

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ (ECZ.) ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE YAVAŞ SALIMLI FLUVASTATİN 80 MG  
KULANIM ZAMANININ ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİK ÜZERİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLDİĞİ PARALEL GRUPLU RANDOMİZE  
PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**DOKTORA TEZİ**

**Dr. Tahsin Gökçem ÖZÇAĞLI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU**

**ANKARA  
Ocak 2013**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ (ECZ.) ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE YAVAŞ SALIMLI FLUVASTATİN 80 MG  
KULANIM ZAMANININ ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİK ÜZERİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLDİĞİ PARALEL GRUPLU RANDOMİZE  
PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**DOKTORA TEZİ**

**Dr. Tahsin Gökçem ÖZÇAĞLI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU**

**ANKARA  
Ocak 2013**



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmakoloji (Ecz) Ana Bilim Dalı Doktora Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi : 09/01/2013**

  
**İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Başkanı  
PROF.DR.NURETTİN ABACIOĞLU**

  
**İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gazi Üniversitesi  
PROF.DR.BÜLENT BOYACI**

  
**İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı  
Ankara Üniversitesi  
PROF.DR.TANJU ÖZÇELİKAY**

  
**İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gazi Üniversitesi  
DOÇ.DR.NİLÜFER NERMİN TURAN DURAL**

  
**İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gazi Üniversitesi  
DOÇ.DR.M.ORHAN ULUDAĞ**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                              |      |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER.....                                                             | II   |
| ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER LİSTESİ .....                                  | V    |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                        | VI   |
| SEMBOLLER, KISALTMALAR.....                                                  | VIII |
| 1 GİRİŞ.....                                                                 | 1    |
| 2 GENEL BİLGİLER.....                                                        | 4    |
| 2.1 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Sağlık Üzerine Etkileri.....              | 4    |
| 2.1.1 Koroner arter hastalıkları prevalansı.....                             | 4    |
| 2.1.2 Koroner arter hastalıkları prevalansı.....                             | 8    |
| 2.1.3 Koroner arter hastalıkları insidansı .....                             | 10   |
| 2.2 Ateroskleroz .....                                                       | 12   |
| 2.2.1 Aterosklerotik Lezyon: Patolojisi ve Gelişimi.....                     | 13   |
| 2.3 Lipidler ve Koroner Kalp Hastalığı.....                                  | 15   |
| 2.3.1 Hipertrigliserideminin Koroner Kalp Hastalığındaki Rolü ....           | 17   |
| 2.3.2 HDL Kolesterol ve Koroner Kalp Hastalığı .....                         | 17   |
| 2.3.3 KKH'ye Karşı Koruma Sağlayan Olası Faktörler .....                     | 18   |
| 2.4 Hiperlipidemi tedavisi .....                                             | 19   |
| 2.4.1 Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)<br>Kılavuzları ..... | 19   |
| 2.4.2 Başlangıçtaki Lipoprotein Analizi .....                                | 22   |
| 2.4.3 LDL-K'ye göre Sınıflama.....                                           | 22   |
| 2.4.4 LDL-K'nin Dışındaki Risk Faktörleri .....                              | 23   |
| 2.4.5 Tedaviye Başlama Düzeyleri.....                                        | 24   |
| 2.4.6 Terapötik Yaşam Biçimi Değişiklikleri.....                             | 26   |
| 2.4.7 Fiziksel Aktivite .....                                                | 27   |
| 2.4.8 İlaç Tedavisi .....                                                    | 27   |
| 2.4.9 Düşük HDL-K'nin Tedavisi .....                                         | 28   |
| 2.4.10 Hipertrigliserideminin Tedavisi .....                                 | 29   |
| 2.4.11 Metabolik Sendrom.....                                                | 30   |
| 2.4.12 Diyabetik Hastada Dislipidemi Tedavisi .....                          | 30   |
| 2.5 Lipid Düşürücü Tedaviler .....                                           | 31   |

|          |                                                           |           |
|----------|-----------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.1    | Safra Asidi Sekestranları (Reçineler).....                | 31        |
| 2.5.2    | Niasin (Nikotinik Asit) .....                             | 33        |
| 2.5.3    | Fibrik Asit Türevleri (Fibratlar).....                    | 34        |
| 2.5.4    | HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler) .....          | 36        |
| 2.6      | Kronobiyoloji ve Kronoterapi .....                        | 40        |
| 2.6.1    | Biyolojik saatin mekanizması .....                        | 44        |
| 2.6.2    | Kronofarmakoloji.....                                     | 48        |
| 2.6.3    | Kronokinetik ve kronodinamik.....                         | 51        |
| 2.7      | Kontrollü Salım Dozaj Şekilleri .....                     | 54        |
| 2.7.1    | Oral Kontrollü Salım Preparatları.....                    | 56        |
| 2.8      | Statin tedavisi ve kronobiyoloji .....                    | 60        |
| <b>3</b> | <b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                               | <b>67</b> |
| 3.1      | Hasta seçimi .....                                        | 67        |
| 3.1.1    | Çalışmaya alma kriterleri: .....                          | 67        |
| 3.1.2    | Çalışmaya almama kriterleri: .....                        | 67        |
| 3.2      | Çalışma ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi .....            | 70        |
| 3.3      | Çalışma İşlemleri.....                                    | 72        |
| 3.4      | İstatistiksel yöntemler.....                              | 76        |
| 3.4.1    | Çalışmanın birincil sonlanım noktası; .....               | 76        |
| 3.4.2    | Çalışmanın ikincil etkinlik sonlanım noktaları;.....      | 76        |
| 3.4.3    | Çalışmanın ikincil güvenlik sonlanım noktaları;.....      | 76        |
| 3.4.4    | Örneklem büyüklüğü analizi.....                           | 77        |
| 3.4.5    | İstatistiksel analizler.....                              | 77        |
| 3.5      | Etik konular .....                                        | 79        |
| <b>4</b> | <b>BULGULAR .....</b>                                     | <b>80</b> |
| 4.1      | Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri .....            | 80        |
| 4.2      | Eşlik Eden Hastalıklar ve Beraber Kullanılan İlaçlar..... | 81        |
| 4.3      | Lipid Parametrelerinin Zamana Göre Değişimi .....         | 86        |
| 4.3.1    | Trigliserid .....                                         | 86        |
| 4.3.2    | Total Kolesterol .....                                    | 89        |
| 4.3.3    | LDL.....                                                  | 92        |
| 4.3.4    | HDL .....                                                 | 95        |

|           |                                                       |            |
|-----------|-------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.5     | ApoA1 .....                                           | 98         |
| 4.3.6     | ApoB.....                                             | 101        |
| 4.4       | Güvenlilik Parametrelerinin Zamana Göre Değişimi..... | 104        |
| 4.4.1     | AST.....                                              | 104        |
| 4.4.2     | ALT .....                                             | 107        |
| 4.4.3     | Kreatinin .....                                       | 110        |
| 4.4.4     | c Reaktif Protein (CRP) .....                         | 113        |
| 4.4.5     | Kreatin fosfokinaz (CPK) .....                        | 116        |
| <b>5</b>  | <b>TARTIŞMA .....</b>                                 | <b>119</b> |
| <b>6</b>  | <b>SONUÇ.....</b>                                     | <b>130</b> |
| <b>7</b>  | <b>ÖZET .....</b>                                     | <b>131</b> |
| <b>8</b>  | <b>SUMMARY .....</b>                                  | <b>133</b> |
| <b>9</b>  | <b>KAYNAKLAR .....</b>                                | <b>135</b> |
| <b>10</b> | <b>EKLER.....</b>                                     | <b>147</b> |
| 10.1      | Etik Kurul Onayı.....                                 | 148        |
| 10.2      | Teşekkür .....                                        | 150        |
| 10.3      | Özgeçmiş.....                                         | 151        |

## ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 1.</b> Plağın gelişimi ve rüptürü .....                                                                                                                                      | 14  |
| <b>Şekil 2.</b> HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması (49).....                                                                                                          | 37  |
| <b>Şekil 3.</b> Statinlerin minimum ve maksimum dozlarıyla LDL-K'de % azalma (50) .....                                                                                               | 38  |
| <b>Şekil 4.</b> Kronobiyolojik ritmlerin şematik yapısı (52) .....                                                                                                                    | 41  |
| <b>Şekil 5.</b> Fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları 24 saatlik diurnal aktiviteye ve uyku-uyanıklık durumuna göre gösteren diyagram (52,53). 42                                  |     |
| <b>Şekil 6.</b> Semptomların ve hastalıkların en yoğun veya şiddetli görüldüğü zamanları 24 saatlik diurnal aktiviteye ve uyku-uyanıklık durumuna göre gösteren diyagram (52,53)..... | 43  |
| <b>Şekil 7.</b> Moleküler Saat Mekanizması, Saat Kontrollü Genler ve Geribesleme Mekanizması (53).....                                                                                | 45  |
| <b>Şekil 8.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş trigliserid düzeyleri .....                                                                            | 88  |
| <b>Şekil 9.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş total kolesterol düzeyleri .....                                                                       | 91  |
| <b>Şekil 10.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş LDL düzeyleri .....                                                                                   | 94  |
| <b>Şekil 11.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş HDL düzeyleri.....                                                                                    | 97  |
| <b>Şekil 12.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri .....                                                                                 | 100 |
| <b>Şekil 13.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoB düzeyleri .....                                                                                  | 103 |
| <b>Şekil 14.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş AST düzeyleri .....                                                                                   | 106 |
| <b>Şekil 15.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ALT düzeyleri.....                                                                                    | 109 |
| <b>Şekil 16.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş kreatinin düzeyleri .....                                                                             | 112 |
| <b>Şekil 17.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CRP düzeyleri .....                                                                                   | 115 |
| <b>Şekil 18.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CPK düzeyleri .....                                                                                   | 118 |

## TABLÖLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu lipid düzeylerinin sınıflandırılması (42).....                                                                          | 21 |
| <b>Tablo 2.</b> Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu risk grupları (42).....                                                                                                 | 21 |
| <b>Tablo 3.</b> ATP III'ün LDL-K, Total-C, HDL-K ve Trigliserid (mg/dL) Sınıflaması (39–41) .....                                                                                                                  | 22 |
| <b>Tablo 4.</b> Lipoprotein Düzeylerini Hesaplama Yöntemleri (Friedewald eşitliği)41 .....                                                                                                                         | 23 |
| <b>Tablo 5.</b> Farklı Risk Kategorilerinde Terapötik Yaşam Biçimi Değişiklikleri (TYBD) ve İlaç Tedavisine Başlama Düzeyleri ve LDL-K Hedefleri (39–41) .....                                                     | 25 |
| <b>Tablo 6.</b> LDL Kolesterol ve Non-HDL Kolesterol Hedefleri (39–41) .....                                                                                                                                       | 30 |
| <b>Tablo 7.</b> Çalışma ilacı kullanım gruplarının yaş değerleri Lipid Düşürücü İlaçlar: Önerilen Dozaj (44) .....                                                                                                 | 39 |
| <b>Tablo 8.</b> Hormonlar ve onların 24 saatlik ritmi (61).....                                                                                                                                                    | 47 |
| <b>Tablo 9.</b> 24 saatlik ritimlerden etkilenen ilaçlar (61).....                                                                                                                                                 | 52 |
| <b>Tablo 10.</b> Tedavi sürecinde total kolesterol seviyeleri (74) .....                                                                                                                                           | 62 |
| <b>Tablo 11.</b> Total kolesterol seviyelerinde yüzde değişimin gruplar arasında karşılaştırılması (74) .....                                                                                                      | 63 |
| <b>Tablo 12.</b> Sabaha karşı ve akşam dozlarında gerçekleşen sekiz haftalık değişimde farkın ortalaması ve %95 güven aralığı ile (ortalama ve standart sapma) başlangıç lipid konsantrasyonları (n=60) (75) ..... | 64 |
| <b>Tablo 13.</b> Çalışma ilacı kullanım gruplarının yaş değerleri .....                                                                                                                                            | 80 |
| <b>Tablo 14.</b> Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek eşlik eden hastalıkların gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları .....                      | 83 |
| <b>Tablo 15.</b> Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek eş zamanlı ilaç kullanımının gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları .....                  | 84 |
| <b>Tablo 16.</b> Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek alışkanlıkların gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları .....                               | 85 |
| <b>Tablo 17.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş trigliserid düzeyleri .....                                                                                                        | 88 |

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 18.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş total kolesterol düzeyleri..... | 91  |
| <b>Tablo 19.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş LDL düzeyleri .....             | 94  |
| <b>Tablo 20.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş HDL düzeyleri.....              | 97  |
| <b>Tablo 21.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri .....           | 100 |
| <b>Tablo 22.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoB düzeyleri .....            | 103 |
| <b>Tablo 23.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş AST düzeyleri .....             | 106 |
| <b>Tablo 24.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ALT düzeyleri.....              | 109 |
| <b>Tablo 25.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş kreatinin düzeyleri .....       | 112 |
| <b>Tablo 26.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CRP düzeyleri .....             | 115 |
| <b>Tablo 27.</b> Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CPK düzeyleri .....             | 118 |
| <b>Tablo 28.</b> Fluvastatinin çeşitli formlarının lipid parametreleri üzerindeki etkileri (83).....            | 120 |

## **SEMBOLLER, KISALTMALAR**

| <b>Kısaltma</b> | <b>Açıklama</b>                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| AAMCC           | American association for medical chronobiology and chronotherapeutics |
| ABD             | Amerika Birleşik Devletleri                                           |
| ACE             | Anjiyotensin dönüştürücü enzim                                        |
| ACTH            | Adrenokortikotropik hormon                                            |
| ALT             | Alanin transaminaz                                                    |
| Apo             | Apoprotein                                                            |
| ASDH            | Aterosklerotik damar hastalığı                                        |
| AST             | Aspartat transaminaz                                                  |
| ATP             | Erişkin tedavi paneli                                                 |
| CPK             | Kreatin fosfokinaz                                                    |
| CRP             | c Reaktif Protein                                                     |
| CAA             | Çeyrekler arası aralık                                                |
| DALY            | Sakatlığa göre düzeltilmiş yaşam yılı                                 |
| DM              | Diabetes mellitus                                                     |
| FH              | Familyal hiperkolesterolemi                                           |
| Fluvastatin XL  | Fluvastatin 80 mg kontrollü salım tablet                              |
| FSH             | Folikül stimulan hormon                                               |

| <b>Kısaltma</b>       | <b>Açıklama</b>                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| GBD                   | Global hastalık yükü                                            |
| HDL-K                 | Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol                         |
| HMG-KoA               | 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A                           |
| IAP                   | Uluslararası Ateroskleroz Projesi                               |
| KKH                   | Koroner kalp hastalığı                                          |
| KS DOZAJ<br>ŞEKİLLERİ | KS Dozaj Şekli                                                  |
| KVH                   | Kardiyovasküler hastalık                                        |
| LDL-K                 | Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol                          |
| LH                    | Luteinizan hormon                                               |
| MI                    | Miyokard enfarktüsü                                             |
| MRFIT                 | Çoklu risk faktörü tedavi çalışması                             |
| NCEP                  | Amerikan ulusal kolesterol eğitim programı                      |
| PASS                  | Power analysis and sample size                                  |
| SPSS                  | Statistical package for social science                          |
| SS                    | Standart sapma,                                                 |
| TEKHARF               | Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri çalışması |

| <b>Kısaltma</b> | <b>Açıklama</b>                            |
|-----------------|--------------------------------------------|
| TSH             | Tiroid stimulan hormon                     |
| TYBD            | Terapötik yaşam biçimi değişiklikler       |
| VLDL-K          | Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol |
| WHO             | Dünya Sağlık Örgütü                        |

## 1 GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın insanlar eskiye göre daha ileri yaşlarda olmakla beraber en sık bu hastalıklar nedeniyle ölmektedir. ABD ve birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derece önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde 2020 yılında, koroner kalp hastalığının birinci, inmenin dördüncü sırayı alacağı düşünülmektedir <sup>1</sup>.

Türkiye'de Koroner arter hastalıklarına sahip 2.0 milyon hasta bulunmaktadır ve bu hastalara her yıl yaklaşık 100.000 yeni hastanın katıldığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde her yıl 260 bin yeni koroner olay olmaktadır ve yaklaşık 160 bin koroner ölüm meydana gelmektedir <sup>2</sup>.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal fatal cereyan eden 85 bini çıkarılınca, 175 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece toplam koroner hastası halen yılda 90-100 bin kadar artmaktadır. TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü % 42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu % 24'lük oranda kanser ve % 12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir <sup>3</sup>. Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında

değiştii bildirilmiştir. Halbuki TEKHARF çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 8.5, kadınlarımızda binde 4.5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (TEKHARF). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Gelişmekte olan ülkelere ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiğii takdirde koroner kalp hastası sayısının ciddi ölçüde artacağı öngörülmektedir <sup>4</sup>.

Statin tedavisinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede yaklaşık %30 azalma sağladığı gösterilmiştir. Statin tedavisinde atorvastatin gibi uzun yarılanma ömrüne sahip statinler için günün herhangi bir saatinde kullanma imkanı varken, simvastatin, fluvastatin gibi statinler ile kolesterol sentezinin ağırlıklı olarak gece olması nedeniyle gece kullanımı önerilmektedir. Günümüzde kontrollü salım tabletler birçok farklı tedavi alanında kullanılmaktadır <sup>5</sup>. Fluvastatin XL (fluvastatin 80 mg kontrollü salım tablet) dislipidemi tedavisinde bu sistemin kullanıldığı tek formülasyondur. Fluvastatin'in günlük 40 mg oral uygulamasını takiben, fluvastatin için yarılanma ömrü 2.3 + 0.9 saattir. Fluvastatin XL 80 mg' ın oral uygulanımından sonra, kapsülle karşılaştırıldığında, fluvastatinin absorpsiyon hızı yaklaşık %60 daha yavaş olup, fluvastatinin ortalama kalış süresi yaklaşık 4 saat kadar artmıştır. Dolayısıyla XL formülasyonunun günün herhangi bir saatinde kullanıma imkanı olabileceğii hipotezini ortaya çıkarmıştır <sup>6</sup>.

Bu tez çalışmasının hedefi, sabah saatlerinde ve gece saatlerinde alınan Fluvastatin XL'nin dislipidemik etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla, LDL-K, total kolesterol, HDL-K, trigliserit ve

ApoA, ApoB değerleri ölçülerek ilacın farklı lipid parametreleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Fluvastatin XL'nin gece ve gündüz kullanımının karaciğer ve kas enzimleri üzerine etkisi kreatinin fosfokinaz, ALT ve AST lmlerinin yapılması ile takip edilmiştir.

Bir inflamasyon göstergesi olan Hs-CRP takibi yapılarak Fluvastatin XL'nin gece ve gündüz kullanımı ile inflamasyon düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Sağlık Üzerine Etkileri**

#### **2.1.1 Koroner arter hastalıkları prevalansı**

Kardiyovasküler hastalık tanımı, koroner kalp hastalığı (miyokard infarktüsü, angina, koroner yetersizlik ve koroner ölüm), serebrovasküler hastalık (inme, geçici iskemik atak), periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, kapak ve konjenital kalp hastalıklarını kapsar <sup>1</sup>.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın insanlar hala, daha ileri yaşlarda olmakla beraber, bu hastalıklar nedeniyle ölmektedir. ABD ve birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derece önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde 2020 yılında, koroner kalp hastalığı birinci inme dördüncü sırayı alacaktır <sup>7</sup>.

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9'dan % 36.3'e yüks eleceğini göstermektedir <sup>8</sup> Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, İskemik Kalp Hastalığına yol açabilir ve arteriyal lezyonlara trombus eklendiğinde, İskemik Kalp Hastalığının en ağır formu olan Miyokard İnfarktüsü gelişir ki, bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin % 20-25'inden sorumludur. Birleşik Devletlerde ve diğer gelişmiş ülkelerde aterosklerozdan daha fazla ölümden sorumlu olan, araştırma yapılmasını uyaran ve en iyi nasıl kontrol edileceğine dair tartışma yaratan başka bir hastalık yoktur <sup>9</sup>.

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedenlerdir. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizginin erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu bilinmektedir. Ancak, bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir. Dolayısıyla, bu hastalığın ve tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu süren bir çaba sarfedilmelidir. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşın aterosklerozla ilişkili hastalıkların çoğunluğu sonradan edinilir. Yani, aterosklerozun hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenabilir <sup>10</sup>.

Dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardaki artışın yükü tartışılmaz oranda artmaktadır. Kalp hastalığı ve inmenin A.B.D. ve diğer gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm sebepleri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte daha az farkedilen ya da önemsenen nokta gelişmekte olan ülkelerde de durumun benzer olduğu gerçeğidir. Doğrusu, global kardiyovasküler bir epideminin içinde olduğumuzdur. Dünyadaki ölümlerin yıllık yaklaşık %30'u kardiyovasküler hastalıklar sebebi ile olmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık %80'i de orta ve düşük gelirli ülkelerde ve yarısı kadınlarda olmaktadır. Esasında enfeksiyonların hala birinci ölüm sebebi olduğu Sahra Altı Afrika hariç, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar önde gelen ölüm sebebidir. WHO öncülüğünde tüm dünyada bu epideminin yayılım alanları belirlenmiş ve önlemek için çalışmalar devam etmektedir <sup>1</sup>.

Son iki yüzyılda insan popülasyonunda majör demografik değişimler olmuştur. Bu değişimler yüksek olan doğum ve bebek ölümlerinin azalması sonucu nüfus artışının anlamlı dercede arttığı bir dönemi ve sonrasında nüfus artış oranının azaldığı veya durduğu bir dönemi içermektedir. Dolayısıyla çok genç toplumlardan yaş dağılımının

daha dengeli olduğu günümüz toplumuna ulaşılmıştır. Demografik değişim temelde insan sağlığı üzerindeki dramatik değişiklikler sayesinde sağlanmıştır. Halk sağlığı, beslenme, enfeksiyöz hastalıkların kontrolü ve perinatal bakımdaki gelişmeler sayesinde bebek ve çocuk ölümlerinde azalma ve yaşam beklentisinde artışlar sağlanmıştır. Yaşam beklentisi Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısı ve 20. yüzyılda artmış ve tüm dünyada takip eder şekilde artmıştır. Dünyada doğumda yaşam beklentisi 1950 yılında 46 iken 2008 yılında 68 olmuştur<sup>1</sup>.

Gelişmekte olan ülkeler hızlı bir şekilde endüstrileşmiş, şehirleşmiş ve pazarın globalleşmesinden nasibini almıştır. Yaşam standartları yükselmiş ancak beslenme alışkanlıkları olumsuz yöde değişmiş ve fiziksel aktivite azalmıştır. Globalleşme gıda sektöründe de yerelden daha geniş yayımlı kuruluşlara doğru değişmiştir ve bu durum sağlıksız yiyeceklerin, hızla, gelişmekte ülke pazarlarına girmesine neden olmuştur. Yerel diyetteki, geleneksel, lif yoğun, az yağlı besinlerin yerini, ucuz, enerji yoğun, mikronutrient içeriği düşük ve doymuş yağlardan zengin besinler almıştır. Bu fenomen "nutrisionel dönüşüm" olarak da tanımlanmaktadır. Artmış enerji alımının yanında motorlu taşımanın artışı, iş ve evde fiziksel aktiviteyi azaltan pek çok makinenin devreye girmesi ve televizyon sayesinde enerji harcamasının da azalması aynı zamanlarda ortaya çıkmıştır. Diyet ve yaşam tarzındaki değişiklikler gelişmekte olan ülkelerde obezite, diyabet, hipertansiyon ve sonuç olarak da kardiyovasküler hastalıklarda artışı getirmektedir<sup>1</sup>.

Sonuç infeksiyon hastalıklarının, beslenme yetersizliklerinin yoğun olduğu şekilden diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi dejeneratif ve kronik hastalıkların ön planda olduğu bir "epidemiyojik dönüşüm" olarak kendini göstermektedir<sup>1</sup>.

Gelişmiş ülkelerde onyıllar süresinde gelişen epidemi gelişmekte olan ülkelerde globalleşmenin baskısıyla sıkıştırılmış bir zaman

sürecinde etkili olmaya başlamıştır. Bu ülkelerin yetişmiş eleman sıkıntısı, kaynak kısıtlılığı nedeniyle gerekli halk sağlığı uygulamalarını devreye sokamaması, ilaçlara ayrılan kaynağın yeterli olamaması durumu daha da zora sokmaktadır. GBD (Global Burden of Disease) projesi yeni bir tanımı, ölçüm birimini de ortaya koydu: DALY (disability –adjusted –life-year). DALY, erken ölüm nedeniyle kaybedilecek yılları ve kaybedilecek sağlıklı yaşam yıllarını hesaplamanın ölçütü olarak kullanılmaya başlandı. Kısaca, 1DALY= 1 Kaybedilen sağlıklı yaşam yılı, olarak tanımlanmıştır. İlk kez 2000 yılında WHO 135 risk faktörü için GBD analizini yayınladı. 2004 yılında yapılan analiz ise 2008 yılında yayınlandı. Bu çalışmaların sonuçlarına göre tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar, ölümlerin, kadınlarda %31.5'inden ve erkeklerde %26.8'inden sorumlu olarak gözükmetedir. 2002 yılında birleşik mortalite, morbidite anlamında bakıldığında kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında 148 milyon DALY kaybına neden olmuştur. Bir başka deyişle tüm DALY kaybının %10'u kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedilen DALY'nin %86'sı gelişmekte olan ülkeler kaynaklıdır. WHO'nun projeksiyonuna göre prematür kardiyovasküler ölüm etkisini önümüzdeki dönemde de sürdürecektir. 2006 yılında KKH prevalansı, Çin ve Hindistan'da tüm gelişmiş ülkelerin toplamından daha fazla olmuştur. 2020 yılında dünyada ölümlerin 20 milyonundan, 2030 yılında ise 24 milyonundan KKH'ların sorumlu olacağı öngörülmektedir. Gelişmekte olan ülkeler koroner arter hastalığı nedeniyle olan ölümlerin %70'inin ve inme nedeniyle olan ölümlerin de %75'inin gerçekleşeceği ülkeler olacaktır <sup>1</sup>.

### 2.1.2 Koroner arter hastalıkları prevalansı

ABD’de akut myokard infarktüsü (MI) ve angina pectoris olan yaklaşık 12 milyon koroner arter hastası mevcuttur. ABD’de, erkeklerde koroner arter hastalığı prevalansı 34-44 yaşlarında %1, 75 yaş ve üzerinde %16’dır. Kadınlarda ise prevalans 35-44 yaşlarında %1’den az, 75 yaş ve üzerinde %13’tür <sup>1</sup>. Bununla birlikte A.B.D’de tüm kardiyovasküler olaylarda olduğu gibi koroner arter hastalığına bağlı ölümlerde de anlamlı azalma görülmektedir.

Çok sayıda klinik çalışma koroner arter hastalığı için risk faktörlerinin belirlenmesini sağlamıştır. Yaş, erkek cinsiyet, yükselmiş LDL-K düzeyleri, düşük HDL-K düzeyleri, diabetes mellitus ve sigara içmek en önemli risk faktörleridir. Koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesi için risk skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. En bilineni Framingham risk skorudur ancak Amerikan toplumu için hazırlanmıştır ve farklı topluluklar için kullanılacağı zaman ayarlamalar yapılması gereklidir. Framingham Kalp Çalışması koroner arter hastalığına bağlı olay gelişen hastaların %90’ında tanımlanmış risk faktörlerinden birinin yüksek seviyede olduğunu göstermektedir <sup>1</sup>.

2002 yılında koroner arter hastalıkları dünya çapında 7.2 milyon ölüme ve 59 milyon DALY kaybına sebep olmuştur. Her yıl 5.8 milyon yeni koroner arter hastalıkları vakası eklenmektedir <sup>1</sup>.

TEKHARF çalışmasının 2001 yılında yayınlanan sonuçlarında 1990 yılından itibaren sürdürülen on yıl takip sonucu ülke geneli için yıllık tüm-nedenli ölüm oranı erkeklerde binde 12.3, kadınlarda binde 8 olarak hesaplandı. Bu gözlem, 1990’lı yıllarda Türk erişkinlerinde yılda ortalama 182 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğünü düşündürmektedir. Yıllık koroner mortalite bin erişkin arasında erkekte 5.2, kadında 3.2 bulundu. 45 ile 74 yaş kesiminde toplam mortalite

prevalansları sırasıyla binde 20.3 ve 12.9 oranında olup kadınlarımızda Avrupa'da en yüksek düzeydedir. Aynı yaş kesiminde KKH ölüm prevalansları sırasıyla binde 8.0 ve 4.7 oranında olup Avrupada yine en yüksek düzeylerdedir <sup>3</sup>.

TEKHARF çalışması 2007/08 tarama örnekleminde 449 erkek ile kadında KKH varlığı 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğu anlamına gelir. Bu tespit KKH'nın halkımızda 1990 yılından beri yılda %6.4 hızında diğer bir ifadeyle 200 bin kişi arttığını göstermektedir. Bu dönemde 35 yaş ve üzerindeki nüfus yılda %3.3 hızıyla yükseldiğine göre, KKH nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzımıza bağlı değişiklikler sonucu, yılda ortalama %3 artmaktadır <sup>3</sup>.

TEKHARF araştırmacılarına göre KKH sıklığının erkeklerimizde ve özellikle kadınlarımızda beklendiğinden daha fazla kaydedilmesinin nedeni üzerinde düşünölmeye değer. Üç önemli risk faktörü kanda total (ya da LDL-) kolesterol düzeyleri, kan basıncı yüksekliği ve obezite Türk kadınlarında erkeklerdekenden daha yüksek bulunmaktadır. Böylece, sigara dışındaki risk faktörlerini daha fazla barındıran Türk kadınlarının, erkeklere yakın bir oranda KKH'na maruz kaldıkları kısmen açıklanabilir. Ama her iki cinsiyette 5 koruyucu proteinin (apo A-I, apo A-II, apo C-III, HDL ve adiponektin'in) işlevlerindeki önemli kusur, açıklamanın temelinde yatmaktadır <sup>3</sup>.

Gelişmekte olan ölkelerde 1990 ile 2020 arasındaki koroner arter hastalıklarına bağılı mortaitede gelişmekte olan ölkelerde kadınlarda % 120 ve erkeklere %137 artması; yıllık koroner arter hastalıklarına bağılı ölümlerin 2020 yılında 11.1 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu durumun tersine gelişmiş ölkelerde koroner arter hastalıklarına bağılı ölümlerde artışın yalnızca %30-60 civarında olması ve bunun yaşlanan populusyona bağılı olması beklenmektedir <sup>1</sup>.

### 2.1.3 Koroner arter hastalıkları insidansı

ABD’de koroner arter hastalığı her yıl 650 bin yeni ve 450 bin tekrarlayan atağa yol açmaktadır. Kadınlarda insidans tüm koroner arter hastalıklarında erkekleri 10 yıl geriden takip eder. Menopoz öncesi kadınlarda infarktüs ve ani ölüm gibi ciddi koroner arter hastalığı tablosu daha seyrek, koroner arter hastalığı insidansı ve ciddiyeti ilerleyen yaşla her iki cinsiyette de artar. Menopoz sonrası kadınlarda daha belirgin bir artış olup koroner arter hastalığı hızı menopoz sonrası kadınlarda menopoz öncesinde olanlara göre 2-3 kat fazladır. Cinsiyetler arasındaki fark ilerleyen yaşla birlikte kapanmaktadır. koroner arter hastalığı ABD’de ölümlerin en önde gelen nedeni olup her 5 ölümden birinden sorumludur. 1997’de 466 bin koroner ölüm rapor edilmiştir. Koroner arter hastalığı mortalitesi yaşla birlikte artar. Fakat, yetişkinlerin en üretken oldukları yıllarda da belirgin bir ölüm nedenidir. koroner arter hastalığı ölümlerinin önemli bir kısmında klinik olarak aşikar olmayan, hastalıktan ölüme doğru bir ilerleme görülür. koroner arter hastalığına meyilli toplumlarda erken ölümlerin çoğu öncesinde bir uyarı olmadan gerçekleşir <sup>1</sup>.

Ülkemizde koroner kalp hastalığının prevalansı (yaygınlığı) TEKHARF Çalışmasının 1990 kesit taramasında, insidansı (sıklığı) da 2004 yılına kadar geçen süreçte araştırılmıştır <sup>3</sup>.

Ülkemizin tüm coğrafi bölgelerine ait 59 yerleşim biriminde oturan 3600’ü aşkın 20 yaşın üzerindeki erkek ve kadının rasgele yöntemle alınıp izlendiği bu tarama, toplam ve koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesi ile yeni koroner olay prevalanslarını değerlendirmek amacıyla; daha sonra 1995, 1998, 2000, 2002 ve 2004 yazlarında tekrarlanmıştır. 1990 yılındaki taramada sağlanan veriler ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası, 590.000 de hipertansif kalp hastası olmak üzere, 1.640.000 kalp hastası bulunduğu işaret etmiştir. Prevalansı 40’lı yaşlardan itibaren hızla yükselen koroner kalp hastalığı bin kişi içinde 40-

49 yaş grubunda 23 kişi, 50-59 yaş grubunda 81 kişi, 60-69 yaş grubunda 142 kişi, 70 yaş ve üzerinde 76 kişidir. 1990 yılından beri geçen sürede koroner kalp hastası sayısının 2.8 milyona yükseldiği ve artış oranının yıllık % 5-6 dolayında olduğu tahmin edilebilir. Bu artış % 1,8 kadar nüfus artışı dışında, Türk nüfusunun yaşlanmaya başlaması ve -muhtemelen- KKH'nda yaş standardizasyonlu gerçek artış katkıda bulunmaktadır. Bu husustaki ipuçları aşağıda aktarılan bulgulardan elde edilebilir. 2000 yılında KKH prevalansı 2 milyon 80 bin olarak tahmin edilmiştir ve bin kişi içerisinde 30-39 yaş grubunda 7 kişi, 40-49 yaş grubunda 32 kişi, 50-59 yaş grubunda 113, 60-69 yaş grubunda 150, 70 yaş ve üzerinde 249 olarak bulunmuştur. Anılan prevalans 30 yaş ve üzerindeki 1000 nüfusta 81 kişiye karşılık gelmekteydi. Bölgelere göre dağılım incelenince, Karadeniz ve Marmara bölgesinde binde 100 ve 94 ile en yüksek, Akdeniz bölgesinde binde 62 ile en düşük olarak tahmin edilmiştir. 2003/04 takibinde KKH prevalansı 2 milyon 800 bin olarak tahmin edilmiştir ve bin kişi içerisinde 33-39 yaş grubunda 11, 40-49 yaş grubunda 21, 50-59 yaş grubunda 115, 60-69 yaş grubunda 192, 70 yaş ve üzerinde 254 kişi olarak bulunmuştur. Anılan prevalans 33 yaş ve üzerindeki nüfusta binde 100 kişiye karşılık gelmektedir. Yetişkinlerimizde biyolojik değişimden kaynaklanan koroner hastalığına yakalanma eğiliminin yılda % 2 artışı temsil ettiği düşünülebilir. Koroner kalp hastalığının insidansı, yani her yıl yeni gelişen hastalık sayısı için de TEKHARF Çalışmasından ipucu elde edilmiştir. 2003/04 tarama sonuçlarına dayanarak yılda bin yetişkinde 11,7 oranına denk gelen 310 bin yeni koroner olay geliştiği öne sürülebilir. Bunlardan 90 bini ani ölüm şeklinde olur. Geri kalan 220 bin kişinin koroner arter hastaları arasına katılmakta olduğu düşünülmektedir. Eski hastalardan yaklaşık 80 bini de kaybedildiğinden, koroner hasta sayısı yılda net 140.000 civarında artmaktadır. Hastaneden çıkışta kalp-damar hastalıkları tanısı da bu hastalık yüküne ışık tutmak üzere kullanılmıştır. Avrupa'da bu yük için, standart yaşa uyarlanınca, 1000 nüfusta 10 ile 40

Yıllık artış tahminlerini yüzde olarak nüfus artışını 1,4, yaşlanma sonucu artışı 2,8, koroner hastalığa eğilim sonucu artışı da 2,8 olarak varsaymanın hiç abartılı olmadığı söylenebilir. Bu dinamiklere göre, kalp-damar hastalarının sayısının yılda % 7,2 artacağı öngörülebilir. 2015 yılında, koroner kalp hastası sayısının 5,6 milyona yükselmesi beklenmektedir. Yukarda açıklanan gözlem ve tahminler, ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemlerin çok daha etkin biçime getirilmesini mutlak bir zorunluluk haline sokmaktadır <sup>3</sup>.

## **2.2 Ateroskleroz**

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir enflamatuvar-fibroproliferatif cevaptır. Ateroskleroz tanısının konulması için hem yumuşama (athere yunanca bulamaç veya yulaf lapası) hem de sertleşmenin (sklerosis yunanca sert) olması gerekir. Ateroskleroz ile arterioskleroz eş anlamlı değildir. Arterioskleroz arter sertleşmesine yola açan tüm hastalıkları içeren daha geniş bir terimdir. Bu durumların hepsinde patolojik süreçler belirli ölçüde benzerdir <sup>1</sup>.

Gerçek anlamda aterosklerotik olarak tanımlanan ilk lezyonlar, yağlı çizgilenme şeklinde adlandırılmıştır. Bunlar çıplak gözle bakıldığında güçlükle kaldırılan küçük lezyonlardır ve endotelyumun hemen altında intima içinde yerleşen lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) birikmesinden oluşurlar. Yağlı çizgilenme lezyonu daha büyük aterosklerotik plakların prekürsörleri olabileceği gibi tamamıyla geri döndürülebilen bir fenomen de olabilir. Yağlı çizgilenmenin daha büyük ve kompleks lezyonlara ilerlemesinin iki anahtar süreç nedeniyle geliştiğine inanılmaktadır <sup>11</sup>.

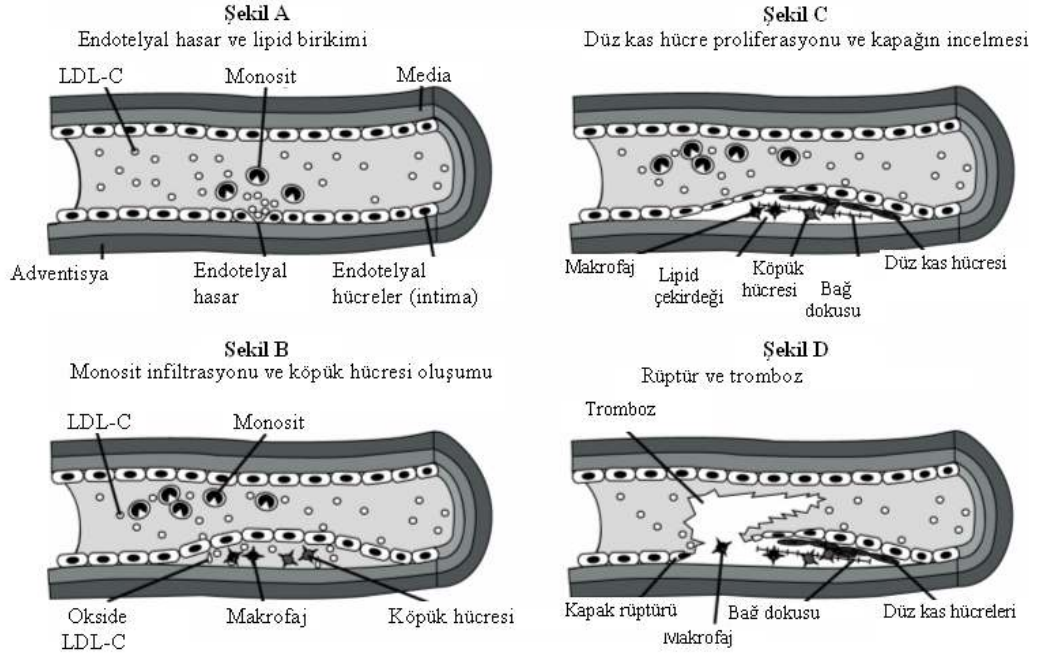
### 2.2.1 Aterosklerotik Lezyon: Patolojisi ve Gelişimi

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasının bir hastalığıdır ve kan damarlarının intimal yüzeyinde kolesterol birikimlerinin gelişmesiyle (plaklar veya lezyonlar) ile ilişkilidir <sup>9</sup>. Aterosklerotik plaklar tipik olarak koroner, karotid, renal, iliak, popliteal ve aortik arterlerde gözlenir <sup>9</sup>. Plak oluşumunun yükselmiş kan kolesterol düzeyleri ve anormal fonksiyonlu endotelyumu içerdiği düşünülmektedir <sup>9,12,13</sup>. Bir kez oluştuğunda plak ya stabil kalır ya da rüptür veya fisür ve tromboz ile ilerleyebilir <sup>14</sup>. Gelişen bu plakların genellikle rüptüre duyarlı oldukları kabul edilir <sup>15</sup>.

Çok daha tehlikeli olan ve genellikle klinik semptomlar ve angina, unstabil angina, miyokard infarktüsü (Mİ), inme ve ani ölüme yol açan lezyonlar kendiliğinden rüptüre uğrayan ve bir damarı aniden tıkayan lezyonlardır <sup>9,14,16,17</sup>. Plak ve üzerindeki kapağın bileşimi rüptür olasılığını belirler. Esas olarak fibröz dokudan oluşan olgun plaklar, çekirdeğin %50'sinden fazlasını yumuşak, lipidden zengin ateromatöz maddenin oluşturduğu plaklara göre daha stabildir ve rüptüre uğrama olasılıkları daha azdır. Bu plaklar ve ince kapakları olan, çok az düz kas hücrelerine sahip plaklar kararsızdır (unstabil) ve rüptüre duyarlıdır <sup>14</sup>. Plak rüptürü hemodinamik ve mekanik stresler (örn., yüksek kan basıncının yol açtığı) ile tetiklenebilir <sup>9,18</sup>.

Plak rüptürü ile ilişkili olan trombus oluşumu bir damarın aniden tıkanmasına yol açabilir <sup>14</sup>. Tromboz plak kendiliğinden rüptüre uğrayıp yüksek düzeyde trombojenik çekirdeğin dolaşımdaki kan ile karşılaşmasına yol açtığında stimüle olur. Trombusun büyüklüğü klinik semptomların şiddetinin belirlenmesi ile ilgili bir faktördür. Damarda kısmi tıkanmaya yol açan küçük bir trombus anginaya neden olabilir. Damarların çoğunda veya tümünde tıkanmaya yol açan büyük bir trombus, Mİ veya ani ölüm ile sonuçlanır (Şekil 1) <sup>9</sup>.

## PLAK GELİŞİMİ VE RÜPTÜRÜ



**Şekil 1.** Plağın gelişimi ve rüptürü

Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992, alıntılanarak Türkçeleştirilmiştir<sup>9</sup>

## 2.3 Lipidler ve Koroner Kalp Hastalığı

Gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ölüm ve işlev kaybının başta gelen nedenidir. Ateroskleroz koroner kalp hastalığı (KKH) ve ayrıca serebrovasküler ve periferik arteriyel hastalıklardan sorumludur <sup>19,20</sup>. Her yıl KKH tek başına diğer herhangi bir hastalıktan (tüm kanser tiplerinin toplamı dahil olmak üzere) daha fazla ölüme yol açar <sup>21</sup>.

Pek çok bilimsel kanıt ile gösterildiği gibi KKH'nin birincil nedeni hiperlipidemidir <sup>20</sup>. Daha da önemlisi çalışmalar kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin özellikle hiperkolesterolemi açısından yüksek riskli hastalarda miyokard infarktüsü ve ölüm riskini azalttığını göstermiştir <sup>22,23</sup>.

Koroner ateroskleroz ile kan lipid düzeyleri arasında ilişki kuran en erken kanıtlar, doymuş yağlar ve kolesterolden zengin diyetlerin çeşitli hayvan modellerinin koroner arterlerinde aterosklerotik plak oluşumuna ve hiperkolesterolemiye yol açtığı çalışmalardan sağlandı <sup>24</sup>. Ayrıca bu çalışmaların bazıları yüksek oranda yağ içeren diyetlere bağlı olarak ateromların oluşmasının diyetteki yağ ve kolesterol düzeylerinin azaltılmasıyla geri döndürülebileceğini gösterdi.

Ek kanıtlar lipid metabolizmasını etkileyen, bilinen bir genetik bozukluğu olan bireylerdeki çalışmalardan sağlandı. Örneğin familial hiperkolesterolemide (FH) işlev gören LDL reseptörlerinin sayısı ya anlamlı olarak azalır ya da bu reseptörler tamamen eksiktir; bu durum aşırı derecede yüksek serum kolesterol düzeylerine ve erken KKH'ye yol açar <sup>25,26</sup>.

Kan lipid düzeyleri ile KKH arasındaki ilişkiye ait güçlü kanıtlar epidemiyolojik çalışmalardan sağlandı. Kan lipid düzeyleri ile KKH

arasındaki ilişkiyi inceleyen en önemli erken epidemiyolojik çalışmalar şunlardır <sup>27,28</sup>.

- Framingham Çalışması <sup>27</sup>
- Çoklu Risk Faktörü Tedavi Çalışması (MRFIT) <sup>27</sup>
- Dr. Ancel Keys ve meslektaşları tarafından Finlandiya, Yunanistan, İtalya, Hollanda, Yugoslavya, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri verileri kullanılarak gerçekleştirilen Yedi Ülke Çalışması <sup>28</sup>

Diyetlerinde doymuş yağ ve kolesterol oranının düşük olduğu popülasyonlar düşük kolesterol düzeyleri ve düşük KKH insidansı gösterme eğilimindedir <sup>24</sup>. Örneğin Yedi Ülke Çalışmasında en yüksek KKH insidansı Kuzey Avrupa'da görülürken, en düşük insidans Japonya'da görüldü <sup>28</sup>. Ayrıca Framingham Çalışması yükselmiş total ve LDL kolesterol (LDL-K) düzeylerinin daha yüksek KKH riski ile ilişkili olduğunu, yükselmiş HDL kolesterol (HDL-K) düzeyinin ise daha düşük KKH gelişme riski ile ilişkili olduğunu saptadı <sup>29</sup>.

Diyet tedavisi çalışmaları lipid düşürücü diyetlerin aterosklerotik lezyonların progresyonunu azaltabildiğini ve KKH'ye bağlı ölümleri azalttığını açıkça göstermiştir <sup>24</sup>.

Kan kolesterolünün düşürülmesinin koroner kalp hastalığı insidansını azaltacağı hipoteziyle 1960'lardan itibaren lipid düşürücü ajanlar ile klinik çalışmalar yapılmaya başlandı <sup>30,31</sup>. O sıralarda sadece çok az ajan (niasin ve klofibrat) kolesterol düzeylerini düşürmede etkili kabul ediliyordu <sup>32,33</sup>.

Erken dönemdeki çalışmalardan bu yana, KKH'nin oluşmasında hiperlipideminin (özellikle de yüksek LDL-K düzeylerinin) rolünü doğrulayan pek çok araştırma yapıldı <sup>33</sup>. 1998'de Gould ve

meslektaşları 43 randomize kolesterol düşürümü çalışmasının bir meta-analizini gerçekleştirdiler <sup>30</sup>. Bu meta-analizin sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin genel bir yarar sağladığı (KKH ve total mortalitede azalmalar ile gösterildi) ve yararın büyüklüğünün sağlanan kolesterol düşürümünün derecesine bağlı olduğu görüşünü destekledi.

### 2.3.1 Hipertrigliserideminin Koroner Kalp Hastalığındaki Rolü

Prospektif çalışmaların meta-analizi yükselmiş serum trigliserid düzeylerinin KKH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir <sup>26,34</sup>. Genel popülasyonda trigliseridlerin yükselmesine katkıda bulunan pek çok faktör mevcuttur; bunlara obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, aşırı alkol alımı, rafine karbohidratların aşırı tüketimi, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi belirli hastalıklar, glukokortikoidler, östrojenler, tiyazidler ve retinoidler gibi belirli ilaçlar ve genetik bozukluklardır. Klinik uygulamada yükselmiş trigliseridlere metabolik sendromu olan hastalarda sıklıkla rastlanır <sup>26,33-36</sup>.

### 2.3.2 HDL Kolesterol ve Koroner Kalp Hastalığı

HDL-K konsantrasyonu ile KKH gelişimi arasında güçlü bir ters orantı vardır <sup>34</sup>. Yüksek riskli popülasyonlarda yapılan pek çok epidemiyolojik çalışma düşük HDL-K düzeylerinin, LDL-K ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir <sup>33,34</sup>. Bu ilişkinin gücü ve bağımsızlığı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) düşük HDL-K'yi (<40 mg/dL) KKH için majör bir risk faktörü ve yüksek HDL-K'yi (≥60 mg/dL) negatif bir risk faktörü (bir risk faktörünün eksiltilmesini sağlar) olarak kabul etmesine yol açtı <sup>34</sup>. Düşük HDL-K obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, yüksek miktarda karbohidrat alımı ve belirli ilaçlardan kaynaklanabilir <sup>34</sup>.

### 2.3.3 KKH'ye Karşı Koruma Sağlayan Olası Faktörler

Önceki epidemiyolojik veriler östrojenin kadınlarda ateroskleroza karşı koruyucu bir rolü olduğunu ileri sürmüştür <sup>25</sup>. Ancak son çalışmalar postmenopozal kadınlarda KKH riskini azaltmak için hormon replasman tedavisi kullanımına şüphe düşürmektedir <sup>15</sup>. Örneğin belgelenmiş KKH'si olan 2763 kadında yapılan bir çalışmada 4 yıl boyunca uygulanan östrojen + progesteron tedavisi KKH olaylarının genel oranını azaltmadı <sup>37</sup>. Buna karşılık klinik çalışmalarda statin tedavisinin kadınlardaki olumlu etkileri KKH riski azaltımında kolesterol düşürücü bir ilacı hormon replasman tedavisine göre tercih edilir hale getirmektedir <sup>33</sup>.

Orta düzeyde alkol kullanımı da KKH riskinde azalmayla ilişkilendirilmiştir. Alkol HDL-K'yi yükseltir ve kan pıhtılaşma mekanizmalarını olumlu yönde etkileyebilir. Ancak kardiyovasküler dışı ölümlerin (siroz ve kazalar gibi) oranında artışla ilişkili olması nedeniyle alkol kullanımının genel sürviyi artırdığı gösterilmemiştir <sup>35</sup>.

LDL-K'nin oksidasyonu ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek oranda antioksidan (C ve E vitaminleri) içeren diyetlerin alınması tedbirli bir davranış gibi görünmektedir. Ancak hiçbir büyük ölçekli klinik çalışma antioksidan tedavi ile KKH riskinde azalmayı doğrulamamıştır <sup>34</sup>.

Uluslararası Ateroskleroz Projesi (IAP) gibi otopsi çalışmaları daha fazla kanıt sağlamaktadır <sup>38</sup>. Bu çalışma 14 farklı ülkede 5 yıllık bir dönemde ölen 23,000'den fazla insanın otopsi muayanelerine dayanıyordu. IAP her bir şehir veya ülkedeki tipik bir diyetle bulunan toplam besinsel yağlardan sağlanan kalori yüzdesi ile aort ve koroner arterlerde saptanan ateroskleroz derecesi arasında güçlü bir korelasyon gösterdi <sup>38</sup>. Yedi Ülke Çalışması ve Japon erkeklerinde yapılan göç çalışmalarının sonuçları da etkileyici kanıtlar ortaya koydu <sup>27,28</sup>.

## 2.4 Hiperlipidemi tedavisi

### 2.4.1 Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Kılavuzları

1988 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tanısı, İncelenmesi ve Tedavisine ilişkin Uzman Panelinin (Erişkin Tedavisi Paneli) ilk raporu yayınlandı ve erişkinlerde yüksek kan kolesterolünün tedavisi için yeni kılavuzlar sağladı <sup>39</sup>. Bu rapor yüksek LDL-K ve çoklu risk faktörlerine sahip hastalarda KKH'ye karşı primer korunma stratejisi üzerine odaklandı. Rapor hastaları LDL-K düzeylerine göre sınıfladı ve bu hasta gruplarında tedavi seçeneklerini ve LDL-K hedeflerini ortaya koydu <sup>39</sup>.

1993 yılında yayınlanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ikinci raporu kolesterol tedavisine ilişkin önerileri güncelledi (NCEP ATP 2) <sup>39</sup>. Temel yaklaşım olarak ilk rapor ile benzerdi ve kolesterol düşürümünün primer hedefi olarak LDL-K vurgulanmaya devam edilmişti. Ancak ikinci rapor şunları içerdi: 1) belgelenmiş KKH'si olan hastalarda LDL-K'nin tedavisine daha fazla odaklanma; 2) yeni ve daha düşük bir LDL-K hedefi ( $\leq 100$  mg/dL) ve 3) fiziksel aktivite ve kilo kaybı üzerine daha fazla odaklanma <sup>39-41</sup>.

NCEP'in üçüncü raporu (NCEP III veya ATP III) Mayıs 2001'de yayınlandı ve yüksek kan kolesterolünün klinik tedavisine ilişkin mevcut önerileri önceki raporlara dayanarak güncelledi. ATP II ile benzerlikler şunlardır <sup>39-41</sup>.

- Tedavide primer hedef olarak LDL-K
- Majör risk kategorilerinin belirlenmesine yardımcı olmak için LDL-K'ye ek olarak risk faktörleri
- Belgelenmiş KKH'si olan hastalarda  $<100$  mg/dL'lik LDL-K hedefi

- Kadınlar, genç erişkinler ve yaşlılar klinik girişim için aday olmaya devam etmektedir
- Fiziksel aktivite ve kilo kaybı üzerine odaklanma
- Belgelenmiş KKH'si olan hastalarda agresif tedaviye odaklanmaya devam etmesine ek olarak ATP III çoklu risk faktörlerine sahip kişilerde primer korunmaya da odaklanmaktadır. Bu kişilerin pek çoğu KKH açısından görece yüksek riske sahiptir ve ATP II'de önerilen daha agresif tedaviden yarar görebilirler.

Türk Kardiyoloji Derneği son olarak Koroner Kalp Hastalığı ve Korunma Kılavuzu'nu epidemiyolojik çalışmalar ve ilaç çalışmalarından elde edilen bilgiler dahilinde 2002 yılında yenilemiştir. Yeni kılavuzun hazırlanmasında TEKHARF çalışmasından elde edilen veriler ve NCEP ATP3 kılavuzunun etkisi görülmektedir. Kılavuzun giriş yazısında Türk halkında total kolesterol/HDL-kolesterol (TK/HDL-K) oranının gelecekteki koroner olayların en iyi iki öngördürücüsünden biri olduğu ve erkeklerde BKİ'nin erkeklerde bağımsız bir öngördürücü olduğu, kanda açlık trigliserid ve apolipoprotein B düzeylerinin Türk toplumunda yüksek bulunduğu, bunun da küçük yoğun LDL parçacıkları sayısının yüksek olduğunun bir göstergesi olduğu anlaşılmıştır. Batılı popülasyonlara kıyasla, Türk halkının HDL-K, apo B, santral obezite, hiperinsülinemi, kan basıncı alanlarında yoğunlaşan göze çarpıcı farklılıklar görüldüğü ve Metabolik sendromun Türk halkında önemli bir problem ve koroner risk faktörü olarak karşımıza çıktığı, her 8 yetişkinimizden üçünde bu durumun yer aldığı ve koroner arter hastalarımızın %53'ünün metabolik sendrom bulunduğu gösterilmiştir ve bu nedenlerle yeni bir kılavuzun bu verilere cevap verecek şekilde hazırlanma ihtiyacı olduğu belirtilmiştir <sup>3</sup>.

**Tablo 1.** Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu lipid düzeylerinin sınıflandırılması <sup>42</sup>

|                 | Total kolesterol<br>(mg/dL) | LDL-kolesterol<br>(mg/dL) | Trigliserid<br>(mg/dL) |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Optimal         |                             | <100                      |                        |
| Normal          | <200                        | 100-129                   | < 150                  |
| Sınırdan yüksek | 200-239                     | 130-159                   | 150-199                |
| Yüksek          | ≥240                        | 160-189                   | 200-500                |
| Çok yüksek      |                             | ≥190                      | >500                   |

**Tablo 2.** Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu risk grupları <sup>42</sup>

| Grup        | Açıklama                                                                                                                                       |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yüksek risk | Aterosklerotik damar hastalığı (ASDH) veya Diabetes mellitus (DM) veya Metabolik sendrom + ≥50 yaş (kadında ek olarak TK/HDL-K ≥5 bulunması) * |
| Orta risk   | ≥3 risk faktörü varlığı (ASDH veya DM yok) veya Metabolik sendrom <50 yaş                                                                      |
| Düşük risk  | En fazla 2 risk faktörü varlığı (ASDH, DM, metabolik sendrom yok)                                                                              |

\* Yurt dışında yayınlanan kılavuzlarda bu grup yüksek risk altında olarak tanımlanmaz ancak TEKHARF çalışması bize ülkemize özgü bu veriyi ortaya koymuştur.

#### 2.4.2 Başlangıçtaki Lipoprotein Analizi

20 yaş ve üzeri erişkinlerde total-C, LDL-K, HDL-K ve trigliseridleri içeren açlık lipoprotein profili 5 yılda bir ölçülmelidir. Test sırasında hasta aç değilse sadece total kolesterol ve HDL-K değerleri kullanılabilir. Bu tip bir durumda, total kolesterol  $\geq 200$  mg/dL veya HDL  $< 40$  mg/dL ise LDL-K'ye dayalı uygun tedavi için bir izleme lipoprotein analizi gerekir. Modül 1'i gözden geçirmek amacıyla Tablo 3'te ATP III'ün lipoprotein düzeylerinin sınıflandırılması gösterilmektedir <sup>39-41</sup>.

**Tablo 3.** ATP III'ün LDL-K, Total-C, HDL-K ve Trigliserid (mg/dL) Sınıflaması <sup>39-41</sup>

|                         |            |                                 |
|-------------------------|------------|---------------------------------|
| <b>LDL Kolesterol</b>   | $<100$     | Optimal                         |
|                         | 100-129    | Optimale yakın veya daha yüksek |
|                         | 130-159    | Sınır değerinde yüksek          |
|                         | 160-189    | Yüksek                          |
|                         | $\geq 190$ | Çok yüksek                      |
| <b>Total Kolesterol</b> | $<200$     | Arzu edilen                     |
|                         | 200-239    | Sınır değerinde yüksek          |
|                         | $\geq 240$ | Yüksek                          |
| <b>HDL Kolesterol</b>   | $<40$      | Düşük                           |
|                         | $\geq 60$  | Yüksek                          |
| <b>Trigliseridler</b>   | $<150$     | Normal                          |
|                         | 150-199    | Sınır değerinde yüksek          |
|                         | 200-499    | Yüksek                          |
|                         | $\geq 500$ | Çok yüksek                      |

#### 2.4.3 LDL-K'ye göre Sınıflama

Sınıflama işleminin nihai amacı yükselmiş LDL-K düzeylerine sahip, yüksek riskli kişileri belirlemektir. LDL-K düzeyi uygun diyet veya ilaç tedavisine başlama kararlarının temelini oluşturur <sup>39-41</sup>. Total-C, total trigliserid ve HDL-K'nin açlık düzeylerinin ölçülmesini içeren lipoprotein analizi LDL-K'nin hesaplanmasında kullanılır <sup>40</sup>. En az bir hafta aralıkla alınan iki ölçümün ortalamasının kullanılması önerilir <sup>43</sup>.

Lipoprotein analizinden elde edilen değerlerden LDL-K, Tablo 2’de gösterilen Friedewald eşitliği kullanılarak hesaplanabilir <sup>43</sup>. LDL-K değerinin doğrudan ölçümü yapılmaz. Bu eşitlik kan trigliserid düzeyleri 400 mg/dL’nin altında olduğunda kullanılır. Daha pahalı olan ultrasantrifüj teknikleri LDL-K’nin doğrudan ölçülmesi gerektiğinde kullanılır <sup>43</sup>.

**Tablo 4.** Lipoprotein Düzeylerini Hesaplama Yöntemleri (Friedewald eşitliği)<sup>41</sup>

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{LDLkolesterol} = \text{Total kolesterol} - [\text{HDL} + (0.20 \times \text{TG}^*)]$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|

(Tüm konsantrasyonlar mg/dL cinsindendir)

\* 400 mg/dL’nin altındaki trigliserid düzeyleri (TG) için. 400 mg/dL’den yüksek düzeylerde ultrasantrifüj lipoprotein fraksiyonlarını saptamak için gerekli olabilir.

#### 2.4.4 LDL-K’nin Dışındaki Risk Faktörleri

NCEP kılavuzları hastaların incelenmesi ve tedavi edilmesine yardımcı olmak amacıyla yükselmiş LDL-K dışındaki risk faktörlerini tanımlamaktadır. En yüksek riske sahip hastalar belgelenmiş KKH’si olan hastalardır. NCEP kılavuzları majör koroner olaylar için belgelenmiş KKH’ninkine eşit risk taşıyan KKH riski eşdeğerlerini de daha iyi bir şekilde tanımlamıştır. KKH risk eşdeğerleri şunlardır <sup>39-41</sup>.

- Aterosklerotik hastalığın diğer klinik formları (periferik damar hastalığı, abdominal aortik anevrizma ve semptomatik karotid arter hastalığı)
- Diyabet
- -%20’den yüksek 10 yıllık KKH riskine yol açan çoklu risk faktörleri

KKH veya KKH riski eşdeğerlerine sahip olmayan hastalar için NCEP kılavuzları LDL-K hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olan, LDL-K dışındaki majör risk faktörlerini tanımlamaktadır. 10 yıllık KKH riski  $\leq$ % 20 olan (Framingham risk analizi), çoklu risk faktörlerine (2+) sahip hastalar en yüksek risk kategorisinde yer alan kişiler olarak kabul edilir. 0-1 risk faktörlerine sahip hastalar en düşük risk grubundadırlar ve 10 yıllık riskleri genellikle  $<$ %10'dur.<sup>39-41</sup> 1 Majör risk faktörleri şunları içerir

- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq$ 140/90 mm Hg veya antihipertansif ilaç kullanımı mevcut)
- Düşük HDL-K ( $<$ 40 mg/dL)
- Ailede erken KKH öyküsü ( $<$ 55 yaşındaki birinci derece erkek yakınlarda KKH;  $<$ 65 yaşındaki birinci derece kadın yakınlarda KKH)
- Yaş ( $\geq$ 45 yaşındaki erkekler;  $\geq$ 55 yaşındaki kadınlar)
- HDL-K  $\geq$ 60 mg/dL “negatif risk faktörü” olarak kabul edilir ve bir risk faktörünün eksiltmesini sağlar<sup>39-41</sup>.

#### 2.4.5 Tedaviye Başlama Düzeyleri

Lipid profilini öğrendikten ve diğer tüm risk faktörlerini inceledikten sonra hekimin hastanın tedaviye gereksinimi olup olmadığını belirlemesi gerekir. LDL-K kolesterol düşürücü tedavinin primer hedefi olmaya devam etmektedir<sup>39-41</sup>. Risk kategorileri, LDL-K hedefleri ve tedaviye başlanacak LDL düzeyleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Farklı Risk Kategorilerinde Terapötik Yaşam Biçimi Değişiklikleri (TYBD) ve İlaç Tedavisine Başlama Düzeyleri ve LDL-K Hedefleri <sup>39-41</sup>

| Risk Kategorisi                                           | LDL-K Hedefi | TYBD'ye Başlanacak LDL-K Düzeyi* | İlaç Tedavisinin Düşünülmesi                                    |
|-----------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| KKH veya KKH riski eşdeğerleri (10 yıllık KKH riski >%20) | <100 mg/dL   | ≥100 mg/dL                       | ≥130 mg/dL (100-129 mg/dL: ilaç opsiyoneldir)#                  |
| Çoklu (2+) risk faktörleri (10 yıllık KKH riski <%20)     | <130 mg/dL   | ≥130 mg/dL                       | 10-yıllık risk %10-20 ≥130 mg/dL 10-yıllık risk <%10 ≥160 mg/dL |
| 0-1 Risk faktörü†                                         | <160 mg/dL   | ≥160 mg/dL                       | ≥190 mg/dL (160-189 mg/dL: ilaç opsiyoneldir)                   |

# Bazı otoriteler terapötik yaşam biçimi değişiklikleri ile LDL-K hedefine ulaşamadığında LDL düşürücü ilaçların kullanılmasını önerirler. Diğerleri ise hastanın trigliseridleri yükselmiş ve HDL-K'si azalmış ise birincil olarak trigliseridleri ve HDL-K'yi değiştiren ilaçların kullanımını tercih etmektedirler. Klinik yargı bu alt kategoride ilaç tedavisinin ertelenmesini de gerekli kılabilir.

† 0-1 risk faktörüne sahip bireylerin neredeyse tümünde 10 yıllık risk <%10'dur; dolayısıyla bu grupta 10 yıllık risk analizi gerekli değildir.

#### 2.4.6 Terapötik Yaşam Biçimi Değişiklikleri

ATP III, KKH riskinin azaltılması için yaşam biçimini içeren bir yaklaşımı vurgulamaktadır. Bu yaklaşıma terapötik yaşam biçimi değişiklikleri (TYBD) adı verilir. Özellikleri şunlardır<sup>39-41</sup>

- Doymuş yağ (toplam kalorinin <7'si) ve kolesterol (<200 mg/gün) alımının azaltılması
- LDL-K düşürümünü artırmaya yönelik terapötik seçenekler (örneğin bitki stanoller/steroller (2 g/gün) ve çözünür lif alımının artırılması (10-25 g/gün))
- Uygun ise kilo azaltımı
- Fiziksel aktivitenin artırılması

TYBD'ye başlanırken LDL-K'yi düşürmek için ilk önce doymuş yağ ve kolesterol alımı azaltılır. Orta düzeyde fiziksel aktivite teşvik edilir. Altı hafta sonra LDL-K yanıtı belirlenir. Kilo fazlası olan obez hastalarda kilo azaltıcı tedavi LDL-K düşürümünü artırır ve diğer lipid ve lipid dışı risk faktörlerini değiştirerek sağlık açısından başka yararlar sağlar. Ek risk azaltımı fiziksel aktivitenin eşzamanlı olarak artırılmasıyla sağlanabilir<sup>39-41</sup>.

Tüm hastalar LDL-K düzeylerinden bağımsız olarak TYBD'yi benimsemeye teşvik edilmelidir. Yüksek riskli hastalarda (KKH veya KKH riski eşdeğeri ile birlikte LDL-K  $\geq 130$  mg/dL), TYBD ilaç tedavisiyle eşzamanlı olarak başlatılabilir. Orta derecede riskli hastalarda (çoklu risk faktörleri ile birlikte LDL-K 130 mg/dL'den biraz yüksek) ilaç tedavisi düşünülmeden önce TYBD'ye başlanabilir ve en az 3 ay süreyle devam ettirilebilir. Her bir hastada uygun tedaviyi sonuç olarak hekimin klinik yargısı belirlemelidir<sup>39-41</sup>.

#### 2.4.7 Fiziksel Aktivite

Fiziksel inaktivite KKH'de altta yatan, majör bir risk faktörüdür. Düzenli fiziksel aktivite çok düşük dansiteli lipoproteini (VLDL) düşürür ve HDL-K'yi yükseltir; hatta bazı kişilerde LDL-K de düşer. Ayrıca kan basıncını düşürebilir, insülin direncini azaltabilir ve kardiyovasküler fonksiyonu iyileştirebilir. Buna bağlı olarak NCEP düzenli fiziksel aktivitenin yüksek kolesterol tedavisinin rutin bir parçası olmasını önermektedir <sup>39-41</sup>.

#### 2.4.8 İlaç Tedavisi

KKH açısından en yüksek riske sahip hastalar belirlenen LDL-K hedeflerine ulaşmak için TYBD'ye ek olarak LDL düşürücü ilaçlara gereksinim duyarlar. KKH veya KKH riski eşdeğerlerine sahip olan ve başlangıçtaki LDL-K düzeyi  $\geq 130$  mg/dL olan hastalarda yoğun yaşam biçimi tedavisine başlanmalı ve diğer risk faktörleri maksimum düzeyde kontrol edilmelidir. Bu hastaların çoğunda LDL-K'yi 100 mg/dL'nin altına düşürmek için LDL düşürücü bir ilaç da gerekir <sup>39-41</sup>.

Dolayısıyla tedavi hedefine ulaşmak için TYBD ile eşzamanlı olarak LDL düşürücü ilaç başlatılabilir. Kolesterol düzeyleri 100-129 mg/dL ise, ilaç tedavisine başlayıp başlanmayacağına karar verilmesi için klinik yargı kullanılabilir. Başlangıçtaki LDL-K  $< 100$  mg/dL ise ek LDL düşürücü tedaviye gerek yoktur. Bununla birlikte LDL düzeyinin optimalde tutulmasına yardımcı olmak için hastalara TYBD diyetine bağlı kalmaları önerilmelidir <sup>39-41</sup>.

Önceki bölümde belirtildiği gibi, orta derecede riske sahip hastalarda (KKH'si olmayan hastalar) ilaç tedavisine başlanmadan önce TYBD başlatılmalı ve 3 ay sürdürülmelidir <sup>39-41</sup>. İlaç tedavisine başlandıktan sonra hastanın yanıtı yaklaşık olarak 6.haftada incelenmelidir. LDL-K hedefine ulaşılmamışsa tedavi doz artırılarak veya

kombinasyon tedavisi kullanılarak yoğunlaştırılabilir. Oniki haftalık ilaç tedavisinden sonra hastanın yanıtı tekrar incelenmelidir. O zaman da LDL-K hedefine ulaşılamamışsa hekim ilaç tedavisini daha da agresifleştirmeyi düşünmelidir. LDL-K hedefine standart lipid düşürücü tedavi ile ulaşılamazsa, lipid uzmanıyla konsültasyon veya bu uzmana sevk düşünülmelidir. LDL-K düzeyine ulaşıldığında hastalar 4-6 ayda bir tedavi yanıtı açısından izlenebilir <sup>39-41</sup>.

#### 2.4.9 Düşük HDL-K'nin Tedavisi

Düşük HDL-K düzeylerinin KKH için güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğu düşünülmüştür. Buna bağlı olarak düşük HDL-K (<40 mg/dL) KKH için majör risk faktörü olarak sınıflanmıştır ve yüksek düzeyler  $\geq 60$  mg/dL) negatif risk faktörü olarak kabul edilir. Ayrıca düşük HDL-K, LDL düşürücü tedavinin hedefini değiştirir ve KKH'nin 10 yıllık riskinin hesaplanmasında risk faktörü olarak kullanılır <sup>1</sup>. NCEP kılavuzlarının HDL-K'nin yükseltilmesi ile ilgili olarak bir hedef belirtmediğini anlamak önemlidir. Klinik çalışmalar HDL-K'nin yükseltilmesinin KKH riskini azaltacağını öne sürseler de, raporda şu ifade yer almaktadır: “kanıtlar belirli bir hedefin ortaya koyulması için yetersizdir” ve “güncel olarak pazarda bulunan ilaçlar HDL-K'yi güçlü biçimde yükseltmemektedir” <sup>39</sup>. Ayrıca statinlerin reçeteleme bilgisinde HDL-K'nin yükseltilmesinin koroner morbidite ve mortalite üzerine bağımsız etkisinin kanıtlanmadığı belirtilmektedir <sup>44</sup>. Bununla birlikte hastaya yönelik genel müdahale ve tedavide HDL-K'nin de düşünülmesi gerekir <sup>39-41</sup>.

Düşük HDL-K'ye sahip hastalarda LDL-K tedavinin primer hedefi olmaya devam etmektedir. Hasta LDL-K hedef düzeyine sahip ise, müdahalenin odak noktası kilo azaltımına ve fiziksel aktiviteye kayar (uygunsa). İzole HDL-K düşüklüğü durumunda HDL düzeyini yükselten ilaçlar (fibratlar veya niasin) düşünülebilir ancak izole HDL-K düşüklüğüne

yönelik ilaç tedavisi genellikle KKH ve KKH riski eşdeğerlerine sahip hastalara mahsus bırakılır<sup>39-41</sup>.

#### 2.4.10 Hipertrigliserideminin Tedavisi

ATP III yükselmiş trigliseridlerin KKH için önemli bir risk faktörü olduğunu kabul etmektedir. Trigliseridlerde yükselmenin bir risk faktörü olması, trigliseridden zengin bazı lipoproteinlerin aterojenik olduğunu gösterir. Trigliseridden zengin olan bu lipoproteinler kısmen degrade olmuş VLDL'dir (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve genellikle artık lipoproteinler olarak adlandırılırlar. VLDL kolesterol (VLDL-K) klinik uygulamada aterojenik artık lipoproteinlere ait, en kolay tayin edilen ölçüttür. Dolayısıyla VLDL-K lipid düşürücü tedavinin bir hedefi olabilir. ATP III, LDL + VLDL toplamını non-HDL-K (total-C – HDL-K) olarak ifade eder<sup>39-41</sup>.

Sınır değerinde yüksek veya yüksek trigliseridlere sahip tüm hastalarda birincil odak noktası uygun LDL-K hedefine ulaşılması olmaya devam etmektedir. Ancak LDL-K hedefine ulaşıldıktan sonra trigliseridler  $\geq 200$  mg/dL ise, ATP III, non-HDL-K'yi tedavinin sekonder hedefi olarak tanımlar. Non-HDL-K hedefine ulaşmak için kilo azaltımı ve fiziksel aktivitenin artırılmasına ek olarak ilaç tedavisi düşünülebilir. İlaç tedavisi LDL düşürücü ilaç ile tedavinin agresifleştirilmesini veya dikkatle kullanılırsa nikotinik asit veya bir fibrat eklenmesini içerebilir. Önemli nokta, trigliserid düzeyi  $>500$  mg/dL olduğunda, pankreatitin (yaşamı tehdit edebilir) önlenmesi için ilk önceliğin trigliseridlerin düşürülmesine verilmesidir. HDL-K'de olduğu gibi, trigliseridlerin düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine bağımsız etkisi henüz kanıtlanmamıştır<sup>39-41</sup>. LDL kolesterol ve Non-HDL kolesterol hedefleri Tablo 6'da gösterilmektedir<sup>39-41</sup>.

**Tablo 6.** LDL Kolesterol ve Non-HDL Kolesterol Hedefleri <sup>39-41</sup>

| <b>Risk Kategorisi</b>                                       | <b>LDL Hedefi</b> | <b>Non-HDL-K Hedefi</b> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| KKH veya KKH riski eşdeğerleri<br>(10 yıllık KKH riski >%20) | <100 mg/dL        | <130 mg/dL              |
| Çoklu (2+) risk faktörleri<br>(10 yıllık KKH riski <%20)     | <130 mg/dL        | <160 mg/dL              |
| 0-1 Risk faktörleri                                          | <160 mg/dL        | <190 mg/dL              |

Yüksek serum trigliseridlerine sahip kişilerde  $\leq 30$  mg/dL'lik VLDL-K düzeyinin normal olduğu kabul edilerek non-HDL-K hedefinin LDL-K hedefinden 30 mg/dL daha yüksek olarak belirlenebilir <sup>39-41</sup>.

#### 2.4.11 Metabolik Sendrom

Bazı hastalar metabolik sendrom olarak adlandırılan bir durumu oluşturan çeşitli majör risk faktörleri, yaşam-alışkanlık risk faktörleri ve yeni ortaya çıkan risk faktörlerine sahiptir. Bu durum genellikle abdominal obezite ve insülin direncini (insülinin normal işlevleri bozulur) içerir. Metabolik sendrom, primer hedef olan LDL-K'nin dışında, risk azaltıcı tedavinin sekonder hedefi olarak kabul edilir. LDL-K ve diğer lipidlerin uygun kontrolüne ek olarak metabolik sendrom tedavisi yoğun kilo azaltımını ve fiziksel aktiviteyi ve altta yatan diğer durumların (hipertansiyon gibi) tedavisini içermelidir <sup>39-41</sup>.

#### 2.4.12 Diyabetik Hastada Dislipidemi Tedavisi

Diyabetik hastalarda trigliseridlerde yükselme ve düşük HDL-K'nin her ikisi de yaygın olsa da, LDL-K tedavinin primer hedefi olmaya devam etmektedir. ATP III'de diyabet KKH riski eşdeğeri olarak kabul

edildiğinden diyabetik hastalarda LDL-K hedefi <100 mg/dL'dir. LDL-K  $\geq$ 130 mg/dL olduğunda, diyabetik hastaların çoğu LDL-K hedefine ulaşmak için TYBD'ye ek olarak LDL düşürücü ilaçların başlanmasına gereksinim duyarlar <sup>39-41</sup>.

## **2.5 Lipid Düşürücü Tedaviler**

### **2.5.1 Safra Asidi Sekestranları (Reçineler)**

Safra asidi sekestranları veya reçineler ince barsakta safra asitlerine bağlanan ajanlardır; ortaya çıkan kompleks suda çözünmez. Sekestranlar yüksek oranda pozitif yüklüdür ve negatif yüklü safra asitlerine bağlanırlar. Büyüklüklerinin fazla olması vücutta yeniden abzorbe olmalarını engeller ve dışkıyla atılırlar <sup>45</sup>.

Kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam gibi safra asidi sekestranlarının etkinliği ve güvenilirlik profili ortaya koyulmuştur. Sekestranlar diğer ilaçlar (özellikle statinler) ile kombine edildiklerinde LDL-K düşürümünü artırır. Ayrıca sekestranların TYBD ve diğer besinsel seçenekler (bitki stanol esterleri) ile kombine edilmesi pek çok insanın sistemik olarak abzorbe edilen bir ajan kullanmaksızın kolesterol hedeflerine ulaşmalarını sağlar <sup>39</sup>. Kullanımlarıyla ilgili esas dezavantajları gastrointestinal etkileri ve hastanın toz formlarına uyumsuz olmasıdır. Normal trigliserid düzeylerine sahip hastalarda trigliseridler önce geçici olarak artabilir ve daha sonra başlangıç düzeylerine dönebilir <sup>46</sup>.

Safra asidi sekestranları safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratarak ve ince barsaktan reabsorpsiyonlarını inhibe ederek kan kolesterolünü düşürürler. Safra asidine bağlanmanın etkileri şu şekilde özetlenebilir <sup>39,46</sup>.

- Kolesterol ve safra asitlerinin feçesle eliminasyonu artar.

- Safra asitlerindeki kaybı telafi etmek için karaciğer kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü artırır.
- Safra asitleri ve kolesteroldeki net kayıp karaciğerde iki kompansatuvar değişikliğe yol açar<sup>43</sup>.
- Kolesterol biyosentezindeki hız sınırlayıcı basamak olan HMG-KoA redüktazın aktivitesi artar.
- Karaciğer hücresinin daha fazla kolesterole duyduğu gereksinimi karşılamak için karaciğer hücresinin üzerindeki LDL reseptörlerinin sayısı artar.

Hepatik LDL reseptörlerin sayısında artış kandan LDL-K alımının artmasına neden olarak kan LDL-K düzeylerinin azalmasına yol açar. Reçinenin etkinliği karaciğer hücresinin LDL reseptör sayısını artırma becerisine bağlıdır. Safra asidi sekestranlarının, kolesterolün karaciğerdeki sentezini gerçek anlamda artırmasına karşın kan kolesterol düzeyleri düşer<sup>46</sup>.

Lipid Araştırma Kliniğinin Koroner Primer Korunma Çalışması LDL-K'nin düşürülmesinin kalp hastalığı olaylarını önlediğini belgeleyen ilk çalışmalardan biridir. Kolestiramin tedavisi total kolesterolü %13 ve LDL-K'yi %19 oranında azaltırken, diyetle bağlı azalmalar total kolesterol için %5 ve LDL-K için %8'di. Kolestiramin grubundaki hastalar koroner kalp hastalığına bağlı ölüm ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsünün kombine oranında %19 azalma yaşadılar<sup>46</sup>.

Reçineler trigliserid düzeylerini yükseltebildiğinden, trigliseridleri yükselmiş (>400 mg/dL) hastalarda monoterapi olarak kullanılmamaları gerekir<sup>39</sup>. Safra asidi sekestranlarının barsaktan emilimi söz konusu değildir dolayısıyla genel dolaşıma girmezler<sup>46</sup>. Konstipasyon,

abdominal şişkinlik, abdominal ağrı, ve bulantı gibi çok çeşitli gastrointestinal semptomlara yol açabilir<sup>39</sup>.

Barsakta pek çok bileşiğe bağlandıklarından, safra asidi sekestranları eşzamanlı olarak uygulanabilen bazı ilaçların abzorpsiyonu ile etkileşirler. Genel bir kural olarak oral yolla alınan diğer ilaçların reçineden en az 1 saat önce veya 4 saat sonra alınması önerilir. Kolesevelam diğer ilaçların abzorpsiyonunu azaltmaz ve ayrı uygulanması gerekmez<sup>39-41</sup>.

Bu reçineler ile başarılı tedavinin önündeki majör bir engel bu ajanların hoş olmayan, kumlu görünüşleri ve büyük olmalarıdır<sup>4</sup>. Reçinelerin günde birkaç kez alınmaları ve su ya da meyve suyu gibi sıvılarla karıştırılmaları gerekir<sup>4</sup>. Kolesevelam tablet şeklinde bulunduğu için, tipik safra asidi sekestranları ile gözlenen konstipasyon etkisi en aza iner<sup>46</sup>.

#### 2.5.2 Niasin (Nikotinik Asit)

Nikotinik asit (niasin) B vitamin kompleksinin suda çözünen bir üyesidir. HDL'yi en fazla yükselten ajandır. Dislipidemi tedavide kullanılan en eski ilaçlardan biridir. Hala yaygın biçimde kullanılan bu ilaç hem hipertrigliseridemi olan hem de düşük HDL-K düzeylerine sahip hastaların tedavisinde yararlıdır. Niasin'in iki farklı formu bulunmaktadır. Kristalin yapıdaki hemen salım form günde üç kez alınmalıdır. Bu form HDL'de % 15-35 artış, LDL'de %20-30 ve trigliseridde % 30-50 azalma sağlayabilmektedir. MR (uzatılmış salım) formu etkinlik açısından hemen salım form ile benzerdir. AST düzeyleri ve açlık glukozu üzerine etkiler açısından fark görülmemekle birlikte flushing açısından MR formu avantajlı gözükmemektedir ve günde bir kullanım imkanı sunmaktadır<sup>39-41,46</sup>.

Nikotinic asit lipid düzeylerini karaciğerdeki lipoprotein sentezini inhibe ederek ve VLDL üretimini azaltarak değiştirmektedir. VLDL üretiminin azalması trigliseridler, IDL ve VLDL artıklarının plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açar<sup>39-41</sup>.

Genel olarak nikotinic asidin farklı etkileri sonucunda LDL-K düzeyleri düşer ve HDL-K düzeyleri yükselir. Nikotinic asit safra asitlerinin atılımını değiştirmez veya endojen kolesterol sentezinde değişikliklere yol açmaz<sup>46</sup>.

Nikotinic asit total-C, LDL-K ve trigliseridleri yükselmiş ve HDL-K'si düşük hastalarda yararlıdır. Uzun süreli kullanımı pek çok hastada yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle nikotinic asit genellikle kısa süreli riski daha yüksek hastalarda (KKH, KKH riski eşdeğerleri veya KKH için çoklu risk faktörlerine sahip hastalar) kullanılır<sup>39-41</sup>.

Nikotinic asit tedavisinin esas dezavantajı istenmeyen reaksiyonlarıdır. Pek çok hastada yüz ve vücudun üst tarafında yoğun kızarıklık reaksiyonu görülür ve buna sıklıkla şiddetli kaşıntı eşlik eder. Dozun yavaş artırılması ve aspirinin eşzamanlı uygulaması bu problemin en aza indirilmesine yardım eder<sup>46</sup>.

Diğer majör istenmeyen etkiler hepatotoksisite, hiperürisemi ve gut ile hiperglisemidir. Hepatotoksisite riski uzun salımlı formülasyonlar ile daha yüksek gibi görünmektedir. Nikotinic asit insülin duyarlılığını azaltır ve yüksek dozlar tip 2 diyabeti olan hastalarda hipergliseminin kötüleşmesi ile ilişkilidir<sup>9</sup>.

### 2.5.3 Fibrik Asit Türevleri (Fibratlar)

Lipid düşürücü ilaçlar arasında fibrik asit türevleri olarak bilinen ilaç sınıfı birçok etkin ilacı içerir. Bu sınıfın ilk ilacı olan klofibrat 1962 yılında keşfedilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmasında

mortalite ile ilişkisi nedeniyle yaygın biçimde kullanılmamıştır. O zamandan bu yana aynı sınıftan gemfibrozil ve fenofibrat gibi ilaçlar pazara sunulmuştur<sup>46</sup>.

Fibrik asit türevlerinin etki mekanizması tam olarak ortaya koyulmamıştır<sup>46</sup>. Triglisericidlerin sentezi inhibe edilir ve bu, dolaşıma salınan VLDL miktarında azalmaya yol açar<sup>39-41</sup>.

Fibratlar genellikle triglisericidlerin azaltılması ve HDL'nin artırılması amacıyla kullanılırlar. LDL azaltıcı etkileri %10'un üzerine çıkmamaktadır. Fibratlar ile yapılmış olan çalışmalar triglisericidleri %25-%50 oranında düşürdüklerini ve HDL'yi %10-15 oranında arttırdıkları gösterilmiştir<sup>40,45,47,48</sup>.

Helsinki Kalp Çalışması'nda gemfibrozil kullanılmıştır. 40-55 yaş arası primer dislipidemisi olan erkek hastalarda HDL düzeylerinde %9 artış, triglisericid düzeylerinde %34 azalma sağlanmıştır. Bunların beraberinde koroner olay riskinde de %34 azalma elde edilmiştir<sup>40,47</sup>.

Bezafibrat ile yapılmış olan BIP çalışmasında koroner arter hastalığı olan erkek hastalar yer almıştır. Bu çalışmada mortalite ve morbiditede anlamlı azalma sağlanamamış olmasına rağmen HDL düzeyinde %18 artış ve triglisericid düzeyinde %21 azalma sağlanmıştır<sup>40,48</sup>.

VAHIT çalışmasında koroner kalp hastalığı olan ve HDL'si düşük olan hastalar yer almaktaydı. Triglisericid düzeyinde %31 azalma ve HDL düzeyinde %6 artış ile ölümcül olan ve olmayan MI riskinde %22 ve inme riskinde %31 azalma sağlanmıştır<sup>45</sup>.

Yukarıda adı geçen çalışmalar fibratların kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermektedir ancak statinler ile ilişkili kanıtlara

göre bu azalma daha azdır. Bu, fibratların yararlarını yadsımaz ancak statin tedavisine göre daha az etkinliği ortaya koyar<sup>39-41</sup>.

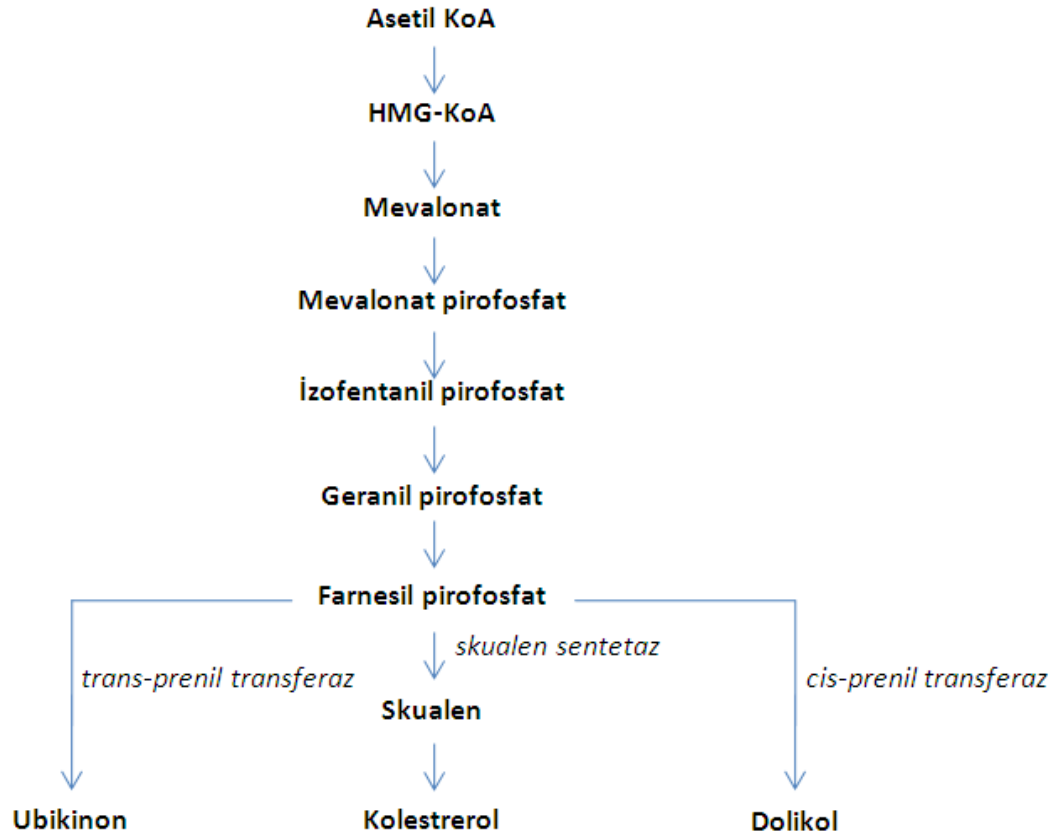
Yan etkiler (en yaygın olanları gastrointestinal etkilerdir) hastaların %5-%10'unda ortaya çıkar. Karaciğer transaminazlarında minör artışlar ve alkali fosfataz düzeylerinde azalmalar bildirilmiştir. Klofibrat ve fenofibrat oral antikoagülanların etkisini güçlendirir<sup>46</sup>.

Fibratlar esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Buna bağlı olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda serum düzeyleri yükselir ve miyopati riski büyük ölçüde artar. Fibrat ile bir statinin kombinasyonu da rabdomiyolize yol açabilen miyopati riskini artırır<sup>39-41</sup>.

#### 2.5.4 HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri HMG-KoA redüktazın spesifik inhibitörleridir. HMG-KoA redüktaz, HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü (kolesterol biyosentezinde erken ve hız sınırlayıcı bir basamak) katalizleyen bir enzimdir. Sınıf olarak HMG-KoA redüktaz inhibitörleri mevcut ilaçlar arasında en güçlü LDL-K düşürücülerdir<sup>46</sup>.

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin LDL düşürücü etkisinin mekanizması hem VLDL konsantrasyonunda azalmayı hem de LDL reseptörünün indüksiyonunu içerir ve bu etkiler LDL-K üretiminde azalma ve/veya katabolizmasında artışa yol açar. LDL reseptörlerinin sayısında artışa bağlı olarak LDL-K katabolizmasında ortaya çıkan artış karaciğer hücrelerine daha fazla LDL-K'nin girmesini sağlar ve buna bağlı olarak serum LDL-K düzeyleri azalır<sup>46</sup>. Şekil 2'de HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin etki mekanizması gösterilmektedir<sup>49</sup>.



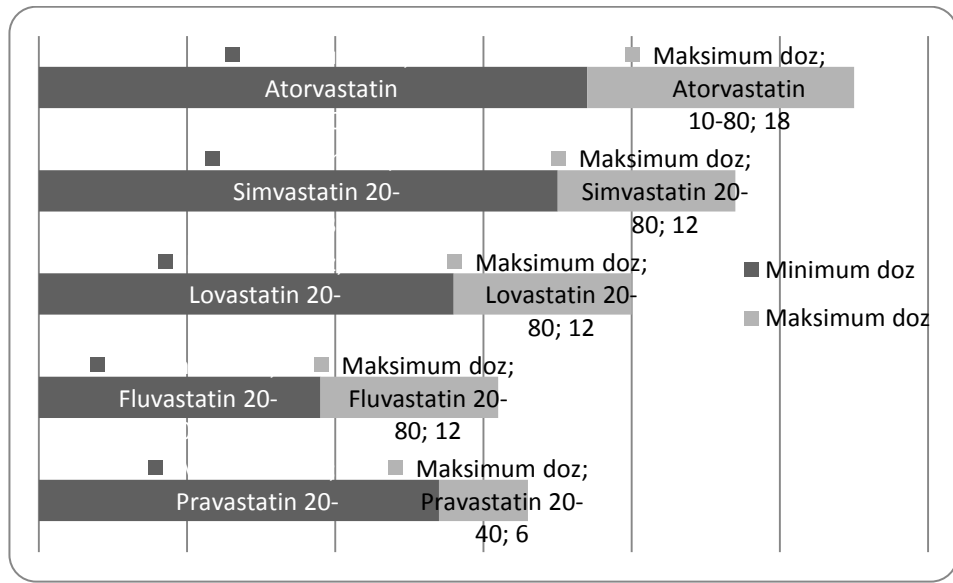
**Şekil 2.** HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması <sup>49</sup>

Apolipoprotein B düzeyleri de azalır. Her LDL partikülünün bir apolipoprotein B molekülü içermesi ve diğer lipoproteinlerde çok az apolipoprotein B bulunması, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin sadece LDL-K'den kolesterol kaybını sağlamayarak aynı zamanda dolaşımdaki LDL partiküllerinin konsatrasyonunu da azalttığını güçlü biçimde ortaya koymaktadır <sup>44</sup>.

LDL tedavi hedeflerine ulaşmak için LDL düşürücü ilaçlar endike olduğunda statinler birinci-basamak ilaçlar olarak önerilir <sup>39-41</sup>.

Tüm statinler LDL-K'de önemli düşüş sağlarlar; bununla birlikte HDL-K ve trigliseridler üzerinde daha az ancak anlamlı, yararlı

etkiler de gösterirler. Bir çalışmada statinlerin klasik başlangıç dozlarıyla LDL-K düşüşleri %19 (fluvastatin için) ile %37 (atorvastatin için) arasında değiştiği ve maksimum dozlardaki LDL-K düşüşleri %31 (fluvastatin için) ile %55 (atorvastatin için) arasında olduğu gösterilmiştir <sup>50</sup>. Statinlerin etkinlikleri Şekil 3’de gösterilmektedir<sup>50</sup>.



**Şekil 3.** Statinlerin minimum ve maksimum dozlarıyla LDL-K’de % azalma <sup>50</sup>

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri aktif karaciğer hastalığı ve karaciğer enzimlerinde açıklanamayan, sürekli yükselmeler olan hastalarda ve gebe ya da emziren kadınlarda kontrendikedir <sup>44</sup>.

Statinler ile KC enzimlerinde artış, miyopati ve ender rabdomyoliz olguları görülmüştür. Miyopati gelişme riskinin niasin, fibratlar ile ve siklosporin, itrakonazol, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin, HIV proteaz inhibitörleri gibi sitokrom P450 sistemini inhibe eden ürünler ile

eşzamanlı kullanıldığında arttığı belirtilmektedir. Lipid düşürücü ilaçlar için önerilen dozajlar Tablo 7’de gösterilmektedir <sup>44</sup>.

**Tablo 7.** Çalışma ilacı kullanım gruplarının yaş değerleri Lipid Düşürücü ilaçlar: Önerilen Dozaj <sup>44</sup>

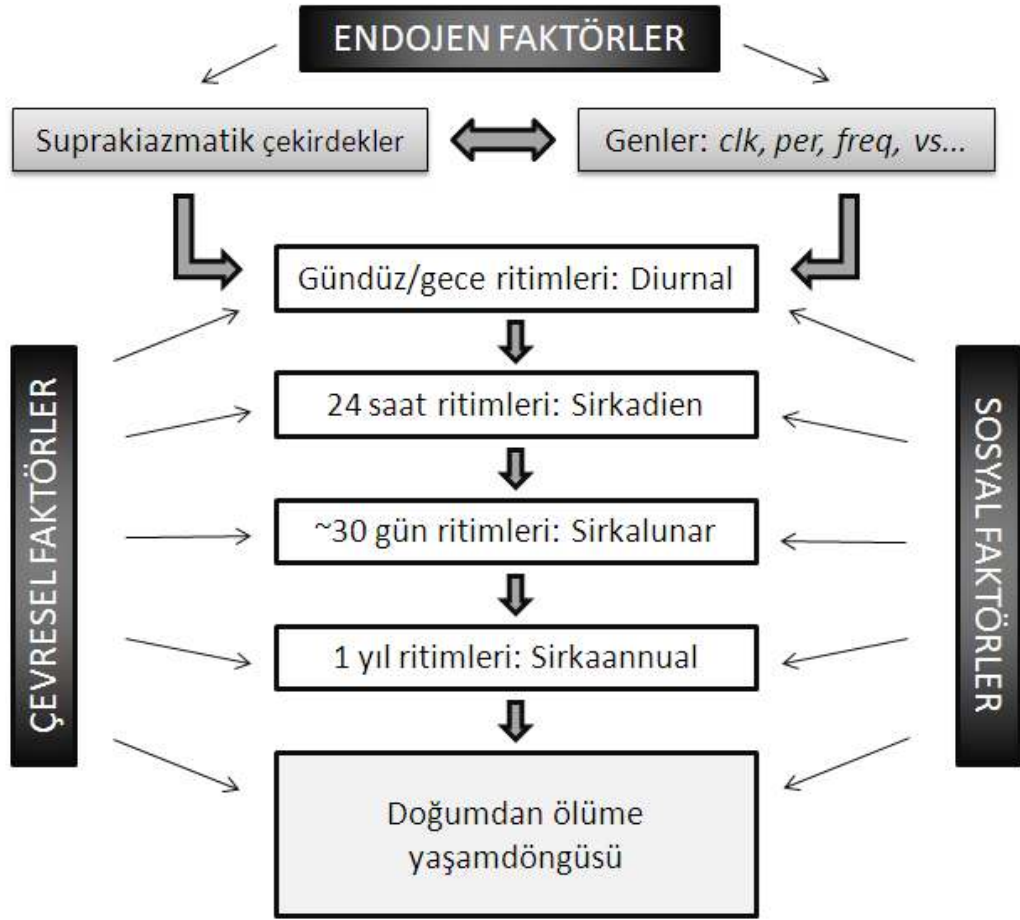
| İlaç         | Ticari İsim | Başlangıç<br>Dozu (mg) | Aralık (mg) | Gün içindeki<br>uygulama<br>zamanı |
|--------------|-------------|------------------------|-------------|------------------------------------|
| Atorvastatin | Lipitor     | 10                     | 10-80       | Herhangi bir<br>zamanda            |
| Simvastatin  | Zocor       | 20                     | 5-80        | Akşam                              |
| Pravastatin  | Pravachol   | 10,20<br>veya<br>40    | 10-40       | Herhangi bir<br>zamanda            |
| Lovastatin   | Mevacor     | 20                     | 10-80       | Gıdalarla<br>birlikte              |
| Fluvastatin  | Lescol      | 20-80                  | 20-80       | Akşam                              |

## 2.6 Kronobiyoloji ve Kronoterapi

American Association for Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC) tarafından kronobiyolojinin açık bir tanımlaması yapılmıştır. Kronobiyoloji, biyolojik zaman yapısının mekanizmasını ve hayatın ritmik oluşumlarını araştıran ve objektif olarak tanımlayan bilimdir. Kronobiyoloji terimi, zaman anlamına gelen “chronos”, hayat anlamına gelen “bios” ve bilim anlamına gelen “logos” kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur <sup>51</sup>.

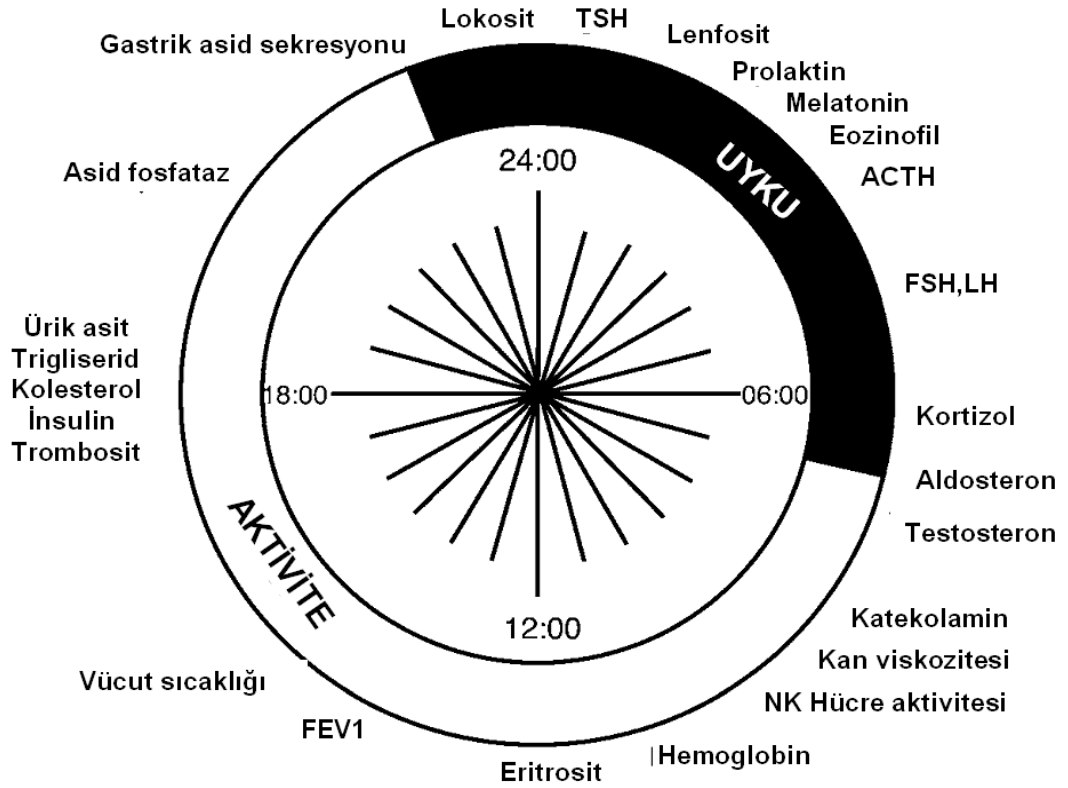
Biyolojik saatleri etkileyen faktörler karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte belirleyici olan zaman ayarlayıcımız dünyanın en güvenilir zaman tutucusu olan güneştir. Bu durum sirkadyen ritmin en sık incelenen ve en sık konuşulan ritim olmasını sağlamıştır.

Biyoritimlerin dış belirleyicileri olduğu kadar iç belirleyicileri de bulunmaktadır (zeitgeber). Son dönemdeki çalışmalar iç biyolojik saatin genetik temellerini de göstermiştir. Beyinde biyolojik ritim suprakiazmatik nükleus tarafından takip edilmekte ve düzenlenmektedir. Bu sistem retina ve retinal ganglion hücrelerinden gelen ışık sinyalleri ile etkilenmektedir. Vücutta hormon üretiminden (ACTH, kortizol, melatonin), glukoz seviyesine ve serum sitokin düzeyine kadar birçok faktörde bu sistemin biyolojik ritme etkisini görmek mümkündür. Bu verilerden dolayı suprakiazmatik çekirdekler biyoritmin ana endojen pacemakerı olarak görülmektedir. Kronobiyolojik ritimlerin şematik yapısı Şekil 4’te gösterilmektedir <sup>52</sup>.



**Şekil 4.** Kronobiyolojik ritimlerin şematik yapısı <sup>52</sup>

İnsanın sirkadyen ritmi yaklaşık 25 saattir. Temelde günlük hayatımız üç farklı saat tarafından yönlendirilir: gün ışığı ve sıcaklıktan etkilenen güneş saati; iş ve ev hayatımızdan etiklenen sosyal saat ve endojen biyolojik saat. Hormon seviyeleri, inme riski, vücut ısısı, kan basıncı ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm riski sirkadyen ritim göstermektedir. Miyokard infarktüsü, inme ve spontan doğumlarda sirkaseptan ritim görülmüştür. Menstrüel siklusta ise sirkatrigantan ritim bulunmaktadır <sup>52</sup>.

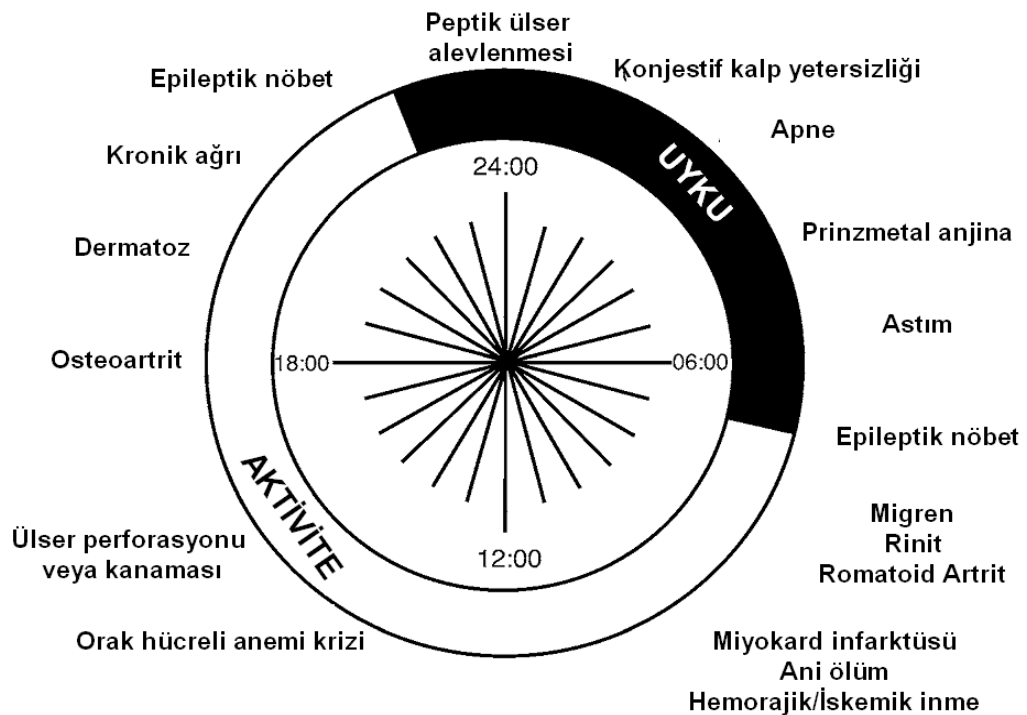


**Şekil 5.** Fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları 24 saatlik diurnal aktiviteye ve uyku-uyanıklık durumuna göre gösteren diyagram <sup>52,53</sup>

Vücudumuzun hastalıklara karşı savunması yaş, cinsiyet ve genetik gibi birçok faktöre bağlıdır. Vücudumuzun biyolojik ritimleri de hastalıklarla savaşımızda incelenmesi gerekli faktörlerdendir. Vücudumuzun ritimleri, dış faktörlerden (gün ışığı, mevsim, sosyal çevre, iş ortamı) ve iç faktörlerden (genetik yapımız) etkilenir.

Tedavinin biyolojik ritimlerle uyumlu uygulanmasına ise kronoterapi adı verilmektedir. Bu şekilde tedavinin kişinin biyolojik ritmine en uygun şekilde uygulanma zamanı ile ilacın istenen etkileri optimize edilirken istenmeyen etkileri azaltılabilir. Kronotedavide kullanılan ilaçların bir kısmı yeni ilaçları kapsamaktayken, eski ilaçların dozlama saatleri ayarlanarak, kana geçiş süresini uzatan formülasyonlar uygulanarak ya da programlanabilen pompalar yoluyla daha önceden programlanmış dozlar

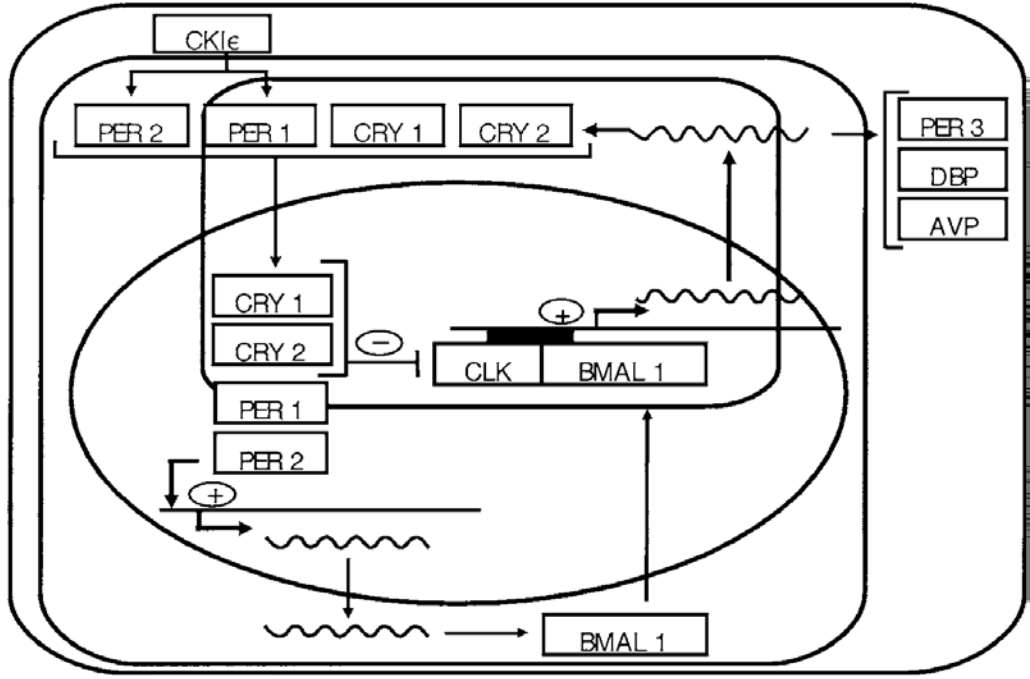
fayda arttırılabilmektedir <sup>54</sup>.



**Şekil 6.** Semptomların ve hastalıkların en yoğun veya şiddetli görüldüğü zamanları 24 saatlik diurnal aktiviteye ve uyku-uyanıklık durumuna göre gösteren diyagram <sup>52,53</sup>

### 2.6.1 Biyolojik saatin mekanizması

Sirkadyen ritm suprakiazmatik çekirdek ve pineal bezden oluşan ana bir saat tarafından kontrol edilir. Pineal bezden nokturnal salgılanan melatonin; per1, per 2, per 3, bmal, clock ve CRY gibi saat genleri ve bunların ürünleri ana saatin çalışmasının düzenleyicileridir. Bu ana saat hücrelerden organ sistemlerine kadar periferel saatlerin yönetilmesini sağlamaktadır. Biyolojik saat evrimsel bir gelişim sürecini göstermektedir. Bu sistem gün ışığında aktiviteyi arttırmak, gece de onarım ve dinlenmeyi sağlamak üzerine çalışmaktadır. Bu sistemin dışarıdan gelen uyarılarca düzenlenmesi söz konusudur. Bunlar içerisinde en önemlisi gece-gündüz ve uyku- uyanıklık siklusu en önemli dış uyarandır. Bu ritmin bozulması melatonin salgısını bozabilmekte bu da insanın mental performansın değişimine, uyku bozukluklarına sebep olmaktadır. Bu durumların kısa dönemli formuna örnek olarak jet lag'i verebiliriz. Bu durumun daha uzun haline örnek ise vardiya usulu çalışanlardır. Bu ritmin uzun süre bozulmasının sonucu peptik ülser, koroner kalp hastalığı, meme ve prostat kanseri üzerine olumsuz etkileri olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>55-59</sup>.



**Şekil 7.** Moleküler Saat Mekanizması, Saat Kontrollü Genler ve Geribesleme Mekanizması<sup>53</sup>

CLK (CLOCK) ve BMAL1 (MOP3) heterodimerleri saat genleri ve saat-kontrollü genlerin transkripsiyonunu aktive ederler. CRY (kriptokrom) proteinleri, negatif bir geribildirim halkası (küçük kare) oluşturarak, çekirdekte (daire) CLOCK-BMAL1 transkripsiyonunu kapatırlar. PER2, pozitif bir geribildirim halkası oluşturarak (orta kare) Bmal1 transkripsiyonunu uyarmaktadır. PER1 (dönem) ve PER2'nin CKIε (kazein kinaz I epsilon) ile fosforilasyonu, hücresel konumları ve stabilitelelerini düzenleyebilir. PER3, DBP (D-element bağlayıcı protein) ve AVP'yi (arjinin vazopressin) içeren saat-kontrollü gen ürünleri, çekirdek salınımı akış yönünde çıktı sistemlerine iletmektedir.

İnsan vücudunda birçok olayın sirkadyen ritme dayalı olarak ilerlediğini görmekteyiz. Bazal gastric asit sekresyonu, beyaz kan hücresi sayımı, atriyal natriüretik peptid oluşumu gece geç saatte veya uykunun erken saatlerinde tepe noktasına ulaşır. Büyüme hormonu, tiroid stimulan hormon (TSH), plazma melatonin, adrenokortikotropik hormone (ACTH), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeyi gece uykuda en üst düzeyine çıkar. Plazma kortizol, renin, anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri, arterial kompliyans, kan vizkozitesi ve platelet agregasyonu sabaha karşı artar. Hemoglobin ve insulin seviyeleri, havayollarının spirometrik ölçümleri öğlen veya öğleden sonra üst seviyeye çıkar. Serum kolesterol, trigliserid sentezi ve diürez gece yoğunlaşmaktadır<sup>60</sup>.

**Tablo 8.** Hormonlar ve onların 24 saatlik ritmi <sup>61</sup>

| 24 saatlik ritim                           | Etkilenen hormon/biyolojik fonksiyon                                                                                                           |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gece geç saatte ya da uyku sırasında erken | Gastrik asit salgılaması<br>Lökosit sayısı<br>Kalsitonin geni-bağlantılı protein<br>Atrial natriüretik peptid                                  |
| Uyku sırasında oluşan pikler               | Büyüme hormonu<br>Tiroid uyarıcı hormon<br>Melatonin<br>Prolaktin<br>Folikül uyarıcı hormon<br>Adrenokortikotropik hormon<br>Lüteinizan hormon |
| Sabah oluşan pikler                        | Kortizol<br>Renin<br>Anjiyotensin<br>Vasküler direnç<br>Trombosit agregasyonu<br>Kan viskozitesi                                               |
| Öğlen oluşan pikler                        | Hemoglobin<br>İnsülin salımı                                                                                                                   |
| Akşam oluşan pikler                        | Trigliseritler<br>Üriner diürez<br>Kolesterol                                                                                                  |

Bu fizyolojik dengenin hastalık patolojilerinin anlaşılması ve tedavinin yönlendirilmesi açısından kliniğe de anlamlı katkısı söz konusudur. Deri allerji testlerine cevabın öğleden sonra sabaha göre iki-üç kat fazla olduğu gösterilmiştir. Benzer durumun solunum yolu spirometrik testleri için de geçerli olduğunu Smolensky ve arkadaşları göstermiştir <sup>60</sup>. Kan basıncı da normotansif ve hipertansif hastalarda 24 saat süresince değişmektedir. Normotansif kişilerde sabah saatleriyle başlayan kan basıncı artışı sonrası gün içinde üst seviyelerde seyretmekte ve gece düşme eğilimi göstermektedir. Bununla birlikte sekonder hipertansiyonu olan hastalarda gece olması gereken düşüş ortadan kalkmakta veya körelmektedir <sup>62</sup>. Dolayısıyla günümüz hipertansiyon kılavuzlarında kan basıncının en güvenilir takip yöntemi olarak ambulatuvar kan basıncı ölçümü tanımlanmaktadır <sup>63</sup>.

#### 2.6.2 Kronofarmakoloji

A.B.D’de yaklaşık 100.000 ölüm ve 2 milyon hastaneye yatışın uygun şekilde reçetelenmiş ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu ilaç advers etkilerinin oluşmasında birçok farklı durumun etkisi ( hastalığa bağlı durumlar, genetik ve çevresel faktörler gibi) söz konusudur. Bununla birlikte canlı organizmalarda ilacın verilış zamanı, ilaç dizaynı ve verilış yollarının seçiminde gözden kaçan temel noktalardan birisidir. Esasında sağlık çalışanları bu durumun uzun zamandır farkındalar ve konvansiyonel tedavi seçeneklerinin verilış saatlerini düzenleyerek tedavilerinin etkinliğini kontrol etmeye çalışmaktalar. Bununla birlikte etkinliği ve güvennliliği arttırma yolunda yeni ilaç keşfinde ve eski ilaçların formülasyonunda kronobiyoloji ışığında yeni stratejiler de geliştirilmektedir. Kronofarmakoloji ilaç tedavisinin kinetiğinin ve dinamiğinin endojen biyolojik ritimlerden ne kadar etkilendiğini araştırmak, ilaçların uygulama zamanlarının biyolojik saate göre

ayarlanmasını sağlamaya çalışmak ve buna uygun ilaç uygulama yöntem ve teknolojilerini geliştirmek üzerine odaklanmıştır <sup>64</sup>.

Amerika’da, uygun şekilde reçete edilmiş olmasına rağmen ilaç kullanımına bağlı olarak yılda aşağı yukarı 100.000 ölüm ve 2 milyon hastaneye yatış vakası bildirilmiştir <sup>1</sup>. Bu advers ilaç reaksiyonları birden fazla sayıda faktörle ilişkilendirilebilir (örn. hastalık belirleyicileri, çevre ve genetik). Bununla birlikte, biyolojik canlı türlerinde ilaç iletimi konusunda, zaman, ilaç tasarımı ve iletiminde uzun süre göz ardı edilmiş temel bir boyuttur. Elimizdeki bulgular, ilaç dozaj formlarının tasarımında, artık “bir boy hepsine uyar” anlayışının doğru olmadığını bilindiğini göstermektedir. Bu sorunu ele alan stratejiler arasında, geleneksel olarak, hastalar ve sağlık hizmeti tedarikçileri tarafından, konvansiyonel dozaj formlarının uygulanmasında zaman bakımından daha kontrollü olunması için çaba harcanması gelmektedir <sup>64</sup>. Ek olarak, eski ve yeni ilaçların etkililik ve güvenliliğini geliştirmek için gelecek vaat eden bir strateji, insan hastalıklarının gelecekteki kronoteranostikleri için kronobiyojiden elde edilen bilgilere dayanarak, güncel ilaç keşfi ve formülasyonu yaklaşımlarını klinik veya terapötik bir avantaj kanıtlandığında, tekrar gözden geçirmektir. Açıkça, en azından astım, kanser ve kalp hastalıkları gibi vakalarda terapi ya da yeni kronofarmasötik ilaçlara kritik ve acil bir ihtiyaç vardır <sup>64</sup>.

Kronoterapi için parenteral yolun kullanıldığı teknolojiler zamanlama ayarlı (chronomodulating) infüzyon pompalarını ( örnek olarak Melodie™, Panomat™ V5, Synchromed™, Rhythmic™) ve kontrollü salım mikroçip uygulamalarını içerir. Oral yoldan kullanım için teknolojiler Contin™, Chronset™, Codash™, Ceform™, Diffucaps™, TIMERx®, Chronotopic™, Egalet™, GeoClock™, Port™, Three-dimensional printing (3DP)™, gibi aktif farmasötik içeriğin fizikokimyasal değişikliği yoluyla ya da kontrollü salım sağlayan aşınabilir polimerler aracılığı ile olabilir. Son dönemlerde yeni sistemler üzerindeki çalışmalar açıklanmaya devam

ediyor. Yüzen pulsatil sistem denilen yeni uygulama gastroretansif sistem ile pulsatil sistemin kombinasyonu, sabah saatlerinde daha yüksek oranda ilaç salmaktadır, multipartiküler sistemden oluşan bu sistem özellikle NSAID sınıfı ilaçlar için uygun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, yavaş-salımlı, günde bir kez uygulanan nifedipin gastrointestinal terapötik sistem formülasyonunun uygulama-zamanına bağlı antihipertansif etkililiği incelenmiştir. Bu çalışmada, tedaviden sonra kan basıncında düşüş (BP) ve kontrollü ambulator BP sahibi hasta sayısı, geceye göre gündüz tedavisinde anlamlı oranda daha fazladır. Dahası, sabah oluşan BP’de artış (inme için risk faktörüdür) da, nifedipinin hemen uyku vaktinden sonra uygulanması ile anlamlı oranda düşüş göstermiştir. Bu nedenle, yalnızca bu uygulama için yeni bir iletim sistemi tasarlarlarken değil ayrıca esansiyel hipertansiyonu olan hastalara bu tip kardiyovasküler ilaçlar yazılırken, ambulator BP’de artan etkililik ile aynı zamanda bu ilacın sabah alımıyla karşılaştırıldığında uyku saatinden sonra alımının ödem prevalansını anlamlı oranda düşürdüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, dirençli hipertansiyonda, BP kontrolünde ve 24-saatlik BP paterninin düzgün biçimde modellenebilmesi için, tedavi zamanının, yalnızca ilaç kombinasyonunu değiştirmekten daha önemli olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda, kronofarmasötik uygulamalar için transdermal ilaç teslim sisteminin geliştirilmesi incelenmiştir. Bu tip sistemlere örnek olarak ChronoDose™, kristal rezervuar] ve sıcaklığa duyarlı membran sistemleri sayılabilir. Rektal yolla uygulama için, astım tedavisinde yeni bir kronofarmasötik ve rektal aminofilin uygulama sistemi raporlanmıştır. Bu sistem, jelleşen polimerleri/jel ajanları olarak sodyum aljinat, sodyum poliakrilat veya poliakrilat-PANa (PA-PANa) ko-polimerlerinin kullanıldığı sürekli salınım oyuklu-tip (SR-HT) fitillerden oluşmuştur. SR-HT fitili, özellikle jel ajanı olarak PA-PANa kullanıldığı zaman, astımın gece ortaya çıkan semptomları için yararlı olabilmektedir, böylelikle (transdermal stratejilerin

yanında) ağız yoluyla ilaç alamayan kronoterapi hastaları için potansiyel alternatif bir yöntem sağlanmıştır <sup>64</sup>.

### 2.6.3 Kronokinetik ve kronodinamik

Kronokinetik ilaçların uygulama zamanlarının, absorpsiyon, distribusyon, metabolizma ve atılımın biyolojik ritme göre değişimini tanımlar. Gastrointestinal sistemdeki pH, gastrik boşalma, motilite ve kan akımında sirkadyen ritme uygun olarak gün içinde değişim göstermektedir bu durum da ilaçların çözülmesini ve emilimini değiştirebilir <sup>65,66</sup>. Böbrek kan akımındaki ve safra oluşumundaki gün içindeki değişiklikler ilaçların atılımını değiştirebilmektedir. İlaçların alım zamanları dinamiğinde de değişikliklere neden olabilir. Bu durum ilaca spesifik reseptörlerde, ikinci ulak mekanizması (second messenger) ve iyon kanallarında meydana gelen ritmik değişiklikler nedeniyle farklılaşabilir. İlaçtan beklenen olumlu etkiler ve istenmeyen etkiler ilacın alındığı zamanla değişebilmektedir <sup>60,65,67</sup>.

**Tablo 9.** 24 saatlik ritimlerden etkilenen ilaçlar <sup>61</sup>

| İlaç sınıfı                                        | İlaç                                                                                              |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Beta blokerleri                                    | Asebutolol<br>Atenolol<br>Bisoprolol<br>Metoprolol<br>Nadolol<br>Propanolol<br>Sotalol Karvedilol |
| Kalsiyum kanalı blokerleri                         | Amlodipin<br>Nifedipin<br>Verapamil                                                               |
| Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri | Enalapril<br>Kaptopril<br>Perindopril<br>Lisiopril                                                |
| Diüretikler                                        | İndapamid<br>Hidroklorotiazid<br>Torsemid<br>Flurosemid                                           |
| Nitratlar                                          | Gliseril-trinitrat<br>İsosorbid-mononitrat<br>İsosorbid-dinitrat                                  |
| Çeşitli kanserler                                  | Digoks in<br>Sisplatin<br>Siklosporin<br>5-Fluoroasil<br>Metotreksat                              |
| Antiastmatikler                                    | Teofilin<br>Aminofilin<br>Orkiprenalin<br>İsoprenalin<br>Budesonid<br>Adrenalin                   |

**Tablo 9.** 24 saatlik ritimlerden etkilenen ilaçlar (devam) <sup>61</sup>

| İlaç sınıfı                              | İlaç                                                                                                              |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psikotropikler                           | Diazepam<br>Haloperidol<br>Midazolam<br>Lorazepam<br>Amitriptilin<br>Lityum<br>Karbamazepin<br>Valproik asit      |
| AT <sub>1</sub> -reseptör antagonistleri | İrbesartan<br>Losartan                                                                                            |
| Antihistaminler                          | Terfenadin<br>Siproheptadin                                                                                       |
| Analjezikler                             | Asetilsalisilik asit<br>Ketoprofen<br>Parasetamol<br>İndometazin<br>Piroksikam<br>Morfin<br>İbuprofen<br>Fentanil |
| Mide bağırsak yolu (GIT) ilaçları        | Simetidin<br>Ranitidin<br>Omeprazol<br>Lansoprazol                                                                |
| Antibiyotikler                           | Amfisilin<br>Gentamisin                                                                                           |
| Kolesterol düşürücü ilaçlar              | Bezofibrat<br>Klofibrat<br>Simvastatin                                                                            |

## 2.7 Kontrollü Salım Dozaj Şekilleri

Etkin maddeyi hemen salan, alışılmış dozaj şekillerine (konvansiyonel, Immediate Release Dosage Forms) karşın salım işlemini daha uzun bir süreçte yapan dozaj şekillerine “Kotrollü Salım Dozaj Şekilleri” (Denetimli Salım Dozaj Şekilleri, Controlled Release Dosage Forms) denir. Kontrollü salım ile emilim olayı daha uzun sürer ve böylece etkin maddenin biyolojik etkisi uzatılmış olur. Enterik kaplı tabletler, matriks tabletler, biyoadezif dozaj şekilleri, i.m. formlar, transdermal şekiller, ozmotik pompalar, depoköpük gibi şekillerin hepsi bu kapsamdadır. Tüm bu formların ortak özelliği etkin maddenin salımının bir süreç içinde gerçekleştirilmesidir <sup>5</sup>.

İlk kontrollü salım preparatı SmithKline and French Laboratories tarafından 1952 yılında “Spansule” adıyla piyasaya sürülmüştür. Kontrollü Salım Dozaj Şekilleri ile önce bir salım yapılarak gerekli kan düzeyi en kısa zamanda oluşturulduktan sonra kan seviyesi belli bir düzeyde sürdürülmelidir. Bu durumda dozaj şekli iki kısımdan oluşturulur <sup>5</sup>.

1. Yükleme dozu
2. Sürdürme dozu

Kontrollü Salım preparatlarının hazırlanması nicel değil nitel olmalıdır. Etkin maddenin farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır. Etkin maddenin biyolojik yarılanma ömrü, tedavide kullanılacak dozu, terapötik penceresi dikkate alınarak Kontrollü Salım tasarımı yapılmalıdır.

Kontrollü Salım Preparatlarının avantajları:

- İyi tasarlanmış bir Kontrollü Salım Preparatı sayesinde hasta daha az sıklıkla ilaç alacaktır ve böylece doz kaçırma riski azalacak/tamamen ortadan kalkacaktır.

- Kan düzeyi dozlamalar arasında etkisiz bölgeye düşmeyecek, Kontrollü Salım Preparatı kullanımı ile devamlı terapötik pencere içinde kalacaktır. Aynı şekilde kan düzeyinin çok yükselerek istenmeyen yan etkilerin oluşması da engellenmiş olur.

Kontrollü Salım Sistemlerinin sınıflandırılması <sup>5</sup>:

1. Sıfırıncı dereceden salın sistemler:

Başarılı bir Kontrollü Salım preparatında kan düzeyi sabit veya terapötik pencere içinde dalgalanacak şekilde tutulmalıdır.

Kana geçen ilaç=kandan uzaklaşan ilaç

Kandan uzaklaşma hızı=kana geçme hızı= etkin madde salım hızı

Denklemleri doğrulanmalıdır. Etkin maddeler tedavi amacıyla vücuda verilirken değişmeyen kan seviyesi oluşturulmak isteniyorsa belli hızlarda ve sıfır derece kinetikle verilmelidir. Hızlı emilen bir etkin madde dozaj şeklinden değişmez ve de kendine özgü bir hızla salınmalıdır.

2. Birinci dereceden salın sistemler:

Hazırlanmış Kontrollü Salım dozaj şeklinde salım pratikte pek rastlanmamakla birlikte sıfır derecesinde değil de birinci dereceden gerçekleşebilir. Bu durumda kan düzeyi değişmez olmayıp yavaş yavaş düşmektedir. Bu da, gerçekte değişmeyen kan düzeylerinin ancak sıfırıncı dereceden salım ile elde edilebileceğini göstermektedir <sup>64</sup>.

### 2.7.1 Oral Kontrollü Salım Preparatları

Oral veriliş yolu en fazla kullanılan veriliş yolu olmasına rağmen, ilaçların absorpsiyon mekanizmaları, gastro-intestinal transit ve gastrointestinal kanalın mikroçerçevesi ile ilgili bilgiler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca oral ilaç kullanımında; midede ilaçların kimyasal parçalanması, gastrik boşalma, barsak motilitesi, spesifik absorpsiyon bölgeleri ve barsak mukozasından daha sonra karaciğerden geçişte ilaçların parçalanması oral ilaç kullanımını sınırlayan faktörlerdir. Bu sınırlayıcı faktörler ilaçların biyoyararlanımında bireyiçi (aynı kişide değişik zamanlarda) ve bireylerarası değişikliklere neden olur. Genelde bu faktörler kontrol edilemediği için oral ilaç kullanımını sınırlarlar. Oral yolla ilaç verildikten sonra ilacın etkisi; dozaj şekillerinin özelliklerine, ilacın absorpsiyon ve eliminasyon hızına, gastro-intestinal kanalda kalış süresine bağlıdır <sup>5</sup>.

Kontrollü Salım sistemlerinin gastro-intestinal kanalda kalış süresi, gastrik boşalma ve intestinal motiliteyle belirlenir. Kontrollü Salım sağlayan oral dozaj şekillerinin gastro-intestinal geçiş süresini kontrol etmek, etkin maddenin dozaj şeklinden hedef bölgede salımını sağlamak yönündeki çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Absorpsiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonunu artırarak etki yerindeki ilaç konsantrasyonunu arttırmak şeklindeki varsayımdan hareketle kolona hedeflendirilmiş dozaj şekilleri geliştirilmiştir. Matriksten difüzyonla kontrol edilen sistemlerde matriks maddesi olarak suda çözünmeyen plastik, hidrofilik ve yağsı bileşikler kullanılır. Çözünmeyle kontrol edilen sistemler de ise salım kontrolü, mikrokapsüle edilmiş çözünmeyleve matriksten çözünmeyle sağlanabilir <sup>5</sup>.

Farmasötik dozaj şeklinde değişiklikler yapmak, farmasötik teknolojik önlemler ile etkiyi uzatmak sağlıklı ve güvenilir yoldur. Bu

amaçla çeşitli teknikler kullanılır. Bu şekilde hazırlanan peroral sistemler aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir:

- Membran Kontrollü Sistemler
- Matriks Kontrollü Sistemler
- Vücutta Aşınan Sistemler
- Şişme Kontrollü Sistemler
- Midede Tutulan Sistemler
- Lipozomlar
- Ozmotik Kontrollü Sistemler
- Zaman Kontrollü Sistemler

#### Membran Kontrollü Sistemler:

Bu tip prepatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplıdır. Membran suda çözünen özellikte, gözeneksiz veya mikrogözenekli olabilir. Çözünen membranlar etkin madde geçişini önce tamamen engeller, sonra çözünerek ilacı salar. Bu çözünme pH'dan bağımsız ya da enterik kaplı preparatlarda olduğu gibi pH'a bağlı olarak yürür. Membranın çözünmesinden sonra etkin maddenin tamamı açığa çıkar, dolayısıyla bu tip membranlar etkinin geciktirilmesi amacıyla uygulanır.

#### Matriks Kontrollü Sistemler

Matriks tipi prepatlarda etkin madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş ya da dağılmıştır. Etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimer ile karıştırılıp doğrudan ya da

granulasyondan sonra ya da polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır. Sisteme sıvı girdiğinde hidrofil maddeler hızla çözünüp uzaklaşarak matriksin içinde boşluklar oluşmasına yol açar ve etkin maddenin difuzyonu bu kanallardan olur.

#### Vücutta Aşınan Sistemler:

Bu sistemlerde etkin madde vücutta aşınan, parçalanan tipte bir matriks içinde dağılmıştır. İlacın salımı sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması sonucu gerçekleşir. Etkin maddenin çözünme hızı sistemin yüzey alanına bağlıdır, dolayısıyla sabit olabilmesi için aşınmaya uğrayan yüzey alanının değişmemesi gerekir. Bunun için sistemin geometrik şeklinin uygun seçilmesi gereklidir. Yüksekliği az, çapı geniş bir disk veya ince levha şeklindeki sistemler bu amaca uygundur.

#### Şişme Kontrollü Sistemler:

Şişme kontrollü sistemlerde etki madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Çoğunlukla tablet şeklinde olan bu sistemlerde selüloz türevleri çok kullanılmaktadır. Salım hızını isteğe göre ayarlamak için matrikse lipofil yardımcı maddeler eklenebilir.

#### Midede Tutulan Sistemler

Oral yolla kontrollü salımı istenen çoğu ilacın midede uzun süre kalması eğer stabilite sorunu yoksa, çözünme ve absorpsiyon açısından avantaj sağlayabilir. Dansite kontrollü, biyoadezif, büyüklüğü artan ve manyetik sistemler bu amaçla kullanılabilir.

#### Lipozomlar

Oral yolla ilaç veya aşı antijeni taşıyıcısı olarak lipozomlar da araştırma konusu olmaktadır. İlaç taşıyan lipozomların oral yolla uygulanmasına ait sonuçlar çelişkili görünmektedir. Temel sorun lipozomların safra tuzları etkisiyle parçalanmasıdır. Buna rağmen olumlu gelişmeler kaydedilmiştir.

#### Ozmotik kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde difüzyonla membrandan sistemin içine giren sıvının yarattığı ozmotik basınç etkin maddenin dışarı çıkışını kontrol eder. Basit ozmotik pompa denilen tek bölmeli tipte veya iki bölmeli tipte olabilir. Basit ozmotik pompa bir çekirdek tablet, bunu kaplayan yarı geçirgen bir membran ile bu membranda lazer ile açılmış olan çok küçük bir delikten oluşmuştur. Gastrointestinal sıvı yarı geçirgen membrandan içeri difüze olur, tablete girer, etkin maddeyi çözer ve oluşan ozmotik basınç ilacı delikten dışarı sabit hızla pompalar. İki bölmeli tipte ise çekirdekte iki bölme vardır. İki bölme geçirgen olmayan esnek bir membran ile ayrılmıştır ve yarı geçirgen bir membran bu iki bölmeli çekirdeğin dışını kaplar. Bölmelerden bir tanesi ozmotik madde içerir ve itici bölümdür, diğeri ise etkin maddenin doymuş çözeltisini veya süspansiyonunu içerir.

#### Zaman Kontrollü Sistemler:

Bu sistemlerde suda çözünen ve çözünmeyen parçalardan oluşan kapsül modelleri ile tıpa materyalinin özelliğine bağlı olarak değişebilir. Zaman kontrollü patlayan sistem zaman kontrollü sistemlerden bir diğeridir., tek veya çok üniteli olarak hazırlanabilir. Jelatin kapsüllerin çok tabakalı kaplanması ile de benzer sistemler geliştirilmiştir. Zaman kontrollü sistemlerde birden fazla doz olabilir ve bunlar farklı zaman ve hızda salınabilir. Bu sistemler yarılanma ömrü doz aralığından kısa olan etkin maddeler için kullanılabilir.<sup>5</sup>

## 2.8 Statin tedavisi ve kronobiyoloji

Artmış LDL ve total kolesterol seviyeleri aterogenez ve koroner arter hastalıkları oluşumunda çok önemli bir rol almaktadır. Klinik çalışmalarda LDL seviyelerinin düşürülmesinin koroner arter hastalıkları riskini azalttığı ve koroner lezyonlarda gerileme sağladığı gösterilmiştir <sup>68-72</sup>.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini LDL tedavisinde birinci basamakta kullanım için tavsiye etmektedir. Lovastatin, simvastatin ve fluvastatin (IR) FDA tarafından gece kullanımında tavsiye edilmektedir. Bu ilaçların yarılanma ömrü kısadır (1-5 saat) ve kolesterol sentezinin en fazla olduğu gece döneminde kullanılması amacıyla bu şekilde tavsiye edilmişlerdir. Bununla birlikte atorvastatin, rosuvastatin ve pravastatinin yarılanma ömürleri uzundur (14, 19 ve 22 saat) ve bu ilaçların günün herhangi bir saatinde kullanılabileceği belirtilmiştir. ATP 3'ün getirdiği yeni tavsiyelerde hedeflerin daha agresif hale geldiğini düşünürsek bu hedeflere ulaşmak konusunda doğru tedaviyi, günün doğru zamanında yapmak önem kazanmaktadır <sup>34</sup>.

Bugüne kadar tüm statinlerle gece ve gündüz ilacın uygulanması arasında fark olup olmadığını araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Illingworth ve arkadaşları heterozigot familial hiperkolesterolemisi olan hastalarda lovastatin 40 mg ile çalışmışlardır. Bu çalışmada yer alan 10 hasta tedaviyi önce 6-9 hafta sabah almış, daha sonra ise 6-9 hafta akşam almışlardır. İki hasta ise günlük 40 mg dozu sabah ve akşam olacak şekilde iki doz halinde almışlardır. Çalışma günde iki doz kullanılan lovastatin ile sabah veya akşam tek doz kullanım arasındaki farkı gözlemlemek için yapılmıştır. Günde iki kez lovastatin alan

hastalarda total kolesterol düşüşü %29.5 ve %35.9 olurken, sabah kullanımında %21.4 ve %26.9, gece kullanımında ise %27 ve %32.2 olmuştur. Bu çalışmada günde iki kez kullanım ve gece kullanımda, gündüz kullanımına göre daha fazla total kolesterol düşüşü olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmanın araştırmacıları bu çalışmanın sonucunda lovastatinin günde tek doz ve gece kullanılabileceğini belirtmişlerdir <sup>73</sup>.

Simvastatin ile yapılan çalışmaların ilkinde familial hiperkolesterolemisi olan 172 hasta 12 haftalık bir tedavi süresince takip edilmiştir. 2,5 ve 5 mg simvastatin kullanılmıştır. Saito ve arkadaşlarının yaptığı çalışma çift kör, plasebo kontrollü yapılmıştır. 2.5mg,5mg sabah ve 2.5mg, 5mg akşam olmak üzere 4 grupta hastalar incelenmiştir. 2.5mg sabah grubunda plazma kolesterol seviyesindeki düşüş %11, 2.5 mg akşam grubunda %15, 5mg sabah grubunda %14 ve 5mg akşam grubunda %21 olmuştur. Tüm gruplardaki düşüş plaseboya göre anlamlı olmuştur ( $p<0.001$ ). Her iki dozda da akşam kullanımı ile sabah kullanımı arasındaki düşüşte, 2.5mg( $p<0.05$ ) ve 5mg (0.05) anlamlı fark gösterilmiştir. LDL düzeyinde her iki dozda da gece kullanımında daha fazla düşüş gerçekleşmiştir <sup>74</sup>. 5mg akşam dozu ile sabah dozu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır. HDL ve trigliserid düzeylerinde plasebo ile ve gruplar arasında fark gösterilememiştir. Gruplar arasında advers etki açısından da fark gösterilememiştir.

**Tablo 10.** Tedavi sürecinde total kolesterol seviyeleri <sup>74</sup>

| İlaç rejimi grubu | 0. Hafta        | Bileşik ortalama değer      | +4 Hafta                   |
|-------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|
| 2,5 mg q.a.m.     | 273±39,6 [29]   | 242,4±36,8*<br>(-10,9) [29] | 277,1±44,3 (0,1)<br>[22]   |
| 2,5 mg q.p.m.     | 274±37,2 [27]   | 233,0±45,1*<br>(-15,4) [27] | 275,4±52,6 (-<br>0,7) [17] |
| 5 mg q.a.m.       | 277,4±49,8 [32] | 237,9±45,4*<br>(-13,7) [32] | 265,0±27,8 (-<br>1,0) [22] |
| 5 mg q.p.m.       | 288,8±46,9 [28] | 227,5±38,9*<br>(-20,7) [28] | 278,3±39,8 (-<br>3,8) [18] |
| Plasebo           | 285,8±44,6 [31] | 285,8±40,5 (0,3)<br>[31]    | 300,4±50,6 (1,7)<br>[22]   |

Değerler, ortalama ± SD mg/gün olarak verilmiştir, Wilcoxon testi ile belirlenmiştir. (Yüzde değişim) ve [gönüllü sayısı] da ayrıca verilmiştir.

\* $p<0,001$ .

**Tablo 11.** Total kolesterol seviyelerinde yüzde değişimin gruplar arasında karşılaştırılması <sup>74</sup>

| İlaç rejimi grubuna göre ikili karşılaştırma | 0. Hafta | Bileşik ortalama değer | +4 Hafta |
|----------------------------------------------|----------|------------------------|----------|
| 2,5 mg q.a.m.'ye karşı 2.5 mg q.p.m.         | ...      | *                      | NS       |
| 5 mg q.a.m.'ye karşı 5 mg q.p.m.             | ...      | *                      | NS       |
| 2,5 mg q.a.m.'ye karşı 5 mg q.a.m.           | ...      | NS                     | NS       |
| 2,5 mg q.p.m.'ye karşı 5 mg q.p.m.           | ...      | *                      | NS       |

Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma, NS, anlamlı değil. \*p<0,05.

Wallace ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hastalar 10 mg ve 20 mg dozlarında simvastatin kullanmışlardır. Hastaların kanları sabah 8.30 ve 9.30 arasında alınmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası total kolesterol seviyesindeki 8. hafta ile başlangıç arasındaki değişikliktir. Çalışmada 27 erkek ve 33 kadın yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması 66'dır. 36 hasta 10 mg simvastatin alırken, 24 hasta 20 mg simvastatin almıştır. İki grup arasında cinsiyet ve doz açısından fark yoktur(p>.06). 57 hasta çalışmayı tamamlamıştır. İki grup arasında uyum açısından fark yoktur (p=0.9). 8 haftalık çalışma sonunda gündüz kullanımına geçen hastaları gerek LDL düzeylerinde gerekse total kolesterol düzeylerinde artış görülmüştür <sup>75</sup>.

**Tablo 12.** Sabaha karşı ve akşam dozlarında gerçekleşen sekiz haftalık değişimde farkın ortalaması ve %95 güven aralığı ile (ortalama ve standart sapma) başlangıç lipid konsantrasyonları (n=60) <sup>75</sup>

| Ortalama konsantrasyon                 |                |                          |           |
|----------------------------------------|----------------|--------------------------|-----------|
| Lipid                                  | Başlangıç (SD) | Değişim (%95)            | P değeri* |
| Total kolesterol (mmol/l)              | 4,4 (0,8)      | 0,38 (0,17'den 0,59'a)   | 0,001     |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein (mmol/l)  | 2,4 (0,6)      | 0,25 (0,06'dan 0,44'e)   | 0,012     |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mmol/l) | 1,3 (0,3)      | 0,002 (-0,03'ten 0,08'e) | 0,43      |
| Trigliserit (mmol/l)                   | 1,6 (0,8)      | 0,09 (-0,31'den 0,48'e)  | 0,67      |
| Alanin transaminaz (IU/l)              | 22,0 (11,0)    | -1,32 (-5,6'dan 3,0'e)   | 0,55      |

\*Başlangıç konsantrasyonu için ayarlamalarla kovaryans analizi

Pravastatin ile yapılan çalışma üç koldan oluşmaktadır. 8 hafta süresince sabah ve akşam verilen günde tek doz 40 mg pravastatin ile günde iki kez 20 mg kullanımın karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışma her ne kadar sabah ve akşam kullanımı karşılaştırmak için dizayn edilmiş olmasa da iki grup arasında gece kullanım lehine bir sonuç görülmektedir <sup>76</sup>.

Atorvastatin ile üç çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilkinde sağlıklı gönüllü 16 kişide, 40 mg atorvastatin, 15 gün süresince kullanılmıştır. Bu çalışmada gece kullanımından yana bir trend varsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildir <sup>77</sup>. 64 hastanın yer aldığı diğer çalışmada da 40 mg doz olarak seçilmiştir. 4 haftalık tedavi sonunda lipid parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gece-gündüz tedavileri arasında fark görülmemiştir <sup>78</sup>.

Atorvastatin kullanan hastalarla yapılmış olan bir başka çalışma ise bunlardan bir miktar ayrılmaktadır. Bu çalışma Isparta Süleyman Demirel Üniveristesi'nden yayınlanmış olan bir çalışmadır. Özaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCI ( perkütan koroner girişim) öncesi Atorvastatin tedavisi başlanan 152 hasta girişim sonrası yaklaşık bir sene süresince takip edilmiştir ve altıncı ayda lipid değerleri üzerine tedavinin etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları gece kullanımı lehinedir. Genel olarak majör kardiyak olay geçirmeden geçen süre ve lipid değerleri açısından gece kullanım daha avantajlı görünmektedir ancak çalışmanın araştırmacıları tarafından bildirildiği gibi gündüz hastalarının başlangıç HDL değerleri ve sigara içme oranı daha yüksektir <sup>79</sup>.

Martin ve arkadaşlarının Rosuvastatin ile yaptığı çalışmada 10 mg lık doz kullanılmıştır. 14 günlük cross-over tarzında iki periyottan oluşan dizaynda 24 sağlıklı erişkinde rosuvastatinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri incelenmiştir. İki gruba arasına lipid değerleri üzerine etki açısından fark bulunamamıştır <sup>80</sup>.

Literatürde fluvastatin ile yapılmış iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Insull ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 207 hiperlipidemi hastasında 6 hafta sresince üç paralel grupta 20 mg fluvastatin günde bir kez ve günde iki kez 10 mg tedavileri karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında lipid değerleri üzerine etkiler açısından

fark görülmemiştir <sup>81</sup>. Scharnagl ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bizim bu tez çalışmasının başladığı dönemde henüz yayınlanmamıştı. Bu çalışmada bizim bu tez çalışmasına benzer şekilde fluvastatin 80 mg uzatılmış salım formu kullanılmıştır. 236 hastanın yer aldığı çalışma 8 haftalık bir tedavi dönemini kapsamaktadır. Çalışma sonunda lipid parametreleri açısından gece ve gündüz kullanımında bir fark görülmemiştir. Yan etki profili sabah grubunda daha iyi görünmektedir <sup>82</sup>.

### **3 GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta seçimi**

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan arasında çalışmaya uygunluk kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **3.1.1 Çalışmaya alma kriterleri:**

Aşağıdaki kriterlerinin tamamını sağlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

- Koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olan
- Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin III Tedavi Panelinin (NCEP-ATP III) önerdiği 2 en az iki risk faktörü bulunduran,
- 18 yaşından büyük olan,
- Trigliserit düzeyi < 400 mg/dL
- LDL-K düzeyi 100 mg/dL ile 220 mg/dL arasında olan,
- Araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar.

##### **3.1.2 Çalışmaya almama kriterleri:**

Çalışmanın almama kriterlerinin herhangi birini sağlayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

- Ağır böbrek hastalığı veya böbrek fonksiyon bozukluğu ( kreatinin > 1.5 mg/dL),
- Kronik karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT > 67 IU/l veya normal üst sınırın 1.5 katı),
- İnflamatuvar kas hastalığı (dermatomiyozit veya polimiyozit) veya kas sorunu olduğuna dair bulgu (CPK > 750 IU/l veya normal üst sınırın 3 katı)
- Ağır kalp yetmezliği,
- Son 6 ay içinde herhangi bir kardiyovasküler olay,
- Herhangi bir akut hastalık,
- Ağır kronik hava yolu hastalığı veya non-melanom deri kanseri dışındaki kanserler,
- Hipotroidi,
- İmmünosupresif tedavi,
- Son 1 ay içinde hormon replasman tedavisine başlanması veya tedavinin kesilmesi,
- Son üç ay içinde statin veya fibrat kullanımı,
- Son 1 ay içinde yaşam tarzı değişikliği yapılması,

- Trigliserit düzeyi  $\geq 400$  mg/dL ve LDL kolesterol  $<100$  mg/dL veya  $> 220$  olması,
- Statinlere karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik

Koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olan hastalıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Koroner arter hastalığı olan kabul edilen durumlar:

- miyokard infarktüsü,
- anstabil angina,
- stabil angina,
- koroner arter prosedürü (anjiyoplasti, by-pass ameliyatı)
- klinik olarak kanıtlanmış aşikâr miyokard iskemisi

Koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilen durumlar:

- periferik arter hastalığı,
- abdominal aortik anevrizma,
- karotid arter darlığı,
- transient iskemik atak,

- karotid orijinli inme,
- diabetes mellitus

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin III Tedavi Panelinin (NCEP-ATP III) önerdiği aşağıdaki tanı kriterleri kılavuzundakine uygun şekilde aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır <sup>34</sup>.

ATP III Risk Faktörleri:

- Erkek  $\geq 45$ , kadın  $\geq 55$  yaş
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon (tanı almış ve/veya antihipertansif tedavi kullanan)
- Düşük HDL ( $< 40$  mg/dL)
- Aile öyküsü (Erkek  $< 55$ , kadın  $< 65$  yaş, birinci derece yakınlarda koroner arter hastalığı)

### **3.2 Çalışma ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi**

Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastalar tabakalı randomizasyon yöntemi kullanılarak çalışma kollarına atanmıştır. Tabakalı randomizasyon işlemi esnasında hastaların başvuru esnasında ölçülen LDL düzeyleri kullanılmıştır. Aşağıdaki gruplara göre sınıflandırılan hastalar 6'lı blok randomizasyon listeleri kullanılarak tedavi kollarından birine atanmıştır.

- LDL  $< 130$  mg/dL

- $130 \leq \text{LDL} < 160 \text{ mg/dL}$
- $160 \leq \text{LDL} < 190 \text{ mg/dL}$
- $\text{LDL} \geq 190 \text{ mg/dL}$

### 3.3 Çalışma İşlemleri

Çalışmaya uygun olduğu düşünülen hastalar ilk vizitte çalışmaya alma ve almama kriterleri açısından değerlendirilmiş ve uygun olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalardan çalışma ile ilgili herhangi bir işlem yapılmadan çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Sonrasında dahil edilen hastaların demografik özellikleri,

- Cinsiyet
- Yaş
- İletişim bilgileri

Soygeçmiş ve özgeçmiş bilgileri;

- Ailesinde diyabet öyküsü
- Ailede KAH öyküsü
- Kronik karaciğer hastalığı
- Böbrek hastalığı
- Hipotroidi
- Hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

- Baş doku hastalığı
- Kanser
- Sigara
- Alkol

Kullanılan ilaçlar ve diğer tedaviler;

- Fibrat
- Statin
- Beta blokör
- Alfa blokör
- ACE inhibitörleri
- Anjiyotensin reseptör blokörleri
- Diüretik
- Hormon replasman tedavisi
- Anti diyabetik tedavi
- Diyet
- Oral anti diyabetik

- İnsülin
- İmmünosupressif tedavi

Biyokimyasal tetkikler;

- Total kolesterol
- HDL kolesterol
- LDL kolesterol
- Trigliserit
- Kreatinin
- AST
- ALT
- CPK
- hs CRP
- ApoA
- ApoB
- Beta HCG (gebe kalma ihtimali olan kadın hastalarda)

ile ilgili sonuçlar kaydedilmiştir.

Bu işlemler tamamlandıktan sonra randomizasyon ile belirlenen tedavi grubuna göre hastalar sabah veya akşam alınmak üzere fluvastatin yavaş salımlı tablet 80 mg/gün ağız yoluyla kullanılmak için tek dozda verilmiştir. Toplam tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. Başlangıç viziti sonrasında hastalar 6. ve 12. haftalarda kontrole çağırılmıştır. Takip vizitlerinde ise hastalar advers olaylar açısından değerlendirilmiş ve aşağıdaki biyokimyasal testler yapılmıştır;

- Total kolesterol
- HDL kolesterol
- LDL kolesterol
- Trigliserit
- Kreatinin
- AST
- ALT
- CPK
- hs CRP
- ApoA
- ApoB

### **3.4 İstatistiksel yöntemler**

#### **3.4.1 Çalışmanın birincil sonlanım noktası;**

Çalışma ilacı olan yavaş salımlı 80 mg fluvastatini gece veya gündüz alan hasta gruplarında 12 haftalık tedavi boyunca LDL-K düzeyindeki değişimdir.

#### **3.4.2 Çalışmanın ikincil etkinlik sonlanım noktaları;**

Çalışma ilacı olan yavaş salımlı 80 mg fluvastatini gece veya gündüz alan hasta gruplarında 12 haftalık tedavi boyunca lipid parametrelerindeki (total kolesterol, trigliserit, HDL, ApoA1, ApoB) değişimdir

#### **3.4.3 Çalışmanın ikincil güvenlik sonlanım noktaları;**

Çalışma ilacı olan yavaş salımlı 80 mg fluvastatini gece veya gündüz alan hasta gruplarında 12 haftalık tedavi boyunca karaciğer ve kas enzimlerindeki (AST, ALT, kreatinin, c reaktif protein, kreatin fosfokinaz) değişimdir

#### 3.4.4 Örneklem büyüklüğü analizi

Çalışmanın hipotezi çalışma ilacını gece ve gündüz alan hasta gruplarında LDL-K düzeyinde sağlanan değişimin her iki ilaç kolunda benzer olacağı (non-inferiority) şeklindedir.

Çalışmanın hipotezi

$$H_0 = \mu_{\text{gece}} - \mu_{\text{gündüz}} \leq - | \epsilon |$$

$$H_1 = \mu_{\text{gece}} - \mu_{\text{gündüz}} > - | \epsilon |$$

$\mu$ = ortalama

$\epsilon$ = benzerlik sınırı

Yukarıda tarif edilen hipotez ışığında, benzerlik sınırının 10 olacağı, yavaş salımlı 80 mg fluvastatini gece veya gündüz alan hasta gruplarında sağlanan LDL-K değişimin standart sapma değerlerinin her iki grupta da 10 olacağı varsayımı ile; Her iki grupta 17 olmak üzere toplam 34 hasta ile iki grupta sağlanan değişimin ortalamasının 0, standart sapmasının 10 ve benzerlik sınırının 10 olacağı hipotezi %5 anlamlılık sınırında %80 güç ile gösterilebilir. Takipte kaybolacak hastaların yol açacağı güç kaybını engellemek için her gruba 20 olmak üzere toplam 40 hastanın çalışmaya alınması planlanmıştır.

#### 3.4.5 İstatistiksel analizler

Çalışma kapsamında değerlendirilen değişkenlerde kategorik olanlar sayı ve yüzde verilerek özetlenirken, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma (gerekli hallerde standart hata), ortanca, çeyrekler arası

yüzdelik, minimum, maksimum ve gerekli hallerde %95 güven aralığı alt ve üst sınırları verilerek özetlenmiştir.

Hastaların demografik özellikleri ve incelenen risk faktörleri gece ve gündüz grupları arasında kıkare testi veya fisher testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan parametrelerden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunanlar sonraki incelemelerde kovaryant olarak kullanılmıştır.

İncelenen laboratuvar parametrelerinin başlangıçtaki değerleri, parametrenin normal dağılımı durumuna göre, student testi veya mann whitney u testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar parametrelerin zaman içindeki değişimi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir ve gruplar arasında farklılık risk faktörleri analizlerde kovaryant olarak kullanılmıştır. Ölçüm zamanları arasındaki farklar incelenirken p değeri bonferroni düzeltmesi kullanılarak yeniden belirlenmiştir.

İncelenen laboratuvar parametrelerinden başlangıç değerleri gruplar arasında farklılık gösterenlerin 12 haftadaki değerleri kovaryans analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu analizlerde ilgili parametrenin başlangıç değerleri ve gruplar arasında farklılık risk faktörleri kovaryant olarak kullanılmıştır.

Çalışmanın genel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Gereken durumlarda bonferroni düzeltmesi kullanılarak ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırmalarda kullanılacak anlamlılık düzeyleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 (IBM, New York, ABD) kullanılarak örneklem büyüklüğü analizi ise PASS 2008 (NCSS, Utah, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### **3.5 Etik konular**

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve raporlanması esnasında ülkemizde yürürlükte olan iyi klinik uygulamalar kılavuzu ve klinik araştırmalar yönetmeliğinde belirtilen tüm hususlara uyulmuştur. Bunun yanı sıra çalışmanın gerçekleştirildiği dönemdeki en güncel Helsinki Bildirgesine uygun davranılmıştır. Çalışma ile ilgili hiçbir işlem yapılmadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan yazılı onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

## 4 BULGULAR

### 4.1 Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

Gündüz ve gece saatlerinde alınan Fluvastatin XL 80 mg'nin etkinliğinin, lipid ve inflamasyon parametreleri dikkate alınarak, karşılaştırılması amacıyla çalışmaya 37 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 19'u (%51.4) çalışma ilacı olan Fluvastatin XL 80 mg'ı gece kullanırken 18'i (% 48.6) gündüz kullanmıştır. Fluvastatin XL 80 mg'yi gece kullanan gruptaki hastaların 11'i (% 57.9) kadın iken, sabah kullanan hastaların 10'u (% 55.6) kadındır ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $P=0.886$ ). Grupların yaşları incelendiğinde; gece grubunun yaş ortalaması  $53.6 \pm 8.4$  yıl, gündüz grubunun ise  $52.7 \pm 11.7$  yıl bulunmuş ve yaş açısından gündüz ve gece grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. ( $P=0.987$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Çalışma ilacı kullanım gruplarının yaş değerleri

| İlaç grubu | Ortalama $\pm$ SS* | Ortanca $\pm$ ÇAA* | En az – En çok |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Gece       | $53.6 \pm 8.4$     | $52.5 \pm 12.0$    | 41.0 – 73.0    |
| Gündüz     | $52.7 \pm 11.7$    | $54.0 \pm 13.0$    | 24.0-75.0      |

\* SS standart sapma, ÇAA çeyrekler arası aralık

## 4.2 Eşlik Eden Hastalıklar ve Beraber Kullanılan İlaçlar

Çalışmaya alınan hastalarda Fluvastatin XL 80 mg'ın plazma lipid parametreler üzerindeki etkisini değiştirebilecek bazı faktörlerde değerlendiriliş, gündüz ve gece grupları arasında farklılık gösteren parametreler analizler esnasında kovaryant olarak kullanılmıştır.

Eşlik eden hastalıklar açısından her iki gruptaki hastalarda;

- diabetes mellitus,
- koroner arter hastalığı,
- kronik karaciğer hastalığı,
- kronik böbrek yetmezliği,
- hipotirodi,
- hipertansiyon,
- kalp yetmezliği,
- bağ dokusu hastalığı ve
- kanser varlığı sorgulanmıştır

Gece ve gündüz grupları arasında eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark bulunmamıştır. Eşlik eden hastalıkları olan hastalar ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma testlerinin sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir. Eşlik eden hastalıkların yanı sıra çalışma sonuçlarına etkileme olasılığı olan eş zamanlı kullanılan bazı tedavilerin varlığında sorgulanmıştır. Sorgulanan tedaviler;

- fibratlar,

- statinler,
- beta blokörler,
- alfa blokörler,
- ADE inhibitörleri,
- ARB'ler,
- diüretikler,
- hormonlar,
- oral antidiyabetiklerdir.

Gruplar arasında eş zamanlı kullanılan ilaçlar açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların eş zamanlı olarak kullandığı diğer ilaçlar ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma testlerinin sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek eşlik eden hastalıkların gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları

| Eşlik eden hastalıklar             | İlaç grubu           |                        | P*       |
|------------------------------------|----------------------|------------------------|----------|
|                                    | Gece (n=19)<br>n (%) | Gündüz (n=18)<br>n (%) |          |
| Diabetes mellitus varlığı          | 3 (15.8)             | 5 (27.8)               | 0.376    |
| Kroner arter hastalığı varlığı     | 8 (53.3)             | 7 (46.7)               | 0.842    |
| Kronik karaciğer hastalığı varlığı | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Kronik böbrek yetmezliği varlığı   | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Hipotirodi varlığı                 | 2 (10.5)             | 2 (11.1)               | 1.000*** |
| Hipertansiyon varlığı              | 8 (42.1)             | 8 (44.4)               | 0.886    |
| Kalp yetmezliği varlığı            | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Bağ dokusu hastalığı varlığı       | 0 (0.0)              | 1 (5.6)                | 0.486    |
| Kanser varlığı                     | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |

\* Aksi belirtilmedikçe gruplar arasındaki karşılaştırma *kikare testi* ile yapılmıştır.

\*\* GD (Geçerli Değil): Gruplardaki hasta sayısının az olması veya grupta bu özelliğe sahip hiç hasta olmaması nedeniyle test yapılamadı.

\*\*\* Gruplar arası karşılaştırma için *fisher's exact test* kullanılmıştır.

**Tablo 15.** Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek eş zamanlı ilaç kullanımının gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları

| İncelenen faktörler         | İlaç grubu           |                        | P*       |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|----------|
|                             | Gece (n=19)<br>n (%) | Gündüz (n=18)<br>n (%) |          |
| Fibrat kullanan             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Statin kullanan             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Beta blokör kullanan        | 5 (26.3)             | 5 (27.8)               | 0.920    |
| Alfa blokör kullanan        | 0 (0.0)              | 1 (5.6)                | 0.486*** |
| ACE inhibitörü kullanan**** | 3 (15.8)             | 5 (27.8)               | 0.376    |
| ARB kullanan*****           | 2 (10.5)             | 2 (11.1)               | 1.000*** |
| Diüretik kullanan           | 1 (5.3)              | 0 (0.0)                | 1.000*** |
| Hormon kullanan             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |
| Oral antidiyabetik kullanan | 2 (10.5)             | 0 (0.0)                | 0.486*** |
| İmmün süpresan kullanan     | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                | GD**     |

\* Aksi belirtilmedikçe gruplar arasındaki karşılaştırma kikare testi ile yapıldı.

\*\* GD (Geçerli Değil): Gruplardaki hasta sayısının az olması veya grupta bu özelliğe sahip hiç hasta olmaması nedeniyle test yapılamadı.

\*\*\* Gruplar arası karşılaştırma için fisher's exact test kullanılmıştır.

\*\*\*\* ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anyiotensin 2 reseptör blokörü

Fluvastatin XL'in etkinliğinde değişikliklere sebep olabilecek diğer faktörlerden sigara ve alkol kullanımı ile içinde gece ve gündüz grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Gruplar arasında alkol kullanım sıklığı açısından fark bulunmazken sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark bulunmuştur. Fluvastatin XL 80 mg'yi gece kullanan gruptaki hiçbir hasta sigara kullanmazken gündüz kullanan grupta 6 (% 33.3) hasta sigara kullandığı gözlemlenmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (P=0.006) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Fluvastatin XL 80 mg'in etkinliğinde değişikliğe sebep olabilecek alışkanlıkların gece ve gündüz gruplarındaki sıklığı ve karşılaştırma testlerinin sonuçları

| İncelenen faktörler | İlaç grubu           |                        | P*             |
|---------------------|----------------------|------------------------|----------------|
|                     | Gece (n=19)<br>n (%) | Gündüz (n=18)<br>n (%) |                |
| Alkol kullanımı     | 2 (10.5)             | 1 (5.6)                | 1.000**        |
| Sigara kullanan     | 0 (0.0)              | 6 (33.3)               | <b>0.006**</b> |

\* Aksi belirtilmedikçe gruplar arasındaki karşılaştırma kıkare testi ile yapıldı.

\*\* Gruplar arası karşılaştırma için fisher's exact test kullanılmıştır.

Yapılan bu analizler sonucunda sadece sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark bulunmuştur, bu nedenle devam eden sayfalarda sonuçları verilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi ve kovaryant analizlerinde sigara içimi kovaryant olarak kullanılmıştır.

### 4.3 Lipid Parametrelerinin Zamana Göre Değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir kısmının takip vizitlerine gelmemesi nedeni ile bu hastaların takipteki lipid parametreleri ölçümleri yapılamamış, bu konu ile ilgili açıklamalar ilgili bölümlerde verilmiştir.

#### 4.3.1 Trigliserid

Fluvastatin XL 80 mg'yi gece alan grupta 11, gündüz alan grupta ise 13 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur.

Sigara kullanımı kovaryant olarak kullanıldığında hastaların ölçüm zamanlarına göre düzeltilmiş trigliserid düzeyleri Tablo 17'te ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Fluvastatin XL 80 mg'yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca ki düzeltilmiş trigliserid düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $43.2 \pm 30.5$  mg/dL (%95 GA -20.3 - 106.6) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.172$ ).

Gruplar arasında düzeltilmiş trigliserid ortalaması açısından farkın bu denli yüksek olmasının sebebi başlangıç trigliserid düzeylerinin gece ve gündüz gruplarında benzer olmamasıdır. Hastaların başlangıçtaki trigliserid düzeyleri (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P=0.006$ ).

Her iki grupta zamana göre trigliserid düzeyi değişimi incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ).

Alt grup analizlerinde; her iki grupta da 6. ve 12. haftadaki trigliserid düzeyleri, başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (tüm gruplar için  $P=0.001$ ). Benzer şekilde her iki ilaç kullanım grubunda 12. haftadaki trigliserid düzeyleri, 6. haftadaki değerlerden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha azdır (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.001$ ) (Şekil 8).

Grupların başlangıç trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki trigliserid düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç trigliserid düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama trigliserid düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $11.2 \pm 25.5$  mg/dL (%95 GA -41.5 – 63.9) daha fazla bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.666$ ).

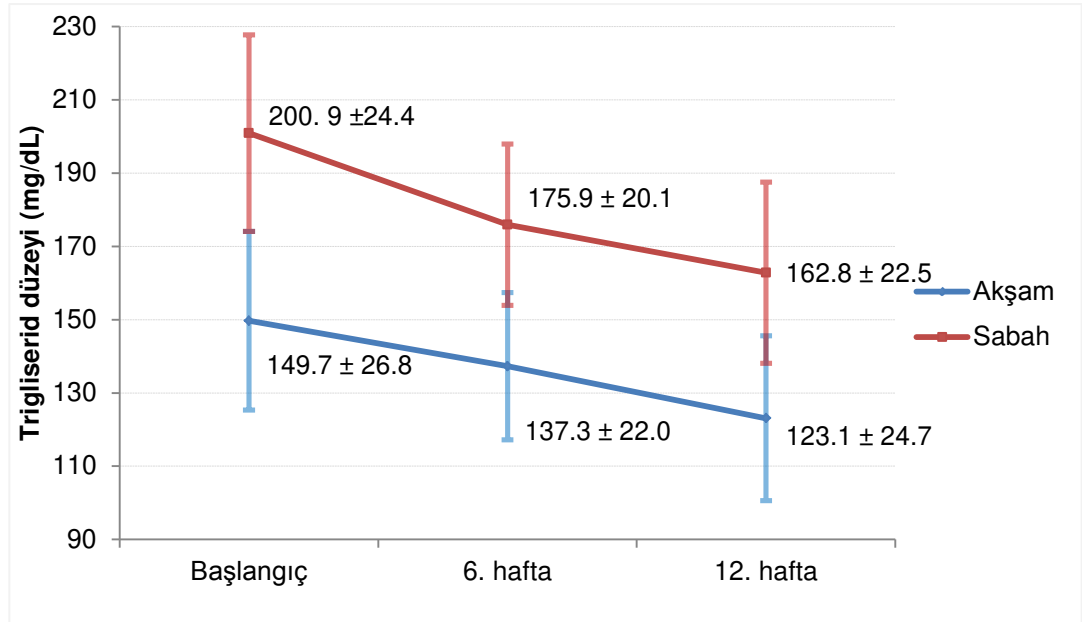
Son olarak trigliserid düzeyindeki düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta trigliserid düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama %  $12.9 \pm 38.9$  azalma, 12. haftada ortalama %  $20.5 \pm 29.2$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama %  $13.6 \pm 29.0$  azalma, 12. haftada da %  $24.2 \pm 30.4$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile trigliserid düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki grupta da Flusvastatin XL 80 mg ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı trigliserid düşüşleri sağlanmıştır.

**Tablo 17.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş trigliserid düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |              | Gündüz             |               |
|-------------------|--------------------|--------------|--------------------|---------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*     | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      |
| Başlangıç (mg/dL) | 149.7 $\pm$ 26.8   | 94.1 – 205.3 | 200.9 $\pm$ 24.4   | 150.1 – 251.7 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 137.3 $\pm$ 22.0   | 91.4 – 183.2 | 175.9 $\pm$ 20.1   | 134.0 – 217.8 |
| 12. hafta (mg/dL) | 123.1 $\pm$ 24.7   | 71.8 – 174.5 | 162.8 $\pm$ 22.5   | 115.9 – 209.7 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 8.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş trigliserid düzeyleri

#### 4.3.2 Total Kolesterol

Çalışma ilacını gece alan grupta 9, gündüz alan grupta ise 12 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur.

Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş total kolesterol düzeyleri Tablo 18’de verilmiştir.

Fluvastatin XL 80 mg’yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca ki düzeltilmiş total kolesterol düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $14.3 \pm 13.3$  mg/dL (%95 GA -13.6 – 42.1) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.297$ ).

Hastaların başlangıçtaki total kolesterol düzeyleri (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.0001$ ).

Her iki grupta zamana göre total kolesterol düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ).

Alt grup analizlerinde; her iki grupta da 6. ve 12. haftadaki total kolesterol düzeyleri, başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (gece grubu için her iki  $P=0.003$ , gündüz grubu için her iki  $P=0.001$ ). Gece grubunda 12. haftadaki total kolesterol düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistik anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunurken, bu durum gündüz grubunda gözlenmemiştir (sırasıyla  $P=0.003$ ,  $P=0.807$ ).

Grupların başlangıç total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki total kolesterol düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için

başlangıç total kolesterol düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gündüz alan grubun 12. haftadaki ortalama total kolesterol düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gece alan gruba göre  $14.9 \pm 16.7$  mg/dL (%95 GA -50.0 – 20.1) daha fazla bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.383$ ).

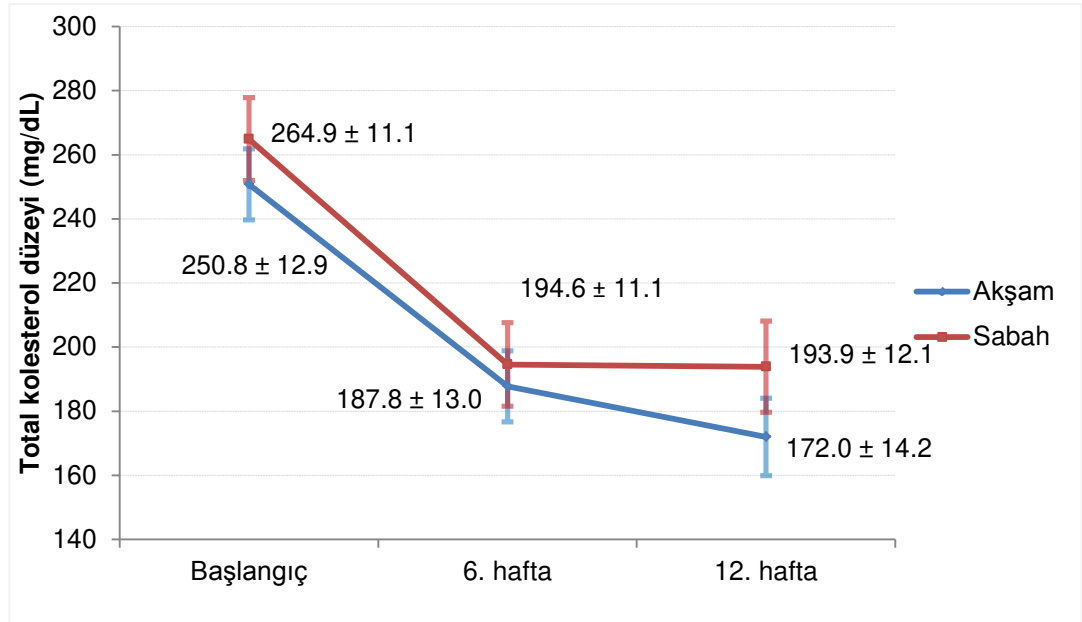
Son olarak total kolesterol düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta total kolesterol düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama %  $21.5 \pm 10.8$  azalma, 12. haftada ortalama %  $31.2 \pm 17.0$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama %  $23.9 \pm 18.9$  azalma, 12. haftada da %  $26.1 \pm 7.6$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile total kolesterol düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda da Flusvastatin XL 80 mg ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı total kolesterol düşüşleri sağlanmıştır.

**Tablo 18.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş total kolesterol düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |               | Gündüz             |               |
|-------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      |
| Başlangıç (mg/dL) | 250.8 $\pm$ 12.9   | 223.6 – 278.0 | 264.9 $\pm$ 11.1   | 241.6 - 288.1 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 187.8 $\pm$ 13.0   | 160.4 - 215.2 | 194.6 $\pm$ 11.1   | 171.2 – 218.0 |
| 12. hafta (mg/dL) | 172.0 $\pm$ 14.2   | 142.1 - 201.8 | 193.9 $\pm$ 12.1   | 168.3 - 219.4 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 9.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş total kolesterol düzeyleri

#### 4.3.3 LDL

Çalışma ilacını gece alan grupta 11, gündüz alan grupta ise 13 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur.

Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş LDL düzeyleri Tablo 19'de verilmiştir (Şekil 10).

Fluvastatin XL 80 mg'yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca ki düzeltilmiş LDL düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $5.4 \pm 9.3$  mg/dL (%95 GA -13.9 – 24.6) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.569$ ).

Hastaların başlangıçtaki LDL (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.0001$ ).

Her iki grupta zamana göre LDL düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ).

Alt grup analizlerinde; her iki grupta da 6. ve 12. haftadaki LDL düzeyleri, başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (gece ve gündüz grubu için her iki  $P=0.001$ ). Gece grubunda 12. haftadaki LDL düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistik anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunurken, bu durum gündüz grubunda gözlenmemiştir (sırasıyla  $P=0.001$ ,  $P=0.971$ ) (Şekil 10).

Grupların başlangıç LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki LDL düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç LDL düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır.

Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama LDL düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $5.8 \pm 14.7$  mg/dL (%95 GA -24.7 – 36.31) daha fazla bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.697$ ).

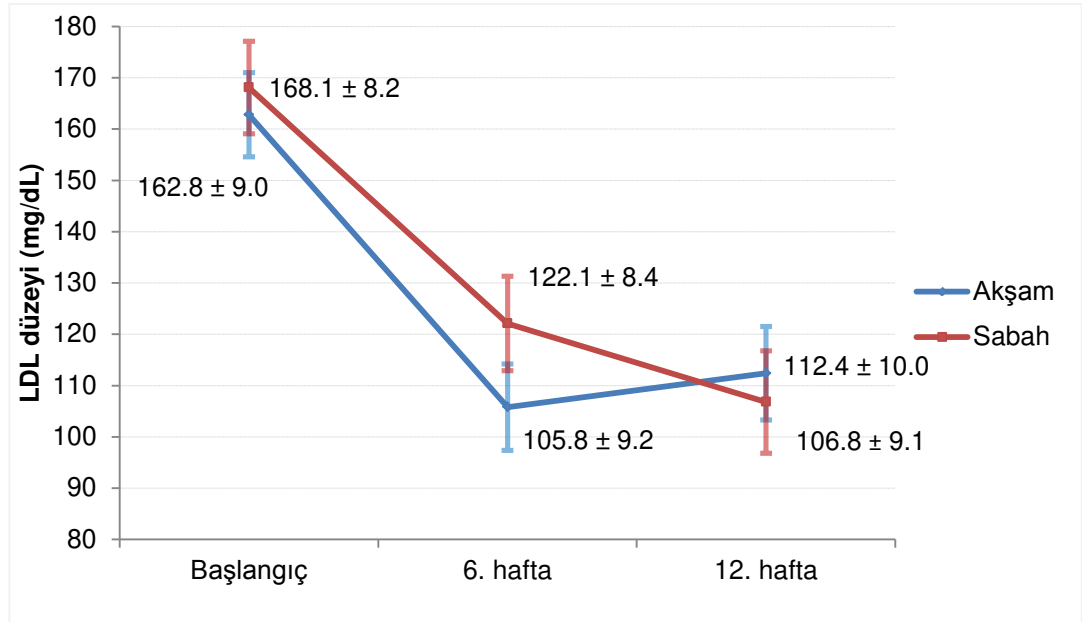
Son olarak LDL düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta LDL düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama %  $29.4 \pm 12.9$  azalma, 12. haftada ortalama %  $30.2 \pm 22.1$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama %  $27.4 \pm 22.1$  azalma, 12. haftada da %  $29.6 \pm 16.7$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile LDL düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda da Flusvastatin XL 80 mg ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı LDL düşüşleri sağlanmıştır.

**Tablo 19.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş LDL düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |               | Gündüz             |               |
|-------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      |
| Başlangıç (mg/dL) | 162.8 $\pm$ 9.0    | 144.1 - 181.5 | 168.1 $\pm$ 8.2    | 151 - 185.2   |
| 6. hafta (mg/dL)  | 105.8 $\pm$ 9.2    | 86.6 - 125.0  | 122.1 $\pm$ 8.4    | 104.6 - 139.6 |
| 12. hafta (mg/dL) | 112.4 $\pm$ 10.0   | 91.6 - 133.2  | 106.8 $\pm$ 9.1    | 87.8 - 125.8  |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 10.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş LDL düzeyleri

#### 4.3.4 HDL

Çalışma ilacını gece alan grupta 11, gündüz alan grupta ise 13 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur.

Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş HDL düzeyleri Tablo 20’de verilmiştir (Şekil 11).

Fluvastatin XL 80 mg’yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş HDL düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $5.3 \pm 6.3$  mg/dL (%95 GA -7.8 – 18.3) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.413$ ).

Hastaların başlangıçtaki HDL (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.084$ ).

Her iki grupta zamana göre HDL düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ).

Alt grup analizlerinde; gündüz grubunda da 6. ve 12. haftadaki HDL düzeyleri, başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunurken (sırasıyla  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ), 12. haftadaki HDL düzeyi, 6. haftadaki değerden daha yüksek bulunmuştur ( $P=0.010$ ). Gece grubunda 6. hafta HDL değeri başlangıç değerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az iken, 12. hafta HDL değeri ise daha fazla bulunmuştur (sırasıyla  $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ). Gece grubunda 12. haftadaki HDL düzeyi, 6. haftadaki değerden daha yüksek bulunmuştur ( $P=0.001$ ) (Şekil 11).

Grupların başlangıç HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmamasına rağmen sayısal bir farklılık olması nedeniyle, 12. haftadaki HDL düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç HDL düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama HDL düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $4.4 \pm 16.7$  mg/dL (%95 GA -30.0 – 38.8) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.793$ ).

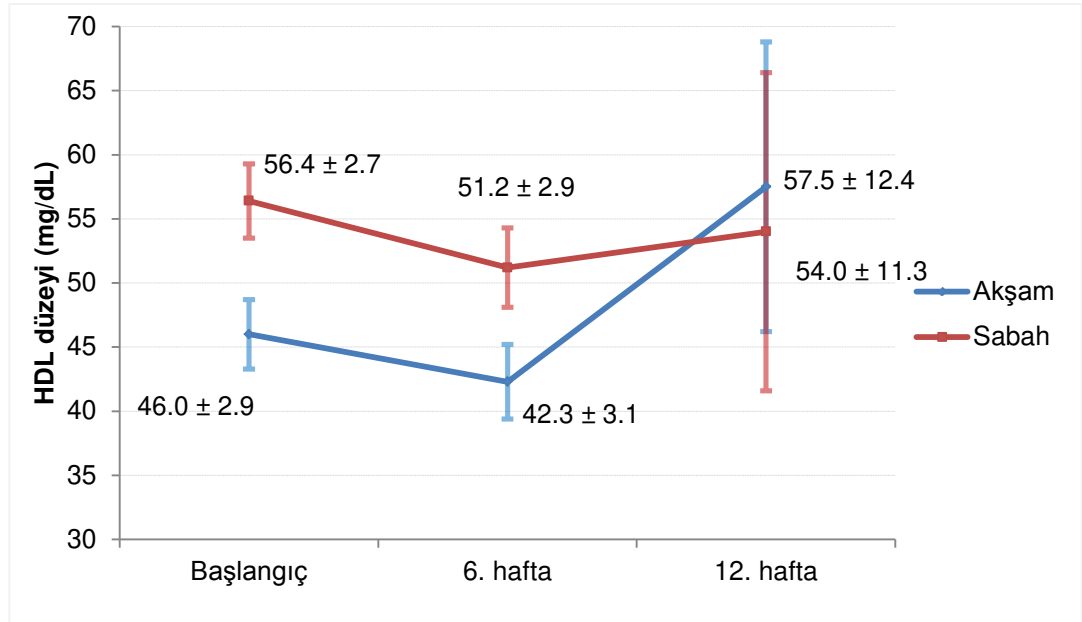
Son olarak HDL düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta HDL düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama %  $2.4 \pm 16.6$  azalma, 12. haftada ortalama %  $11.5 \pm 21.8$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama %  $6.0 \pm 17.7$  azalma, 12. haftada da %  $1.9 \pm 17.4$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile HDL düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Flusvastatin XL 80 mg'yi gece alan grupta 12. haftada HDL düzeyinde artış sağlanırken, gündüz alan olan grupta ise HDL düzeyinde azalma gözlenmiştir.

**Tablo 20.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş HDL düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |             | Gündüz             |             |
|-------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    |
| Başlangıç (mg/dL) | 46.0 $\pm$ 2.9     | 40.0 - 52.1 | 56.4 $\pm$ 2.7     | 50.8 - 61.9 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 42.3 $\pm$ 3.1     | 35.8 - 48.9 | 51.2 $\pm$ 2.9     | 45.2 - 57.1 |
| 12. hafta (mg/dL) | 57.5 $\pm$ 12.4    | 31.8 - 83.2 | 54.0 $\pm$ 11.3    | 30.6 - 77.5 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 11.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş HDL düzeyleri

#### 4.3.5 ApoA1

Çalışma ilacını gece alan grupta 4, gündüz alan grupta ise 6 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur.

Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri Tablo 21’de verilmiştir (Şekil 12).

Fluvastatin XL 80 mg’yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş ApoA1 düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $18.9 \pm 16.1$  mg/dL (%95 GA -19.1 – 56.9) daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.278$ ).

Hastaların başlangıçtaki ApoA1 (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.361$ ).

Her iki grupta zamana göre ApoA1 düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P=0.018$ ,  $P=0.009$ ).

Alt grup analizlerinde; hem gece hem de gündüz grubunda 6. ve 12. haftadaki ApoA1 düzeyleri, başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (akşam grubu için her iki  $P=0.001$ , sabah grubunda sırasıyla  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ). Benzer şekilde her iki grupta da 12. haftadaki ApoA1 düzeyleri, 6. haftadaki değerlerden istatistik anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (sırasıyla  $P=0.001$ ,  $P=0.010$ ) (Şekil 12).

Grupların başlangıç ApoA1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmamasına rağmen sayısal bir farklılık olması nedeniyle, 12. haftadaki ApoA1 düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde

görebilmek için başlangıç ApoA1 düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gündüz alan grubun 12. haftadaki ortalama ApoA1 düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gece alan gruba göre  $0.2 \pm 16.3$  mg/dL (%95 GA -37.0 – 36.6) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.990$ ).

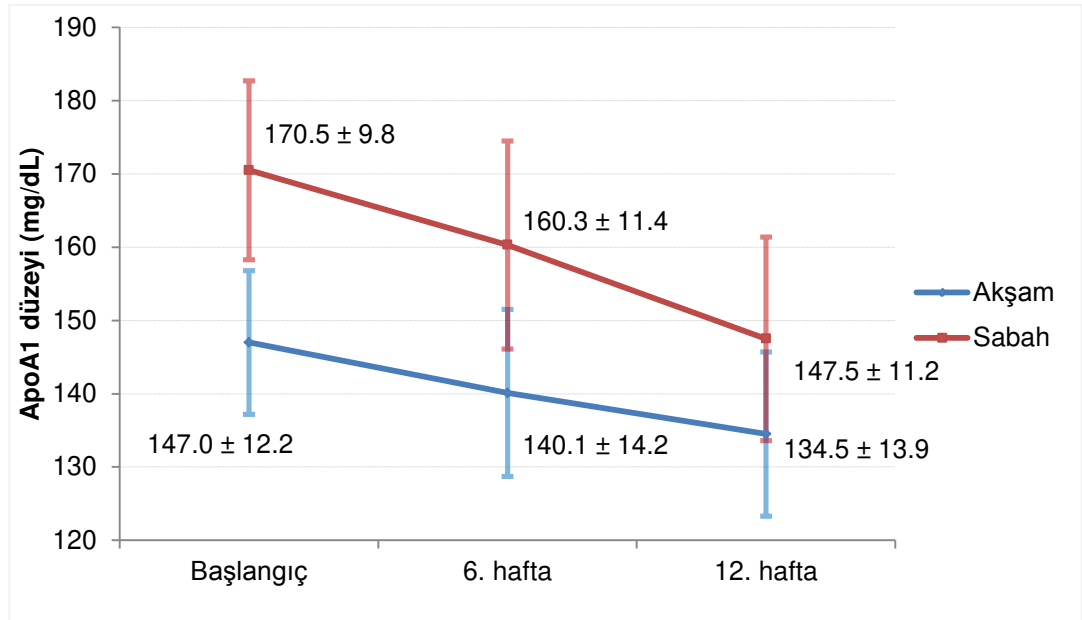
Son olarak ApoA1 düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta ApoA1 düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama  $\% 2.9 \pm 11.1$  azalma, 12. haftada ortalama  $\% 8.1 \pm 15.9$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama  $\% 2.3 \pm 16.3$  azalma, 12. haftada da  $\% 9.4 \pm 10.8$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile ApoA1 düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda da Flusvastatin XL 80 mg kullanımı ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı ApoA1 düşüşleri sağlanmıştır.

**Tablo 21.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |               | Gündüz             |               |
|-------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*      |
| Başlangıç (mg/dL) | 147.0 $\pm$ 12.2   | 118.2 - 175.8 | 170.5 $\pm$ 9.8    | 147.4 - 193.6 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 140.1 $\pm$ 14.2   | 106.5 - 173.6 | 160.3 $\pm$ 11.4   | 133.4 - 187.2 |
| 12. hafta (mg/dL) | 134.5 $\pm$ 13.9   | 101.6 - 167.4 | 147.5 $\pm$ 11.2   | 121.1 - 173.9 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 12.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri

#### 4.3.6 ApoB

Çalışma ilacını gece alan grupta 5, gündüz alan grupta ise 6 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttu.

Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş ApoA1 düzeyleri Tablo 22’da verilmiştir (Şekil 13).

Fluvastatin XL 80 mg’yi gece alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş ApoB düzeyi ortalaması, gündüz alan gruba göre  $7.6 \pm 11.1$  mg/dL (%95 GA -33.3 – 18.0) daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.512$ ).

Hastaların başlangıçtaki ApoB (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P=0.003$ ).

Her iki grupta zamana göre ApoB düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P=0.007$ ,  $P=0.011$ ).

Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. ve 12. haftadaki ApoB düzeyleri, başlangıç değerlerinden, ayrıca 12. haftadaki ApoB düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.025$ ). Gündüz grubunda ise; 6. hafta ApoB düzeyi başlangıç değerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunurken 12. hafta ApoB düzeyi sayısal olarak başlangıçtan az olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.335$ ). Bunun yanında 12. haftadaki ApoB düzeyi, 6. haftadaki düzeyden istatistik anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur ( $P=0.024$ ) (Şekil 13).

Grupların başlangıç ApoB düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki ApoB düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç ApoB düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gündüz alan grubun 12. haftadaki ortalama ApoB düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gece alan gruba göre  $4.2 \pm 13.1$  mg/dL (%95 GA -25.0 – 33.3) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.757$ ).

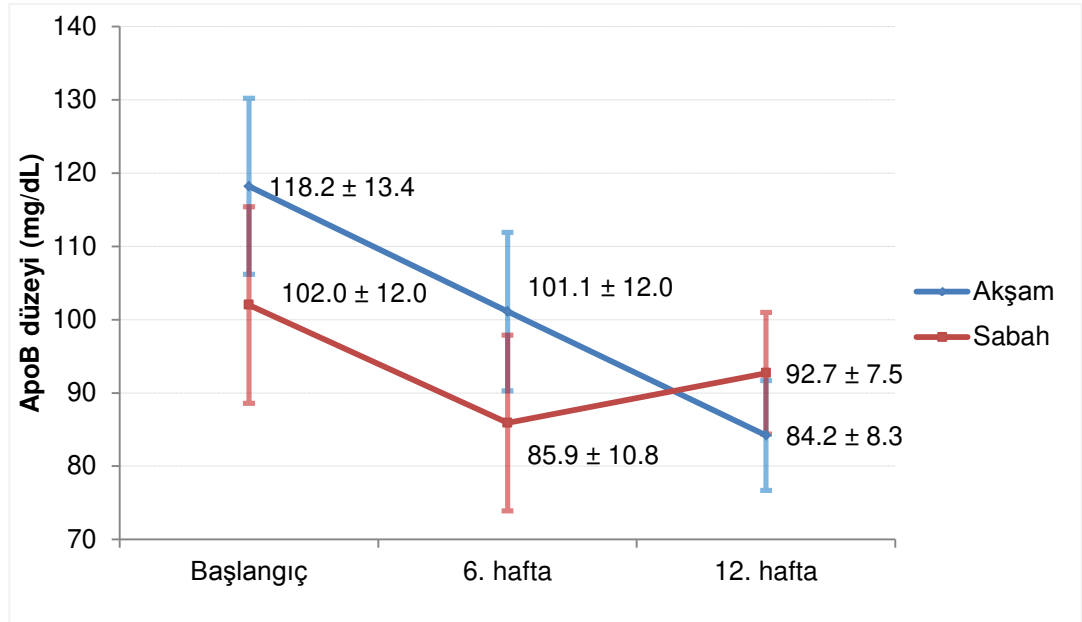
Son olarak ApoB düzeyindeki değişim yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilacını gece alan grupta ApoB düzeyi (yüzde olarak) 6. hafta ortalama %  $18.7 \pm 23.8$  azalma, 12. haftada ortalama %  $36.7 \pm 19.7$  azalma gözlenmiştir. Gündüz alan grupta ise 6. haftada ortalama %  $20.0 \pm 9.5$  azalma, 12. haftada da %  $15.2 \pm 16.8$  azalma gözlenmiştir.

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile ApoB düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Flusvastatin XL 80 mg'yi gece kullanan grupta hem 6. hem de 12. haftada anlamlı ApoB düşüşleri sağlanırken, gündüz kullanan grupta bu azalma sadece 6. haftada gözlenmiştir.

**Tablo 22.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoB düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |              | Gündüz             |              |
|-------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*     | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*     |
| Başlangıç (mg/dL) | 118.2 $\pm$ 13.4   | 87.3 – 149.0 | 102.0 $\pm$ 12.0   | 74.2 - 129.7 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 101.1 $\pm$ 12.0   | 73.4 - 128.7 | 85.9 $\pm$ 10.8    | 61.0 - 110.7 |
| 12. hafta (mg/dL) | 84.2 $\pm$ 8.3     | 65.0 - 103.3 | 92.7 $\pm$ 7.5     | 75.5 - 109.9 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 13.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ApoB düzeyleri

#### 4.4 Güvenlilik Parametrelerinin Zamana Göre Değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir kısmının takip vizitlerine gelmemesi nedeni ile bu hastaların takipteki güvenlilik parametreleri ölçümleri yapılamamış, bu konu ile ilgili açıklamalar ilgili bölümlerde verilmiştir.

##### 4.4.1 AST

Çalışma ilacını gece alan grupta 9, gündüz alan grupta ise 14 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur. Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş AST düzeyleri Tablo 23'de verilmiştir (Şekil 14).

Fluvastatin XL 80 mg'yi gündüz alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş AST düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $3.7 \pm 2.4$  IU/L (%95 GA -8.8 – 1.3) daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.137$ ).

Hastaların başlangıçtaki AST (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.0001$ ).

Her iki grupta zamana göre AST düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (her iki  $p$  değeri  $P<0.0001$ ). Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. ve 12. haftadaki AST düzeyleri, başlangıç değerlerinden, ayrıca 12. haftadaki AST düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.003$ ). Gündüz grubunda da 6. ve 12. haftadaki AST düzeyleri, başlangıç değerlerinden, ayrıca 12. haftadaki AST düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistiksel anlamlılık

gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.001$ ) (Şekil 14).

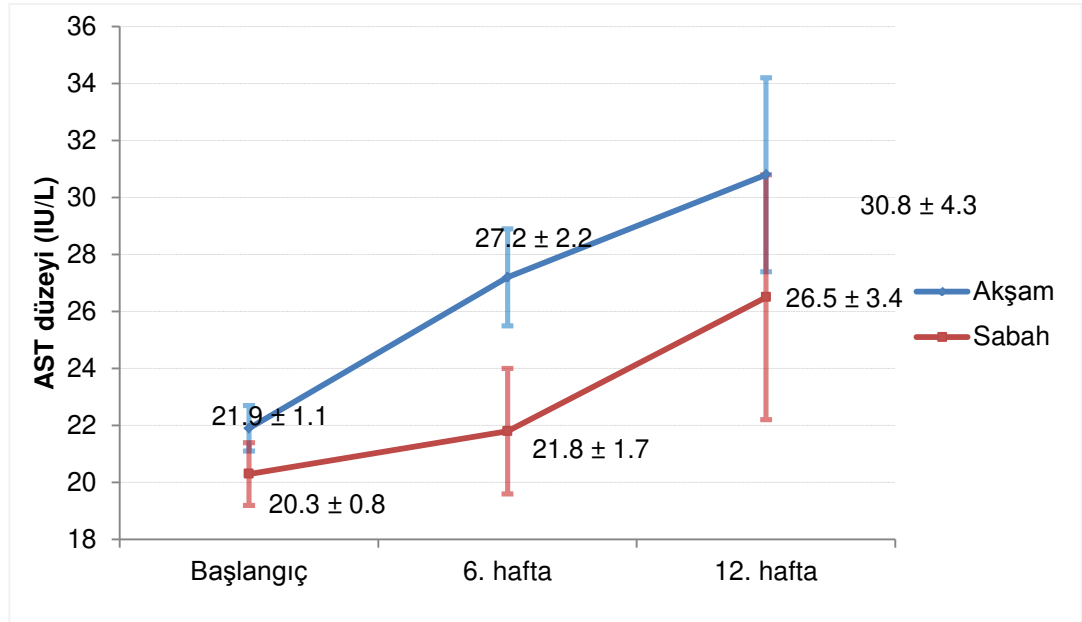
Grupların başlangıç AST düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki AST düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç AST düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama AST düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $2.8 \pm 5.0$  IU/L (%95 GA -7.5 – 13.1) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.583$ ).

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile AST düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki grupta Flusvastatin XL 80 mg kullanımı ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı AST yükselişleri gözlenmiştir.

**Tablo 23.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş AST düzeyleri

| Ölçüm zamanı     | Gece               |             | Gündüz             |             |
|------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                  | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    |
| Başlangıç (IU/L) | 21.9 $\pm$ 1.1     | 19.7 - 24.1 | 20.3 $\pm$ 0.8     | 18.5 - 22.1 |
| 6. hafta (IU/L)  | 27.2 $\pm$ 2.2     | 22.6 - 31.8 | 21.8 $\pm$ 1.7     | 18.2 - 25.4 |
| 12. hafta (IU/L) | 30.8 $\pm$ 4.3     | 21.7 - 39.8 | 26.5 $\pm$ 3.4     | 19.4 - 33.6 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 14.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş AST düzeyleri

#### 4.4.2 ALT

Çalışma ilacını gece alan grupta 10, gündüz alan grupta ise 14 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur. Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş ALT düzeyleri Tablo 24'de verilmiştir (Şekil 15).

Fluvastatin XL 80 mg'yi gece alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş ALT düzeyi ortalaması, gündüz alan gruba göre  $5.3 \pm 3.9$  IU/L (%95 GA -2.9 – 13.5) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.195$ ). Hastaların başlangıçtaki ALT (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.057$ ).

Her iki grupta zamana göre ALT düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (her iki  $p$  değeri  $P<0.0001$ ). Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. ve 12. haftadaki ALT düzeyleri, başlangıç değerlerinden, ayrıca 12. haftadaki ALT düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.002$ ). Gündüz grubunda da 6. ve 12. haftadaki ALT düzeyleri, başlangıç değerlerinden, ayrıca 12. haftadaki ALT düzeyi, 6. haftadaki değerden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (sırasıyla  $P=0.005$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ) (Şekil 15).

Grupların başlangıç ALT düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmamasına rağmen sayısal bir farklılık olması nedeniyle, 12. haftadaki ALT düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç ALT düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır.

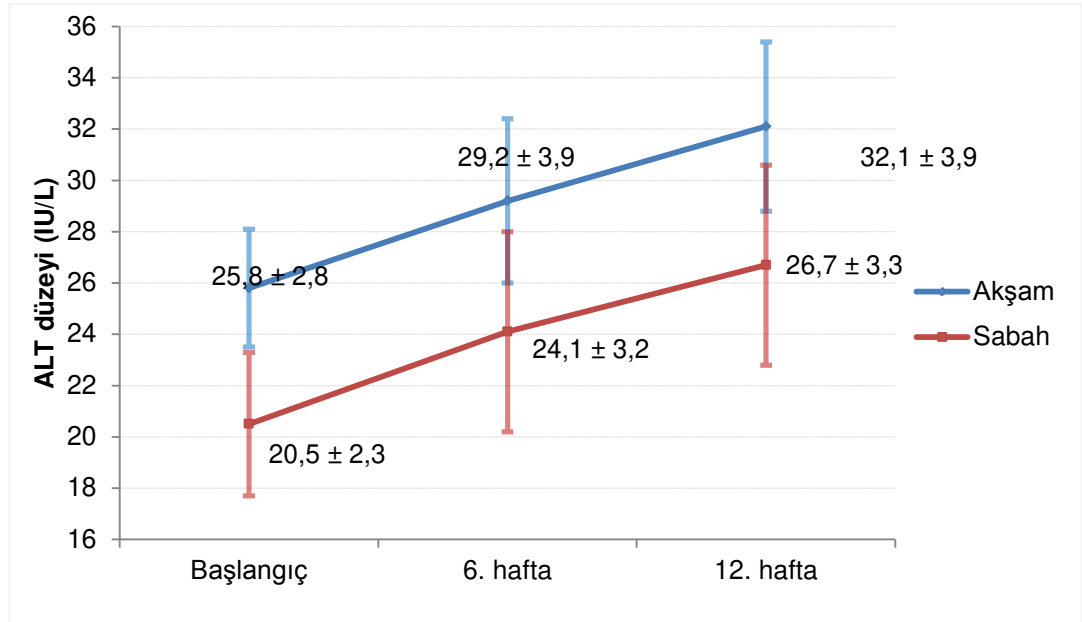
Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama ALT düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $1.5 \pm 4.9$  IU/L (%95 GA -8.6 – 11.7) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.583$ ).

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile ALT düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda da Flusvastatin XL 80 mg kullanımı ile hem 6. hem de 12. haftada anlamlı ALT yükselişleri gözlenmiştir.

**Tablo 24.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ALT düzeyleri

| Ölçüm zamanı     | Gece               |             | Gündüz             |             |
|------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                  | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    |
| Başlangıç (IU/L) | 25.8 $\pm$ 2.8     | 20.1 - 31.5 | 20.5 $\pm$ 2.3     | 15.7 - 25.3 |
| 6. hafta (IU/L)  | 29.2 $\pm$ 3.9     | 21.1 - 37.3 | 24.1 $\pm$ 3.2     | 17.4 - 30.9 |
| 12. hafta (IU/L) | 32.1 $\pm$ 3.9     | 24.0 - 40.2 | 26.7 $\pm$ 3.3     | 19.9 - 33.5 |

\* SH standart hata, GA güven aralığı



**Şekil 15.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş ALT düzeyleri

#### 4.4.3 Kreatinin

Çalışma ilacını gece alan grupta 9, gündüz alan grupta ise 13 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur. Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş kreatinin düzeyleri Tablo 25'de verilmiştir (Şekil 16).

Fluvastatin XL 80 mg'yi gece alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş kreatinin düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $0.08 \pm 0.08$  mg/dL (%95 GA -0.09 – 0.26) daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.339$ ).

Hastaların başlangıçtaki kreatinin (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.0001$ ).

Her iki grupta zamana göre kreatinin düzeyi değişim incelendiğinde; gece grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunurken, gündüz grubunda fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.001$ ,  $P=0.146$ ).Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. haftadaki kreatinin düzeyleri, başlangıç değerlerinden daha az bulunurken, 12. haftadaki kreatinin düzeyleri başlangıç ve 6. haftadaki kreatinin değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.003$ ) (Şekil 16).

Grupların başlangıç kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki kreatinin düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç kreatinin düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır.

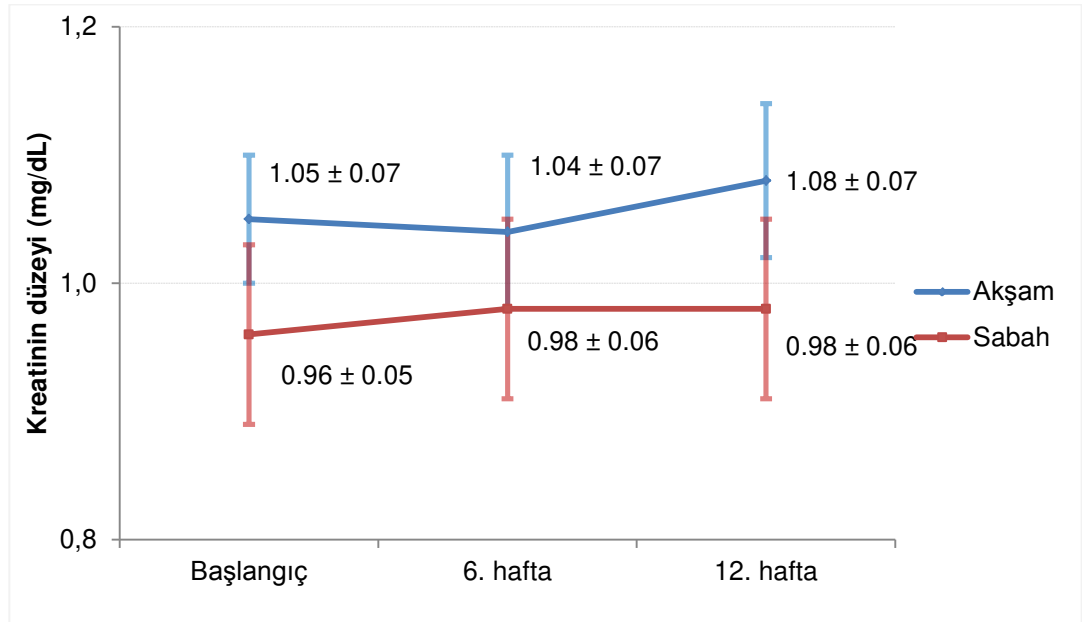
Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama kreatinin düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş). gündüz alan gruba göre  $0.04 \pm 0.07$  mg/dL (%95 GA -0.09 – 0.18) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.519$ ).

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile kreatinin düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Flusvastatin XL 80 mg'yi akşam alan grupta kreatinin düzeylerinde 6. haftada anlamlı bir düşüş olurken 12. haftada anlamlı bir yükselme gözlenmiştir.

**Tablo 25.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş kreatinin düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |             | Gündüz             |             |
|-------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    |
| Başlangıç (mg/dL) | 1.05 $\pm$ 0.07    | 0.91 - 1.19 | 0.96 $\pm$ 0.05    | 0.85 - 1.08 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 1.04 $\pm$ 0.07    | 0.88 - 1.19 | 0.98 $\pm$ 0.06    | 0.85 - 1.11 |
| 12. hafta (mg/dL) | 1.08 $\pm$ 0.07    | 0.94 - 1.22 | 0.98 $\pm$ 0.06    | 0.86 - 1.09 |

\* SH standart hata. GA güven aralığı



**Şekil 16.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş kreatinin düzeyleri

#### 4.4.4 c Reaktif Protein (CRP)

Çalışma ilacını gece alan grupta 4, gündüz alan grupta ise 9 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur. Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş CRP düzeyleri Tablo 26'te verilmiştir (Şekil 17).

Fluvastatin XL 80 mg'yi gece alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş CRP düzeyi ortalaması, gündüz alan gruba göre  $0.10 \pm 0.16$  mg/dL (%95 GA -0.46 – 0.27) daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.570$ ). Hastaların başlangıçtaki CRP (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.744$ ).

Her iki grupta zamana göre CRP düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P=0.018$ ,  $P<0.001$ ). Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. haftadaki CRP düzeyleri, başlangıç değerlerinden daha az bulunurken, 12. haftadaki CRP düzeyleri başlangıç ve 6. haftadaki CRP değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.046$ ). Gündüz grubunda 6. ve 12. haftadaki CRP düzeyleri, başlangıç değerlerinden daha az bulunurken, 12. haftadaki CRP düzeyleri, 6. haftadaki CRP değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha fazla bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.006$ ) (Şekil 17).

Grupların başlangıç CRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmamasına rağmen sayısal bir farklılık olması nedeniyle, 12. haftadaki CRP düzeyleri arasındaki farkı net bir şekilde

görebilmek için başlangıç CRP düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır.

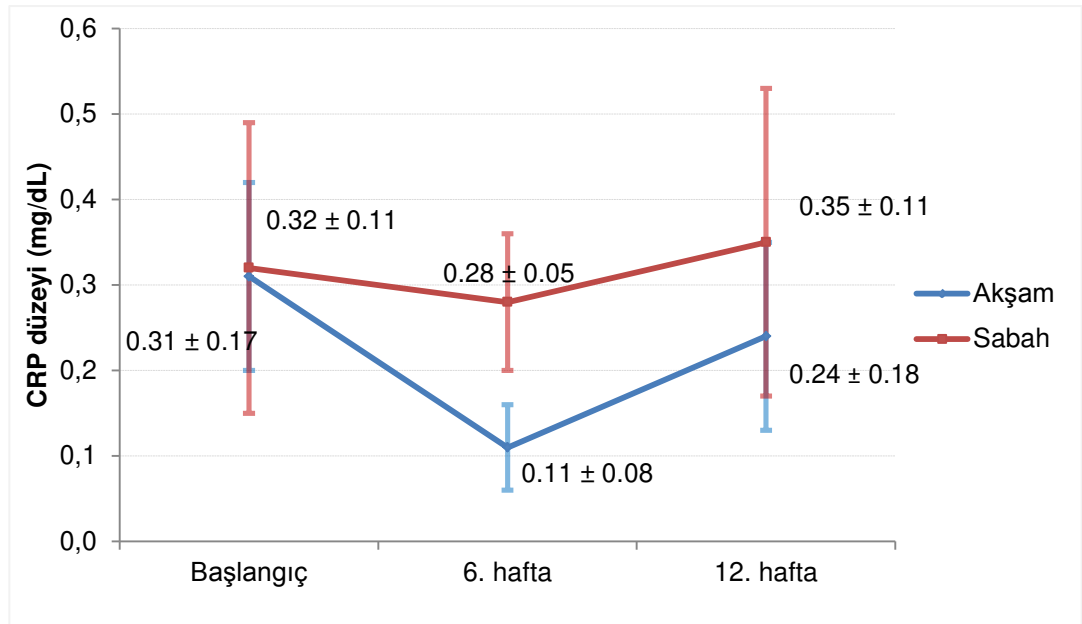
Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama CRP düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş), gündüz alan gruba göre  $0.10 \pm 0.15$  mg/dL (%95 GA -0.44 – 0.24) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.535$ ).

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile CRP düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki çalışma grubunda CRP düzeylerinde 6. haftada anlamlı bir düşüş olurken 12. haftada anlamlı bir yükselme gözlenmiştir.

**Tablo 26.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CRP düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |              | Gündüz             |             |
|-------------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*     | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*    |
| Başlangıç (mg/dL) | 0.31 $\pm$ 0.17    | -0.07 - 0.70 | 0.32 $\pm$ 0.11    | 0.08 - 0.57 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 0.11 $\pm$ 0.08    | -0.07 - 0.30 | 0.28 $\pm$ 0.05    | 0.16 - 0.40 |
| 12. hafta (mg/dL) | 0.24 $\pm$ 0.18    | -0.16 - 0.64 | 0.35 $\pm$ 0.11    | 0.10 - 0.61 |

\* SH standart hata. GA güven aralığı



**Şekil 17.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CRP düzeyleri

#### 4.4.5 Kreatin fosfokinaz (CPK)

Çalışma ilacını gece alan grupta 9, gündüz alan grupta ise 12 hastanın başlangıç, 6. ve 12. hafta verileri mevcuttur. Sigara kullanımı kovaryant olarak seçildiğinde hastaların tüm vizitlerdeki düzeltilmiş CPK düzeyleri Tablo 27’te verilmiştir (Şekil 18).

Fluvastatin XL 80 mg’yi sabah alan grubun tüm çalışma boyunca düzeltilmiş CPK düzeyi ortalaması, gece alan gruba göre  $4.9 \pm 20.2$  IU/L (%95 GA -47.4 – 37.5) daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.810$ ).

Hastaların başlangıçtaki CPK (sigara kullanımına göre düzeltilmiş), karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $P<0.0001$ ).

Her iki grupta zamana göre CRP düzeyi değişim incelendiğinde; hem gece hem de gündüz grubunda ölçüm zamanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri  $P<0.0001$ ,  $P=0.005$ ). Alt grup analizlerinde; gece grubunda 6. ve 12. haftadaki CPK düzeyleri, başlangıç değerlerinden daha yüksek bulunurken, 12. haftadaki CPK düzeyi, 6. haftadaki CPK değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $P=0.003$ ). Gündüz grubunda 6. haftadaki CPK düzeyi, başlangıca göre sayısal olarak daha az bulunmuştur ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. 12. haftadaki CRP düzeyi, başlangıç ve 6. hafta CPK değerlerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha az bulunmuştur (sırasıyla  $P=0.621$ ,  $P=0.006$ ,  $P=0.001$ ) (Şekil 18).

Grupların başlangıç CPK düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olması nedeniyle, 12. haftadaki CPK düzeyleri

arasındaki farkı net bir şekilde görebilmek için başlangıç CPK düzeyi ve sigara kullanımının kovaryant olarak seçildiği kovaryans analizi yapılmıştır.

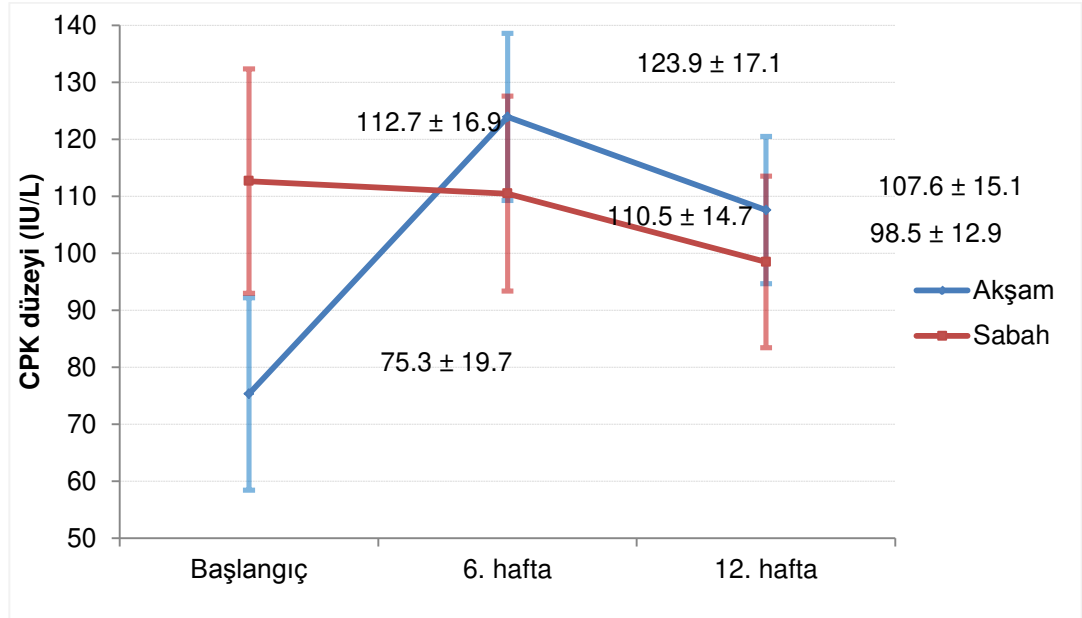
Analiz sonunda çalışma ilacını gece alan grubun 12. haftadaki ortalama CPK düzeyi (başlangıç ve sigara içimine göre düzeltilmiş) gündüz alan gruba göre  $18.4 \pm 16.2$  IU/L (%95 GA -15.3 – 52.1) daha fazla bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $P=0.267$ ).

Özetle hem tekrarlı ölçümler varyans analizi hem de kovaryans analizi ile CPK düzeyleri açısından Flusvastatin XL 80 mg'yi gece ve gündüz alan gruplar arasında fark bulunmamıştır. Flusvastatin XL 80 mg'yi gece alan grupta CPK düzeyinde 6. ve 12. haftalarda anlamlı bir yükselme olurken, gündüz grubunda 6 ve 12. haftalarda düşüşler gözlenmiştir.

**Tablo 27.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CPK düzeyleri

| Ölçüm zamanı      | Gece               |            | Gündüz             |              |
|-------------------|--------------------|------------|--------------------|--------------|
|                   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*   | Ortalama $\pm$ SH* | % 95 GA*     |
| Başlangıç (mg/dL) | 75.3 $\pm$ 19.7    | 34 - 116.7 | 112.7 $\pm$ 16.9   | 77.2 - 148.2 |
| 6. hafta (mg/dL)  | 123.9 $\pm$ 17.1   | 88 - 159.8 | 110.5 $\pm$ 14.7   | 79.7 - 141.3 |
| 12. hafta (mg/dL) | 107.6 $\pm$ 15.1   | 76 - 139.2 | 98.5 $\pm$ 12.9    | 71.4 - 125.6 |

\* SH standart hata. GA güven aralığı



**Şekil 18.** Gece ve gündüz gruplarında ölçüm zamanlarına göre, düzeltilmiş CPK düzeyleri

## 5 TARTIŞMA

Yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının etkinlik ve güvenlik parametreleri açısından karşılaştırıldığı mevcut çalışmaya 37 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet ve yaş açısından benzer bulunan gruplar diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipotirodi, hipertansiyon, bağı dokusu hastalığı varlığı açısından da benzer bulunmuştur. Bunun yanı sıra çalışma ilacının etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilecek ilaçlar olan beta blokör, alfa blokör, ACE inhibitörü, ARB, diüretik, oral anti diyabetik kullanımı açısından da gruplar benzer bulunmuştur. Gruplar arasında alkol kullanım sıklığı açısından fark yokken sigara kullanımı gündüz kolunda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma sonuçlarını iki farklı bakış açısından incelemek mümkündür. İlki, incelenen parametreler üzerinde yavaş salımlı fluvastatin 80 mg'nin etkisinin değerlendirilmesi, ikincisi ise yavaş salımlı fluvastatin 80 mg'nin gece ve gündüz kullanımı arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi şeklindedir.

Mevcut literatür yavaş salımlı fluvastatin 80 mg etkililiği ve güvenliliği açısından incelendiğinde, bu formun etkililiğinin ve güvenliliğinin daha önce yapılmış randomize klinik çalışmalarda gösterildiği birçok çalışmaya ulaşılmaktadır. Bunlarda en önemlisi Ballantyne CM ve arkadaşları tarafından 2001 de yayınlanan, yapılmış randomize çalışmalarının sonuçlarını bir arada inceleyen havuz analizidir <sup>83</sup>. Bu analize yavaş salımlı fluvastatin 80 mg'yi gece veya 40 mg fluvastatini gece veya 40 mg fluvastatini gündüz ve gece alan 1692 hastanın verisini içeren çift kör, randomize, çok merkezli, paralel grup tasarımlı 3 çalışmanın ham verileri dahil edilmiştir. Çalışmalara 18 yaş üstü erkek ve kadın primer hiperkolesterolemili hastalar dahil edilmiş ve 4 haftalık plasebo ve diyetten oluşan arınma (wash-out) dönemi sonrasında hastalar çalışma ilaçlarını kullanmaya başlamıştır <sup>83</sup>. 24 haftalık tedavi sonrasında

LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve Apo B düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma sağlanırken HDL kolesterol ve Apo A1 düzeylerinde anlamlı artış sağlanmıştır. Yavaş salımlı fluvastatin 80 mg ile sağlanan değişim tüm parametrelerde, gece tek doz alınan fluvastatin 40 mg'ye göre istatistiksel olarak daha fazla iken, günde iki kez alınan fluvastatin 40 mg ile benzer bulunmuştur (Tablo 28). Bunun yanında güvenlik profili açısından her üç ilaç grubunun benzer olduğu ve belli bir kullanım şeklinin yeni veya kötüleşen advers olay sıklığını diğerine göre artırmadığı gözlenmiştir <sup>83</sup>.

Tablo 28. Fluvastatinin çeşitli formlarının lipid parametreleri üzerindeki etkileri <sup>83</sup>

|                  | Yavaş salımlı<br>fluvastatin 80 mg | Fluvastatin 40 mg |                        |
|------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------|
|                  | Gece (n=750)                       | Gece (n=450)      | Günde 2 kez<br>(n=272) |
| LDL kolesterol   | - % 33.7 (0.5)*                    | - % 24.6 (0.6)    | - % 33.3 (0.8)         |
| HDL kolesterol   | % 8.7 (0.5)*                       | % 5.9 (0.6)       | % 7.4 (0.8)            |
| Total kolesterol | - % 23.9 (0.4)*                    | - % 17.4 (0.5)    | - % 24.1 (0.6)         |
| Trigliserid      | - % 14.0 (1.1)*                    | - % 9.6 (1.3)     | - % 15.4 (1.8)         |
| Apo A1           | % 8.2 (0.5)*                       | % 6.2 (0.6)       | % 7.1 (0.8)            |
| Apo B            | - % 25.3 (0.5)*                    | - % 18.3 (0.6)    | - % 25.2 (0.8)         |

\* Gece alınan tek doz 40 mg fluvastatine göre P değeri < 0.05

Bu çalışmadan sonra Hunninghake DB ve arkadaşlarının sonuçlarını 2002 yılında yayınladıkları randomize çift kör paralel grup karşılaştırmalı çalışmada; 18 yaş üstü erkek ve kadın primer hiperkolesterolemili 555 hasta 4 haftalık plasebo ve diyetten oluşan arınma (wash-out) dönemi sonrasında gece yatarken alınan tek doz 40 mg fluvastatin ile yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanmaya başlamış ve 24.hafta takip edilmişlerdir <sup>84</sup>. Başlangıç özellikleri açısından benzer olan hastalarda takip dönemi sonunda; yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanan hastalarda total kolesterol düzeyinde ortalama (standart hata) % 23.1(0.6), LDL kolesterol düzeyinde % 32.6 (0.8), trigliserid düzeyinde % 15.1(1.9) ve Apo B düzeyinde % 24.7(0.7) azalma sağlanırken, HDL kolesterol düzeyinde ortalama (standart hata) % 9.1(0.8), Apo A1 düzeyinde % 8.1(0.7) artma sağlandığı gözlenmiştir. Fluvastatin 40 mg grubunda ise total kolesterol düzeyinde ortalama (standart hata) % 16.9(0.8), LDL kolesterol düzeyinde % 23.9(1.0), trigliserid düzeyinde % 10.1(2.4) ve Apo B düzeyinde % 17.5(0.9) azalma sağlanırken, HDL kolesterol düzeyinde ortalama (standart hata) % 7.0(1.1), Apo A1 düzeyinde % 6.9(1.0) artma sağlandığı gözlenmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda HDL kolesterol ve Apo A1 hariç diğer parametrelerde yavaş salımlı fluvastatin 80 mg ile sağlanan yüzde azalmanın 40 mg fluvastatine göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür (tüm karşılaştırmalar için  $P<0.001$ ) (hun DB). Aynı çalışmada takip süresince gözlenen advers olay sonuçları incelendiğinde; yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanan hastaların %75'inde advers olay gözlendiği ve bunların %16'sının kullanılan ilaç ile ilişkili olduğu görülmektedir. 40 mg fluvastatin kullanan grupta da benzer sonuçlar gözlenmiş (hastaların %71'inde advers olay, %15'i ilaç ile ilişkili) iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı görülmüştür <sup>84</sup>.

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarının bazısında Türkiye'den hastalarında olmasına rağmen, yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin

Türk toplumundaki etkinliliği ve güvenliliği ileriye B ve arkadaşları tarafından yapılan Turkish Lipid Study (TULIPS) çalışmasında gösterilmiştir <sup>85</sup>. Sonuçları 2007’de yayınlanan açık etiketli, prospektif çok merkezli çalışmaya, 21-75 yaş arası primer hiperkolesterolemisi olan 224 hasta dahil edilmiştir. Oniki haftalık yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tedavisi sonunda LDL kolesterol düzeyinde % 38.1, total kolesterol düzeyinde % 27.4, trigliserid düzeyinde % 7.5, HDL düzeyinde % 4.7, Apo B düzeyinde % 22.6 azalma olduğu saptanmıştır. Yazarlar yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanımının Türk hastalarda genel olarak iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir <sup>85</sup>.

Statinler ile hiperlipidemi tedavisinde bir diğer önemli nokta ilaçların ne zaman kullanılması gerektiğidir. 1980 yıllarda kolesterol sentezinin gece saatlerinde tepe noktaya ulaştığının Parker TS ve arkadaşları tarafından gösterilmesi sonrasında, gece saatlerinde kullanılan statinler ile daha etkin sonuçlar alınabileceği fikri hakim olmaya başlamıştır <sup>86-88</sup>. Bu çalışmaları takip eden dönemde çeşitli statinler ile kullanım zamanlarını karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan ilki primer hiperkolesterolemili 196 hastada sabah alınan günde tek doz 40 mg pravastatin ile günde iki kez alınan 20 mg pravastatin karşılaştırılmıştır. Sekiz haftalık takip sonrasında; total kolesterolde tüm gruplarda başlangıca göre %23-%27, LDL kolesterolde başlangıca göre %30-%34 azalma sağlanmıştır. Ancak Hunninghake DB ve arkadaşları pravastatini gece tek doz alan hastalarda sağlanan düşüşlerin günde tek doz sabah ve günde iki doz alan hastalara göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle pravastatinin gece kullanılması önerilmektedir <sup>76</sup>. Saito Y ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları çift kör çalışmanın sonuçlarına göre; hiperlipidemisi olan 172 hastada simvastatini gece veya gündüz kullanma ile plaseboya göre anlamlı şekilde daha fazla total kolesterol düşüşü sağlanmaktadır <sup>74</sup>. Buna ilave olarak simvastatini gece alan grupta sağlanan düşüş gündüz alan gruba göre anlamlı şekilde daha çok

olmaktadır. Ayrıca simvastatinin kullanım zamanı gözlenen advers olay sıklığında bir değişikliğe yol açmamaktadır; bu nedenle Saito Y ve arkadaşları simvastatinin günde tek doz verileceği durumlarda hastaların ilacı gece kullanmalarını önermektedir <sup>74</sup>. Benzer sonuçlar Wallace A ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2003 yılında yayınlanan çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, gece kullanılan simvastatin ile gündüz kullanımına göre total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş sağlanmaktadır<sup>75</sup>. Bir diğer çalışmada Insull W ve arkadaşları 1994 yılında yayınladıkları çalışmada 207 primer hiperkolesterolemi hastada günde tek doz fluvastatin 20 mg ve günde iki kez fluvastatin 10 mg kullanımını etkililik ve güvenilirlik açısından plaseboya ile karşılaştırmışlardır. Altı haftalık takip sonrasında; günde tek doz fluvastatin 20 mg total kolesterolde %16, LDL kolesterolde %20 azalma sağlarken, günde iki kez verilen fluvastatin 10 mg ile LDL kolesterolde %23, total kolesterolde %17 düşüş sağlanmış ve her iki kullanım şeklinin de iyi tolere edildiği gözlenilmiştir <sup>81</sup>.

Tüm bu çalışmalar da pravastatin, simvastatin ve fluvastatinin gece ve/veya günde iki kez kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Plakogiannis R ve arkadaşları ve De Angelis G ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ve derlemelerde bu durumu; bu üç molekülün yarılanma ömürlerinin nispeten kısa olması (0.5-3.0 saat) nedeniyle etkilerinin daha kısa sürmesi nedeniyle günde iki kez verildiklerinde veya kolesterol sentezinin daha fazla olduğu gece verildiklerinde daha fazla etki gösterebilmeleri şeklinde açıklamaktadırlar <sup>78,89</sup>.

Daha yeni statinler ve/veya formlar ile yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Cilla DD ve arkadaşlarının 1996 yılında 16 normokolesterolemik kişide yaptıkları çalışmada atorvastatin 40 mg'yi sabah ve akşam kullanımının lipid parametreleri ve apolipoproteinler

üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Onbeş günlük takip sonrasında atorvastatini sabah veya akşam alan gruplar arasında etkililik ve güvenlilik açısından anlamlılık gösteren bir fark olmadığı görülmüştür <sup>77</sup>. Bir diğer çalışmada gündüz veya gece kullanılan 10 mg rosuvastatinin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Martin PD ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 24 normolipidemik kişi değerlendirilmiş ve 14 gün sonunda hem gündüz hem de gece kollarında lipid parametrelerinde anlamlı düşüşler sağlandığı ve bu etkinin ilaç kullanım zamanından bağımsız olduğu gözlenmiştir<sup>80</sup>. Son olarak yavaş salımlı fluvastatin 80 mg ile yapılan prospektif, çift kör çok merkezli çalışmada Scharnagl H ve arkadaşları 236 hiperkolesterolemili hastada gündüz veya gece yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tablet kullanımını etkililik ve güvenlilik açısından karşılaştırmışlardır. Sekiz haftalık takip sonrasında ilacı gece ve gündüz alan gruplar arasında lipid parametrelerindeki değişim açısından fark bulunmamıştır <sup>82</sup>.

Atorvastatin, rosuvastatin ve yavaş salımlı fluvastatin 80 mg ile yapılan bu çalışma göstermiştir ki uzun yarılanma süresi olan (15-30 saat) statinler veya formların gündüz ve gece kullanımları arasında etkililik ve güvenlilik açısından fark yoktur <sup>78</sup>.

Sonuçları tartışılan bu çalışmalar ışığında mevcut çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde elde edilen sonuçların daha önceki çalışmaların sonuçları ile benzer oldukları görülmektedir. Her bir parametreye daha ayrıntılı bakıldığında; başlangıç LDL-K düzeyine göre tabakalı randomizasyon yapılmasına karşın çalışma ilacını gündüz alan kol başlangıç LDL-K düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak takip esnasında her iki grupta sağlanan LDL-K düşüşleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki LDL-K düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda sağlanan LDL-K düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya

gündüz kullanılmasının LDL-K düzeyinde benzer miktarlarda azalma sağladığını göstermektedir. Bu sonuçlar hem tedavi süresince sağlanan düşüş hem de gece gündüz karşılaştırması açısından Scharnagl H ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir<sup>82</sup>.

Diğer etkinlik parametresi olan total kolesterol sonuçlarına bakıldığında; LDL-K sonuçlarına benzer şekilde çalışma ilacını gündüz alan grubun total kolesterol düzeyi ortalamasının gece alan kola göre daha yüksek olduğu görülmüştür, ancak takip esnasında her iki grupta sağlanan total kolesterol düşüşleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki total kolesterol düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda sağlanan total kolesterol düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının total kolesterol düzeyinde benzer miktarlarda azalma sağladığını göstermektedir. Diğer tüm statin çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada da statin kullanımı ile başlangıca göre anlamlı total kolesterol düşüşü sağlanmıştır ve bu durum ilacın kullanıma zamanında bağımsızdır.

Çalışma dâhilinde incelenen bir başka etkinlik parametresi olan trigliserid sonuçlarına bakıldığında ise; her iki grup arasında başlangıç trigliserid düzeyleri açısından da fark olduğu gözlenmiş, ancak takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki trigliserid düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda sağlanan trigliserid düzeyleri açısından gruplar arasındaki sayısal farkın azaldığı ve bu farkın hala istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg

tabletin gece veya gündüz kullanılmasının trigliserid düzeyinde benzer miktarlarda azalma sağladığını göstermektedir.

Çalışmada incelenen bir diğer etkilik parametresi olan HDL-K'nin kullanılan statin ile yükseltilmesi veya en azında aynı kalması beklenen ve istenilen bir özelliktir. Diğer etkinlik parametrelerinde farklı olarak gruplardaki başlangıç HDL-K düzeyleri benzer bulunmuştur. Çalışma ilacını gece alan grupta başlangıca göre yükselme olurken gündüz alan grupta bir miktar azalma görülmüş olmasına rağmen ve takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının HDL-K düzeyinde benzer miktarlarda değişim sağladığını göstermektedir. Daha önce yapılmış yurtdışı kaynaklı çalışmalarda yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanımı ile HDL kolesterol düzeyinde bir artış sağlandığı rapor edilirken Türkiye'de yapılmış TULIPS çalışmasında yavaş salımlı fluvastatin 80 mg kullanımının HDL kolesterolde azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Bu çalışmada da bazı hastalarda HDL kolesterol düzeylerinde azalma olurken bazılarında yükselme olması bizim popülasyonumuza özgü bir durumun söz konusu olabileceğini akla getirmiştir. Zaman içindeki değişim farklılık gösterse bile ilacın kullanım zamanı açısından farklılık göstermemesi daha önce Scharnagl H ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir<sup>82,85</sup>.

HDL-K'nin protein yapıtaşı olan ApoA1 sonuçlarına bakıldığında; başlangıçtaki ApoA1 düzeyi ortalamasını bakımından çalışma ilacını gece ve gündüz alan gruplar arasında fark olmadığı ve takip esnasında her iki grupta sağlanan ApoA1 düşüşleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının ApoA1

düzeyinde benzer miktarlarda azalma sağladığını göstermektedir. HDL-kolesterolde olduğu üzere ApoA1 düzeyinde de yavaş salımlı fluvastatin 80 mg ile azalmanın olması akla bizim popülasyonumuza özgü bir durumun olabileceğini akla getirmektedir.

LDL-K'nin protein yapıtaşı olan ApoB sonuçlarına bakıldığında; çalışma ilacını gece alan grubun ApoB düzeyi ortalamasının gündüz alan kola göre daha yüksek olduğu görülmüştür ancak takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki ApoB düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda sağlanan ApoB düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının ApoB düzeyinde benzer miktarlarda azalma sağladığını göstermektedir.

Çalışma dahilinde yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının güvenlik parametreleri üzerindeki etkileri de karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda statin kullanımı esnasında yükselme eğilimi olan karaciğer enzimlerinden AST sonuçlarına bakıldığında; başlangıç ortalama AST düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki AST düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda hastaların AST düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının AST düzeyinde benzer miktarlarda artışa neden olduğunu göstermektedir.

Diğer bir güvenilirlik parametresi olan ALT sonuçlarına bakıldığında her iki grup arasında başlangıç ALT düzeyleri açısından da fark olmadığı gözlenmiş ve takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının AST düzeyinde benzer miktarlarda artışa neden olduğunu göstermektedir.

Böbrek fonksiyonları ile ilgili olarak incelenen diğer bir güvenilirlik parametresi kreatinin sonuçlarına bakıldığında; başlangıç ortalama kreatinin düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki kreatinin düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda hastaların kreatinin düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının kreatinin düzeyinde benzer miktarlarda artışa neden olduğunu göstermektedir.

Kas hasarı ile ilgili olarak incelenen güvenilirlik parametresi olan kreatin fosfokinaz sonuçlarına bakıldığında; başlangıç ortalama kreatin fosfokinaz düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki kreatin fosfokinaz düzeyi farkının etkisini en aza indirmek için yapılan kovaryans analizinde de çalışma sonunda hastaların kreatin fosfokinaz düzeyleri açısından gruplar benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının kreatin

fosfokinaz düzeyinde benzer miktarlarda değişikliğe neden olduğunu göstermektedir.

Çalışma kapsamında incelenen son parametre olan c-reaktif protein sonuçlarına bakıldığında; başlangıç ortalama c-reaktif protein düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ve takip süresince her iki tedavi kolunda sağlanan değişim açısından gruplar arasında sayısal olarak bir fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar çalışma ilacı yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gece veya gündüz kullanılmasının c-reaktif protein düzeyinde benzer miktarlarda değişikliğe neden olduğunu göstermektedir.

## **6 SONUÇ**

Sonuç olarak yavaş salımlı fluvastatin 80 mg tabletin gündüz veya gece kullanılması ile güvenlik parametrelerinde anlamlı bozulma olmaksızın lipid parametreleri üzerinde olumlu bir etki sağlanmakta ve bu etki ilacın gece veya gündüz kullanılmamasından etkilenmemektedir.

## 7 ÖZET

### **Hiperlipidemi Tedavisinde Yavaş Salımlı Fluvastatin 80 Mg Kullanım Zamanının Etkililik Ve Güvenlilik Üzerine Etkisinin Değerlendirildiği Paralel Gruplu Randomize Prospektif Çalışma**

Türkiye’de Koroner arter hastalıklarına sahip 2 milyon hasta bulunmaktadır ve bu hastalara her yıl yaklaşık 100.000 yeni hastanın katıldığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde her yıl 260 bin yeni koroner olay olmaktadır ve yaklaşık 160 bin koroner ölüm meydana gelmektedir. Statin tedavisinde atorvastatin gibi uzun yarılanma ömrüne sahip statinler için günün herhangi bir saatinde kullanma imkanı varken, simvastatin, fluvastatin gibi statinler ile kolesterol sentezinin ağırlıklı olarak gece olması nedeniyle gece kullanımı önerilmektedir. Günümüzde kontrollü salım tabletler birçok farklı tedavi alanında kullanılmaktadır. Fluvastatin 80 mg kontrollü salım tablet statin tedavisinde bu sistemin kullanıldığı tek formülasyondur. Fluvastatin XL 80 mg’ ın oral uygulamasından sonra, kapsülle karşılaştırıldığında, fluvastatinin absorpsiyon hızı yaklaşık %60 daha yavaş olup, fluvastatinin ortalama kalış süresi yaklaşık 4 saat kadar artmıştır. Dolayısıyla XL formülasyonunun günün herhangi bir saatinde kullanılma imkanı olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır.

Toplam 37 hasta (%56’sı kadın ve ortalama yaşı  $54 \pm 8$  olan 18 hasta sabah grubunda, (%58’si kadın ve ortalama yaşı  $53 \pm 12$  olan 19 hasta akşam grubunda) çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın sonuçları, kullanım zamanının Fluvastatin 80 mg XL’nin lipid parametreleri (trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, ApoA1 ve ApoB) üzerindeki etkisini etkilemediği ve güvenlik parametrelerinde (AST, ALT, kreatinin, CRP ve CPK) bir bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Fluvastatin 80 mg XL, dislipidemi tedavisine güvenlilik açısından herhangi bir risk artışına yol açmadan günün herhangi bir saatinde etkin bir şekilde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler: Statin; Hiperkolesterolemi; Fluvastatin**

## 8 SUMMARY

### **A Randomized Prospective Parallel Group Study Evaluating The Effect of Dosing Time on Efficacy and Safety of Sustained Release Fluvastatin 80 Mg in Hyperlipidemia Treatment**

Coronary artery disease patient population in Turkey is around 2 million. Every year hundred thousand new patients added in this population. In our country every year 260 thousand new coronary events and around 160 thousand coronary deaths occur. In dyslipidemia therapy some statins with long half life like atorvastatin can be taken at anytime of the day. Some statins with short half life like simvastatin and fluvastatin are suggested to use at night when cholesterol synthesised. Extended release tablets are used in many different therapeutic areas. Fluvastatin 80 mg extended release is the only statin option with this formulation. Fluvastatin 80 mg extended release tablet's absorption rate is 60% lower than immediate release formulation and tablet's duration is extended for 4 hours. These data evoked the hypothesis that Fluvastatin 80 mg extended release can be used at anytime of the day.

A total of 37 patients (18 - 56% female, mean age=  $54 \pm 8$  years - in morning, 19 - 58% female, mean age=  $53 \pm 12$  years - in evening group) were enrolled to the study.

The results of the study revealed that timing of usage does not influence the effect of Fluvastatin 80 mg extended release on lipid parameters (triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, ApoA1 and ApoB) and does not cause any deterioration in safety parameters (AST, ALT, creatinine, CRP and CPK).

Fluvastatin 80 mg extended release can be used at any time of the day efficaciously in dyslipidemia treatment without any risk increase in terms of safety.

**Keywords: Statin; Hypercholesterolemia; Fluvastatin**

## 9 KAYNAKLAR

1. Valentin Fuster, R. A. O'Rourke, Richard A. Walsh, and Philip Poole-Wilson, editor. Hurst's the Heart. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. TKD|On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek [Internet]. Adres:  
[http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=:dergi/dergi\\_content&plng=tur&id=894&dosya=84](http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=:dergi/dergi_content&plng=tur&id=894&dosya=84)
3. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: ARGOS iletişim; 2003.
4. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: ARGOS iletişim; 2001.
5. Gürsoy AZ. Kontrollü salım sistemleri. 1st ed. Türkiye: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği; 2002.
6. Lescol XL kısa ürün bilgisi [Internet]. Adres:  
[http://www.ieg.gov.tr/Folders/KubKT/Ruhsatl%C4%B1%20%C3%9Cr%C3%BCnler-2%20%C5%9Eube%20M%C3%BCd%C3%BCrl%C3%BC%C4%9F%C3%BC/375%20tablet\\_4897193.pdf](http://www.ieg.gov.tr/Folders/KubKT/Ruhsatl%C4%B1%20%C3%9Cr%C3%BCnler-2%20%C5%9Eube%20M%C3%BCd%C3%BCrl%C3%BC%C4%9F%C3%BC/375%20tablet_4897193.pdf)
7. WHO. World development report 1993: investing in health, Volume 1 [Internet]. Adres:  
[http://econ.worldbank.org/external/default/main?pagePK=64165259&theSitePK=469372&piPK=64165421&menuPK=64166093&entityID=000009265\\_3970716142319](http://econ.worldbank.org/external/default/main?pagePK=64165259&theSitePK=469372&piPK=64165421&menuPK=64166093&entityID=000009265_3970716142319)

8. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998 Mar 24;97(11):1095–102.
9. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ (eds). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders Company; 1994.
10. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *The Heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
11. Gaw A. *Statins in general practice*. 2nd ed. United Kingdom: Martin Dunitz; 2003.
12. Small DM. George Lyman Duff memorial lecture. Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis*. 1988 Apr;8(2):103–29.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801–9.
14. Davies MJ. Pathology of coronary atherosclerosis. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editor. *Hurst's The Heart. Arteries and Veins*. 9th ed. New: McGraw-Hill; 1998. p. 1161–73.
15. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996 Oct;26 Suppl 4:269–84.
16. Forrester JS. Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol*. 2000 Oct 19;86(8B):15J–23J.
17. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233–41.

18. Willeit J, Kiechl S. Biology of arterial atheroma. *Cerebrovasc. Dis.* 2000;10 Suppl 5:1–8.
19. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1377–82.
20. Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM. Primary and secondary prevention of coronary heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1040–65.
21. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984 Jan 20;251(3):351–64.
22. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM, Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. *Hurst's the Heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1131–60.
23. Libby P. Prevention and Treatment of atherosclerosis. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1382–6.
24. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 Feb;75(2):191–212.
25. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editor. *Heart Disease: A*

Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1010–39.

26. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of Lipoprotein metabolism. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2245–57.

27. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990 May;81(5):1721–33.

28. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):131–6.

29. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47.

30. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998 Mar 17;946–52.

31. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J*. 1978 Oct;1069–118.

32. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation*. 1989 Oct;1070–8.
33. Mahley RW, Bersot TP, Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 971–90.
34. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143–421.
35. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998 Oct;1434–503.
36. Grundy SM. Cholesterol management in high-risk patients without heart disease. When is lipid-lowering medication warranted for primary prevention? *Postgrad Med*. 1998 Nov;117–20, 123–4, 129.
37. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;605–13.
38. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis*. 1983 Jun;187–98.
39. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,

Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001 May 16;285(19):2486–97.

40. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease [Internet]. Available from:

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html>

41. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease; Technology appraisals, TA94 [Internet]. [cited 2011 May 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA094>

42. TKD. TKD Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz [Internet]. [cited 2011 May 17]. Available from: <http://www.tkd.org.tr/menu/92/ulusal-kilavuzlar>

43. NHLBI - NIH National Cholesterol Education Program. Recommendations on Lipoprotein Measurement [Internet]. [cited 2011 May 11]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/chol/lipoprot.pdf>

44. Physicians' Desk Reference. 55th ed. Medical Economics Company; 2011.

45. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999 Aug 5;410–8.

46. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
47. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987 Nov 12;1237–45.
48. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation. 2000 Jul 4;21–7.
49. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. Am. Heart J. 2000 Apr;139(4):577–83.
50. Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. Med Clin North Am. 2000 Jan;23–42.
51. The American Association for Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC). Glossary of Terms in Chronobiology [Internet]. [cited 2011 May 17]. Available from: <http://www.aamcc.net/glossary.htm>
52. Mehling A, Fluhr JW. Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin. Skin Pharmacol Physiol. 2006;182–9.
53. Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. Drug Metab. Pharmacokinet. 2007 Feb 25;22(1):3–14.
54. Stehlin I. Time to Heal: Chronotherapy Tunes In to Body's Rhythms. FDA Consumer Magazine. 1997;31(3):16–20.

55. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Skin Pharmacol Physiol*. 2003 Mar;103–8.
56. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 4;825–8.
57. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Oct 17;1563–8.
58. Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology*. 2007 Jan;182–3.
59. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control*. 2006 May;489–500.
60. Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. 2007 Aug 31;852–82.
61. Khan Z, Pillay V, Choonara YE, Du Toit LC. Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications. *Pharm Dev Technol*. 2009;14(6):602–12.
62. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 Aug 31;923–39.
63. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial

Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;1105–87.

64. Youan B-BC. Chronopharmaceutical drug delivery systems: Hurdles, hype or hope? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010 Jul 31;62(9-10):898–903.

65. Bélanger PM, Bruguierolle B, Labrecque G. Rhythms in pharmacokinetics: absorption, distribution, metabolism, and excretion. In: Redfern PH, Lemmer B., editor. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 1997. p. 177–204.

66. Moore J, Merki H., Redfern PH, Lemmer B. Gastrointestinal tract. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 1997. p. 351–73.

67. Witte K, Lemmer B., Redfern PH, Lemmer B. Rhythms in second message mechanism. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 1997. p. 135–56.

68. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Jul 8;70–6.

69. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971 Jan;1–12.

70. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;1383–9.
71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001–9.
72. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;1301–7.
73. Illingworth DR. Comparative efficacy of once versus twice daily mevinolin in the therapy of familial hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther.* 1986 Sep;338–43.
74. Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb.* 1991 Aug;816–26.
75. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003 Oct 4;788.
76. Hunninghake DB, Mellies MJ, Goldberg AC, Kuo PT, Kostis JB, Schrott HG, et al. Efficacy and safety of pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. II. Once-daily versus twice-daily dosing. *Atherosclerosis.* 1990 Dec;219–27.

77. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*. 1996 Jul;604–9.
78. Plakogiannis R, Cohen H, Taft D. Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Dec 1;2491–4.
79. Ozaydin M, Dede O, Dogan A, Aslan SM, Altinbas A, Ozturk M, et al. Effects of morning versus evening intake of atorvastatin on major cardiac event and restenosis rates in patients undergoing first elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 1;44–7.
80. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;472–7.
81. Insull W Jr, Black D, Dujovne C, Hosking JD, Hunninghake D, Keilson L, et al. Efficacy and safety of once-daily vs twice-daily dosing with fluvastatin, a synthetic reductase inhibitor, in primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. 1994 Nov 14;2449–55.
82. Scharnagl H, Vogel M, Abletshauser C, Freisinger F, Stojakovic T, März W. Efficacy and safety of fluvastatin-extended release in hypercholesterolemic patients: morning administration is equivalent to evening administration. *Cardiology*. 2006;241–8.
83. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther*. 2001 Feb;177–92.

84. Hunninghake DB, , Michael Davidson, Howard R Knapp, Helmut G Schrott, Sheryl Manfreda, and the Fluvastatin Study Group. Extended-release fluvastatin 80 mg shows greater efficacy, with comparable tolerability, versus immediate-release fluvastatin 40 mg for once daily treatment of primary hypercholesterolaemia. *Br J Cardio*. 2002;9(8):469–75.
85. Ilerigelen B, Uresin Y, San M, Kültürsay H, Güneri S, Serdar OA, et al. Efficacy and safety of extended-release fluvastatin in Turkish patients with hypercholesterolaemia: TULIPS (Turkish Lipid Study). *Curr Med Res Opin*. 2007 May;1093–102.
86. Parker TS, McNamara DJ, Brown CD, Kolb R, Ahrens EH Jr, Alberts AW, et al. Plasma mevalonate as a measure of cholesterol synthesis in man. 1984 Sep;795–804.
87. Jones PJ, Schoeller DA. Evidence for diurnal periodicity in human cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 1990 Apr;667–73.
88. Parker TS, McNamara DJ, Brown C, Garrigan O, Kolb R, Batwin H, et al. Mevalonic acid in human plasma: relationship of concentration and circadian rhythm to cholesterol synthesis rates in man. *Proc Natl Acad Sci*. 1982 May;3037–41.
89. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract*. 2004 Oct;945–55.

## **10 EKLER**

## **10.1 Etik Kurul Onayı**



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
YEREL ETİK KURULU

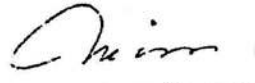
Tarih  
30.10.2006

Sayı  
301

Konu  
Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Bülent Boyacı'nın sorumlu araştırmacısı olduğu "Hiperlipidemik Hastalarda Fluvastatin XL ve Ezetimibe Kombinasyon Tedavisinin Diürenal Uygulamasının Lipid Profili Üzerine Etkisi" başlıklı çalışması, Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.

  
Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL  
BAŞKAN

  
Prof.Dr.Candan TUNCER  
ÜYE

  
Prof.Dr.Leyla MEMİŞ  
ÜYE

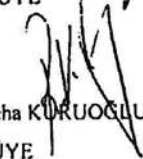
  
Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ  
ÜYE

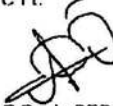
Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU  
ÜYE (Katılmadı)

  
Prof.Dr.Ayşe GÜLFKON  
ÜYE

  
Prof.Dr.Esin SENOL  
ÜYE

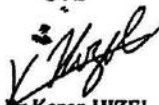
Prof.Dr.Fatma AKAR  
ÜYE (Katılmadı)

  
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU  
ÜYE

  
Prof.Dr.E.Ferda PERÇİN  
ÜYE

  
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU  
ÜYE

Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU  
ÜYE (Katılmadı)

  
Doç.Dr.Kenan HİZEL  
ÜYE

## 10.2 Teşekkür

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, yetişmemi sağlayan sevgili hocam Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu'na,

Çalışmamın her aşamasında değerli bilgileri ve yardımları için Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya,

Farmakolojiyi sevmemi sağlayan değerli hocam Prof.Dr. İclal Çakıcı'ya ,

Dostlukları ve yardımlarıyla yanımda olduklarını her zaman hissettiğim arkadaşlarım Dr. Ecz. Ela Kadioğlu, Dr. Mehmet Berktaş'a

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na ve yardımları için Dr. Murat Tufan'a,

Bana her konuda destek olup güven veren sevgili aileme ve eşime,

*TEŞEKKÜR EDERİM.*

Dr. Tahsin Gökçem Özçağlı

## 10.3 Özgeçmiş

### ÖZGEÇMİŞ Tahsin Gökçem Özçağlı

**Adres** : Şehit Erdoğan İban Sokak Venüs Apt No:43 D:4  
Akatlar-İSTANBUL

**Telefon** : +90 533 297 64 74

**Email** : tahsin.ozcagli@abbott.com

**Doğum yeri ve tarihi** : Ankara - 31 Temmuz 1974

**EĞİTİM:**  
**1992-1999** Lisans; Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**2001-** Doktora; Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji  
Anabilim Dalı

#### ULUSLARARASI YAYINLAR

Gunaydin B, Sancak B, Candan S, Sariahmetoğlu M, Özçağlı G, Tunçtan B, Cakici I, Akçabay M.: Temporal variation of oxidant stress in critically ill patients. Minerva Anestesiol. 2007 May;73(5):261-6.

Sariahmetoglu M, Ozcagli TG, Gunaydin B. Is performance time a prerequisite for the onset and intensity of the occlusion-reperfusion arrhythmias in anaesthetised rats? BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 35 (3): 187-193 JUL 2004

#### İŞ DENEYİMİ

**2001-2002** Klinik Çalışma Merkez Koordinatörü (Pfizer İlaçları)

**2003-2004** Teaching Assistant (University of Alberta)

**2005 – 2008** Medikal Müdür (Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.)

**2008 – 2009** Ürün Müdürü (Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.)

**2009 – .....** Grup Medikal Müdür (Abbott Laboratuvarları)