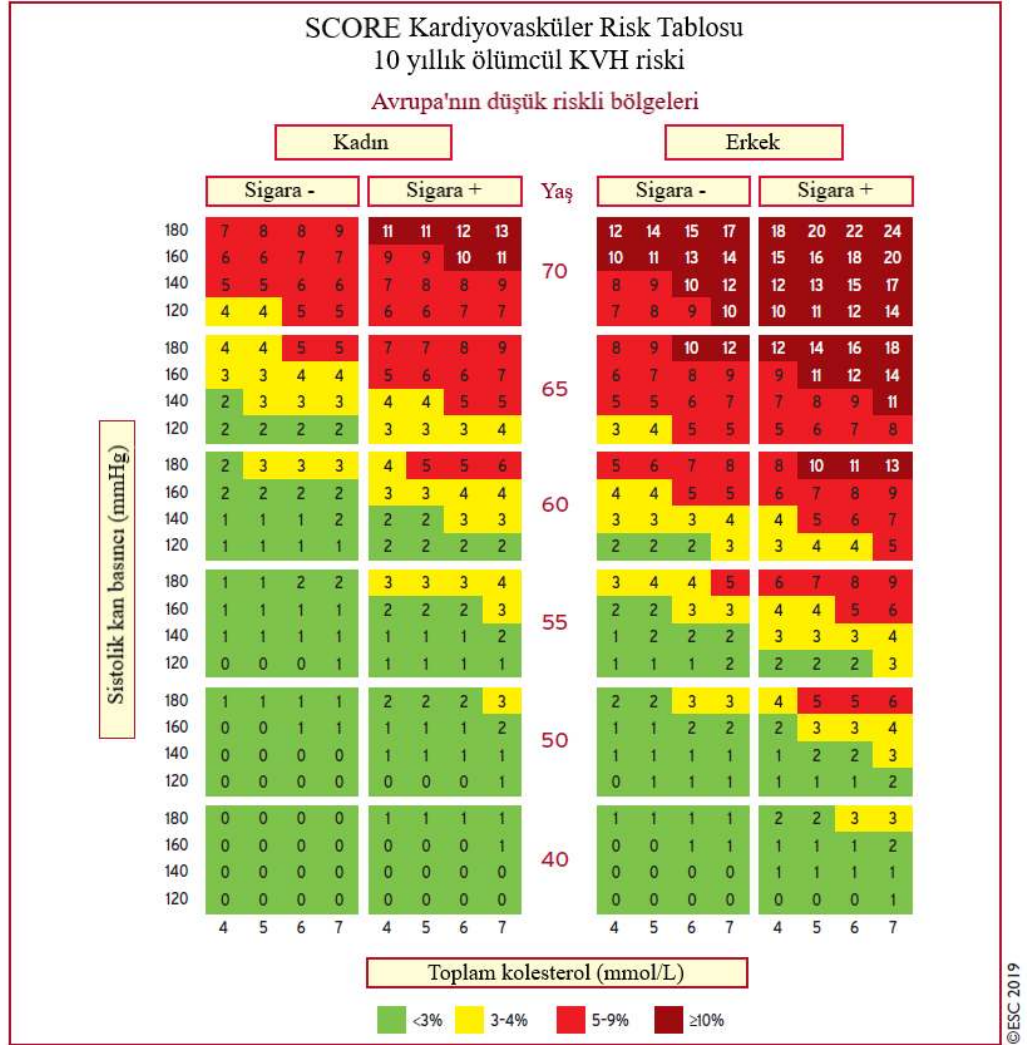
Aterosklerotik hastalıklar ise birden fazla risk faktörünün birbiriyle etkileşerek ortaya çıkardığı patolojilerdir ve bu nedenle de bu hastalıklarla mücadelede tek bir risk faktörü değil, tüm risk faktörleri bir arada ele alınmalıdır. Güncel kılavuzlar

dislipidemi tedavisine karar vermeden önce tüm risk faktörlerinin neden olduğu toplam riskin hesaplanmasını önermektedirler. Framingham ve SCORE (Systemetic Coronary Risk Estimation) gibi tahmin sistemleri geliştirilmiştir ve bu sistemler 10 yıllık kalp damar hastalığı riskini öngörmeye oldukça başarılıdır [28]. Yapılan sayısız çalışmada KAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen 300'den fazla risk faktöründen bahsedilmektedir [29].

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlerin KAH gelişimindeki katkı paylarının bilinmesi orta vadedeki (10 yıl) KAH gelişim riskinin tahmin edilmesini mümkün hale getirmiştir. Bu konuyu ilk gündeme getiren Framingham grubu olmuştur. Bu grup onlarca yıl takip ettikleri topluluğun verilerinden yola çıkarak sağlıklı bireylerin 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini (fatal-nonfatal miyokard infarktüsü, stabil-anstabil angina pectoris) öngörebilen bir risk cetveli oluşturmuştur. Fakat Framingham risk cetvelinin eleştirilen noktalarından biri sadece koroner kalp hastalığı riskini öngörmesiydi [28]. SCORE ise Avrupa'da geliştirilmiş olan risk hesaplama cetvelidir. SCORE'nın farklı diğer bir noktası ülkeleri düşük ve yüksek riskli ülkeler olarak ayırması ve bu duruma göre farklı tablolar önermesidir [30]. Ülkemizde SCORE kullanılmakta ve ülkemiz yüksek riskli ülkeler arasında yer almakta. **(Şekil 2.1) (Şekil 2.2)** SCORE hesaplama puanına göre düşük risk, orta dereceli risk, yüksek risk ve çok yüksek risk olarak sınıflandırılmaktadır. **(Tablo 2.3)** Bu sonuçlara göre hastaya yaklaşım stratejileride aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. **(Tablo 2.4)** Belirlenmiş ASKVH, tip 1 veya tip 2 DM (sırasıyla T1DM ve T2DM), çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörleri veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler genellikle çok yüksek veya yüksek KV risk altındadır. Bu tür kişiler için herhangi bir risk tahmin modeline gerek yoktur.



Şekil 2.1: Yüksek riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması
SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini [31]



Şekil 2.2: Düşük riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması
SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini[31]

Tablo 2.3: Kardiyovasküler risk kategorileri[31]

Çok Yüksek risk	Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil anjina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TIA ve PAH)
	Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü)
	Hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM
	Ağır KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m ²)
	SCORE risk puanı ≥%10
	ASKVH'lı AH veya diğer majör risk faktörü ile beraber

Yüksek risk	Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı $\geq$ 180/110 mmHg
	Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH
	10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM
	SCORE risk puanı %5-9
Orta Risk	<10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM <50 yaş)
	SCORE risk puanı % 1-4
Düşük risk	SCORE risk puanı <%1

AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, BT; Bilgisayarlı Tomografi, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K; LDL Kolesterol, PAH; Periferik Arter Hastalığı, TİA; Transient İskemik Atak, Total-K; Total Kolesterol, US: Ultrasonografi

Tablo 2.4: Total kardiyovasküler risk ve tedavi öncesi LDL-K düzeylerine göre yaklaşım stratejileri[31]

10 yıllık ölümcül ASKHV riski		Serum LDL-K Düzeyi (mg/dl)				
		<55	56-69	70-99	100-115	116-189
PRİMER KORUMA	<% 1, düşük riskli	Yaşam tarzı önerileri			Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla
	% 1-4, orta derece riskli	Yaşam tarzı önerileri		Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla	
	% 5-9, yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri		Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla	
	≥% 10, çok yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri	Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla		

			ilaç düşünülebilir	
SEKONDER KORUMA	Çok yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla	

ASKHV:aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

2.5 Dislipidemide Tedavi Seçenekleri ve Hedefleri

2.5.1 İlaç Dışı Tedavi

Diyetimizdeki kolesterol ile KAH mortalitesi arasında, TK düzeylerinden kısmen bağımsız, pozitif bir ilişki vardır. KVH'nin önlenmesine katkıda bulunmak üzere beslenme alışkanlıklarının nasıl modifiye edilmesi gerektiğine ilişkin mevcut kanıtlar, daha kapsamlı şekilde değerlendirilmiş olan diyetel paternlerin özellikle kan basıncı kontrolü bakımından Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyetel Yaklaşımlar (DASH) diyeti ve Akdeniz diyeti olduğunu göstermekte. Her iki diyetin de KVH risk faktörlerini azaltmada etkili olduğunun kanıtlandığını ve muhtemelen KVH'nin önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Söz konusu beslenme şekilleri yüksek miktarda meyve, sebze ve tam taneli tahıl tüketimi, baklagiller, kabuklu yemişler, balık, kümes hayvanları ve düşük yağlı süt ürünlerinin sık kullanımı ve şekerleme, şekerle tatlandırılmış içecek ve kırmızı et tüketiminin sınırlı olmasıyla karakterizedir [32]. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrolu düşürmek ve genel lipoprotein profilini iyileştirmeye yönelik diyet önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 2.5)

Sigara içiciliği plazma LDL-K, TG ve VLDL düzeyini arttırırken, HDL-K düzeyini düşürür. En belirgin etkisi HDL-K düşüşü üzerinedir ve sigaranın bırakılmasıyla hem HDL-K düzeyi hem de partikül büyüklüğü artar ve sigaranın bırakılmasıyla KVH riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sigara dislipidemiye yol açmadandan damar duvarında geri dönüşümlü kolesterol akımını inhibe ederek ateroskleroza neden olur. Statin tedavisi ile kardiyovasküler hastalık nedenli morbitite ve mortalite azalışı sigara içenlerde, hiç içmeyen ve eski içicilere göre daha belirgindir ama yine de en kötü prognoz sigara içen gruba aittir [33, 34].

Alkolün diyabet, hipertansiyon gelişimi ve lipid profili üzerine etkileri bilinmektedir. Kronik alkol kullanımı koroner, periferik ve santral sinir sistemi arterlerinde ateroskleroza neden olur. Alkol >10 gr/gün alındığında renin-anjiyotensin sistemini aktive eder, adrenerjik aktiviteyi uyarır, nitrik oksit salınımını inhibe eder ve damarlar üzerinde direkt vazopressor etki gösterir, böylece hipertansiyona yol açar. Diyabet gelişimi açısından 30 gr/g'den fazla kullanımı riski arttırır, 20 gr/g'den yüksek dozlarda monosit adezyonunu, NADPH aktivasyonu, lipid peroksidasyonunu arttırır,

sitokin seviyelerini değiştirerek proinflamatuvar etki gösterir, endotelial disfonksiyon gelişimine neden olur [35, 36].

Vücut ağırlığında her 10 kg kayıp ile LDL-K düzeyinde 8 mg/dL’lik bir azalma olabilmektedir [37, 38]. Tek başına düzenli fizik aktivitenin kilo kaybına kıyasla LDL-K düzeyini azaltılmasına katkısının bir miktar daha az olduğu görülmektedir [39, 40]. Kilo kaybı, insülin duyarlılığını arttırmakta ve TG düzeyinde düşüşe sebep olmaktadır. Düzenli fizik aktivitenin TG düzeyi düşürücü etkisinin, kilo kaybının TG düzeyi düşürücü etkisinden çok daha fazla olduğu görülmektedir [39]. Kilo kaybının TG ve LDL-K düzeylerini azaltıcı etkisinin yanı sıra HDL-K arttırıcı etkisi de bulunmaktadır [41]. Haftada 25-30 km tempolu yürüyüş (veya eşdeğer aktivite) gibi toplam 1500-2200 kcal/hafta düzeyinde enerji harcamaya karşılık gelen aerobik fiziksel aktivite HDL-K düzeyinin 3.1-6 mg/dL (0.08-0.15 mmol/L) yükselmesini sağlayabilir [41].

Tablo 2.5: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrolu düşürmek ve genel lipoprotein profilini iyileştirmeye yönelik diyet önerileri [31]

	Tercih edilecek	İlımlı ölçüde kullanacak	Ara sıra kısıtlı miktarda kullanılması tercih edilecek
Tahıllar	Tam tahıllar	Rafine undan imal edilmiş ekmek, pirinç, pilav, mısır gevreği	Çörekler, kekler, börekler, hamur işleri
Sebzeler	Çiğ ve pişmiş sebzeler	Patates	Tereyağı veya kremayla hazırlanmış sebze yemekleri
Baklagiller	Mercimek, fasulye, bakla, bezelye, nohut, soya fasulyesi		
Meyveler	Taze veya dondurulmuş meyveler	Kurutulmuş meyveler, pelteler, reçeller, konserve meyveler, şerbetler, buzlu dondurmalar, meyve suyu	
Şekerlemeler ve tatlandırıcılar	Kalori içermeyen tatlandırıcılar	Sükroz, bal, çikolata, şekerlemeler	Pasta, dondurma, früktoz, gazlı içecekler
Et ve balık	Yağsız ve yağlı balıklar, derisi soyulmuş kümes hayvanları	Yağsız sığır, koyun, kuzu veya dana etleri, deniz ürünleri, kabuklu deniz hayvanları	Sucuk, salam, kaburga, sosis ve sakatat
Süt ürünleri ve yumurta	Yağsız süt ve yoğurt	Az yağlı süt, az yağlı peynir ve diğer süt ürünleri, yumurta	Normal peynir, krema, tam yağlı süt ve yoğurt

Yemek pişirme yağları ve salata sosları	Sirke, hardal, yağsız salata sosları	Zeytinyağı, tropikal olmayan bitki yağları, yumuşak margarinler, salata sosları, mayonez, ketçap	Trans yağlar ve katı margarinler(kaçınılmalı) hurma ve Hindistan cevizi yağları, tereyağı,
Kabuklu yemişler/tohumlar		Hepsi tuzlanmış olarak	Hindistan cevizi
Pişirme yöntemleri	Izgara, haşlama, buğulama	Az yağda kızartma, kavurma	Kızartma

2.5.2 İlaç Tedavisi

Statinler, kolesterol biyosentezindeki hız kısıtlayıcı adım olan HMG-CoA redüktaz enzimini yarışmalı bir şekilde inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Hücre içi kolesteroldeki azalma, hepatositlerin yüzeyinde LDL reseptörü (LDLR) ekspresyonunu artırır, bu da LDL-K'nın kandan daha fazla alınmasına ve plazma LDL-K ve TG den zengin partiküller dahil olmak üzere tüm Apo B içeren lipoprotein düzeylerinde azalmaya neden olur. KVH'nın önlenmesi bakımından potansiyel öneme sahip bu tip etkiler arasında statin tedavisinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri yer almaktadır [3]. Çalışmalar, statinlerin etkisinin, "statin pleiotropisi" olarak da adlandırılan basit LDL düşürmenin ötesinde olduğunu göstermiştir [42]. Çeşitli statinlerin lipid düşürücü etkisi (**Tablo 2.6**) de özetlenmiştir.

Tablo 2.6: Statinlerin kolesterol düşürücü gücü [43]

≥ %50 oranında düşürenler	%30-50 arasında düşürenler	≤ %30 Oranında düşürenler
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve intestinal lümene salınır, ancak safra asidinin büyük bölümü terminal ileumdan aktif emilimle karaciğere geri

döner. İki eski safra asidi sekestranı olan kolestiramin ve kolestipol safra asidi bağlayan değişim reçineleridir, sentetik bir ilaç olan kolesevelam da mevcuttur. Safra asidi sekestranları sistemik olarak emilime uğramamakta veya sindirim enzimleri tarafından değiştirilmemektedir, safra asitlerini bağlayarak safra asitlerinin kana geçmesini önlemekte ve böylece safra asitlerinin büyük bölümünü enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırmaktadır. Safranın azaldığı karaciğer hepatik kolesterol depolarından daha fazla sentez yapmaktadır. Karaciğere geri dönen safra asitlerindeki azalma, başta CYP7A1 olmak üzere kolesterolden safra asidi sentezlenmesinde rol alan başlıca enzimlerin up-regülasyonuna yol açmaktadır. Kolesterolün safra asitlerine katabolizmasındaki artış, hepatik LDLR aktivitesinde telafi amaçlı bir artışa yol açarak, LDL-K'yi dolaşımdan uzaklaştırmakta ve böylece LDL-K düzeylerini azaltmaktadır. Bu ilaçlar hiperglisemik hastalarda glukoz düzeylerinin de azalmasını sağlamaktadır [44].

Ezetimib yağda çözünen besin maddelerinin emilimini etkilemeksizin diyetssel ve biliyer kolesterolün intestinal emilimini inhibe eden ilk kolestrol emilim inhibitörleridir. Kolesterol emilimini bağırsağın fırça kenarı düzeyinde inhibe eden Niemann-Pick C1 benzeri protein 1 (NPC1L1) ile etkileşim üzerinden, ezetimib karaciğere gelen kolesterol miktarını azaltmaktadır. Karaciğer gelen kolesterol miktarının azalmasına yanıt olarak LDLR ekspresyonunda up-regülasyon sağlamakta ve bu durum kandaki LDL-K klirensini arttırmaktadır [45].

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 karaciğerde yer alan ve LDLR'yi kontrol eden bir proteindir. Plazmada bu proteinin yüksek konsantrasyonu veya fonksiyonu, LDLR'nin lizozomal katabolizmasını artırır ve plazma LDL konsantrasyonlarında artışa neden olur. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9'un düşük konsantrasyonu veya fonksiyonu ise LDL-K seviyelerinde azalma ile ilişkilidir [46].Günümüzde sık kullanılan iki PCSK9 inhibitörü monoklonal antikorlar alirocumab ve evolocumab'tır [47]. Klinik çalışmalarda, PCSK9 inhibitörlerinin, tek başına veya statinler ile ve/veya diğer lipid düşürücü tedaviler ile birlikte, LDL-K'da ortalama %60 azalmaya neden oldukları gösterilmiştir. Statin tedavisinden farklı olarak Lp(a) düzeyini de azaltırlar. Bu ilaçlar maksimum doz statin tedavisiyle hedef

LDL-K düzeylerine getirilemeyen ASKVH olan hastalarda bazal statin tedavisine eklenerek kullanırlar. Ayrıca statin intoleransı olan olgularda tek başlarına kullanılabilirler [48].

Nikotinik asit geniş bir lipid düşürücü etkiye sahip olup, 2 g/gün dozuyla HDL-K'yi doza bağlı olarak %25'e kadar yükseltebilmekte, LDL-K'yi %15-18, TG'leri de %20-40 oranında azaltabilmektedir. Nikotinik asit özgün bir özelliği, bu dozda Lp(a) düzeylerini %30 oranında düşürebilmesidir. Birinde uzatılmış salımlı niasin ve diğerinde niasin artı laropiprant olmak üzere nikotinik asit kullanılan iki büyük çalışmada yararlı etki gösterilmemiş ancak ciddi yan etkilerin sıklığında artış olduğu görülmüştür [49, 50].

Yeni hedefler üzerinde etkili olan lipid düşürücü ilaçlar sürekli olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında mikrozomal TG transfer proteini inhibitörü lomitapid ve ApoB100 sentez inhibitörü mipomersen, HoFH'nin tedavisi için 2012 ve 2013 gibi erken bir tarihte FDA tarafından onaylanmıştır [51-53]. Son zamanlarda ortaya çıkan yeni lipid düşürücü ilaçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (**Tablo 2.7**)

Tablo 2.7: Yeni lipid düşürücü ilaçlar [53]

İlaç adı	Hedef	Lipid düşürücü mekanizması	Etki
İncisiran	PCSK9	PCSK9'u hedef alan siRNA	↓ LDL-K
Bempedoik asit	ACLY	ACLY'yi hedefleyen küçük molekül	↓ LDL-K
Pemafibrat	PPARα	Seçici PPARα modülatörü	↓ TG
İkosapent etil	PPAR	PPAR'ın etkinleştirilmesi	↓ TG
Volanesorsen	ApoC3	ASO, ApoC3'ü hedefliyor	↓ TG
Evinakumab	ANGPTL3	ANGPTL3 monoklonal antikor	↓ TG , LDL-K
Vupanorsen	ANGPTL3	ASO, ANGPTL3'ü hedefliyor	↓ TG , LDL-K

IONIS-APO(a) _{Rx}	Apo(a)	ASO Lp(a)'yı hedefliyor	↓ Lp(a)
IONIS-APO(a)L _{Rx}	Apo(a)	ASO Lp(a)'yı hedefliyor	↓ Lp(a)
Olpasiran	Apo(a)	Lp(a)'yı hedefleyen siRNA	↓ Lp(a)
SLN360	Apo(a)	Lp(a)'yı hedefleyen siRNA	↓ Lp(a)
SLN360	ApoA1	ApoA1	↑ HDL-C

PCSK9:proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9; siRNA: Küçük enterferanslı RNA; LDL-C,:düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; ACLY:ATP sitrat liyaz; PPAR: peroksizom proliferatörünün aktifleştirdiği reseptör; TG: trigliserit; ApoC3: apolipoprotein C3; ASO: antisens oligonükleotid; ANGPTL3: anjiyopoietin benzeri 3; HDL-C: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Apo(a): apolipoprotein(a); Lp(a):lipoprotein(a); ApoA1: apolipoprotein A1

2.5.3 Tedavi Hedefleri

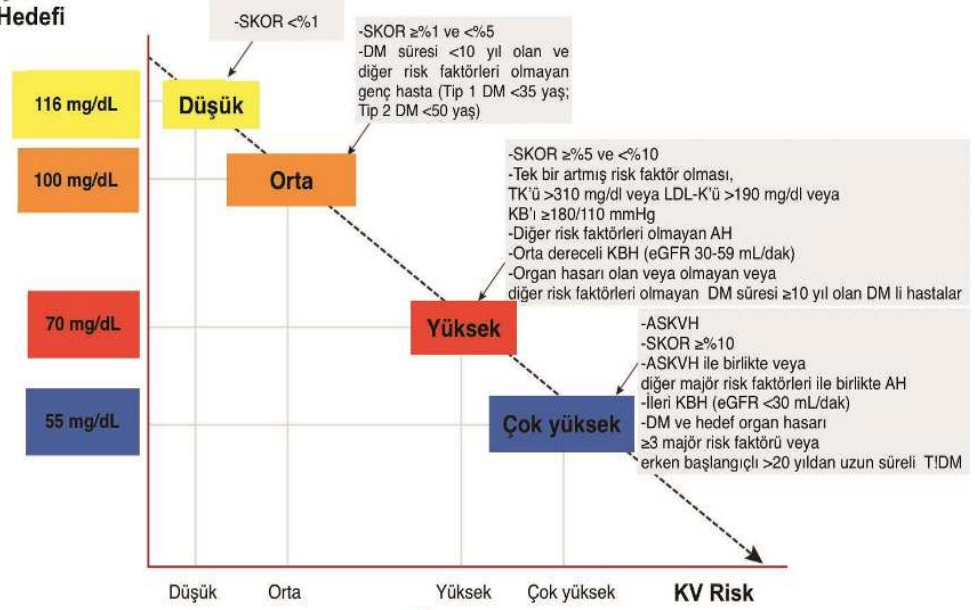
SCORE ile hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm risk sınıfına göre tedavi hedefleri **Tablo 2.8** ve **Şekil 2.3**'de gösterildiği gibidir [31]. Kardiyovasküler risk sınıflamasına göre tedavi hedefi belirlenir. Ancak dislipidemi tedavisindeki hedefleri sadece lipoprotein düzeyleri ile sınırlı görmemek gerektiği unutulmamalıdır. Dislipidemi olgusu öncelikle sağlıklı bir yaşam sürmelidir. Hedefler sorgulanırken yukarıda belirtilen lipid hedeflerine bakmadan önce, sağlıklı beslenip beslenmediği, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı, sigara içip içmediği sorgulanmalı, fizik muayenesinde normal kan basıncı, BKİ ve bel çevresi değerlerine sahip olup olmadıkları tespit edilmelidir. Eğer dislipidemi olgusu aynı zamanda diyabetli ise HbA1c düzeylerinin hedef değerinde olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekir [54].

Tablo 2.8: ESC 2019 klavuzu lipid düşürmede hedef değerler [31]

Lipid Hedefleri (mg/dL)	Çok Yüksek Risk (SCORE ≥10)	Yüksek Risk (SCORE 5-9)	Orta Risk (SCORE 1-4)
LDL Kolesterol	<55	<70	<100
Apolipoprotein B	<65	<80	<100

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini

LDL-K için Tedavi Hedefi



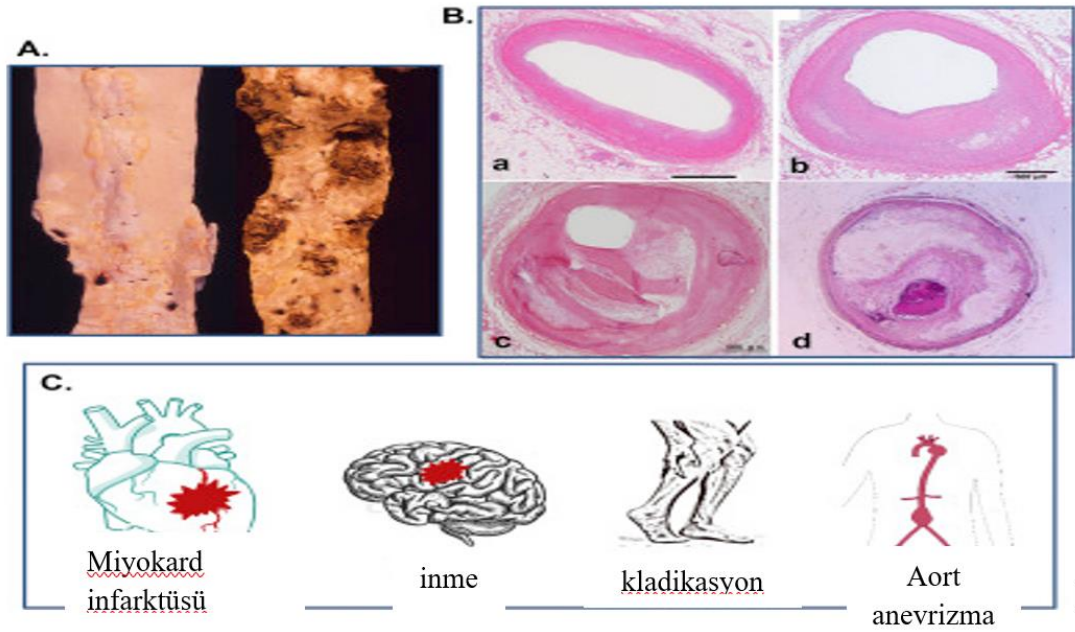
Şekil 2.3: Total kardiyovasküler hastalık risk kategorisine göre LDL-K tedavi hedefleri [31] SKOR: Sistematik Koroner Risk Tahmini; DM: diyabetes mellitus; KB: kan basıncı; ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KBH: kronik böbrek hastalığı LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

2.6 Ateroskleroz ve Patofizyolojisi

ESC güncel klavuzu, aterogenezdeki anahtar başlatıcı olayın, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) ve diğer kolesterolden zengin apolipoprotein (Apo) B içeren lipoproteinlerin arter duvarında tutulması olduğunu doğruladı [18]. Ateroskleroz, monositler (makrofajlar), T-lenfositler, düz kas hücrelerinin çoğalması ve göçü, hücre dışı matris üretimi ve neovaskülarizasyon ile oluşan damar duvarındaki kronik inflamatuvar bir bozukluktur. Endotelin rolü bu süreçte önemlidir. Normal endotel fonksiyonu, geleneksel risk faktörü anormallikleri ile değiştirilebilir. Değişen endotelyal fonksiyonla, müteakip inflamasyon, değişen tromboz, değişen damar tonu ve biyokimyasal etkileşimlerle birlikte plak oluşumuna neden olan bir dizi olay meydana gelir. Plak büyümesi, vasküler makaslama gerilmelerine, plak çatlamasına veya yırtılmasına, trombosit adezyonuna ve damar trombozuna yol açar [55]. Makrofajlar damar duvarında aktive olur ve LDL-K'yi alarak köpük hücre oluşumuna yol açar. Bu makrofajlar ayrıca plak başlığını

zayıflatabilen metalloproteinazlar da salgılar. Ayrıca mitogenezi indükleyen ve plak neovaskülarizasyonunu destekleyen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salgırlar. Makrofajlar ayrıca düz kas hücrelerini ve lenfosit proliferasyonunu artan inflamasyon ile uyaran sitokinler ile de ilişkilidir. Plak ve değişmiş endotel fonksiyonu varlığında, nitroz oksit üretiminde azalma, endotel kaynaklı gevşeme faktöründe azalma ve trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu teşvik eden tromboksan üretimine yol açan artmış trombosit aktivasyonu vardır. Plateletler aynı zamanda güçlü bir mitojen olan PDGF'yi de salgılar. Bu süreç, lipoprotein(a) yükselmesi ve devam eden inflamatuvar süreç tarafından uyarılan C-reaktif proteinin varlığında daha da karmaşık hale gelir [56]. Aterosklerozun makroskopik patolojik özellikleri arasında arteriyel yüzey lipid birikimi, yağlı çizgiler ve fibröz plaklar veya aort yüzeyinde kolaylıkla görülebilen aterom içerir [57]. Mikroskopik olarak, yağlı çizgiler, makrofaj kökenli köpük hücrelerinin birikmesiyle birlikte, çocukluktan başlayarak erken evre lezyonlar olarak bilinen intimada düz kas hücresi proliferasyonu ve ardından fibröz bir başlık ile kaplanmış lipid çekirdeklerin veya nekrotik çekirdeklerin oluşmasıyla karakterize edilir [58]. Bu fibröz plakların, stenoz, kalsifikasyon, kanama ve hatta yırtılma veya erozyonu dahil olmak üzere doğrudan iskemiye neden olabilen karmaşık lezyonlara dönüştüğü düşünülmektedir, kalp ve beyin gibi organlarda kan akışını engelleyerek tromboz oluşumunu tetikleyebilir [59].

.(Şekil 2.4)

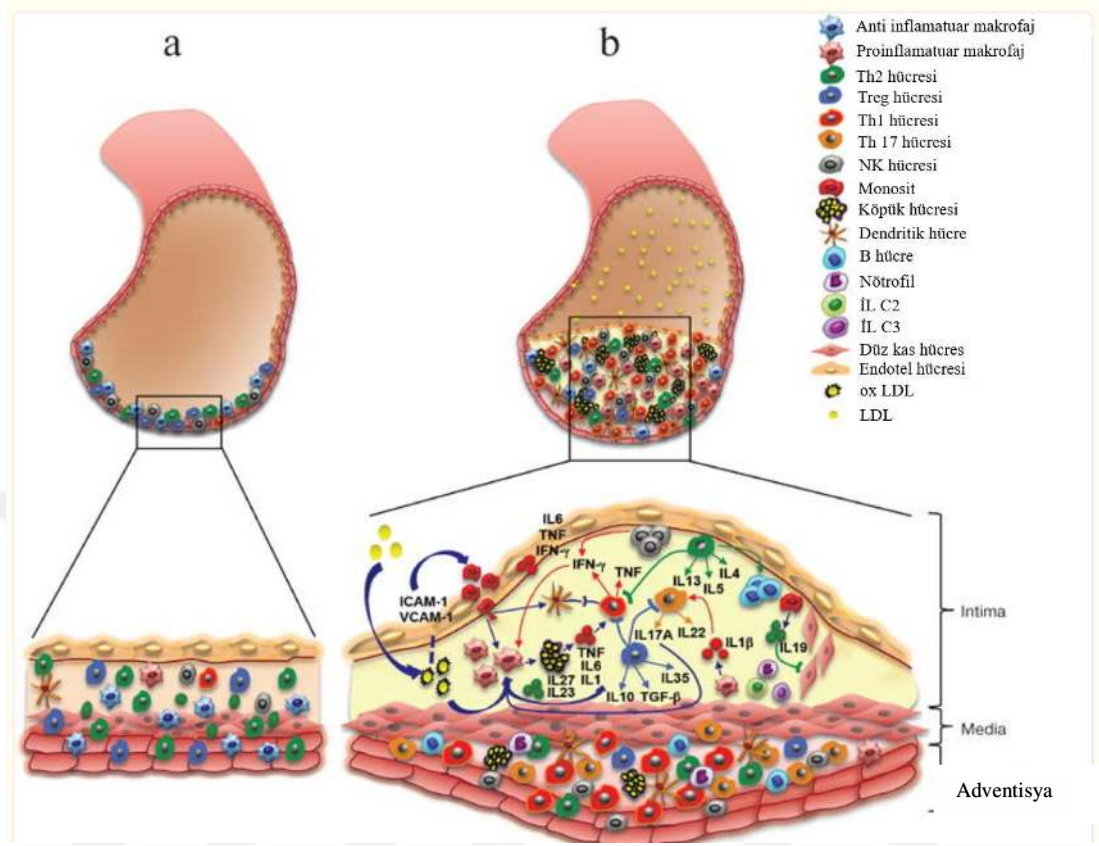


Şekil 2.4: Aterosklerozdaki makroskopik ve mikroskopik değişiklikler [59]

(A) İnsan aort aterosklerozunun büyük lezyonları. yağlı çizgi (solda), ve ülserasyon, kalsifikasyon, trombozla birlikte komplike aterosklerotik lezyonlar (sağda). (B) İnsan koroner aterosklerozunun çeşitli özellikleri. Diffüz intimal kalınlaşma (a), diffüz intimal kalınlaşmada yağlı çizgilenme (b), kalsifikasyonlu ciddi stenoz (c) ve tromboz oluşumuyla birlikte ciddi stenoz (d). (C) Aterosklerozun komplikasyonları

2.7 Ateroskleroz ve İnflamasyon

Hem sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar araçlar hem de inflamatuvar hücreler, damar duvarlarındaki aterogenezde kritik roller oynarlar [60]. Aterosklerotik plakların oluşumu, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) subendotelyal tabakada birikmesiyle başlar [61]. Ox-LDL birikiminin neden olduğu endotel disfonksiyonu, endotel hücreleri tarafından inflamatuvar fenotipin gelişmesine yol açar, bu, hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM-1) gibi moleküllerin ekspresyonu ile karakterize edilir [62]. Damar duvarının intima tabakasına toplanan makrofajların yanı sıra hasarlı endotel hücreleri, interlökin (IL)-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi çeşitli inflamatuvar araçlar üretir ve bu da inflamatuvar hücrelerin aterosklerotik bölgeye daha fazla toplanmasına yol açar [63]. Makrofajlar, ox-LDL'yi yutarak köpük hücrelere dönüşür ve Tümör nekroz faktörü (TNF- α), IL-6, IL-18 ve IL-1 gibi çok çeşitli inflamatuvar sitokinler üretir [64]. Bu sitokinler, adezyon moleküllerinin, sitokinlerin ve vasküler düz kasın mitogenezinin yukarı regülasyonunda rol oynar [65]. İnflamatuvar sitokinler aynı zamanda makrofajlardan matriks metaloproteinazların (MMP'ler) üretimini destekleyerek plak instabilitesine yol açabilir [66, 67]. Stabil olmayan aterosklerotik plaklar, sonuçta arterlerin tıkanmasına ve akut koroner sendrom (AKS) gibi çeşitli KVVH'lara yol açan intravasküler tromboz ile ilişkilendirilmiştir [68]. Son çalışmalar, çeşitli bağışıklık bozukluklarının patogenezinde tip 17 T hücrelerinin (Th17 hücreleri) ve düzenleyici T (Treg) hücrelerinin önemini göstermiştir [69]. **Şekil 2.5**'te gösterildiği gibi arteriyel hücre duvarı üç katmandan oluşur: intima (iç), media (orta) ve adventisya (dış). Sağlıklı arter duvarı, çoğunlukla adventisyada olmak üzere az sayıda bağışıklık hücresinin varlığıyla karakterize edilir. Aterosklerozun ilerlemesine, intima (aterosklerotik plak) ve komşu adventisyada çeşitli bağışıklık hücrelerinin birikmesi eşlik eder. Bu bağışıklık hücreleri, damar duvarında lokal inflamasyonu teşvik eden sitokinler üretir, bu da aterosklerotik plağın büyümesine ve sonunda yırtılmasına neden olur [69].



Şekil 2.5: Aterosklerotik plaktaki enflamasyon hücreleri ve sitokinler [69]

OxLDL:okside düşük yoğunluklu lipoprotein

2.8 Proinflamatuvar Sitokinler ve Ateroskleroz Üzerine Etkileri

Sitokinler inflamasyonda anahtar rol oynar. Sitokinler, çeşitli sınıflara ayrılabilen 100'den fazla salgılanan faktörü içeren çok çeşitli bir molekül grubudur, interlökinler (IL'ler), tümör nekroz faktörleri (TNF'ler), interferonlar (IFN'ler), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF'ler), koloni uyarıcı faktörler (CSF'ler) ve çeşitli kemokinler içerir. Sitokinler, inflamasyon ve diğer uyarılara yanıt olarak T hücreleri, monositler, makrofajlar ve trombositlerin yanı sıra endotel hücreleri (EC'ler), düz kas hücreleri (SMC'ler) ve adipositler tarafından da üretilir. Proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi, hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir ve ateroskleroza teşvik eder [70]. EC'lerin sitokin kaynaklı aktivasyonu, immün hücrelerin (monositler, nötrofiller, lenfositler) ateroskleroz bölgesine göçünü teşvik eden adezyon molekülleri ve

kemokinlerin up-regülasyonu ile birlikte endotel disfonksiyonuna neden olabilir [71]. Sitokinler ayrıca SMC'lerin büyümelerini, çoğalmalarını ve göçlerini teşvik eder. Aterosklerozun sonraki aşamalarında, pro-inflamatuar sitokinler aterosklerotik plakların dengesizleşmesini, çeşitli hücrelerin apoptozunu ve matris bozulmasını teşvik eder, böylece plak yırtılmasını ve trombüs oluşumunu hızlandırır [72, 73]. Uzun yıllar boyunca T helper hücreleri tarafından üretilen sitokinler iki gruba ayrıldı: Tip I T yardımcı hücreler (Th1) tarafından üretilen sitokinler ve tip II T yardımcı hücreler (Th2) tarafından üretilen sitokinler. Sitokinlerin ateroskleroz üzerindeki etkileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (**Tablo 2.9**). Sitokinler için yapılan bazı çalışmalarda, IL-6'nın nöro-immün-metabolik patolojik yollarda merkezi bir oyuncu olarak rol oynadığını aynı zamanda insülin direnci ve lipid metabolizması bozukluklarında da derinden rol oynadığı gösterilmiştir [74]. (**Şekil 2.6**)

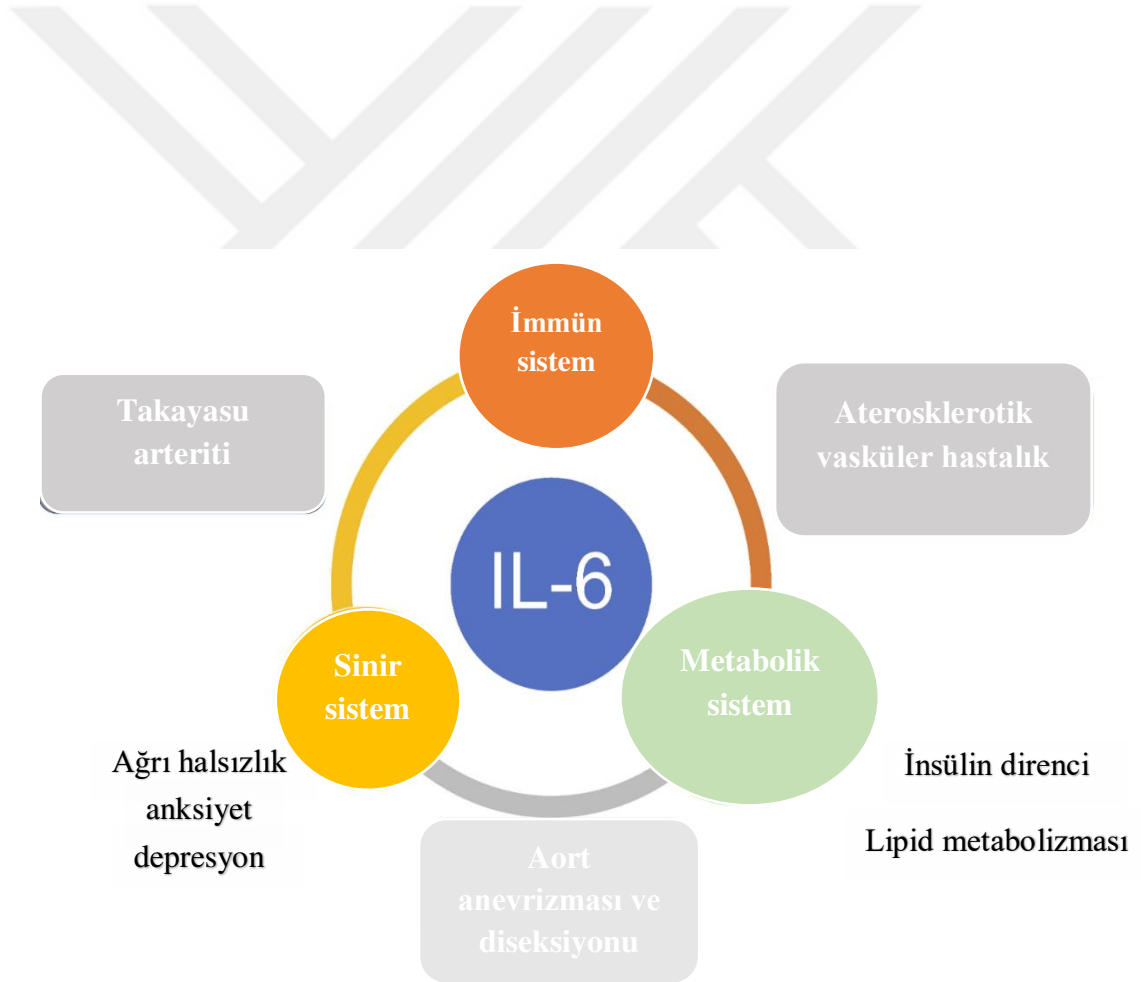
Tablo 2.9: Sitokinlerin ateroskleroz üzerindeki rolü [69]

Sitokin	Üretilen hücre tipi	Hedef hücre	Aterosklerozdaki rolü
IFN-γ	Th1 hücreleri NK hücreleri CD8 T hücreleri	makrofajlar CD8 T hücreleri NK hücreleri B hücreleri SMC'ler	proaterojenik: hedef hücreleri aktive eder ve makrofajlar tarafından oxLDL alımına aracılık eden proteinin ekspresyonunu artırır
TNF	Th1 hücreleri NK hücreleri	makrofajlar CD8 ⁺ T hücreleri NK hücreleri	proaterojenik: hedef hücreleri aktive eder ve makrofajlar tarafından oxLDL

	CD8 ⁺ T hücreleri	B hücreleri SMC'ler	alımına aracılık eden proteinin ekspresyonunu artırır
IL-4	Th2 hücreleri B hücreleri EC	T hücreleri B hücreleri EC	proaterojenik: EC'lerde proinflamatuvar araçların (sitokinler, kemokinler, ICAM-1 gibi adezyon molekülleri) düzenlenmesi ile inflamasyonu indükler
IL-6	makrofajlar EC	makrofajlar Th1 hücreleri	proaterojenik: yağlı çizgilenmeleri teşvik eder; antiaterojenik: proinflamatuvar moleküllerin üretimini baskılar
IL-12	makrofaj dendritik hücreler	Th1 hücreleri miyeloid hücreler	proaterojenik: Erken aşamada Th1 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar
IL-1α IL-1β	Miyeloid hücreler makrofajlar	Th17 hücreleri endotel hücreleri makrofajlar	proaterojenik: EC'lerin ve makrofajların aktivasyonunu ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar
IL-18	makrofajlar	Th1 hücreleri	proaterojenik: aterosklerotik lezyonlarda IFN-γ üretimini artırır
IL-10	Treg hücreleri miyeloid hücreler	Th1 hücreleri makrofajlar B hücreleri	antiaterojenik: Th1 hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonunu baskılar; B hücrelerinin hayatta kalmasına ve antikor üretimine katkıda bulunur

TGF-β	epitel hücreleri endotel hücreleri hematopoietik hücreler bağ dokusu hücreleri	Th1 hücreleri Th2 hücreleri Treg hücreleri	antiaterojenik: Th1 ve Th2 hücrelerinin çoğalmasını, aktivasyonunu ve farklılaşmasını engeller; Treg hücrelerinin farklılaşmasını uyarır
-------------------------------	---	--	--

IFN- γ : interferon gama , EC: endotel hücreleri, TGF- β : transforme edici büyüme faktörü, oxLDL:oksidize LDL,SMC:düz kas hücreleri , Treg hücreleri:T regülasyon hücreleri



Şekil 2.6: Vasküler hastalıklarda interlökin-6'nın (IL-6) çeşitli etkileri [75]

2.9 Statinlerin Pleotropik Etkileri

Ateroskleroz, dislipidemi, inflamasyon ve tromboz arasındaki kompleks ilişki sonucu oluşmaktadır. Birçok randomize kontrollü, primer ve sekonder korunma çalışmalarında statinlerin kardiyak morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [76-82]. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazını inhibe eden statinler, plazmadaki kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinin düşürülmesinde rol oynar [83]. Azalan LDL-K seviyeleri, ox-LDL'nin daha düşük kullanılabilirliğine ve dolayısıyla inflamasyonun baskılanmasına yol açar. Ek olarak statinler, aktive edilmiş endotel hücrelerinde ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunun inhibisyonu ile ilişkili olan apoA-I oluşumunu destekleyebilir [84]. Bu etkileri genellikle lipid düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların alt grup analizlerinde lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olan doğrudan kardiyoprotektif etkileri de gözlenmektedir. Statinlerin pleiotropik etkileri adı verilen bu etkiler endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkileri, nitrik oksitin bioyararlanımını artırmaları, antioksidan özellikleri, aterosklerotik plakların stabilizasyonunu sağlamaları ve vasküler inflamasyonu azaltmaları şeklinde özetlenmektedir [85]. Bir çok çalışmada anti-apoptotik, antioksidan, anti-inflamatuvar, nöroprotektif, antiviral ve anti-kanser etkileri dahil olmak üzere pleiotropik etkiler göstermiştir. Statinler genelde iyi tolere edilen güvenli ilaçlardır. Standart dozlarda, kaslarda olan miyopati ve rabdomiyoliz, karaciğerde olan transaminaz yükselmesi gibi yan etkileri çok nadir olarak görülür [86]. Statinlerin pleiotropik etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir .(Tablo 2.10)

Tablo 2.10: Statinlerin pleiotropik etkileri [87]

Hücre tipi	Pleotropik etki	atorva statin	fluvasta tin	losuva statin	pitavas tatin	prav astati n	rosu vasta tin	simvas tatin
platelet	Aktivitesini↓ agregasyonunu ↓	+	+		+		+	
Endotel hücresi	eNOS ekspresyonunu ↑ ROS azaltma ↓		+	+	+		+	+
		+						+

Vasküler düz kas hücresi	Prolifrasyonu ↓				+		+	+
	Migrigasyonu ↓						+	+
	Apoptozisi ↓	+	+	+	+			+
Makrofaj/m onosit	Prolifrasyonu ↓						+	+
	MMP ekspresyonunda ↓			+	+	+	+	
	Okside LDL alımında ↓							
Vasküler inflamasyon	MHC-II	+		+	+	+		
	ekspresyonunda ↓			+	+	+	+	
	HsCRP konsantrasyonunda ↓							

MMP:matriks metaloproteinaz, HsCRP:yüksek sensitif CRP, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, ROS:reaktif oksijen türleri

2.10 Pitavastatinlerin Özellikleri

Pitavastatin, oldukça lipofilik, güçlü bir 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü ve etkili bir hepatosit düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) reseptör indükleyicisidir [88]. Güçlü LDL-K düşürücü etkinliğine ek olarak, bir dizi pleotropik faydası gösterilmiştir. Bunlar, endotel fonksiyonu, koroner plağın stabilizasyonu, antiinflamatuvar etkiler ve anti-oksidasyon üzerindeki faydalı etkilerini içerir. Pitavastatinin klinik güvenliği ve etkinliği ile ilgili olarak yapılan çalışmada, hiperkolesterolemili Japon hastalarda pitavastatin , atorvastatin ile lipid profilinde benzer değişiklikler göstermiştir [89]. Pitavastatin metabolizması sitokrom P450 üzerinde bağımlı değildir [90] , bu nedenle de atorvastatine göre daha az ilaç etkileşimine girecektir. HDL-K yükseltici etkisi özellikle atorvastatine göre anlamlı olarak yüksek, uzun süreli çalışmalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmiş bir statindir. Diyabetlilerde ve diyabetli olmayanlarda glukoz metabolizması ile etkileşimi olmaması, böbrek fonksiyonuna olumlu etkilerinin olması (eGFR'yi artırması ve mikroalbuminüriyi azaltması), ilaç etkileşimlerinin diğer statinlere göre daha az olması diğer avantajlarıdır [91]. Pitavastatin'in proinflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki bazı çalışmalarda hs-CRP ve IL-18 gibi inflamasyonu belirteçleri azalttığı gösterilmiş [92, 93]. Pitavastatinlerin diğer inflamatuvar belirteçler üzerine yapılan çalışma verileri literatürde yetersizdi. Pitavastatin ve diğer statinlerin özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(**Tablo 2.11**)

Tablo 2.11: Pitavastatin ve diğer statinlerin özellikleri [94]

	Atorvas tatin	Fluvas tatin	Lovasta tin	Pitavas tatin	Pravas tatin	Rosuvastatin	Simvas tatin
LDL düşürmesi (doz mg)	%38 -54 (10 - 80)	%17-33 (20 -80)	%29-48 (20 -80)	%31-41 (1-4)	%19-40 (10 -40)	%52-63 (10 -40)	%28-41 (10 -40)
Eliminasyon yarı ömrü(saat)	15-30	0.5-2.3	2.9	12	1.3-2.8	19	2-3
Biyoyararlanım (%)	12	19-29	5	51	18	20	5
Çözünürlük	Lipofilik	Lipofilik	Lipofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Hidrofilik	Lipofilik
Sitokrom P450 metabolizması	3A4	2C9	3A4	Sınırlı	Sınırlı	Sınırlı	3A4
Optimum uygulama zamanı	Herhangi bir zaman	Akşam (sabah akşam)	Akşam yemekle(sabah akşam yemekle)	Herhangi bir zaman	akşam	Herhangi bir zaman	akşam

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

2.11 Proton Pompa İnhibitörlerinin Etki Mekanizması ve Yan Etkileri

1980'lerin başlarında proton pompasının bulunması ve takiben 1988'de ilk proton pompa inhibitörü (PPI) olan omeprazolün klinik kullanıma sunulması ile asit-peptik hastalıkların tedavisinde 2. devrim yaşanmıştır. Bunu takiben günümüze kadar lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur. Kullanım alanları arasında GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, helikobakter pilori eradikasyonu, nonsteroid antiinflatuar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, non-ülser dispepsi, yoğun bakım hastalarında

gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir [95]. Kısa süreli kullanıldığında genellikle güvenlidirler ancak uzun süreli kullanım çeşitli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir [96]. PPI'ler paryetal hücredeki proton pompasında bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'ı inhibe ederek mide asidini inhibe ederler. PPI'ler hepatik P450 sitokromları tarafından metabolize edilir. CYP2C19 ve CYP3A4, PPI'leri metabolize eden ana sitokromlardır. Omeprazol ve pantoprazol neredeyse tamamen CYP2C19 tarafından metabolize ediliyor. Rabeprazol ve lansoprazol hem CYP2C19 hem de CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Hepatik metabolizmayı takiben, benzimidazollerin çoğunun nihai atılımı renal yolladır, ancak lansoprazol/dekslansoprazol safra yoluyla atılır [97]. Aynı metabolik yolu paylaşan ilaçlarla etkileşim potansiyeli vardır. Örneğin PPI ve klopidogrel aynı CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Bazı çalışmalar omeprazolun klopidogrel antiplatelet etkisini etkilediğini göstermiştir. Fakat yapılan bazı prospektif çalışmalarda ilaç etkileşimi ile kardiyovasküler olaylar artmadığını, hatta dual antiagregan alan PPI kullanmayan hastalarda gastrointestinal olayların arttığını ortaya çıkarmıştır [98]. PPI'ler mide asidini baskılayarak çeşitli ilaçların emilimini değiştirebilir. Örneğin, L - tiroksin, itrakonazol, sefpodoksim, atazanavir ve dipiridamol'un emilimi azalırken, PPI'lerin eş zamanlı kullanımıyla nifedipin ve digoksinin emilimi artar [99]. PPI'ler ile sık etkileşime giren ilaçlar arasında yine siklosporin, karbamazepin yer alır [100]. Yine bazı çalışmalarda PPI'lara kronik maruz kalma, endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ve bunun da artan kardiyovasküler, renal ve nörolojik morbidite ve mortalite riski ile ilişkisi olabileceği gösterilmiş [13]. Yetişkinlerde proton pompası inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri ve ilaç etkileşim örnekleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir. (Tablo 2.12 ve Tablo 2.13) Proton pompa inhibitörlerinin bazı bilinen yan etkileri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. (Şekil 2.7)

Tablo 2.12: Proton pompa inhibitörlerinin hepatik metabolizmasında rol oynayan başlıca sitokrom P450 enzimleri [101]

PPI	Primer yolak	Sekonder yolak	sülfotransferaz
Omeprazol	CYP2C19	CYP3A4	HAYIR
Lansoprazol	CYP3A4	CYP2C19	HAYIR

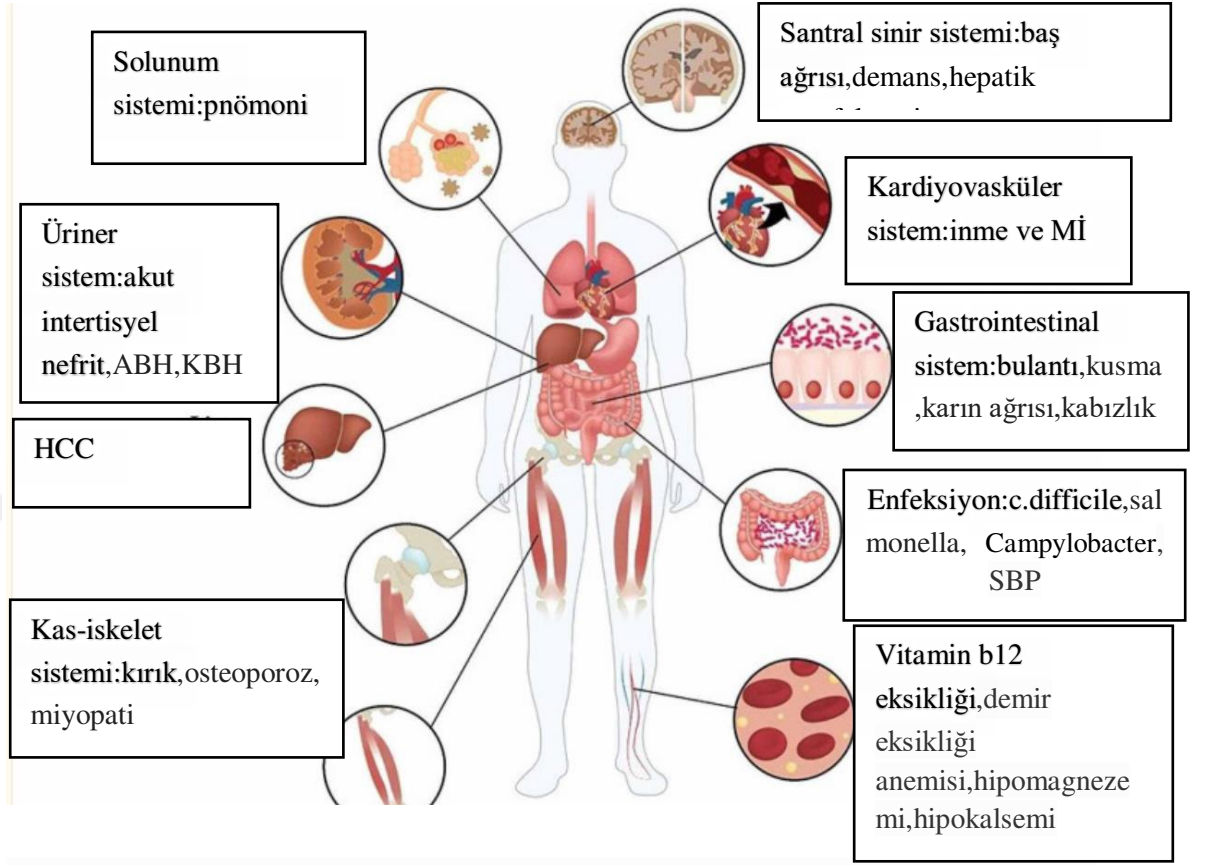
Rabeprazol	CYP2C19	CYP3A4	HAYIR
Pantoprazol	CYP2C19	CYP3A4	EVET
Esomeprazol	CYP2C19	CYP3A4	HAYIR

PPI: proton pompası inhibitörü

Tablo 2.13: Proton Pompa inhibitörlerinin ilaç etkileşimleri üzere karşılaştırılması [102]

İlaç	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
varfarin	PT %10 azalır	-	-	-	-
Diazepam	T1/2 %130 artar	-	-	-	Klerenste azalma
Fenitoin	T1/2 %27 artar	-	-	-	-
Teofilin	-	AUC %10 artar	-	-	Bilinmiyor
Digoksin	AUC %10 artar	-	Cmaks, AUC, T1/2 artar	-	Bilinmiyor
Karbamazepin	AUC %75 artar	-	-	-	Bilinmiyor

PT: protrombin zamanı; Cmax: maksimum plazma konsantrasyonu; T1/2 İlacın yarılanma ömrü ; AUC: Eğrinin altındaki alan



Şekil 2.7: Proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri [103] HCC:hepatosellüler karsinom; ABH:akut böbrek hasarı; KBH:kronik böbrek hasarı; Mİ:miyokard infarktüsü; SBP:spontan bakteriyel peritonit

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

“Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması” konulu bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 02.03.2022 tarih ve E.53360 no’lu kararıyla (2011-KAEK-42) ile uygun bulunmuştur. Çalışmamızın bütçe desteğine üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 30.05.2022 tarihinde onay verilmiştir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Tek merkezli , prospektif , gözlemsel kohort.

3.3 Hasta Seçimi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine uygun olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar çalışmanın içeriği hakkında detaylı olarak bilgilendirilip, gönüllü onay formu ile çalışmaya dahil edilmiştir. Nisan 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasındaki iç hastalıkları polikliniğine başvuran LDL-C>190mg/dl olup, primer koruma amacıyla pitavastatin tedavisi planlanan hastalar, pantoprazol kullanan ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Statin olarak pitavastatin kullananlar birinci grup, pitavastatin ve pantoprazol kullananlar ikinci grubu oluşturdu. Tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki grup hastalarda bakılmış olan biyokimya testlerine ek olarak (LDL-K, HDL-K, Trigliserit , Üre, Kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Glukoz, CRP) inflamasyon belirteçleri (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa) için kan aldık ve -80 °C saklandı. Çalışma tamamlandıktan sonra bütün hastaların testleri yapılarak sonuçları karşılaştırıldı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri ve katılan hasta sayıları aşağıda tablolarda özetlenmiştir.(**Tablo 3.1,Tablo3.2**)

Tablo 3.1 Araştırmaya dahil olma ve dışlama kriterleri

Dâhil Olma Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
• 1. Çalışmaya istekli olması • 2. Dislipidemi tanısı olması (LDL-C > 190 mg/dl) • 3. Bezmi-âlem vakıf üniversitesi hastanesi dahiliye polikliniğine gelen ayaktan takipli olan hastalar. • 4.Yaş aralığı > 18 yaş	• 18 yaşın altında olma • KBH, kronik karaciğer yetmezliği ve sekonder dislipidemiye yol açan diğer hastalıklar örn: hipotiroidi, DM • Gebelik ve Emzirme dönemi • 4. Malignitesi olan, kemoterapi almakta olan hastalar

Tablo 3.2 Çalışmaya katılan hasta sayıları

Çalışmaya 12 ayda toplam 149 hasta dâhil edildi		
↓		↓
Pitavastatin+patoprazol alan 60 hasta		Pitavastatin alan 89 hasta
↓		↓
Süreç içerisinde		
	41 hasta ilaç uyumsuzluğu ve başka çeşitli nedenlerden dolayı ilacı bıraktı. 20 hasta 3.ay vizitinde takipsizlik yaptı 20 hasta İlaç başlama yerine yaşam tarzı değişikliği yapacağını belirterek takibi bıraktı	
Toplam 81 hasta yukardaki nedenlerle çalışmadan ayrılmıştır		
↓		↓
Pitavastatin+pantoprazol alan 31 hasta		Pitavastatin alan 37 hasta
Toplam 68 hastaya ulaşıldığında çalışma sonlandırılıp veriler analiz edilmiştir		

3.4 Biyokimyasal Analizler

Katılımcılardan 8-10 saatlik açlığın ardından sabah saatlerinde venöz kan örneği alınıp, alınan örnekler aynı gün bekletilmeden laboratuara gönderilerek aşağıda belirtilen rutin biyokimyasal analizler yapıldı. Çalışma dahilinde rutin kan alma işlemi sırasında alınan venöz kan örneğinden, 5 mililitrelik miktarda örnek sarı kapak jelli tüpe konarak ayrıldı. Ayrılan bu örnekler plazma ve serumu birbirinden ayırmak için 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edildi. Serum örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de depolanarak muhafaza edildi.

Hemogram, Siemens Sysmex XN-1000 Hematoloji Analizörü ile MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation) - Lazer Optik metoduyla analiz edildi. Biyokimyasal testler Siemens Atellica Solutions Klinik Biyokimya Analizörü ile gerçekleştirildi:

LDL-C: Kolorimetrik –Fotometrik Yöntem

HDL-C: Kolorimetrik –Fotometrik Yöntem

Trigliserid: Gliserol Fosfat Oksidaz - Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem

Glukoz: Heksokinaz/G-6-PDH - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem

Üre: Üreaz - Kinetik – Fotometrik yöntem

Kreatinin: Alkaline pikrat - Kinetik – Fotometrik yöntem

AST: Enzimatik Fotometrik Yöntem

ALT: Enzimatik Fotometrik Yöntem

GGT: L-Gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilit Substratı, Fotometrik Yöntem

ALP: Para-nitrofenil Fosfat, Fotometrik Yöntem

LDH: Enzimatik Fotometrik Yöntem

CRP: Abbott Diagnostik Architect c4000 Klinik Biyokimya Analizörü ile İmmunoturbidimetrik Yöntem

İL1 beta: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) (BT LAB)

İL6: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) (BT LAB)

TNF alfa: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) (BT LAB)

Tüm katılımcıların muayeneleri tamamlandıktan ve venöz kan örnekleri alınıp laboratuvarında analiz edildikten sonra çalışmanın başından itibaren -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri aynı anda çözüldü.

Çalışma kriterlerine uygun olan dislipidemili hastaları başvuru sırasında pitavastatin kullanımı veya pitavastatin + pantoprazol kullanımı hastanın şikayetlerine göre takip eden doktoru tarafından başlanmıştı. Hastaların kullandıkları ilaçlardan çalışmaya uygun olanlar, çalışmaya katılmak isteyen ve bilgilendirilmiş onay formunu

dolduranlar çalışmaya alındı. Çalışmadaki toplam hasta sayısı, örnekleme büyüklüğü ve power analizinde belirtilen hasta sayısına ulaşıldığında hasta alımı sonlandırıldı. 3 aylık takip sonrası hastaların araştırmacı doktora bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki mobil telefon hattından ulaşması sağlandı. Hastalar 3 aylık tedavi sonrasında kontrole geldiklerinde planlanan tedaviye devam edenlerden 2. kez testler için kan alındı. Hastaların kanları alınarak -80 derecede saklandı, araştırma sonlandığında kanlar ELİSA yöntemi ile çalıştırıldı.

3.5 İstatistiksel Metot

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS IBM (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu ve 2 grup arasındaki karşılaştırmalar için bağımsız t- testleri veya tedavi öncesi/sonrası karşılaştırmalar için eşleştirilmiş t- testleri kullanılarak analiz edildi. One-Simple Kolmogorov-Smirnov test ile dağılım değerlendirildiğinde dağılımın normal olduğu saptanmıştır. Parametrik değerlendirmede paired simple t testi, Non parametrik değerlendirmede chi-square testi yapılmıştır. Bağımlı gruplar arası repeated measure testi ile iki grup karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $< 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'ine pitavastatin+pantoprazol tedavisi verildi , 37'sine pitavastatin başlandı. Her iki grubun yaş ortalaması sırasıyla $54 \pm 9,9$ ve 53.9 ± 8.9 idi. Dahil edilen hastaların 49'u kadın (%72), 19'u erkekti (%28). Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama 28 kg/ m^2 olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanan hasta sayısı, pitavastatin+pantoprazol grubunda 10 , pitavastatin grubunda ise 14 idi, alkol alan hasta sayısı pitavastatin+pantoprazol grubunda 0 , pitavastatin grubunda ise 3 idi. Kullanılan tedavi ile katılımcıların verileri Pearson Chi-Square analizi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında cinsiyet dağılımı, sigara ve alkol alımı açısından bir fark saptanmamıştır (sırayla $p:0,72, p:0.63, p: 0.1$) Çalışmamıza katılan gönüllülerimizin demografik verileri **tablo 4.1**'de ve en küçük ve en büyük, ortalama, standart sapma değerleri **tablo 4.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik bilgiler

	Pitavastatin grup (n)	Pitavastatin + Pantoprazol (n)	p
Cinsiyet			
Erkek	11	8	0.72
Kadın	26	23	
Sigara			
İçiyor	14	10	0.63
İçmiyor	23	21	
Alkol			
İçiyor	3	0	0.1
İçmiyor	33	31	

Tablo 4.2: Çalışmamıza katılanların en küçük, en büyük, ortalama ve standart sapma değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	68	34,00	72,00	53,9412	9,28951
Kilo	68	55,00	160,00	78,1103	18,50753
Boy	68	145,00	185,00	162,3824	10,01794
BKI	68	22,00	46,00	28,9853	5,21906
LDL	68	172,00	274,00	205,4618	18,41746

HDL	67	29,35	79,00	51,9515	12,00625
Trigliserit	66	63,00	357,00	159,0909	59,20804
Üre	67	17,00	49,00	29,7910	6,81917
Kreatinin	68	,53	1,33	,8063	,15113
AST	68	8,00	68,00	21,0000	9,00746
ALT	68	9,00	68,00	24,6015	12,54842
GGT	68	8,00	70,00	28,2794	15,45416
ALP	68	25,00	230,00	76,7647	28,76000
LDH	68	69,00	332,00	184,6912	39,44134
Hemoglobin	66	10,50	17,00	13,6379	1,46074
CRP	63	,20	9,58	2,5379	2,46515
Glukoz	67	78,00	122,00	96,2239	10,63844
İL1	64	7,34	122,53	69,8953	28,10687
İL6	65	10,25	199,60	57,5658	30,62541
TNFa	62	13,06	143,78	72,1206	24,47991

Tablo 4.3:Pitavastatin ve Pitavastatin + Pantoprazol grupları arasında başlangıç parametreleri ortalamaları bakımından karşılaştırma sonuçları

	Pitavastatin grup (Mean ± Std dev)	Pitavastatin + Pantoprazol (Mean ± Std dev)	p
İL1	20,92±7,33	20,2±7,77	0.7
İL6	63,2±33,76	50,99±25,51	0.1
TNFa	71,56±21,92	72,72±27,32	0.86
Yaş	53,86±8,89	54,03±9,89	0.94
Kilo	76,68±18,84	79,81±18,27	0.49
Boy	162,81±10,21	161,87±9,93	0.7
BKI	28,35±5,20	29,74±5,22	0.27
LDL	204,16±17,72	207,02±19,39	0.5
HDL	52,69±10,22	51,09±13,93	0.6
Trigliserit	154,63±56,47	164,43±62,89	0.51
Üre	29,55±5,35	30,06±8,29	0.77
Kreatinin	,80±,13	,81±,17	0.79
AST	20,24±10,99	21,9±5,88	0.43
ALT	24,38±13,52	24,87±11,5	0.87
GGT	28,49±16,78	28,03±13,98	0.9
ALP	75,57±33,04	78,19±23,1	0.7
LDH	185,03±33,21	184,29±46,37	0.94
Hemoglobin	13,66±1,4	13,61±1,54	0.91
CRP	2,12±2,1	3,03±2,8	0.16

Glukoz	97,06±10,07	95,26±11,35	0.49
---------------	-------------	-------------	------

Gruplara göre başlangıç frekanslarına bakıldığında Pitavastatin veya Pitavastatin + Pantoprazol kullananlarda yukardaki tablo elde edildi. Her iki grupta da başlangıç değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı. (**Tablo 4.3**)

Tablo 4.4: Tüm hastaların grup ayırmaksızın tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	N	Tedavi Öncesi (Mean ± Std dev)	Tedavi Sonrası (Mean ± Std dev)	p
LDL (mg/dl)	68	205,46±18,4	127,1±29,9	<0.001
HDL (mg/dl)	67	51,95 ±12	53,83±12,7	0,6
Trigliserit (mg/dl)	66	159,09±59	130,86±42	<0.001
İL1	64	20,58±7,49	21,64±7,6	0.42
İL6	65	57,56±30,6	69,89±28	<0.001
TNFα	62	72,12±24,4	79,34±24,8	0.015
AST	68	21±9	22,22±9,7	0.35
ALT	68	24,6±12,5	25,3±18,8	0.64
GGT	68	28,28±15,5	25,7±14,8	0.23
LDH	68	184,69±39,4	176,36±33,9	0.054
Hemoglobin	66	13,64±1,5	13,5±1,25	0.08
CRP	63	2,54±2,5	1,92±1,9	0.09

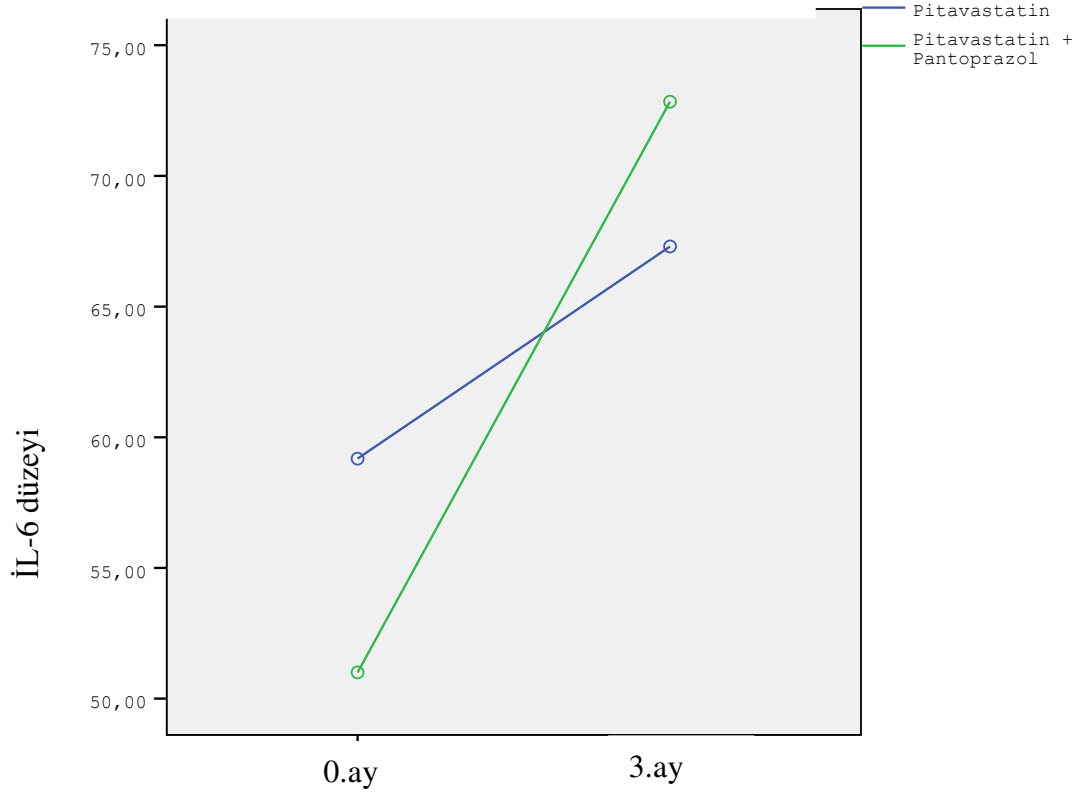
Gruplar ayrılmadan tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında LDL kolesterol, Trigliserit düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptandı (Sırasıyla P<0.001, P<0.001). IL-1 de anlamlı bir ilişki saptanmazken IL-6 da oldukça anlamlı bir artış, yine TNF alfa'da istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandığı görüldü (sırasıyla p: 0.42, P<0.001, p:0.015) (**Tablo 4.4**) .

Tablo 4.5: Kullanılan tedaviye göre grupların değerlendirilmesi

Pitavastatin (37)	Tedavi Öncesi (Mean $\pm$ Std dev)	Tedavi Sonrası (Mean $\pm$ Std dev)	p
TNFa	71,56 $\pm$ 7,33	76,25 $\pm$ 6,85	0.33
IL 1	20,91 $\pm$ 24,37	21,46 $\pm$ 25,28	0.69
IL-6	59,18 $\pm$ 21,92	67,29 $\pm$ 18,68	0.09
LDL	204,16 $\pm$ 17,72	128,71 $\pm$ 29,74	<0.001
Trigliserit	152,4 $\pm$ 55,65	129,43 $\pm$ 35,57	0.02
Kreatinin	,81 $\pm$,13	,79 $\pm$,17	0.54
AST	20,24 $\pm$ 10,99	22,65 $\pm$ 11,13	0.25
GGT	28,49 $\pm$ 16,77	25,97 $\pm$ 16,67	0.32
CRP	2,05 $\pm$ 2,08	1,59 $\pm$ 1,75	0.21
HDL	52,7 $\pm$ 10,22	52,92 $\pm$ 10,78	0.89
ALT	24,53 $\pm$ 13,68	26,25 $\pm$ 22,51	0.66
ALP	75,57 $\pm$ 33,0	74,41 $\pm$ 20,63	0.83
LDH	185 $\pm$ 33,21	178,84 $\pm$ 34,19	0.26
Hemoglobin	13,66 $\pm$ 1,41	13,49 $\pm$ 1,37	0.19
Glukoz	96,64 $\pm$ 10,04	96,71 $\pm$ 8,39	0.97
Pitavastatin + Pantoprazol (31)	Tedavi Öncesi (Mean $\pm$ Std dev)	Tedavi Sonrası (Mean $\pm$ Std dev)	p
TNFa	72,72 $\pm$ 7,77	81,97 $\pm$ 8,6	0.14
IL 1	20,2 $\pm$ 25,5	21,85 $\pm$ 31,2	0.18
IL 6	50,99 $\pm$ 27,31	72,83 $\pm$ 30,16	<0.001
LDL	207,02 $\pm$ 19,39	125,17 $\pm$ 30,51	<0.001
HDL	51,09 $\pm$ 13,93	54,41 $\pm$ 14,76	0.69
Trigliserit	157,04 $\pm$ 53,01	129,21 $\pm$ 46,93	0.001
Kreatinin	,81 $\pm$,18	,81 $\pm$,14	0.87
AST	21,9 $\pm$ 5,88	21,71 $\pm$ 7,78	0.12
ALT	24,87 $\pm$ 11,5	24,19 $\pm$ 13,59	0.26
ALP	79,86 $\pm$ 21,50	77,27 $\pm$ 21,16	0.12
GGT	28,03 $\pm$ 13,98	25,42 $\pm$ 12,6	0.13
LDH	184,29 $\pm$ 46,37	173,42 $\pm$ 33,83	0.48
CRP	3,03 $\pm$ 2,81	2,42 $\pm$ 2,05	0.12

Hemoglobin	13,61±1,56	13,51±1,15	0.19
Glukoz	95,14±11,64	100,18±13,04	0.3

Pitavastatin ve pitavastatin + pantoprazol kullananlarda tedaviye başlandığı zamanla tedaviden 3 ay sonraki değerler karşılaştırıldığında pitavastatin grubunda LDL kolesterol, Trigliserit düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı (Sırasıyla $P<0.001$, $P<0.02$), pitavastatin +pantoprazol grubunda da LDL-K, Trigliserid seviyesinde anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p:0.001$), IL-6 da anlamlı bir artış saptandı ($P<0.001$). **(Tablo 4.5)** Çalışmada ister pitavastatin kullanılsın istersede pitavastatin ile pantoprazol kullanılsın LDL kolesterol ve Trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Tabloda görüldüğü gibi pitavastatin tek başına kullanıldığında inflamatuvar beliteçler olan CRP, IL-1, IL-6 ve TNF alfa düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişim görülmemiştir. Ancak pitavastatin ve pantoprazol kullananlarda IL-6 düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Pitavastatin kullananlarda IL-6 artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken pitavastatin + pantoprazol kullananlarda IL-6 artışı anlamlı düzeye ulaştı. Pitavastatin alanlar ile pitavastatin + pantoprazol alanların IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ile sonrasının karşılaştırılma grafiği aşağıda gösterildi.**(Grafik 4.1)**



Grafik 4.1: Pitavastatin alanlar ile pitavastatin + pantoprazol alanların IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ile sonrasının karşılaştırılması.

Tablo 4.6: Korelasyon testi

	LDL Kolesterol	p
	r	
IL-1	-0.007	0.960
IL-6	0.05	0.670
TNF α	0.22	0.080
	IL-1	p
	r	
IL -6	0.52	<0.001
TNF α	0.48	<0.001

Başlangıç LDL kolesterol ile IL-1, IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon var mı diye baktığımızda anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p:0.96, p:0.67, p:0.08). IL-1 ile IL-6 ve TNF- α arasında ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($P<0.001$, $P<0.001$). (**Tablo 4.6**)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda bir statin grubu olan pitavastatin tek başına yada PPI grubu olan pantoprazol ile birlikte kullanıldığında LDL-K, TG seviyesinin 3.ay sonunda anlamlı düştüğünü. Sitokinlerden IL-6 ve TNF alfa'nın grup ayrımı yapılmadan değerlendirildiğinde anlamlı olarak arttığını saptadık. Pitavastatin+pantoprazol grubunda 3.ay sonunda İL-6 seviyesinde anlamlı artış olduğunu saptadık.

Tabrizi ve ark. randomize kontrollü klinik çalışmalar üzerinde yapan büyük çaplı meta analizinde (n=19644) metabolitik hastalık öyküsü olan hastaları dahil etmiş ve hastaların statin kullanım sonrası bakılan inflamatuvar belirteçlerden CRP'yi ($P < 0,001$), TNF- α 'yı ($P < 0,001$), IL-6 ($P < 0,001$) ve IL-1 seviyelerini ($P < 0,001$) düşürdüğü saptamış [104].Elia A ve ark. atorvastatin'in proinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkilerini araştıran çalışmasında, bir grup hasta (n= 45, 26 erkek, ortalama 50 ± 2 yaşında) atorvastatin tedavisine (20-40mg/gün) artı diyet önerisine tabi tutuldu. Diğer hasta grubu (n= 23, 12 erkek, ortalama 53 ± 3 yaşında) yalnızca diyet önerisinde bulundu. 8 haftalık takip sonrası, atorvastatin kullanan grup, tek başına diyet tedavisi gören grupla karşılaştırıldığında LDL-kolesterol, TNF-alfa, IL-6, IL-1 ve ICAM- 1, CRP düzeylerinde ayrı ayrı anlamlı azalma saptandı ($P < 0,001$) [2].

Çalışmamızda 12 hafta ve 68 hastanın takip edildiği düşünüldüğünde daha fazla hastanın pitavastatin kullandığı çalışmamızda benzer belirteçlerin düşmediği tam tersi inflamatuvar belirteçlerin arttığını saptadık. Anlamlı olmasa da sadece CRP düzeyinde bizim hastalarda düşüş olduğunu saptadık. Burada kullanılan yöntem, saklama koşulları ve kitlerden kaynaklı bir farklılık olabilir veya grup etkisinden bağımsız olarak atorvastatin ve diğer statinlerde görülen antiinflamatuvar etkinin pitavastatinde saptanmadığı düşünülebilir.

Yine Mitra Abbasifard ve ark. randomize kontrollü çalışmalar üzerinden yaptığı KVH öykülü hastaların statin tedavisi (kullanılan statin atorvastatin ve rosuvastatin ağırlıklı olup bazı çalışmalarda sadece genel statin olarak bahsedilmiş) sonrası serum TNF- α , MCP-1, VCAM1 ve IL-6 seviyelerini incelediği bir meta-analizde, statinlerin TNF- α konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını ve yüksek yoğunluklu statinler, lipofilik statinler reçete edildiğinde ve tedavi süresi 10 haftadan

kısa olduğunda TNF- α seviyelerini azaltabildiğini ortaya çıkarmış. Doza ilişkin olarak, yüksek yoğunluk ($P = 0,02$) ve orta/düşük yoğunluk statinler ($P= 0,001$) TNF- α düzeylerini önemli ölçüde azalttı. Statinler KVH olanlarda serum MCP-1, VCAM1 ve IL-6 düzeylerini ise değiştirmede [105]. TNF alfa üzerine düşüş yapmış ancak IL-6 düzeyinin değişmediğini saptamışlar. Ancak yazar çalışmada statinlerin KVH'li hastalarda inflamatuvar aracılarda düzeylerini düşürmedeki etkilerini açığa çıkarmada ilaç kullanım süresi ve ilacın lipofilik veya hidrofilik olmasının da bir etken olduğunu göstermiş. Bu çalışmanın çalışmamızdan bir farklı yanı ise bilinen KVH öyküsü olan hastalar dahil edilmesi ve çalışmamızdaki hastaların 10 haftadan fazla takip edilmesiydi. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı sonuç saptanmış olması bizim ulaştığımız sonuçların anlamlı olma olasılığını artırmaktadır.

Barkas F ve ark. yaptığı retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir çalışmada, 3 yıl boyunca ayaktan takip edilen toplam 648 hasta dahil edilmiş, statin tedavisi için atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, pravastatinlerden biri, PPI için omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazoldan biri verilmiş, statin +PPI ($n=41$) ve statin ($n=607$) olarak 2 gruba ayrılmış. Statin + PPI alan grupta, tek başına statin alanlara kıyasla %6,4 oranında daha yüksek bir LDL-K düşüşü gözlenmiş [106].

Bizim çalışmamızda ister pitavastatin tek başına, ister pantoprazol ile birlikte kullanımı LDL-K, TG seviyesinde belirgin düşmeye yol açtığını saptadık (Sırasıyla $P<0.001$, $P<0.02$). İki grup arasında LDL-K düşürücü etkisi açısından fark saptamadık. Yukardaki çalışmanın bizim çalışmadan farkı da kullandığı statin grubunda pitavastatin dahil edilmemiştir, PPI için de çeşitli PPI grubu kullanması çalışma sonuçlarımızdaki farkı açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Fujioka ve arkadaşlarının yaptığı prospektif tek kollu çalışmada toplam 83 dislipidemi tanılı hasta ($n=47$) 12 ay boyunca 1-2 mg pitavastatin ile takip edilmiş, çalışma sonunda yüksek hassasiyetli C reaktif protein (hs-CRP) ve bir inflamatuvar belirteç olan İL-18 düzeyi ilaç başlamadan önceye göre anlamlı düzeyde azaldığını gözlemlemiş [92].

Bizim çalışmamızda, hs-CRP ve İL-18 bakılmadı fakat CRP düzeyinde her iki grupta anlamlı fark saptamadık. Bizim kullandığımız proinflamatuvar sitokinler bakılmadığı için karşılaştırma yapamadık ancak beklenen inflamatuvar sitokinlerdeki

düşüşü biz çalışmamızda saptayamadık.

Statin grubu ilaçların kan şekeri düzeylerini arttırdığı ve diyabetik olmayanlarda yeni diyabet başlangıcı riskini arttırdığı bilinmektedir [107]. Pitavastatin çalışmalarında hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda kan şekeri seviyeleri üzerinde nötr veya faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir [108]. Bizim çalışmamızda, her iki grupta pitavstatine sekonder kan şekerinde yükselme saptamadık. Bizim sonuçlarımızda çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Pitavastatinin diğer statinlere karşı intoleransı olan hastalarda iyi tolere edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bir çalışmada >2 statine karşı intoleransı olan 4 hastadan 3'ü (%76) pitavstatini 6 ay boyunca tolere ettiği saptanmıştır [109]. Bizim çalışmamızda her iki grup hastada 3 ay sonrası statinlerin bilinen herhangi bir majör yan etkisini saptamadık.

Pantoprazol'un antiinflamatuvar etkilerini destekleyen sınırlı deneysel çalışmalar mevcut ve etki mekanizması da tam aydınlatılmamış durumda klinik veriler ise yetersiz. Tabeefer ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize klinik çalışmada, kritik hastalığı olan 27 hasta rastgele 3 gruba ayrılıyor, birinci gruba 48 saat boyunca her 12 saatte bir 40 mg intravenöz pantoprazol (dört doz), ikinci gruba 48 saat boyunca her 24 saatte bir 80 mg intravenöz pantoprazol ve üçüncü gruba 24 saat sürekli infüzyon olarak intravenöz 150 mg ranitidin veriliyor. Pantoprazol infüzyonu alan grupta plazma IL-1 β konsantrasyonlarını azaltmış ($p = 0,04$) EGF, IL-6, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonlarında başka önemli bir farklılık tespit edilmemiş olarak sonuçlanıyor [110]. Bizim çalışmamızda ise daha uzun süreli ve daha fazla hastada yaptığımız klinik araştırmada pantoprazol'un pitavastatinle birlikte kullanımı proinflamatuvar belirteçlerde özellikle IL-6 da daha fazla artışa yol açtığını saptadık. Pantoprazol'un inflamasyon üzerine statinlerden bağımsız olarak artış yaptığını düşünmekteyiz. Yapılan çalışmada aslında bizim çalışmayı destekler nitelikte olduğu söylenebilir.

Pylypenko ve arkadaşlarının yaptığı fare modeli deneysel çalışmasında, farelere 28 gün boyunca 2 gruba ayırıyor ve omeprazol ve pantoprazol veriliyor, 28 gün sonra kan IFN- γ , TNF- α , IL-1 seviyesinde omeprazol grubunda, % 58.5 , %3.41, %73.3, pantoprazol grubunda ise %48.4, %80.2 ve %40.8 arttığı, IL-6 düzeyinde anlamlı değişiklik bulunmadığı tespit edilmiş [111]. Bizim çalışmamızda ise

pitavastatin +pantoprazol grubunda tedavinin 3.ayında bakılan İL-6 seviyesinde anlamlı artış saptandı ($P<0.001$). Bu sonuçlar pantoprazolun deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi antiinflamatuvar etkisinin olmadığını yada pitavastatin ile ilaç etkileşimine girdiğinden böyle sonuç elde edildiğini açıklayabilir, bu çelişkiyi açıklamak için daha fazla hasta katılımı olan prospektif bir dizi araştırma gerekiyor.

Fakat sitokinler, embriyonik gelişim, hastalık patogenezi, enfeksiyona spesifik olmayan cevap, antijene spesifik cevap, bilişsel işlevlerdeki değişiklikler ve yaşlanmanın dejeneratif süreçlerinin ilerlemesi gibi hemen hemen birçok biyolojik süreçten etkilenmektedir [112]. Çalışmamızdaki proinflamatuvar belirteçlerin artmasını yorumlarken yukarda bahsedilen faktörlerden etkilenmiş olmasını da göz ardı edemeyiz.

Anzai ve arkadaşlarının yaptığı bir fare modeli çalışmasında, fare aort diseksiyonundan sonra kemik iliğinden salınan nötrofillerin, aorttaki inflamasyonu güçlendiren, duvar yapısına daha fazla zarar veren ve anevrizma oluşumuna ve rüptürüne yol açan İL-6'yı üretmesinin de arttığını, İL-6'nın baskılanmasının ise, aort diseksiyonu sonrasında yırtılmayı önleyerek hayatta kalma oranını büyük ölçüde arttırdığını gözlemlemiştir [113].

Opstal ve arkadaşlarının miyokard enfarktüsü geçirdikten hemen sonraki hastalarda yapılan COLCOT (Kolşisin Kardiyovasküler Sonuç Çalışması) ve durumu stabil olan koroner arter hastalığı olan hastalarda yürütülen LoDoCo2 (Düşük Doz Kolşisin 2) çalışmalarında en az 6 ay sonra, ikincil korunma tedavisine 0,5 mg/gün kolşisin eklenmesi kardiyovasküler olay riskini daha da azalttı. LoDoCo2'nin proteomik bir alt çalışması, kolşisinin, kronik arter hastalığı olan hastalarda İL-18, ve İL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar yolunu zayıflattığını doğruladı [74].

Ridker ve ark. çalışmasında 14916 sağlıklı erkekten oluşan bir popülasyonu (6 yıl boyunca) takip etmiş ve başlangıçtaki yüksek İL-6 düzeylerinin miyokard enfarktüsü (MI) ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir [114]. Thomas ve ark. çalışmasında, aşırı İL-6 üretimi aynı zamanda STEMI hastalarında kalp yetmezliğine de katkıda bulunacağını göstermiştir [115]. Cesari ve arkadaşlarının

yaptığı yine bir çalışmada IL-6 seviyeleri yine iskemik kalp hastalığı, felç veya kalp yetmezliği insidansı ile korele olduğu saptanmış [116].

Son yapılan güncel çalışmalara bakacak olursak İL-6 artması kardiyovasküler hastalık ile yakın ilişkisi ve bunun için bu yolağı hedefleyen tedaviler ve İL-6 gibi sitokin düzeyleri düşürme üzerindeki çalışmalar umut verici ve ilgi çekici gibi gözükmemekte. Çalışmamızda elde edilen verilere göre pitavastatin ile pantoprazolun kombine kullanıldığında inflamasyonu artırabileceği düşüncesindeyiz ve pantoprazolun proinflamatuvar sitokin düzeylerini arttırabileceği yönündeki ileri çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızın zayıf yönleri: tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, tek bir temel kan örneğine güvendik ve bu nedenle zaman içinde oluşabilecek herhangi bir IL-6 değişimini hesaba katamıyoruz. Ayrıca, numunelerimiz -80°C'de saklandığı için protein bozulması olasılığını göz ardı edemeyiz fakat böyle bir etki olsa bile sonuçlarımızın geçerliliğini etkilemeyeceğini düşünüyoruz çünkü tüm örneklerimiz çalışma boyunca aynı şekilde ve kör bir şekilde ele alınmıştır. Son olarak, hastaların ilaç kullanımı özellikle statin kullanımı hakkında medya ve başka etkenlerden fazla etkilenmiş olup tedaviye uyumun iyileştirilmesini hedefleyen tedbirlerin hala eksik olması, çeşitli nedenlerle hastaların takibe uyumsuzluğu çalışmamızın zayıf yönleri sayılabilir.

Güçlü yönü ise: çalışmamızın orijinal olması, literatürde benzer çalışmaların olmaması, prospektif çalışma olması, statinlerin özellikle pitavastatinin yan etki profili, kolesterol düşürücü etkisini ve proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini kanıtlamakta ve pantoprazol'un proinflamatuvar sitokinleri özellikle İL-6'yı arttırdığını ilk defa göstermiş olmasıdır.

6. SONUÇ

Prospektif olarak 12 hafta boyunca takip ettiğimiz dislipidemi tanılı hastalarda tek başında pitavastatin alan ve pitavastatin+ pantoprazol alan her iki grup hastada LDL-K ve TG düzeyinin 3.ayda anlamlı düşmesine rağmen, her iki grupta İL-1 beta ve TNF- α düzeyinde anlamlı olmayan yükselmeler olduğunu, pitavastatin+pantoprazol kullanan grupta İL-6 düzeyinin anlamlı olarak daha fazla arttığını saptadık. Pitavastatinin LDL kolesterolü düşürmede etkin olduğu fakat anti inflamatuvar etkisinin olmadığını gözlemledik. Pitavastatine pantoprazol eklendiğinde kolesterol düşürücü etkisinin benzer şekilde devam ettiği ancak beklenenin aksine antiinflamatuvar etkisinin olmadığını, IL-6 düzeyinin ise anlamlı olarak arttığını, inflamasyonda artışa yol açabileceğini gözlemledik. Ancak daha kesin sonuçlar çıkarmak için prospektif uzun süreli ve daha geniş katılımlı çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz.

7. Kaynaklar:

1. Satny, M., J.A. Hubacek, and M. Vrablik, *Statins and inflammation*. Current atherosclerosis reports, 2021. **23**: p. 1-8.
2. Ascer, E., et al., *Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients*. Atherosclerosis, 2004. **177**(1): p. 161-166.
3. Montecucco, F. and F. Mach. *Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis*. in *Seminars in immunopathology*. 2009. Springer.
4. Namazi, M. and M. Sharifian, *The potential anti-xanthoma and anti-atherosclerotic effects of proton pump inhibitors*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2008. **33**(6): p. 579-580.
5. El-Hajjaji, F.-Z., et al., *Liver X receptors, lipids and their reproductive secrets in the male*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2011. **1812**(8): p. 974-981.
6. Schulman, I.G., *Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation*. FEBS letters, 2017. **591**(19): p. 2978-2991.
7. Schultz, J.R., et al., *Role of LXRs in control of lipogenesis*. Genes & development, 2000. **14**(22): p. 2831-2838.
8. Kiss, M., Z. Czimmerer, and L. Nagy, *The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **132**(2): p. 264-286.
9. Joseph, S.B., et al., *Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors*. Nature medicine, 2003. **9**(2): p. 213-219.
10. Joseph, S.B., et al., *Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. **99**(11): p. 7604-7609.
11. Sasaki, T., et al., *The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells*. European journal of pharmacology, 2005. **509**(2-3): p. 201-210.
12. Becker, T.L., et al., *Pantoprazole treatment does not invoke anti-inflammatory properties in vivo*. International immunopharmacology, 2004. **4**(8): p. 1051-1057.
13. Yepuri, G., et al., *Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence*. Circulation research, 2016. **118**(12): p. e36-e42.
14. Machiels, K., et al., *A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis*. Gut, 2014. **63**(8): p. 1275-1283.
15. Pirillo, A., et al., *Global epidemiology of dyslipidaemias*. Nature Reviews Cardiology, 2021. **18**(10): p. 689-700.
16. Barquera, S., et al., *Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease*. Archives of medical research, 2015. **46**(5): p. 328-338.
17. Ose, L., et al., *Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 202-208.

18. Ference, B.A., et al., *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. European heart journal, 2017. **38**(32): p. 2459-2472.
19. Pappan, N. and A. Rehman, *Dyslipidemia*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
20. *Discovery and refinement of loci associated with lipid levels*. Nature genetics, 2013. **45**(11): p. 1274-1283.
21. Fredrickson, D.S. and R.S. Lees, *A system for phenotyping hyperlipoproteinemia*. Circulation, 1965. **31**(3): p. 321-327.
22. Berberich, A.J. and R.A. Hegele, *A modern approach to dyslipidemia*. Endocrine Reviews, 2022. **43**(4): p. 611-653.
23. Cuchel, M., et al., *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. European heart journal, 2014. **35**(32): p. 2146-2157.
24. Berberich, A.J. and R.A. Hegele, *The advantages and pitfalls of genetic analysis in the diagnosis and management of lipid disorders*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023. **37**(3): p. 101719.
25. FREDRICKSON, D.S., *An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias*. 1971, American College of Physicians. p. 471-472.
26. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Atherosclerosis, 2019. **290**: p. 140-205.
27. Kayıkçıoğlu, M., et al., *Türkiye'de Dislipidemi Sıklığı ve Lipit Verileri: Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Yönelik Epidemiyolojik Çalışmaların Sistemik Derleme ve Meta-Analizi*. 2018.
28. Güleç, S., *Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler*. Türk Kardiyol Dern. Arş, 2009. **37**: p. 3-5.
29. Poulter, N., *Global risk of cardiovascular disease*. Heart, 2003. **89**(suppl 2): p. ii2-ii5.
30. Society, B.C., et al., *JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice*. Heart, 2005. **91**(Suppl 5): p. v1-v52.
31. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*. European heart journal, 2020. **41**(1): p. 111-188.
32. Eckel, R.H., et al., *2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(25_suppl_2): p. S76-S99.
33. Hartley, L., et al., *Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(1).

34. Athyros, V.G., et al., *Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review*. Current medical research and opinion, 2013. **29**(10): p. 1263-1274.
35. Brien, S.E., et al., *Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies*. Bmj, 2011. **342**.
36. Fernandez-Sola, J., *Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption*. Nature Reviews Cardiology, 2015. **12**(10): p. 576-587.
37. Nordmann, A.J., et al., *Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Archives of internal medicine, 2006. **166**(3): p. 285-293.
38. Dattilo, A.M. and P. Kris-Etherton, *Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis*. The American journal of clinical nutrition, 1992. **56**(2): p. 320-328.
39. Shaw, K.A., et al., *Exercise for overweight or obesity*. Cochrane database of systematic reviews, 2006(4).
40. Huffman, K.M., et al., *Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I*. American heart journal, 2012. **164**(1): p. 117-124.
41. Kraus, W.E., et al., *Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(19): p. 1483-1492.
42. Sever, P.S., et al., *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*. The Lancet, 2003. **361**(9364): p. 1149-1158.
43. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults*. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2014. **63**: p. 2889934.
44. Ooi, C. and S. Loke, *Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review*. Diabetic medicine, 2014. **31**(1): p. 2-14.
45. Miura, S.-i. and K. Saku, *Beneficial effects of ezetimibe-based therapy in patients with dyslipidemia*. Journal of cardiology, 2008. **52**(1): p. 1-6.
46. Norata, G.D., G. Tibolla, and A.L. Catapano, *Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2014. **54**: p. 273-293.
47. Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nature genetics, 2003. **34**(2): p. 154-156.
48. Schmidt, A.F., et al., *PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(4).
49. Investigators, A.-H., *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(24): p. 2255-2267.

50. Group, H.-T.C., *Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(3): p. 203-212.
51. Raal, F.J., et al., *Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2010. **375**(9719): p. 998-1006.
52. Cuchel, M., et al., *Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study*. The Lancet, 2013. **381**(9860): p. 40-46.
53. Kim, K., H.N. Ginsberg, and S.H. Choi, *New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins*. Diabetes & metabolism journal, 2022. **46**(4): p. 517-532.
54. ME, E.E.V. and A. DERNEĞİ, *TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. 2021.
55. Gau, G.T. and R.S. Wright, *Pathophysiology, diagnosis, and management of dyslipidemia*. Current problems in cardiology, 2006. **31**(7): p. 445-486.
56. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis: the road ahead*. Cell, 2001. **104**(4): p. 503-516.
57. Fan, J. and T. Watanabe, *Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2003. **10**(2): p. 63-71.
58. Ross, R., *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. New England journal of medicine, 1999. **340**(2): p. 115-126.
59. Wang, C., et al., *Treatment of atherosclerosis by traditional Chinese medicine: questions and quandaries*. Atherosclerosis, 2018. **277**: p. 136-144.
60. Tousoulis, D., et al., *Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches*. European heart journal, 2016. **37**(22): p. 1723-1732.
61. Steinberg, D. and J.L. Witztum, *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2010. **30**(12): p. 2311-2316.
62. Sitia, S., et al., *From endothelial dysfunction to atherosclerosis*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(12): p. 830-834.
63. Gencer, S., et al., *Inflammatory chemokines in atherosclerosis*. Cells, 2021. **10**(2): p. 226.
64. Shapouri-Moghaddam, A., et al., *Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease*. Journal of cellular physiology, 2018. **233**(9): p. 6425-6440.
65. Dutova, V., et al., *Cytokines and atherosclerosis—new research directions*. Bulletin of Siberian Medicine, 2018. **17**(4): p. 199-208.
66. Dima-Cozma, L.C., et al., *Targeting matrix metalloproteinases in atherosclerosis and cardiovascular dysfunction*. Rev Chim, 2019. **70**: p. 718-720.
67. Eliasson, P., et al., *Statin treatment increases the clinical risk of tendinopathy through matrix metalloproteinase release—a cohort study design combined with an experimental study*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 17958.
68. Adão, R. and H. Ait-Oufella, *Scientists on the Spot: Inflammation in atherosclerosis*. Cardiovascular Research, 2021. **117**(1): p. e7-e8.

69. Fatkhullina, A., I. Peshkova, and E. Koltsova, *The role of cytokines in the development of atherosclerosis*. Biochemistry (Moscow), 2016. **81**: p. 1358-1370.
70. Ait-Oufella, H., et al., *Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2011. **31**(5): p. 969-979.
71. Szmítko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 1917-1923.
72. Tabas, I., G. García-Cardena, and G.K. Owens, *Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis*. Journal of Cell Biology, 2015. **209**(1): p. 13-22.
73. Hansson, G.K., P. Libby, and I. Tabas, *Inflammation and plaque vulnerability*. Journal of internal medicine, 2015. **278**(5): p. 483-493.
74. Opstal, T.S., et al., *Colchicine attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: a LoDoCo2 proteomic substudy*. Circulation, 2020. **142**(20): p. 1996-1998.
75. Sano, M., *Complexity of Inflammation in the Trajectory of Vascular Disease: Interleukin 6 and Beyond*. Annals of Vascular Diseases, 2023. **16**(1): p. 8-16.
76. Group, L.-T.I.w.P.i.I.D.S., *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(19): p. 1349-1357.
77. Group, S.S.S.S., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. The Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-1389.
78. Downs, J.R., et al., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. Jama, 1998. **279**(20): p. 1615-1622.
79. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(14): p. 1001-1009.
80. Group, H.P.S.C., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial*. The Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
81. Ridker, P.M., et al., *Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER)*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2009. **2**(6): p. 616-623.
82. Yusuf, S., et al., *Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(21): p. 2021-2031.
83. Zhou, Q. and J.K. Liao, *Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy*. Current pharmaceutical design, 2009. **15**(5): p. 467-478.
84. Arévalo-Lorido, J.C., *Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins*. Annals of medicine, 2016. **48**(7): p. 516-524.

85. German, C.A. and J.K. Liao, *Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects*. Archives of Toxicology, 2023: p. 1-17.
86. Ersanlı, M., *Importance of statins in the treatment of dyslipidemia*. Archives of the Turkish Society of Cardiology, 2007. **35**(Supp: 1): p. 1-7.
87. Davignon, J., *Pleiotropic effects of pitavastatin*. British journal of clinical pharmacology, 2012. **73**(4): p. 518-535.
88. Saito, Y., *Pitavastatin: an overview*. Atherosclerosis Supplements, 2011. **12**(3): p. 271-276.
89. Yokote, K., et al., *Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study)*. Atherosclerosis, 2008. **201**(2): p. 345-352.
90. Fujino, H., et al., *Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. Arzneimittelforschung, 2002. **52**(10): p. 745-753.
91. Sansoy, V., *Pitavastatinin etkinliği ve güvenliği*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017. **45**(3): p. 1-4.
92. Fujioka, Y., et al., *Pitavastatin reduces elevated IL-18 levels in Japanese subjects with hypercholesterolemia: sub-analysis of Kansai investigation of statin for hyperlipidemic intervention in metabolism and endocrinology (KISHIMEN)*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2011. **18**(1): p. 8-15.
93. Yoshika, M., et al., *Pitavastatin further decreases serum high-sensitive C-reactive protein levels in hypertensive patients with hypercholesterolemia treated with angiotensin II, type-1 receptor antagonists*. Clinical and Experimental Hypertension, 2010. **32**(6): p. 341-346.
94. Chatzizisis, Y.S., et al., *Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment*. Drug safety, 2010. **33**: p. 171-187.
95. UYGUN, A., *Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir?*
96. Dutta, A.K., et al., *Guidelines on optimizing the use of proton pump inhibitors: PPI stewardship*. Indian Journal of Gastroenterology, 2023: p. 1-28.
97. Hagymási, K., et al., *Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors*. Pharmacogenomics, 2011. **12**(6): p. 873-888.
98. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(20): p. 1909-1917.
99. Malfertheiner, P., A. Kandulski, and M. Venerito, *Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2017. **14**(12): p. 697-710.
100. Ben Ghezala, I., M. Luu, and M. Bardou, *An update on drug–drug interactions associated with proton pump inhibitors*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2022. **18**(5): p. 337-346.
101. Li, X.-Q., et al., *Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities*. Drug metabolism and disposition, 2004. **32**(8): p. 821-827.

102. Wolfe, M.M., *Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders*. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2018.
103. Yibirin, M., et al., *Adverse effects associated with proton pump inhibitor use*. Cureus, 2021. **13**(1).
104. Tabrizi, R., et al., *The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Pharmacological Research, 2019. **141**: p. 85-103.
105. Abbasifard, M., et al., *Effect of statins on the plasma/serum levels of inflammatory markers in patients with cardiovascular disease; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. Inflammopharmacology, 2022. **30**(2): p. 369-383.
106. Barkas, F., et al., *Proton pump inhibitors and statins: a possible interaction that favors low-density lipoprotein cholesterol reduction?* Hippokratia, 2015. **19**(4): p. 332.
107. Sattar, N., et al., *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials*. The Lancet, 2010. **375**(9716): p. 735-742.
108. Teramoto, T., et al., *New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2010. **11**(5): p. 817-828.
109. Friedrich, D.A., P.E. Ziajka, and J.O. Smith, *Pitavastatin Use in Patients with Previous Statin Intolerance*. Journal of Clinical Lipidology, 2012. **6**(3): p. 274.
110. Tabeeifar, H., et al., *Effects of pantoprazole on systemic and gastric pro-and anti-inflammatory cytokines in critically ill patients*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR, 2012. **11**(4): p. 1051.
111. Pylypenko, S.V., et al., *Influence of the durable application of protonic pump inhibitors on cytokine concentration in rat blood serum*. Wiad Lek, 2021. **74**(7): p. 1575-1580.
112. Dinarello, C.A., *Historical insights into cytokines*. European journal of immunology, 2007. **37**(S1): p. S34-S45.
113. Anzai, A., et al., *Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture*. Circulation research, 2015. **116**(4): p. 612-623.
114. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. Circulation, 2000. **101**(15): p. 1767-1772.
115. Bochaton, T., et al., *Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients*. Plos one, 2021. **16**(1): p. e0245684.
116. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2317-2322.

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 02.03.2022-E.53360

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurul@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cumali Karatoprak			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz.					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSM4N9DU72&eS=53360> adresinden yapılabilir.

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 02.03.2022-E.53360

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tedavisinin inflamatuvar belirtiler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	01.12.2019 tarihli, 25.01.2022 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	Klinik Araştırma Başvuru Formu (01.12.2019) -Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmiş formları - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/ILU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname - Araştırma ile ilgili yayınlar
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 3/2	Tarih: 09.02.2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 02.03.2022-E.53360

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tedavisinin inflamatuvar belirtiçler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Özcan KARAMAN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Selhattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Arzu ŞAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Emel TORUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN	Tıbbi Farmakoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ümmihan İŞOĞLU	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOĞLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Meltem BAKKAL	Pedodonti	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Alper YENİGÜN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Tülin KUZU	Sivil Üye	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Avukat Şevkiye KARAHAN	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

Karar:

☒ Onaylandı

☐ Reddedildi

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.05.2022-63844



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : E-18245212-108.99-63844
Konu : BAP Revizyon Değerlendirme/ Cumali
Karatoprak

Sayın Prof.Dr. Cumali KARATOPRAK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

18.05.2022 tarihinde yapılan BAP Koordinasyon Birimi toplantısında "Dislipidemi nedeniyle pitavastatin kullananlarda pantoprazol tadevisinin inflamatuvar belirtiler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması" isimli ve 20220413 numaralı projenin revizyonu değerlendirilmiş olup, desteklenmesine karar verilmiştir.

Gereğini rica ederim.

Prof.Dr. İbrahim TUNCAY
Başkan