



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOLOJİSİNDE  
LDL-KOLESTEROL VE TRİGLİSERİT ETKİNLİĞİNİN  
KAPAK REPLASANI VE KORONER BY-PASS YAPILAN  
HASTALARDA RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Çamay BAYKUŞLAR GONCA**

**Antalya, 2015**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOLOJİSİNDE  
LDL-KOLESTEROL VE TRİGLİSERİT ETKİNLİĞİNİN  
KAPAK REPLASANI VE KORONER BY-PASS YAPILAN  
HASTALARDA RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Çamay BAYKUŞLAR GONCA**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. İlhan GÖLBAŞI**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2015**

## TEŐEKKÖR

Asistanlık sürecimde bana desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ömer BAYEZİD, Prof.Dr. Cengiz TÖRKAY, Prof.Dr. İlhan GÖLBAŞI ve Doç.Dr. Ozan ERBASAN'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof.Dr. Tölin AYDOĞDU TİTİZ, Prof.Dr. Nursel ŐAHİN'e ve tüm asistanlık sürecimde beraber çalışmış olduğum ekip arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Teőekkürlerimi bir borç bilirim...

# İÇİNDEKİLER

|                                               | <u>Sayfa</u> |
|-----------------------------------------------|--------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>         | <b>ii</b>    |
| <b>Tablolar Dizini</b>                        | <b>iv</b>    |
| <b>Grafikler Dizini</b>                       | <b>v</b>     |
| <br>                                          |              |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                       | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                      | <b>3</b>     |
| 2.1. Ateroskleroz                             | 3            |
| 2.1.1. Ateroskleroz süreci                    | 3            |
| 2.2. Dislipidemi                              | 10           |
| 2.2.1. Lipoprotein elemanları                 | 12           |
| 2.2.2. Plazma lipid enzimleri                 | 13           |
| 2.2.3. Reseptörler                            | 13           |
| 2.2.4. Plazma lipoproteinleri                 | 14           |
| 2.3. Dislipidemili Hastaya Yaklaşım           | 17           |
| 2.4. Statinlerin Yapısı Ve Özellikleri        | 23           |
| 2.4.1. Etki mekanizmaları                     | 24           |
| 2.4.2. Statinlerin farmakokinetik özellikleri | 28           |
| 2.4.3. Yan etkiler                            | 30           |
| <br>                                          |              |
| <b>3. KORONER ARTER HASTALIKLARI</b>          | <b>31</b>    |
| 3.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri  | 31           |
| 3.1.1. Lipid risk faktörleri                  | 32           |
| 3.1.2. Nonlipid risk faktörleri               | 35           |
| <br>                                          |              |
| <b>4. HASTALAR VE METOD</b>                   | <b>42</b>    |
| <br>                                          |              |
| <b>5. BULGULAR</b>                            | <b>44</b>    |
| <br>                                          |              |
| <b>6. TARTIŞMA</b>                            | <b>51</b>    |
| <br>                                          |              |
| <b>7. ÖZET</b>                                | <b>60</b>    |
| <br>                                          |              |
| <b>8. ABSTRACT</b>                            | <b>61</b>    |
| <br>                                          |              |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                           | <b>62</b>    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>ACAT</b>    | Açıl-Kolesterol Açıltransferaz                           |
| <b>AD</b>      | Aort Darlığı                                             |
| <b>ADA</b>     | American Diabetes Association (Amerika Diyabet Cemiyeti) |
| <b>AHA</b>     | American Heart Association (Amerika Kalp Birliği)        |
| <b>ATP</b>     | Adult Treatment Panel (Erişkin Tedavi Paneli)            |
| <b>BMI</b>     | Vücut Kitle İndeksi                                      |
| <b>CEPT</b>    | Kolesterol Ester Transferaz Proteini                     |
| <b>CK</b>      | Kreatinin Kinaz                                          |
| <b>Cx</b>      | Sirkumflex Arter                                         |
| <b>DM</b>      | Diabetes Mellitus                                        |
| <b>eNOS</b>    | Endoteldeki Nitrik Oksit Sentaz                          |
| <b>EF</b>      | Ejeksiyon Fraksiyonu                                     |
| <b>ET</b>      | Plazma Endotelin                                         |
| <b>FDA</b>     | Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)      |
| <b>FGF</b>     | Fibroblast Büyüme Faktörü                                |
| <b>FPP</b>     | Farnesilpirofosfat                                       |
| <b>GGPP</b>    | Geranilgeranilpirofosfat                                 |
| <b>HMG CoA</b> | 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA                          |
| <b>HDL</b>     | Yüksek Dansiteli Lipoprotein                             |
| <b>HL</b>      | Hepatik Lipaz                                            |
| <b>IDL</b>     | Ara Yoğunluklu Lipoprotein                               |
| <b>INF</b>     | İnterferon                                               |
| <b>IL</b>      | İnterlökin                                               |
| <b>İABP</b>    | İntraaortik Balon Pompasına                              |
| <b>KAH</b>     | Koroner Arter Hastalığı                                  |
| <b>LCAT</b>    | Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz                        |
| <b>LDL</b>     | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                             |
| <b>LMCA</b>    | Sol Ana Koroner Arter                                    |

|                 |                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LPL</b>      | Lipoprotein lipaz                                                                   |
| <b>LPR</b>      | LDL reseptörü ile ilişkili protein                                                  |
| <b>LV</b>       | Sol Ventrikül                                                                       |
| <b>LVEF</b>     | Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu                                                  |
| <b>LVEDH</b>    | Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi                                                   |
| <b>MCP</b>      | Monosit Kemoatraktan Protein                                                        |
| <b>MI</b>       | Miyokard İnfarktüsü                                                                 |
| <b>NCEP</b>     | National Cholestereol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)         |
| <b>PAI</b>      | Plazminojen Aktivatör İnhibitörü                                                    |
| <b>PDGF</b>     | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü                                                   |
| <b>PTCA</b>     | Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (Perkütan Koroner Balon Anjioplasti) |
| <b>STEMI</b>    | ST Segment Yükselmesi Miyokard Enfarktüsü                                           |
| <b>SVH</b>      | Serebrovasküler Hastalıklar                                                         |
| <b>TAYTD</b>    | Tedavi Amaçlı Yaşam Tarzı Değişiklikleri                                            |
| <b>TEKHARF</b>  | Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Anketi                        |
| <b>TG</b>       | Trigliserit                                                                         |
| <b>TK</b>       | Total Kolesterol                                                                    |
| <b>TKD-KKHK</b> | Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu                    |
| <b>TNF</b>      | Tümör Nekrozitan Faktör                                                             |
| <b>UHY-ME</b>   | Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik                                           |
| <b>USAP</b>     | Unstabil (Kararsız) Anjina Pektoris                                                 |
| <b>VCAM</b>     | Vasküler Hücre Yapışma Molekülü                                                     |
| <b>VLDL</b>     | Çok düşük yoğunluklu lipoprotein                                                    |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                           | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. AHA geleneksel ve modifiye aterosklerotik plak sınıflandırması                                                                           | 9                   |
| 2.2. Yirmi ve üzeri yaşlardaki erişkinlerde total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin sınıflandırılması                 | 18                  |
| 2.3. Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'e göre 10 yıllık koroner arter hastalığı riski açısından sınıflandırma | 19                  |
| 2.4. Hiperlipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri                                                                                         | 20                  |
| 2.5. Lipoprotein metabolizmasını etkileyen, tedavide kullanılan ilaçlar                                                                       | 22                  |
| 2.6. Trigliserid yüksekliğinin ( $\geq 150$ mg/dL) tedavisi                                                                                   | 22                  |
| 4.1. BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflaması                                                                                 | 43                  |
| 5.1. Popülasyonun demografik özellikleri                                                                                                      | 44                  |

## GRAFİKLER DİZİNİ

| <b><u>Grafik</u></b>                                                                          | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>5.1.</b> Koroner ve kapak grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması                        | <b>46</b>           |
| <b>5.2.</b> Koroner ve kapak grubunun sigara içiciliği açısından karşılaştırılması            | <b>46</b>           |
| <b>5.3.</b> Koroner ve kapak grubunun hipertansiyon açısından karşılaştırılması               | <b>47</b>           |
| <b>5.4.</b> Koroner ve kapak grubunun diyabet açısından karşılaştırılması                     | <b>47</b>           |
| <b>5.5.</b> Koroner ve kapak grubunun hiperlipidemi açısından karşılaştırılması               | <b>48</b>           |
| <b>5.6.</b> Koroner ve kapak grubunun yaş ortalaması açısından karşılaştırılması              | <b>48</b>           |
| <b>5.7.</b> Koroner ve kapak grubunun BMI ortalaması açısından karşılaştırılması              | <b>49</b>           |
| <b>5.8.</b> Koroner ve kapak grubunun ortalama trigliserit değeri açısından karşılaştırılması | <b>49</b>           |
| <b>5.9.</b> Koroner ve kapak grubunun ortalama trigliserit değeri açısından karşılaştırılması | <b>49</b>           |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner ve periferik arterlerde meydana gelen ateroskleroz bütün dünyada, her iki cinsiyet için mortalite ve morbiditenin majör nedenlerinden biridir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir.<sup>(1,2)</sup> Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol almaktadır. Koroner kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard infarktüsü tek başına ABD'deki ölümleri %20-25'inden sorumludur.<sup>(3,4)</sup>

ABD'de 2006'da kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranı 100.000'de 262.5 olarak belirlenmiştir. 1996 ile 2006 yılları arasında kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm oranı %29.2'dir. Sadece 2006 yılındaki ölüm oranı ise %34.3 olup, her 2.9 ölümden birine tekabül etmektedir. Her gün kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak yaklaşık 2300 Amerikalı ölmektedir ki, bu da her 38 saniyede 1 ölüm demektir. Amerika'da 2006 yılında beklenen ortalama yaşam süresi 77.7 yıl iken, 75 yaş altı ölümlerin yaklaşık %33'ü kardiyovasküler nedenlere bağlıdır.<sup>(5)</sup>

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 22 yıllık takibinde 45-74 yaş grubundaki koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde bin kişi-yılında 7.6, kadınlarda 3.8 düzeyinde bulunmuştur.<sup>(6)</sup>

Kardiyovasküler hastalıkların yarattığı tehdit ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha ön plana çıkmaktadır.<sup>(7)</sup> Erişkin yaşa gelmiş olan kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu yaklaşımlar gerekse tedavi açısından çok önemlidir. Çünkü aterosklerotik kalp hastalığı çoğunlukla birden çok risk faktörünün ortak bileşeni olarak ortaya çıkmaktadır. Altta yatan aterosklerotik hastalık yıllar içinde yavaş ve sinsi bir biçimde gelişmekte ve belirtiler ortaya çıktığında genellikle bir hayli ilerlemiş bir evresinde bulunmaktadır. Bu aşamadan sonra yapılacak tedavi girişimlerinin yararı daha kısıtlı kalabilmektedir. Özellikle toplumsal açıdan konuya bakıldığında, risk değerlendirmesi ve risk faktörleri ile mücadelenin mortalite ve morbiditeyi azaltmaktaki önemi açıkça ortaya çıkmaktadır.<sup>(8)</sup> Halen çok sayıda risk faktörü hesaplama yöntemleri vardır. Bunlardan en eskisi ve belki en çok kullanılanı Framingham risk skorudur.<sup>(9)</sup> Diğer en çok bilinen ve kullanılan sistemler arasında SCORE, PROCAM, QRISK, WHO/ISH, Reynolds Risk

Score ve diğer çeşitli ulusal risk hesaplama sistemleri sayılabilir. Framingham risk hesaplama verileri daha sağlıklı olduğu için risk hesaplamasında total kolesterol kullanılmakla birlikte, birincil tedavi hedefi olarak LDL-kolesterol alınmaktadır.

Hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı risk faktörleri arasında önemli bir yere sahiptir. Birçok kardiyovasküler risk faktörü arasından, yükselmiş kolesterol düzeyi, diğer bilinen risk faktörlerinin yokluğuna rağmen aterosklerozun gelişiminde muhtemel tek risk faktörüdür.<sup>(10)</sup> Lipit düşürücü ilaçların, özellikle statinlerin kullanıma girmesi ile tedavi edilebilir hale gelmiştir. Statin grubu ilaçlar ile yapılan büyük çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan kişilerde hiperkolesteroleminin tedavisi ile (ikincil koruma) riskin önemli oranda düştüğü gösterilmiştir. Daha sonra yapılan büyük çalışmalarda, koroner arter hastalığı olmayan, ancak kardiyovasküler riski yüksek kişilerde hiperkolesterolemi tedavisinin (birincil koruma) koroner arter hastalığını önlediği gösterilmiştir.<sup>(11)</sup> ‘Bütün erişkinlerin plazma kolesterol düzeyi <150 mg/dl olursa semptomatik hastalık seyrek olacaktır.’<sup>(10)</sup> şeklinde öğretiler ders kitaplarımızda mevcuttur.

Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel olup, her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>(12)</sup> Peki ama bu süreçte triglisert ve LDL-kolesterolün yeri nedir?

Çalışmanın amacı, trigliserit ve LDL-kolesterolün koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişimi açısından genel bilgiler kısmında özetlediğimiz rollerini sınamak, kendilerine atfedildiği kadar aterojenik olup olmadığını görmektir. Trigliserit ve LDL-kolesterol yüksekliğinin aterogenez ve koroner arter hastalığındaki rolü üzerine yapılmış sayısız çalışma mevcuttur. Bu iki molekülün haksız yere suçlandığını söyleyen araştırmacılar da olmuş ancak saygın bilim adamları arasında arzu ettikleri ilgiyi uyandıramamışlardır. Günümüzde bu iddiaların gerçek olduğuna inananların sayısı giderek artmaktadır. Bilimsel camiada yapılan tartışmalara sosyal medyada da ilgi büyümektedir. Biz de retrospektif bir tarama ile iddialara gerçekçi ve bilimsel bir bakış açısı kazandırmayı hedefledik.

Sonuçta, tanımlayıcı istatistikler şekil ve tablolar aracılığıyla sunuldu

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Aterosklerotik damar hastalığı erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz, bir grup hastalığa yol açan arter duvarının kalınlaşması ile karakterize bir süreçtir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin yaklaşık dörtte üçünden sorumludur.<sup>(5)</sup> Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıklandığı sanılmıştır. Ancak arterler, basit bir kan ileti sistemi olmayıp, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerin de bulunduğu görülür.<sup>(13)</sup> Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır.

Arteriosklerozun üç tipi vardır;

- 1- Ateroskleroz: Arteriosklerozun üç tipinden en yaygın ve en tehlikeli formudur. Bu iki terim bazen birbirlerinin yerine kullanılabilirler.
- 2- Mönkeberg'in medial kalsifik sklerozu: Medianın kalsifik dejenerasyonu olarak da adlandırılan ve orta boy arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile seyreden bir hastalıktır.
- 3- Arterioskleroz: Küçük arterleri ve arteriollerini etkileyen hiyalin ve hiperplastik olarak iki tipi bulunan hipertansif veya diyabetik hastalarda damar tutulumunu ifade eden bir hastalıktır.<sup>(8,14)</sup>

#### 2.1.1. Ateroskleroz süreci

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır.<sup>(15)</sup>

1. **Endotel disfonksiyonu:** Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezinde ilk temel basamağı oluşturur. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar endotel

disfonksiyonuna neden olurlar (Etki/Yanıt Hipotezi).<sup>(16)</sup> Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi) endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Disfonksiyon ile tek sıra dizili endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur. Ayrıca vazodilatasyondan vazokonstriksiyon tarafına, antitrombotik özellikten protromboz tarafına, antiproliferatif özellikten proliferatif özellik tarafına denge bozulur.<sup>(17,18)</sup> Disfonksiyone aktive olmuş endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ ), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır.

**2. Hücre dışı lipit birikimi ve LDL'nin oksidasyonu:** Kronik hiperlipidemi ile birlikte kolesterol, doymuş yağ ve düşük dansiteli lipoproteinler intima içinde birikmeye başlarlar. Lipoprotein partikülleri intima içinde proteoglikanlara bağlanarak intimada kalış süresi uzamaktadır.<sup>(19,20)</sup> Bu uzama LDL'nin oksidasyonuna olanak sağlar. Makrofajlarda LDL reseptör sayısı az olduğundan okside olmamış LDL fagositoz hızı düşüktür. LDL endotel, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından okside edilir ama ilk başta yapısındaki apo B-100 değişmez buna minimal modifiye LDL denir. Bu LDL yine LDL reseptörü tarafından tanındıkları için köpük hücre oluşumuna katkı sağlamazlar ancak MCP-1 salınımını uyarak ortama daha fazla monosit toplanmasını sağlarlar. Oksidasyonu tamamlanmış LDL'nin yapısındaki apo B-100 de değişmiştir ve makrofajların çöpçü reseptörleri ile yoğun bir şekilde fagosit edilebilecek hale gelir. Okside LDL kemokinlerin, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarır.

**3. Lökositlerin bir araya toplanması:** Normal endotel hücresi lökositlerin adezyonuna direnç gösterir. Endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T lenfositlerin endotele adezyonunu sağlamaktadır. Adezyon moleküllerinin başında immünglobülin üst ailesinden olan VCAM-1 ve 2 gelmektedir. Diğer bir lökosit adezyon kategorisini selektinler oluşturur. Selektinler endotel hücresinde lökositlerin sıçrama veya yuvarlanma tarzı hareketini teşvik etme eğilimi gösterir. İmmünglobülin ailesine ait olan adezyon molekülleri ise daha sıkı adezyon etkileşimi ve lökositlerin hareketsizleşmesini teşvik etme eğilimindedir. Adezyondan sonra lökositlerin intima içine girmesi için bir sinyal gerekmektedir. Bu sinyali kemokin olarak bilinen maddeler sağlar. Okside olmuş LDL'nin

uyarması ile endotel ve düz kas hücreleri dahil bir çok hücre tarafından salgılanan monositleri çeken protein olan MCP-1 salgılanır. MCP-1 monositlerin seçici yönlendirilmiş göçünü sağlamaktadır. Lökositler üzerindeki CXCR2'e bağlanan bir molekül olan interlökin-8 de deneysel ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır.<sup>(21)</sup>

**4. Hücre içi lipit birikimi ve köpük hücre oluşumu:** Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek kolesterolü içerisinde biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücresine dönüşür. Klasik LDL reseptörü köpük hücre birikimini düzenlememektedir. Makrofajlar normal LDL'yi önemli miktarda fagosite edemezler. Ancak makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile okside LDL'yi büyük oranda fagosite edebilirler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ettikten sonra parçalarlar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler.<sup>(22)</sup> Kolesterol esterleri hücre içinde yağ damlacıkları oluşturmaya başlar ve makrofaj lipit yüklü köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder. Makrofaj yüzeyindeki çöpçü reseptörlerde down regülasyon olmadığından depolama işlemi köpük hücresinin apoptozisine kadar devam eder.<sup>(23,24)</sup>

**5. Aterosklerotik lezyonlar yağlı çizgilenme:** Çok sayıda köpük hücresinin intimada birikmesi ile oluşur. Erken yaşlarda bile gözlenebilen ateroskleroz lezyonudur. Makroskopik olarak bakıldığında damar lümeninde kan akımı yönünde sarı çizgiler olarak görülürler.<sup>(3)</sup> Kan LDL düzeyinin azalması ile birlikte lezyona göç eden lipid miktarı azalır. Böylece ve çıkan lipid miktarı artar, lezyon geriler ve yerinde sadece nedbe dokusu kalır. Eğer tersi olursa lezyon bir ileri lezyona ilerler.<sup>(25)</sup>

**Fibröz plak:** Makroskopik olarak çoğunlukla lümeneye doğru büyüyen beyaz renkli lezyonlardır. Mikroskopik olarak, lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstra sellüler matriks bulunur. Lezyonlar ilerledikçe hücre dışı lipit birikmeye başlar. Hücre dışı lipit havuzunun büyük miktarını köpük hücrelerinin apoptosizi sonucu köpük hücrelerinde depolanan kolesterol esterlerinin açığa çıkması oluşturur. Çok az kısmını ise lümenenden geçen lipoproteinler oluşturur. Makrofajların sürekli çoğaldıkları ve monositlerin de sürekli lezyon içine göçtükleri göz önüne alındığında makrofaj sayısının aşırı artmaması apoptosiz görüşünü desteklemektedir. Plakda lipit çekirdek etrafında metalloproteazları üreten makrofajlar bulunmaktadır. Olgunlaşan aterom plağında lipit çekirdeğin üzeri fibröz başlık ile örtülüdür. Fibröz başlık medyadan intimaya geçen düz kas hücreleri ve onların

ürettiği bağ dokusundan (kollajen lifleri, elastin, preteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) oluşur. Düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Düz kas hücreleri ekstrasellüler matriks yapma yeteneğinde olan onarıcı hücrelerdir. Fibröz başlıkta bir yandan düz kas hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks yapımı devam ederken diğer taraftan makrofajlar tarafından üretilen proteinazlar tarafından bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilmektedir. Fibröz plaklar damar lümenini anlamlı bir şekilde daraltsalar bile sağlam kaldıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmadıklarına inanılmaktadır. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabildir. Lipit ve inflamatuvar hücrelerden zengin olan ince fibröz kapsüle sahip plaklar yüksek yırtılma, zedelenme riskine sahiptir (hassas plak). Akut koroner sendrom ve ani ölüme yol açma potansiyeli yüksektir. Post mortem değerlendirmede bu plakların karakteristik özelliklerinden başlıcaları; A) İnce fibröz kapsül (<65mikrometre), B) Geniş lipid havuzu, C) Artmış makrofaj aktivitesidir.

Hassas plağın tarifinde araştırmalarda kullanılan kriterler: <sup>(26,27,28)</sup>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Major kriterler;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>* Aktif inflamasyon (monosit/makrofaj ve bazen T-hücre infiltrasyonu)</li><li>* İnce kapsül ile lipit nüve</li><li>* Endotelde soyulma ile yüzeyel trombosit agregasyonu</li><li>* Fissüre plak çatlaması</li><li>* Stenoz &gt; %90</li></ul> |
| <b>B. Minör kriterler;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>* Yüzeyel kalsifiye olmuş nodül</li><li>* Parlak yeşil (anjioskopide görüntü)</li><li>* Plak içine kanama</li><li>* Endotelya disfonksiyonu</li><li>* Pozitif remodeling (dışa doğru) genişleme</li></ul>                                     |

**Komplike lezyonlar:** Lipit, inflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, hemoraji ya da trombus içeren plaklardır. Komplike olmaya aday plaklara kararsız, unstable veya vulnerable plaklar denir. Unstable plaklar plak hacminin en az yarıya yakınına oluşturan hassas çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresi, düz kas hücresi, kollajen içeriği azalmış ince fibröz kapsül ve çevresinde artmış stres ile karakterizedir.<sup>(29)</sup>

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri fibröz kapsülün damar duvarı ile birleştiği omuz bölgeleridir. Lipid çekirdeğin etrafındaki makrofajlar tarafından salgılanan metalloproteinazlar (kollajenaz, elastaz, strome-lizin) denen enzimler fibröz kapsülün kollajen içerikli matriksini parçalar.<sup>(30,31)</sup> Ayrıca aktive olmuş makrofajlardan salınan IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve T lenfositlerden salgılanan INF- $\gamma$  sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne ve ekstrasellüler matriks azalmasına neden olur. Bir yandan yıkımın artması diğer yandan yapımın azalması ile fibröz kapsül zayıflar ve en sonunda çatlar. Rüptürün oluşumunda iki mekanizma görülür. İlkinde fiziksel kuvvetler etkili olup fibröz kapsülün en ince yerinde gerçekleşir. İkincisinde plak içindeki aktif mekanizma sorumludur. Aterektomi örneklerinde makrofajlar ve mast hücrelerinden zengin bölgeler saptanmıştır. Bu hücreler ekstrasellüler matriksi fagositoz ve salgıladıkları proteolitik enzimler ile parçalayabilmektedir. Hassas plakların yapısal özellikleri, stress durumları (intraluminal basınç artışı, taşikardi), fibröz kılıfın omuz bölgesine yakın plak bölgeleri plak yırtılmasında etkili faktörlerdir.<sup>(32)</sup> Fizyolojik parametreler; sistolik kan basıncı, kalp hızı, kan viskozitesi, PAI-1 düzeyi, plazma kortizol düzeyi, epinefrin düzeyleri stress sonunda yükselir ve tromboza yatkınlık sağlarlar. Bu parametrelerin sirkadiyan (24 saatlik) ve mevsimsel değişiklik göstermesi; STEMI'nun erken sabah saatlerinde, kış aylarında, doğal afetlerden sonra olmasını açıklar.<sup>(33)</sup> Farklı bir fizyopatolojik görüş ise kolesterol kristalizasyonunun perfore etmesidir.<sup>(34)</sup>

Fibröz başlığı hasarlaşmış plakta prokoagulan maddeler kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumu tetiklenir. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu ile birlikte akut koroner sendromlar denilen klinik olaylar başlamış olur. Aterom plağın rüptüre olması için damar lümenini önemli miktarda daraltması gerekmez. Lümeni ciddi manada daraltmayan yukarıda bahsedilen unstabil plaklarda rüptüre olarak akut koroner sendromlara neden olabilirler.<sup>(35)</sup>

Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) lezyonların ilerleme sürecini 8 farklı evreye ayırmıştır.<sup>(36,37,38)</sup> Bu yeni sınıflama morfolojik değişiklikleri klinik sonuçlarla birleştirerek konunun anlaşılmasını kolaylaştırır.<sup>(39,40)</sup>

**Tip I lezyon;** az lipid ve seyrek köpük hücreleri bulundurur. Tip I lezyonlar genellikle adaptif intimal kalınlaşmalarla aynı yerleşime sahiptirler.

**Tip II lezyon;** köpük hücreleri oldukça artmış olup, yağlı çizgilenmeyi oluşturur. Bu lezyonlarda seyrek T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de

bulunabilir. Bu lezyonların bir bölümü geriler veya yaşam boyu değişmez ancak bir kısmı tip III lezyona ilerler. Tip II lezyonlar da, adaptif intimal kalınlaşmalar ile aynı yerleşimde olma eğilimindedirler.

**Tip III lezyon;** klasik patolojide aterosklerotik plak veya aterom olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Tip II lezyondan en önemli farkı, makrofajların ve T hücrelerinin altında, lezyonun daha derin bölgelerinde, az da olsa hücre dışı lipid birikimlerinin başlamasıdır. Tip III lezyonların, gelecekteki klinik hastalığın öngördürücüsü olduklarına inanılır.

**Tip IV lezyon;** artan hücre dışı lipidler kolesterol havuzu oluştururlar. Lipidler, yıkılan köpük hücrelerinden gelebilir ya da lipoproteinlerin doğrudan birikimleri söz konusu olabilir. Lipid çekirdek, enflamatuvar hücreler ile çevrelenir. Düz kas hücreleri ve bağ dokusu, ince bir tabaka halinde bu lipid çekirdeği kaplar. Adventisyadaki vazo vazorumlardan kaynaklanan kılcal damarlar, plağın daha derin bölümlerine doğru ilerlemeye başlar. Tip IV lezyonlarda, adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde gelişirler. Bu lezyonlar, genellikle hilal şeklindedirler ve bir çatallanma bölgesinde akımı bölen karşıt arter duvarının kalınlığını arttırırlar. Bu evrede arter, ilk lümen hacmini koruyabilmek için yeniden biçimlenir ve damarın dış sınırı ovalleşir. Tip IV lezyonu anjiyografi ile göstermek zordur. Klinik olarak sessiz olsalar da, yırtılma potansiyelleri nedeniyle intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans gibi değişik görüntüleme yöntemleriyle tanınmaları önemlidir. Son anjiyografik değerlendirmesi normal olan bir koroner arterde, tıkanıklık ya da anlamlı bir darlık geliştiğinde en muhtemel açıklama, yırtılmış tip IV lezyon üzerinde trombus gelişimidir.

**Tip V lezyon;** lipid çekirdeği örten fibröz doku artmıştır. Bu fibröz doku artışı, düz kas hücrelerine bağlıdır. Düz kas hücreleri, çoğalırlar, kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini salgırlar. İnsan arter intiması, normalde bir miktar düz kas hücresi içerir. Tip V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan düz kas hücrelerinin, medyadan mı geldikleri, ya da önceden var olan intimal hücreler mi oldukları konusu açık değildir. Kollajen, tip V lezyonların baskın unsurudur. Kılcal damarların lezyon içindeki gelişimleri, tip IV lezyona göre daha belirgindir. Tip V lezyonlar, yeniden biçimlenme ile dengelenemeyecek kadar büyük olduklarından, arter lümenini daraltırlar ve anjiyografi ile görüntülenebilirler. Klinik olarak angina pectorise neden olabilirler. Tip V lezyonlar sıklıkla lümene yayılırlar ve laminar kan akımını bozarlar.

**Tip VI lezyon;** trombüs ya da hemoraji odakları içeren komplike plaklardır. Tip VI lezyon gelişiminin ana nedeni, plak yırtılmasıdır. Bu tip lezyonlarda endotel altı fibröz dokunun fissür, erozyon ve ülserasyonlarına da sık rastlanır. Tip VI lezyonlar, vazo vazorumlardan plak içine ulaşan kılcal damarların kanaması sonucu da oluşabilirler. Akut koroner sendromlar, az bir istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Ancak, tip VI lezyonlar klinik semptomlar olmaksızın da gelişebilir. Yırtılmış plak üstünde gelişen trombüslerin çoğu fibrinolitik sistem tarafından kaldırılır, ancak bir kısmı plak içine girebilir. Bu süreç, anjiyografi ile gösterilebilir; hızlı plak ilerlemesinden sorumludur. Trombotik materyal, düz kas hücreleri tarafından fibröz dokuya dönüştürülür ve bu iyileşme süreci sonunda lezyon, tip V morfolojisine geri döner. Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermez ya da çok az lipid içerir.

#### AHA Geleneksel Ve Modifiye Aterosklerotik Plak Sınıflandırması

**Tablo 2.1.** AHA geleneksel ve modifiye aterosklerotik plak sınıflandırması<sup>(38)</sup>.

| Geleneksel sınıflandırma |                                                               | MR için modifiye AHA sınıflandırması |                                                                                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type I</b>            | Köpük hücreleri ile ilk lezyon                                | <b>Type I-II</b>                     | Kalsifikasyon olmaksızın normal veya normale yakın duvar kalınlığı                       |
| <b>Type II</b>           | Birden fazla köpük hücre tabakaları ile yağlı çizgi           |                                      |                                                                                          |
| <b>Type III</b>          | Ekstrasellüler lipid havuzlu preaterom                        | <b>Type III</b>                      | diffuse intimal kalınlaşma veya küçük egzantirik kalsifikasyonsuz                        |
| <b>Type IV</b>           | Lipid çekirdekli aterom                                       | <b>Type IV-V</b>                     | Olası kalsifikasyonla beraber fibröz doku ile çevrililipid veya nekrotik çekirdekli plak |
| <b>Type V</b>            | Fibroaterom                                                   |                                      |                                                                                          |
| <b>Type VI</b>           | Olası yüzey defekti ile kompleks plak, hemoraji veya thrombüs | <b>Type VI</b>                       | Olası yüzey defekti ile kompleks plak, hemoraji veya thrombüs                            |
| <b>Type VII</b>          | Kalsifiye plak                                                | <b>Type VII</b>                      | Kalsifiye plak                                                                           |
| <b>Type VIII</b>         | Lipid çekirdeksiz fibrotik plak                               | <b>Type VIII</b>                     | Olası küçük kalsifikasyonlu lipid çekirdeksiz fibrotik plak                              |

**Tip VII lezyon;** kalsiyumdan, tip VIII lezyonlar ise kollajenden zengindir. Bu lezyonların, hastalığın son evresini oluşturduklarına inanılır. Kalsifikasyon, 69 yaş üzeri bireylerin koroner arterlerinde yaygın olarak bulunur. Kalsifikasyon, genellikle plak büyümesine etki etmez. Klinik önemi de açık değildir, ancak lezyonların esnekliğini azaltıp, onları gerilme kuvvetlerine daha duyarlı hale getirebilir.

**Tip VIII lezyonlar,** tip V ve VI lezyonlardan daha kararlıdır.

Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter

sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a. thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir.<sup>(41)</sup>

Ateroskleroz, arter yatağının içinde tipik olarak yatkın bölgelerde, fokal olmaya meyillidir. Örnek olarak, koroner dolaşımda, aterosklerozun oklüzif hastalığının olduğu yer, proksimal sol ön inen arterdir. Aynı şekilde, ateroskleroz renal arterin proksimal bölümünü, beynin ekstrakraniyel dolaşım yatağı ve karotis arterin ayrılma noktalarını tercih etmektedir. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir. Etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pectorise neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiye yol açmaktadır. Periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermittent kladikasyoya, gangrene neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskemi ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz böbrekleri ya doğrudan (renal arterstenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkalı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir.<sup>(42,43)</sup> Tutulumun yaygınlığı ve ağırlığının giderek azaldığı sıralamaya göre bu lokalizasyonlar, alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotis arterler ve Willis poligonudur.<sup>(3)</sup>

## **2.2. Dislipidemi**

Kan yağlarının oranlarında ve düzeylerindeki patolojik değişimlere dislipidemi denir. Lipidler plazmada basit veya kompleks halde bulunur. Basit lipidlerin başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri ile esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Plazmada bulunan başlıca lipidler; kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipidlerdir.

**Yağ asitleri:** Yağ asitleri hem kompleks lipidlerin parçası, hem de kendisinden kolayca enerji sağlanabilen bir kaynaktır.

**Kolesterol:** Kolesterol vücudun pek çok hücre membranının temel komponentlerinden biri olup, suda çözünmeyen bir moleküldür. Safra asitleri, adrenal steroidler ve seks hormonlarının prokürsörü de kolesteroldür. Plazma kolesterolünün üçte ikisinden fazlası esterleşmiş haldedir.

Kolesterol gıda ile hayvansal kaynaklı besinlerden alınır. Günlük kolesterol alımı 250-500 mg arasında değişir. Bunun %50'si emilir. Vücuttaki kolesterol sentezi günde 500-1000 mg arasındadır. Yani vücut total kolesterolünün %25'i diyetle alınırken, %75'i vücuttaki hücrelerden sentezlenir. Kolesterol sentezindeki ilk basamak asetatin beta hidroksi-beta-metilglutaril koenzim A üzerinden mevalonata dönüşümüdür. Bu basamakta hız kısıtlayıcı enzim hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktazdır (HMG CoA redüktaz). Hücre içi kolesterol miktarı arttığı zaman emilim aktivitesi azalır. Karaciğerdeki kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebileceği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya geçebilir. Kolesterolün vücuttan atılımı ancak karaciğer tarafından safra yoluyla olur. Barsağa gelen kolesterolün %50'si ve safra asitlerinin %97'si tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma girer.

**Trigliseritler:** Trigiliseritler gliserolün 3 yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yolu ile ince barsakta ise monogliseritlerden sentezlenir. Trigiliseritler vücudun en önemli enerji deposudur.<sup>(44)</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, trigliseritlerin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve 100 mg/dl üstündeki miktarların risk sınırı kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir. Yüksek serum trigliserit seviyeleri birçok genellikle metabolik anomali ile birlikte. Bunlar düşük HDL, santral obezite, yüksek LDL düzeyi ve insülin rezistansıdır.

**Fosfolipidler:** Fosfolipidler de trigliseritlerden farklı olarak gliserolün terminal hidroksil grubu yağ asidi ile değil de fosfat içeren moleküllerle esterleşmiştir. Plazmadaki en önemli fosfolipid fosfatidilkolindir (lesitin). Kolesterol ile birlikte hücre membranının yapısındaki başlıca moleküllerdendir.<sup>(45,46)</sup>

### 2.2.1. Lipoprotein elemanları

**Apoproteinler:** Bu proteinler kısmen suda kısmen de yağda eriyerek lipidlerin taşınmasında kritik bir rol oynarlar.

**Apo B100:** Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. VLDL proteinlerinin %30'u, IDL dekilere %60 ve LDL dekilere %95'i Apo B100'dür. LDL ve kısmen de diğer lipoproteinlerin hücreler tarafından alınmasında rol oynar. Karaciğerde VLDL sentez ve sekresyonu için şarttır.

**Apo B48:** Sadece şilomikron ve şilomikron artıklarında bulunur. Apo B48 taşıyan büyük lipoprotein partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde yeni tanımlanmış olan Apo B48 reseptörüne bağlanıp bu hücrelerin köpük hücre şekline değişmesine sebep olabilir.

**Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III:** Hepsi karaciğerde sentezlenir. Apo C-I, şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'nin minör komponentidir. Apo C-II, şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'de bulunur. Lipoprotein lipaz aktivitesi için gereklidir. Eksikliğinde ciddi hipertrigliseridemi gelişir. Apo C-III, VLDL'nin mayor protein komponentidir. Şilomikronlar, IDL ve HDL de bulunur.

**Apo E:** Karaciğerde sentezlenerek LDL hariç tüm lipoproteinlerde bulunur. Şilomikronlar ve VLDL'nin yapıtaşdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır. Plazmadaki Apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL aynı zamanda Apo E'nin önemli fonksiyonlarından olan lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını sağlar. Apo E karaciğerde LDL reseptörüne ve 'LDL reseptörü ile ilişkili protein (LPR)'e bağlanma özelliği gösterir. Ayrıca son yıllarda tanımlanan VLDL reseptörüne bağlanır. E2, E3 ve E4 izoformları vardır. LDL reseptörüne bağlanma gücü zayıf olan Apo E2 için homozigot olanlarda VLDL birikimi ile karakterize ciddi hiperlipidemi (tip III) gelişir.

**Apo A-I:** Karaciğer ve barsakta sentezlenir. Tersine kolesterol taşınmasında (reverse kolesterol transport) önemli rol üstlenir. HDL deki proteinlerin %80'ini teşkil eder. VLDL ve şilomikronlardaki minör proteindir.

**Apo (a):** LDL'nin Apo B100'ü ile bir disülfid köprüsü aracılığıyla bağlı olup, lipoprotein (a)'nın bir komponentidir.<sup>(46,47,48)</sup>

### 2.2.2. Plazma lipid enzimleri

**Lipoprotein lipaz (LPL):** Yağ dokusu ve adalede sentezlenir. Lipoproteinlerdeki trigliseritleri hidrolize ederek yağ asitlerinin serbestleşmesini sağlar. Bu reaksiyonda Apo C-II bir kofaktör olarak rol oynar. Apo C-III ise inhibitör etkisi ile dengeleyici bir rol üstlenir.

**Hepatik Lipaz (HL):** Karaciğerde sentezlenir ve karaciğer, sürrenal, over endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Trigliserid hidrolazı ve fosfolipaz olarak fonksiyon gösterir. Lipoprotein lipazın etkisi ile kısmen hidrolize olmuş şilomikron artıkları ve VLDL artıkları karaciğerde hepatik lipazın etkisi ile ikinci bir lipoliz işlemine tabi tutulur. Trigliseridler ve fosfolipidler serbestlenir, IDL'nin LDL'ye çevrilmesi sağlanır.

**Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz (LCAT):** Karaciğerde sentezlenir. Aktivasyonu için Apo A-I e gereksinim duyar. Asıl görevi HDL kolesterolünü lesitinden aldığı bir yağ asidi ile kolesterol esteri haline dönüştürmektir. Böylece olgun, kolesterol esterlerinden zengin HDL<sub>2</sub> teşekkül eder.

**Kolesterol Ester Transferaz Proteini (CEPT):** Karaciğerde sentez edilir. VLDL, şilomikronlar ve artıklardaki trigliseridlerin HDL ve LDL deki kolesterol esterleri ile karşılıklı değişimini sağlar. Bu değişimin ne oranda olacağını plazmada bulunan trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin konsantrasyonu belirler.

### 2.2.3. Reseptörler

**LDL Reseptörü:** Karaciğer hücreleri başta olmak üzere vücutta pek çok hücrede LDL reseptörü vardır. Apo B100 ve/veya Apo E içeren lipoproteinleri bağlar. Böylece LDL, şilomikron artıkları, VLDL, VLDL artıkları, IDL ve Apo E içeren HDL'nin hücreye alınmasını sağlar. Reseptör-lipoprotein kompleksi hücre yüzeyinde örtülü çukur (coated pit) denilen özel bir bölgeye taşınarak lipoproteinlerin endositozu sağlanır. Hücre içinde lizozomal enzimlerin etkisi ile esterleşmemiş kolesterol serbestleşir. Hücre içinde kolesterol birikmesi geribildirim ile hem HMG-CoA redüktaz aktivitesini baskılayarak kolesterol sentezini yavaşlatır, hem de down regülasyon yaparak hücreye kolesterol girişini sınırlar. Ayrıca hücre içindeki ACAT (Açıl-Kolesterol Açıltransferaz) aktivitesini artırarak fazla kolesterolün esterleştirilip depo edilebilmesini sağlar. Plazmadaki LDL partiküllerinin %70'i LDL reseptörü aracılığıyla hücrelere alınır.

**Şilomikron Artıkları Reseptörü (Apo E reseptörü):** LDL reseptörü ile aynı aileye ait ama ondan farklı, Apo E'ye karşı yüksek afinite gösteren ve esas olarak

şilomikron artıklarının temizlenmesinde görevli bir protein tanımlanmış ve buna LDL reseptörü ile ilişkili protein: LRP denmiştir. LRP, özellikle LDL reseptörünün yetersizliği durumlarında Apo E içeren partiküllerin temizlenmesinde rol oynar.

**HDL Reseptörü:** HDL'nin hücre yüzeyine bağlanarak, kendisi hücre içine geçmeden, taşıdığı kolesterolü hücreye verebilen ayrı bir reseptör gösterilmiştir. Bu scavenger reseptör, sınıf-B, tip I (SR-BI) isimli reseptör, selektif kolesterol alımında rol oynar. Aktivitesi azaldığı durumlarda HDL düzeyi düşmesine rağmen aterosjenik bir yapıya işaret edebilir. Aktivitesinin artması durumunda plazma HDL düzeyi düşmesine rağmen ateroskleroz gelişmesi baskılanmaktadır.

**Scavenger (çöpçü) Reseptör:** Negatif yüklü ligandları ve okside LDL gibi modifiye proteinleri alıp degrade eder.

**Apo B48 Reseptörü:** Monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde trigliseridden zengin lipoproteinleri bağlar.<sup>(48,49)</sup>

#### 2.2.4. Plazma lipoproteinleri

**Şilomikron:** Eksojen olarak alınan lipidlerin transportundan sorumlu lipoprotein şilomikronlardır. Şilomikronlar yağların emilimi sonrası ince bağırsakların mukoza hücrelerinde üretilen büyük partiküllerdir. Şilomikronlar eksojen kaynaklı (besin yolu ile alınan) trigliseridlerce çok zengin olup, nispeten düşük oranda serbest kolesterol ve fosfolipid içerir. Protein oranı %1.2 civarındadır. Besinsel olarak alınan trigliserid ve kolesterol olarak serbest yağ asidi ve serbest kolesterol olarak ince bağırsak mukoza hücrelerine absorbe edilir. Uzun zincirli yağ asitleri burada tekrar trigliserid şekline dönüşürken kısa zincirli yağ asitleri direkt olarak portal dolaşıma absorbe olur. Yeni sentez edilen trigliserid ve kolesterol esterleri şilomikron yapısı içine alınır. Şilomikronların total partikül ağırlığının %80'den fazlasını trigliserid oluşturur. Sadece %1-2'si apolipoproteindir. Başlıca apolipoproteinler Apo A-I, A-II ve B-48'dir. Apo B-48 şilomikronların ana apolipoproteinidir ve sadece ince barsakta yapılır. Kapillerde apo C-II endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enzimini aktive eder ve şilomikronlarda yer alan trigliseridler serbest yağ asitleri oluşturmak üzere hidroliz edilir. Açığa çıkan yağ asitleri yağ dokusu tarafından depo edilmek üzere alınır veya enerji elde edilmek üzere kan hücreleri tarafından okside edilirler ya da yeniden trigliserid yapımında kullanılmak üzere karaciğere yönlendirilir. Lipoprotein lipaz etkisi ile küçülen ve Apo A, C-II C-III ve bir kısım E'yi HDL'ye transfer etmiş olan yapı

şilomikron artığı olarak adlandırılır. Kolesterol esterce zengin olan partikül Apo E reseptör aracılığı ile karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Yüksek düzeyde yağ alımı şilomikron yapımını arttırır. Absorbsiyon sonrası (12-15 saat sonrası açlıkta) şilomikronlar dolaşımda bulunmaz. Ayrıca yüksek karbonhidrat, düşük yağ alımı yapımlarını azaltır.<sup>(50-57)</sup>

**Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL):** Dolaşımdaki kolesterolün büyük kısmı besinsel kaynaklarla alımdan ziyade karaciğerde endojen olarak sentez edilen çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) den kaynaklanır. VLDL partikülleri şilomikronlardan daha küçüktür ve %52 trigliserid, %18 fosfolipid, %22 kolesterol, %8 civarında protein içerir. Kolesterol-kolesterol ester oranı yaklaşık 1/1'dir. Sfingomiyelin ve fosfatidilkolin başlıca fosfolipidlerdir. VLDL trigliseridi endojen olup karaciğerlerden kaynaklanır. Karaciğerde sentez edilen trigliseridler ve kolesterol, fosfolipidler ile birlikte VLDL partikülünü oluşturur. Ana apolipoproteini Apo B-100 olup dolaşıma sekrete olduktan sonra HDL'den Apo C- I, C-II, CIII ve E proteinleri transfer edilir. Şilomikronlara benzer şekilde lipoprotein lipaz VLDL deki trigliseridleri hidroliz ederek serbest yağ asidlerini açığa çıkartır. Açığa çıkan serbest yağ asidleri özellikle kullanılmak üzere kas ve depo edilmek üzere yağ doku tarafından alınır. Lipoprotein lipaz tarafından trigliserid hidrolizi VLDL partikülünü küçültür ve IDL meydana gelir.

**Ara Yoğunluklu Lipoprotein (IDL):** Ara yoğunluklu lipoprotein VLDL katabolizmasından türeyen ve plazmada da düşük konsantrasyonlarda bulunan bir geçici partiküldür. IDL kolesterol ağırlıklı olmak üzere eşit oranda trigliserid ve fosfolipid de içerir. Kolesterolce zengin olan IDL, LDL ve Apo E reseptör aracılığı ile dolaşımdan alınabilir ya da hepatik lipaz ile daha ileri katabolize uğrayarak LDL'ye döner.

**Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL):** Plazmanın en önemli lipid taşıyıcı lipoproteinidir. Plazmadaki total lipoprotein kütlelerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. %80 lipid, %20 protein içerir. İçerdiği lipid miktarının %50'si kolesteroldür. Başlıca Apo proteini Apo B-100'dür ve total plazma Apo B-100 düzeyinin %90-95'ini LDL Apo B proteini oluşturur. LDL'nin en önemli fonksiyonu periferik dokulara kolesterolü taşımak ve bu dokulardaki de novo kolesterol sentezini regüle etmektir. Sağlıklı kişilerde LDL kolesterol total plazma kolesterolünün yaklaşık üçte ikisini oluşturur. LDL'nin bir kısmı LDL reseptörleri aracılığı ile karaciğer tarafından kandan alınabilir. Ayrıca subendotelial bölgeye geçerek okside olabilir ve köpük hücre oluşumunu

uyarabilir. LDL partiküllerinin plazmadan temizlenmesi Apo B-100 spesifik LDL reseptörleri aracılığı ile olur. Hücre yüzeyindeki LDL reseptörü Apo B-100'e yüksek bir afinite ile bağlanır ve her ikisi birlikte hücre içine alınır. Daha sonra reseptör tekrar hücre yüzeyine gönderilirken LDL lizozomlara yönlendirilir ve burada hidrolize uğrar. Açığa çıkan serbest kolesterol başlıca üç temel fonksiyonun regülasyonunda rol oynar:

- 1- Yeni kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi HMG-KoA redüktazın baskılanması
- 2- Açıl-kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimi aktivasyonu yapılması
- 3- Hücre içi kolesterolün aşırı birikiminin önlenmesi için plazma membran LDL reseptör sayısının düzenlenmesi.

Düşük yoğunluklu lipoproteinler glikozillenme, oksidasyon, deasilasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrayabilirler ve lipoproteinler ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynarlar. Bu patogeneizde üzerinde en çok çalışılan modifiye lipoprotein okside LDL'dir. Okside LDL sitotoksik etkisi ile vasküler endotelde hasara yol açabilir, T lenfositler ve monositler için kemotaktik etki gösterebilir, köpük hücre oluşumunu arttırabilir. Özellikle son yıllarda üzerinde önemle durulan diğer modifikasyon LDL de sialik asid düzeyinin azalması ile meydana gelir. Deasile LDL olarak adlandırılan bu modifiye LDL düzeyinin koroner arter hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır. Köpük hücre oluşumunu arttırarak ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynar.<sup>(58-64)</sup>

**Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL):** HDL partiküllerinin %50'si lipid, %50'si proteinden oluşur. Birçok öğeleri diğer lipoproteinlerle değiş-tokuş edildiği ve enzim etkinliği sonucu değişikliğe uğradıkları için en heterojen lipoproteinlerdir. Çeşitli apoproteinler içermekle birlikte, başlıca apoproteinleri apo A-I ve A-II'dir. HDL oluşumunda bazı basamaklar vardır. Bu basamaklar HDL olgunlaşması diye adlandırılır. Karaciğer ve barsaktan salgılanan veya şilomikron veya VLDL gibi dev moleküllerin kabuklarından türetilen olgunlaşmamış HDL esas olarak Apo A-I ve fosfolipidleri taşıyan disk şeklinde bir prokürsör partiküldür. Dolaşımda HDL partikülleriyle birlikte gezen "lesitin kolesterol acil transferaz (LCAT)"ın etkinleşmesinde apo A-I çok önemlidir. HDL partiküllerinin olgunlaşma sürecinde önemli bir role sahip olan LCAT enzimi'nin apo A-I ile birleşmesi söz konusudur. Adı geçen enzim, HDL partiküllerinde, bir fosfolipid olan lesitin'in ikinci sıradaki karbon ile linoleik asit arasındaki ester bağıyı kırarak, buraya kolesterolün bağlanmasını ve

böylece serbest kolesterolün ester kolesterol haline dönüşmesini sağlar. Alınan kolesterolün esterleşmesi ile HDL ye daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoprotein çekirdeğine girerek HDL<sub>3</sub> denilen yuvarlak bir partikülü meydana getirir. HDL<sub>3</sub> iyi bir kolesterol alıcısıdır ve kolesterol esteri içeriğini artırarak boyutu daha büyük HDL<sub>2</sub>'ye dönüşür. HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub>, HDL siklusunda birbirine dönüşür. Hepatik lipaz HDL<sub>2</sub>'nin trigliseritlerini hidrolize ederek HDL<sub>3</sub> haline dönüştürür. HDL<sub>2</sub>'deki kolesterol esterlerinin bir kısmı VLDL deki trigliseritlerle CEPT aracılığı ile takas edilir. Böylece HDL deki kolesterol karaciğere taşınmış olur<sup>(65-70)</sup>

**Lipoprotein (a):** Mayor lipid içeriği kolesteroldür. Yeni risk faktörleri içindedir. Yapısal olarak plazminojen molekülüne benzer ve fibrinoliz inhibitörüdür. Aterosklerotik vasküler hastalık, dolayısı ile koroner arter hastalığı oluşumunda önemli etkisi vardır. Kimyasal ve fiziksel özellikleri ile LDL'ye çok benzer ve kolesterolden zengindir.<sup>(43)</sup>

### 2.3. Dislipidemili Hastaya Yaklaşım

Hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı oluşmasında önde gelen bir risk faktörüdür.<sup>(71)</sup> Hiperkolesterolemili hastalarda serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin, morbiditeyi ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı, çok sayıda, geniş kapsamlı, çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda ve girişim çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>(72,73)</sup> LDL kolesterol düzeylerinin %1 oranında yükselmesinin, koroner kalp hastalığı riskini %2 oranında artırdığı hesaplanmıştır.<sup>(74)</sup>

NCEP (National Cholesterol Education Program - Ulusal Kolesterol Eğitim Programı), Amerika'da dislipideminin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavisi için kapsamlı bir kılavuz hazırlamak amacıyla, 1985'te yürürlüğe konmuştur.<sup>(71,75)</sup> NCEP kılavuzunda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri, risk gruplarına göre ayrılmıştır. Koroner arter hastalığı riski LDL-kolesterol düzeyleri yüksek hastalarda en fazla olduğundan, güncel kolesterol tedavi kılavuzlarının ana hedefi LDL-kolesterol düzeylerinin düşürülmesidir. NCEP erişkin tedavi paneli 3 (NCEP ATP III) olarak 2004 yılında yeni bir risk sınıflandırması kılavuzu yayınlanmıştır.<sup>(76)</sup>

Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) III ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu (TKD-KKHK) kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar için açlık lipid profiline (TK, HDL-K, LDL-K ve TG) bakılmasını önermektedir.<sup>(77,78)</sup>

Hastada sabah aç karnına (10-12 saatlik açlık) Total kolesterol, Trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ölçülmelidir. Bundan sonra aşağıdaki safhalar izlenmelidir.

**1. Adım:** Lipoprotein düzeylerine göre hastanın riskinin belirlenmesi.

Risk belirlemek için ATP III sınıflanması en uygun yaklaşımdır (Bkz Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Yirmi ve üzeri yaşlardaki erişkinlerde total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin sınıflandırılması (ATP III sınıflanması).

| Lipoprotein      | Düzyey (mg/dl) | Sınıflandırma   |
|------------------|----------------|-----------------|
| LDL-kolesterol   | < 100          | Optimal         |
|                  | 100-129        | İstenen         |
|                  | 130-159        | Sınırdan yüksek |
|                  | 160-189        | Yüksek          |
|                  | ≥ 190          | Çok yüksek      |
| Total kolesterol | < 200          | İstenen         |
|                  | 200-239        | Sınırdan yüksek |
|                  | ≥ 240          | Yüksek          |
| Trigliserid      | < 150          | Normal          |
|                  | 150-199        | Sınırdan yüksek |
|                  | 200-499        | Yüksek          |
| HDL-kolesterol   | ≥ 500          | Çok yüksek      |
|                  | < 40           | Düşük           |
|                  | ≥ 60           | Yüksek          |

**2. Adım:** Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve KAH eşdeğeri durumların belirlenmesi:

- Klinik olarak saptanmış KAH
- Diabetes Mellitus (DM)
- Semptomatik Karotis Arter Hastalığı
- Periferik Arter Hastalığı(PAH)
- Abdominal Aort Anevrizması (AAA)

- 10 yıl içinde KAH geliştirme riski > %20 olan multipl risk faktörlerinin bulunması
- Kronik Böbrek Yetmezliği KBY (plazma kreatinini > 1.5 mg/dL veya GFR < 60 mL/dak)

**3. Adım:** LDL-kolesterol dışındaki major KAH risk faktörlerini belirlemek:

- Sigara içmek
- Hipertansiyon (KB  $\geq$  140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
- HDL-kol düşüklüğü (< 40 mg/dL)
- Ailede erken KAH öyküsü (KAH görülme yaşı 1. derece erkek yakınında < 55 yaş, kadın yakınında < 65 yaş olması)
- Yaş (erkek  $\geq$  45 yaş, kadın  $\geq$  55 yaş)

\*HDL kolesterolün  $\geq$  60 mg/dL olması “negatif” bir risk faktörü olup toplam riskten bir faktörün düşürülmesini sağlar.

**4. Adım:** 3. adımda belirlenen LDL-kolesterol dışındaki risk faktörlerinden 2 veya daha fazlasının birlikte bulunması 2. adımda gösterilen KAH veya KAH eşdeğeri hastalık durumu olmasa da 10 yıl içinde KAH gelişme riskinin belirlenmesi gerekir (Framingham tablolarına göre). Buna göre bireyler 10 yıllık risklerine göre 3 gruba ayrılırlar (Bkz. Tablo 2.3.).

**Tablo 2.3.** Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III’e göre 10 yıllık koroner arter hastalığı riski açısından sınıflandırma.

| Risk kategorisi                       | 10 yıllık KAH riski |
|---------------------------------------|---------------------|
| KAH veya eşdeğeri hastalık varlığında | > %20               |
| 2 veya daha fazla risk varlığında     | $\leq$ %20          |
| Yok veya 1 risk varlığında            | < %10 (genellikle)  |

\* KAH ve eşdeğeri bir hastalığı olmayan bir bireyde risk faktörü sayısı 0 veya 1 tane ise Framingham tablolarına göre risk belirlemesine gerek yoktur. Çünkü bu bireylerde 10 yıl içinde KAH gelişme riski < %10’dur.

**5. Adım:** Risk kategorisini belirlemek. Buna göre LDL-kolesterol hedefinin ne olacağı, ne zaman tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri (TAYTD) ve ne zaman ilaç tedavisi başlatılacağına karar verilir. Özellikle ilaç tedavisi başlamak için bu safhanın çok iyi değerlendirilmesi gerekir (Bkz. Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Hiperlipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri (\*TAYTD: Yaşam tarzı değişikliği).

| Risk sınıfı (10 yıllık risk)    | Hedef LDL (mg/dl) | *TAYTD için LDL (mg/dl) | Medikal tedavi için LDL(mg/dl)                           | Hedef Non-HDL (mg/dl) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| KAH/KAH risk eşdeğerleri (>%20) | <100 (70)         | ≥100                    | ≥130 (≥100)                                              | <130                  |
| ≥ 2 risk faktörü (≤%20)         | <130              | ≥130                    | 10 yıllık risk %10-20; ≥130<br>10 yıllık risk <%10; ≥160 | <160                  |
| ≤ 1 risk faktörü (<%10)         | <160              | ≥160                    | ≥190                                                     | <190                  |

Eğer TAYTD ile LDL-kolesterol<100 mg/dL sağlanamazsa LDL-kolesterol düşürücü ilaç kullanılabilir veya nikotinik asit veya fibrat gibi trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyini etkileyen ilaçlar öncelikli tercih edilebilir. Bu durum hekimin kararına ve/veya hastanın durumuna göre değerlendirilir.

\* Obezite, fiziksel hareketsizlik, bozulmuş açlık glukozu, inflamasyon belirteçleri (CRP vs.), homosistein, tromboz bozuklukları ve endotel disfonksiyonu gibi KAH gelişimi için birtakım başka risk faktörleri de bildirilmişse de, bunları hedeflemenin sonuçları iyileştirdiğine dair kontrollü karşılaştırmalı çalışmalar bulunmadığından kolesterol tedavisi kılavuzlarında genellikle bunlara yer verilmemektedir. Ancak klinisyen tedavi için karar verirken bu durumları göz önüne almalıdır

Bazı çalışmalarda serum total kolesterol / HDL kolesterol oranının tek başına total kolesterol veya LDL kolesterol düzeyine göre daha prediktif değere sahip olduğu da bildirilmiştir. Erkekler için 6.4 ya da daha yüksek bir oran serum total kolesterol veya LDL kolesterolde elde edilen prediksyona göre %2-10 daha yüksek, kadınlar için de 5.6 veya daha yüksek bir oran %25-40 daha yüksek bir riski göstermiştir. Bu nedenle risk tabloları belirlenmişse de hiçbir kolesterol düşürme çalışması bu orana göre düzenlenmemiştir.

Lp(a) ve ApoB-100 gibi riski gösteren ölçümler yayınlarda bildirilmişse de kılavuzlarda bunlara yönelik hedefler bulunmamaktadır.

**6. Adım:** LDL-kolesterol düzeyi hedef değerin üstünde ise tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliklerini başlatmak

■ **Diyet:**

- Doymuş yağ oranı günlük alınan toplam kalorinin < %7
  - Poliansatüre yağ oranı toplam kalorinin %10'una kadar
  - Monoansatüre yağ oranı toplam kalorinin %20'sine kadar
  - Toplam yağ oranı toplam kalorinin %25-35'ine kadar
  - Karbonhidrat oranı toplam kalorinin %50-60'ına kadar
  - Protein oranı toplam kalorinin %15 kadarı
  - Toplam kalori kilo aldırmayacak, gerekirse verdirecek düzeyde
  - Kolesterol < 200 mg/gün
  - Çözünür lif 20-30 g/gün
  - Bitkisel stanol/steroller 2 g/gün
  - Omega yağ asitleri En az 1 gr/gün  
(EPA,DHA)
- Kilo kontrolü

■ **Fiziksel aktivitenin artırılması**

**7. Adım:** 5. adıma göre ilaç tedavisi gerektiğinde:

- KAH ve KAH eşdeğeri durumları olanlarda TAYTD ile birlikte ilaç başlamak
- Diğer risk kategorilerinde 3 aylık TAYTD uyguladıktan sonra ilaç eklemek

\* Eğer ilaç dışı uygulamalarla LDL kolesterol hedefine düşmek olası değilse ilaç tedavisi geciktirilmemelidir. KAH ve eşdeğeri hastalarda LDL kolesterol düzeyi  $\geq$  100 mg/dL ise TAYTD ile birlikte ilaç tedavisi de başlatılmalıdır. Hedef değerleri yakalamak için 4-8 haftada bir statin dozu titre edilmelidir. Akut miyokard infarktüsü ile yatırılan hastalarda yatış sırasında statin başlanmalıdır.

**Tablo 2.5.** Lipoprotein metabolizmasını etkileyen, tedavide kullanılan ilaçlar.

| İlaç Grubu                                        | Ajanlar ve Günlük dozları                                                                                                                          | Lipid/Lipoprotein Etkileri                                           | Yan Etkileri                                                                                    | Kontrendikasyonları                                                                                   |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HMG CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)</b> | Lovastatin (20-80mg)<br>Pravastatin (20-40mg)<br>Simvastatin (20-80mg)<br>Fluvastatin (20-80mg)<br>Atorvastatin (10-80mg)<br>Rosuvastatin (5-40mg) | LDL %18-55 ↓<br>HDL %5-15 ↑<br>TG %7-30 ↓                            | Myopati<br>Karaciğer enzimlerinde artış                                                         | Mutlak:<br>-Aktif veya kronik karaciğer hastalığı<br>Rölatif:<br>-Bazı ilaçların birlikte kullanımı*  |
| <b>Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri</b>       | Ezetimib (10mg)                                                                                                                                    | LDL %17 ↓<br>HDL Değiştirmez<br>TG Değiştirmez↓                      | Karaciğer enzimlerinde artış?                                                                   | Aktif veya kronik karaciğer hastalığı                                                                 |
| <b>Safra asitini bağlayanlar (Resinler)</b>       | Kolestamin (4-6 g)<br>Kolestipol (5-20 g)<br>Kolesevelam (2.6-3.8 g)                                                                               | LDL %15-30 ↓<br>HDL %3-5 ↑<br>TG Değiştirmez veya artırır            | -Gastrointestinal rahatsızlık<br>-Kabızlık<br>-Diğer ilaçların emiliminde azalma                | Mutlak:<br>Disbetalipoproteinemi<br>TG > 400 mg/dL<br>Rölatif:<br>TG > 200 mg/dL                      |
| <b>Nikotinik asit</b>                             | Hemen salınımlı (1.5-3 g)<br>Uzamış salınımlı (Niascor) (1-2 g)<br>Sürekli salınımlı (1-2 g)                                                       | LDL %5-25 ↓<br>HDL %15-35↑<br>TG %20-50 ↓                            | Flushing (kızarma)<br>Hiperglisemi<br>Hiperürisemi, gut<br>Üst GİS sıkıntısı<br>Hepatotoksisite | Mutlak:<br>Kr. karaciğer hastalığı<br>Ağır gut<br>Rölatif:<br>Diyabet<br>Hiperürisemi<br>Peptik ülser |
| <b>Fibratlar</b>                                  | Gemfibrozil (600mg BID)<br>Fenofibrat (200 mg)<br>Klofibrat (1000mg BID)                                                                           | LDL %5-20 ↓ (TG yüksek ise artabilir)<br>HDL %10-20 ↑<br>TG %20-50 ↓ | Dispepsi<br>Safrataşı<br>Myopati                                                                | Mutlak:<br>Ağır renal yetersizlik<br>Ağır KC yetersizliği                                             |

\*Siklosporin, makrolidler, çeşitli antifungaller ve sitokrom P-450 inhibitörleri (fibratlar veya niasinle birlikte dikkatle kullanılmalıdır).

## 8. Adım: Trigliserid yüksekliğini tedavi etmek.

**Tablo 2.6.** Trigliserid yüksekliğinin ( $\geq 150$  mg/dL) tedavisi (\*HDL-dışı kolesterol= Total kolesterol – HDL kolesterol)

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Tedavinin primer amacı LDL-kol hedefine ulaşmak olmalı                                           |
| - Kilo kontrol özellikle sağlanmaya çalışılmalıdır.                                                |
| - Fiziksel aktivite artırılmalıdır                                                                 |
| - LDL-kol hedefine ulaşıldığı halde TG $\geq 200$ mg/dL ise                                        |
| - Sekonder hedef HDL-dışı kolesterolün*LDL-kol hedefinden 30mg/dL daha yüksek olması sağlanmalıdır |

**Not:** HDL-dışı kolesterol (LDL-kol, lipoprotein (a), IDL-kol ve VLDL-kol gibi) aterojenik tüm lipoproteinleri içerir. Bazı çalışmalar LDL kolesterolün kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede HDL-dışı kolesterole göre daha zayıf bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Ancak ATP III HDL-dışı kolesterol düzeyini trigliserid düzeyi  $\geq 200$  mg/dL olanlarda sekonder tedavi hedefi olarak belirlemiştir.

LDL hedefine ulaşıldıktan sonra, eğer trigliserid düzeyi 200-499 mg/dL arasında ise HDL-dışı kolesterol hedefine ulaşabilmek için ilaç eklemeyi düşünmek gerekir. Bunun için:

- LDL düşürücü ilaçla tedavinin dozu artırılır veya
- VLDL'yi düşürmek için nikotinik asit veya fibrat eklenir

Eğer trigliserid düzeyi  $\geq 500$  mg/dL ise, pankreatit gelişimini önlemek için öncelikle trigliserid düzeyi düşürülmelidir. Bunun için:

- Çok düşük yağlı diyet (yağdan alınan günlük kalori  $\leq$  %15 toplam kalori)
- Kilo kontrolü ve fiziksel aktivite
- Fibrat veya nikotinik asit
- Trigliserid  $< 500$  mg/dL olduğunda LDL düşürücü tedaviye geçilmeli

HDL kolesterol düşüklüğünün ( $<40$  mg/dL) tedavisi:

- Öncelikle LDL-kol hedefine ulaşılmalıdır. HDL-kol'ü arttırmak için
- Kilo kontrolü ve fiziksel aktivite arttırılmalı,
- Trigliserid düzeyi 200-499 arasında ise, HDL-dışı kolesterol hedefi sağlanmalı
- KAH veya KAH eşdeğeri durumu olanlarda trigliserid düzeyi  $< 200$  mg/dL ise (İzole HDL düşüklüğü) nikotinik asit veya fibrat kullanılmalı.<sup>(79)</sup>

## 2.4. Statinlerin Yapısı Ve Özellikleri

Serum lipid düzeyini düzenleyen farklı sınıflardan pek çok ilaç bulunmaktadır; safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin, kolestipol, kolesevalam vb.), nikotinik asit (niasin), fibratlar (fenofibrat, klofibrat, gemfibrozil, bezafibrat vb.) ve daha yakın zamanda geliştirilen kolesterol absorpsiyon inhibitörleri (ezetimib vb.) bu ilaçlardandır. En sık kullanılan lipid düzenleyici tedavi, HMGCoA redüktaz inhibitörleridir.

Statinler ilk olarak bir küf olan *Penicillium citrinium*'dan izole edilmişler ve 1976'da Endo ve meslektaşları tarafından kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlanmışlardır.<sup>(80)</sup> Ardından Brown ve arkadaşları tarafından 1978 de statinlerin HMGCoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki ettiği ortaya çıkarılmıştır.<sup>(81)</sup> İnsanda çalışılan ilk statin kompaktindir ve daha sonra mevastatin olarak adlandırılmıştır.<sup>(82)</sup> Fakat Alberts ve arkadaşları insanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan ve *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatini geliştirmişlerdir.<sup>(83)</sup> Lovastatinin United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar yedi statin daha geliştirilmiştir. Bunlardan lovastatin, simvastatin ve

pravastatin fungal kaynaklı HMGCoA redüktaz inhibitörleri iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir.<sup>(84)</sup>

Hali hazırda klinik kullanımda yedi ayrı statin bulunmaktadır. Genellikle statinler oldukça güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır ancak cerivastatin 2001 yılında yan etkilerinden dolayı ABD’de kullanımdan kaldırılmıştır.<sup>(85)</sup>

#### **2.4.1. Etki mekanizmaları**

HMGCoA redüktaz enzimi, HMGCoA’nın mevalonata çevrildiği ve de novo kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan reaksiyonu katalizler. Bu enzimin statinler tarafından yarışmalı inhibisyonu hepatositlerde kolesterol sentezini baskılar. Hücre içindeki kolesterol miktarının azalması hepatosit yüzeyinde LDL reseptörü ekspresyonunu artırır. Sonuçta dolaşımdan daha fazla LDL kolesterol çekilir ve dolaşımdaki LDL konsantrasyonu azalır.<sup>(86)</sup> Statinler ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL kolesterol) artırırken, trigliserit konsantrasyonunu düşürürler.<sup>(87)</sup>

VLDL kalıntılarının ve IDL’nin ApoE yönünden zengin olduğu bilinmektedir. LDL reseptörleri de ApoB100 ve ApoE’ye cevap veren reseptörlerdir. Bu sebeple statinlerle LDL reseptör sayı artışının uyarılması, bu LDL prekürsorlerinin serumdan temizlenmesini artırmaktadır.<sup>(88)</sup> Karaciğerde VLDL üretiminin statinler tarafından inhibe edilmesinin kolesterol sentezindeki düşme sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir, çünkü kolesterol VLDL’nin bir bileşenidir. Bu mekanizma muhtemelen statinlerin trigliserit düşürücü etkilerinden de sorumludur.<sup>(89)</sup> 80 mg/ gün atorvastatin veya simvastatinle tedavi edilen homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında LDL kolesterol seviyelerinin yaklaşık %25 düşürülmesi sağlanabilmektedir. 250 mg/dl’nin üzerindeki trigliserit seviyeleri statinler tarafından çoğunlukla düşürülür ve düşme oranı LDL kolesterolde sağlanan düşme yüzdesine benzerdir.<sup>(90)</sup> En yüksek dozlarda (80 mg/gün) en potent statinlerden ikisi olan atorvastatin ve simvastatin uygulamasında LDL kolesterol seviyelerinde ve açlık trigliserit düzeylerinde %35 - 45 oranında düşüş saptanmıştır.<sup>(91,92)</sup> Eğer bazal trigliserit seviyeleri 250 mg/dl’nin altındaysa, trigliserit seviyeleri kullanılan statin dozu ne olursa olsun %25’den daha fazla düşürülemez.<sup>(90)</sup> Niasin veya Fibratların genel dozlarında trigliserit seviyelerinde statinlere benzer oranda, %35-45 arasında düşüş sağlanırken, bu ilaçlar LDL kolesterolü 80 mg/kg simvastatin ve atorvastatin yaptığı oranda düşüremezler.

Statinler kullanılan doza bağlı olarak LDL kolesterolü %20 den %50'ye kadar düşürürler. Farklı statinlerin etkilerinin karşılaştırıldığı geniş çalışmalara göre statinlerin yaklaşık eş dozları 2.5 mg atorvastatin, 5 mg simvastatin, 15 mg lovastatin, 15mg pravastatin, 40 mg fluvastatin şeklindedir. Ancak statinlerin doz cevap ilişkileri incelemeleri LDL kolesterolün düşürülme etkinliğinin lineer olmadığını göstermiştir. Statin dozunun iki katına her bir çıkarılışında LDL kolesterolü bazal değeri sadece yaklaşık %6 daha azalır.<sup>(93,94)</sup> Plazma kolesterol düzeylerinde maksimum etki 7-10 gün içinde ortaya çıkar.

Pleiotropi, birden fazla, değişik etkilere sahip olma anlamında kullanılır. Statinler için pleiotropi kavramı, bu ilaçların kolesterol seviyelerindeki düşüşten bağımsız olarak görülen diğer tüm etkilerini ifade etmektedir.<sup>(95)</sup> Statinlerin bu pleiotropik etkilerinin arkasında protein izoprenilasyonu, endotel disfonksiyonu, düz kas proliferasyonu, trombosit fonksiyonu, aterosklerotik plak kararlılığı, vasküler inflamasyon ve anjiyogenezis üzerine olan olumlu etkileri yer almaktadır.<sup>(96,97)</sup>

HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonu sonrası üretimi engellenen mevalonat, kolesterol üretiminde bir ara ürün olması yanında, farnesilpirofosfat (FPP) ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi moleküllerin de sentezinde rol almaktadır. FPP ve GGPP'nin, içlerinde Rho ve Ras gibi hücre içi proteinlerin de yer aldığı moleküllerin posttranslasyonel modifikasyonlarında önemli rol oynamaları, statinlerin kolesterol seviyelerini düşürmelerinin ötesinde birçok farklı etkilere yol açabilmesine olanak sağlamaktadır. Statinlerin Rho ile ilişkili protein kinaz üzerine olan etkisinin endotel hücreleri, lökositler ve osteoklastları da ilgilendirdiği düşünülmektedir.<sup>(95,96)</sup>

Statinlerin önemli klinik kullanım alanlarından birisi de serebral olaylardır. Statinlerin bu alandaki önemli pleiotropik etkileri arasında statinlerin preserebral ateroskleroz üzerine olan etkileri, endotelial NO sistemi üzerine olan etkileri, antiinflamatuvar etkileri ve demans üzerine olan, muhtemelen nöronal amiloid inhibisyonu ile ortaya çıkan olumlu etkileri yer almaktadır.<sup>(98)</sup>

### **1. Endotel Fonksiyonu Üzerine Etki**

Endotel üzerine olan pleiotropik etkinin temelinde, endotelden üretilen NO düzeylerinde, endoteldeki nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin Rho kinaz inhibisyonu ile aktive olması sonucu artış görülmesinin bulunmaktadır. Rac-1 bağımlı NADH oksidaz aktivitesini inhibe eden statinler, reaktif oksijen radikallerinde azalmaya yol

açmakta, ayrıca ET-I salınımında azalmaya ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinde artışa sebep olmaktadır.<sup>(96)</sup> Endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu statin etkilerinin hipertansiyon tedavisinin başarısı üzerinde etkili olabileceği de düşünülmüştür. Antihipertansiflere eklenen statin tedavisinin, kolesterol düşüşünden bağımsız olarak, kan basıncı düşüşünde ek olumlu etkiler yaratabileceği bildirilmiştir.<sup>(99)</sup> Statinlerin sol ventrikül hipertrofisinin engellenmesi,<sup>(100)</sup> damar içi girişim sonrası restenozun önemli mekanizmalarından biri olan, trombositlerden salgılanan büyüme faktörü (PDGF) bağımlı düz kas proliferasyonunun durdurulması,<sup>(101)</sup> anjiyogenezin engellenmesi<sup>(97)</sup> gibi etkileri de yine Rho proteinlerinin inhibisyonu ile olmaktadır.

## **2. Antiinflatuar Etki**

Statinlerin klinik olarak önemli olabilecek pleiotropik etkilerden biri de antiinflatuar etkileridir. İnflamasyon, diyabetlilerde ve kardiyovasküler hastalıklara eğilimi olan diğer risk gruplarında, aterogenezis oluşumu için anahtar rol oynamaktadır.<sup>(102,103)</sup> Bu rol, özellikle yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) gibi belirleyiciler ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra gündeme gelmiştir. Statin tedavisi ile CRP seviyelerinde azalma olduğu klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>(104,105,106)</sup> Statinler aynı zamanda, endotelial ve monosit adezyon moleküllü salınımını azaltmakta,<sup>(107)</sup> sitokinlerin plazma seviyelerini düşürmekte ve sitokin ve adezyon moleküllü salınımını baskılamaktadırlar;<sup>(108,109)</sup> böylece akut koroner sendromlu hastalarda, çözünebilir P-selektin seviyesini düşürmektedirler.<sup>(110)</sup>

## **3. Antioksidan Etki**

Statinler, oksitlenmiş LDL'nin alınımlarını ve çoğalmasını engellemekte<sup>(108)</sup> ve vasküler süperoksit anyonlarını, nikotinamid adenin dinükleotid inhibisyonu ile düşürmektedirler.

## **4. Koagülasyon ve Trombosit Agregasyonu Üzerine Etki**

Statinler, çeşitli trombotik faktörlere etki ederler.<sup>(111,112,113)</sup> Doku faktörünün hücre salınımlarını statinlerce baskılanır. Hiperkolesterolemik hastalarda statinler trombin jenerasyonunu normale döndürürler.<sup>(113)</sup> Aynı zamanda fibrinojen seviyesini ve kan akışkanlığını düşürürler,<sup>(114,115,116)</sup> plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesini azaltırlar.<sup>(102)</sup> Arterlerde ise trombosit agregasyonu ve adezyonunu azaltırlar.<sup>(113,114,117)</sup>

## **5. Düz Kas Hücre Çoğalması ve Apoptozis Üzerine Etki**

Statinler, vasküler düz kas hücre çoğalması ve migrasyonu, aterogenezis, anjiyoplasti sonrası restenoz patogenezi, venöz greft tıkanması ve transplant vaskülopatisinde merkezi rol oynamaktadır.<sup>(118,119)</sup> İn vitro çalışmalar statinlerin pek çoğunun vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu doza bağlı bir şekilde düşürebildiğini göstermektedir.<sup>(120,121,122)</sup> Statinler yine doza bağlı şekilde ve in vitro olarak vasküler düz kas hücresinde apoptozise de yol açarlar. Bu etki primer olarak protein prenilasyonunun inhibisyonuna bağlıdır.<sup>(123,124)</sup>

## **6. Makrofaj Aktivasyonu ve Proliferasyonu Üzerine Etki**

Plak hacmi veya stenozun ciddiyeti, aterosklerotik komplikasyonların en önemli göstergeleridir.<sup>(125)</sup> Fissürü bulunan veya tromboze olmuş nonstabil plaklar fibröz bir kapsül ile karakterizedir. Bunların lipid kapsamları yoğundur, az miktarda düz kas ve bol miktarda makrofaj içerirler.<sup>(126)</sup> Makrofajlar, plak içinde proteolitik enzimlerin üretimi ve sekresyonu ile ekstraselüler matriksi degrade etme yeteneğine sahiptirler. Böylece plak destabilizasyonunda anahtar rol oynarlar. Statinler makrofajlar içerisinde kolesterol toplanmasını inhibe ederek plak oluşumuna etki ederler. Bunu serbest kolesterolün varlığını azaltarak veya kolesterol sentezi için gereken mevalonat ve derivelerinin sentezini düşürerek yaparlar.<sup>(127)</sup>

## **7. Anjiyogenezis Üzerine Etki**

Anjiyogenezis, bir taraftan lokal doku hipoksisine ilk cevap olarak kabul edilir ve iskemik hastalıklarda kan akımının sağlanması için gereklidir.<sup>(128)</sup> Artmış vaskülarizasyonun aterosklerotik plak oluşumu ile birliktelik gösterdiği var sayılmaktadır. Anjiyogenezis karmaşık bir olaydır ve birçok molekülün etkileşimine bağlıdır.<sup>(129)</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü kompleks anjiyogenik cevabın bir komponentidir ve anjiyogeneziste anahtar büyüme faktörlerinden biri olarak değerlendirilir.<sup>(128)</sup> Ateroskleroz yerleşmiş olsun olmasın, hiperlipidemili hastalarda plazma vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesi yükselmiştir. Fluvastatin ile lipidlerin düşürülmesi sonucunda, vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesinde de anlamlı biçimde bir düşüş olduğu gösterilmiştir.<sup>(130)</sup> Simvastatin, koroner dokuda, lipitten bağımsız biçimde deneysel hiperkolesterolemi ile ilişkili olarak vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını önlemektedir.<sup>(131)</sup>

## **8. Miyokard Hipertrofisi, Fibrozis ve Kardiyomiyositlerin Korunmasına Etki**

Miyokard hipertrofisi ve fibrozis kazanılmış kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin birincil göstergeleridir. Nörohumoral aktivasyon, AT-II'nin artışı dahil olmak üzere, kardiyak hipertrofi ve fibroziste anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalar, statinlerin, AT-II'nin aracılığı ile oluşan kardiyak hipertrofi ve fibrozisi önlediklerini göstermektedir.<sup>(132,133)</sup> Ayrıca kardiyak hipertrofiyi oluşturan yollarda intrasellüler sinyalleri de bloke etmektedirler.<sup>(134,135)</sup>

## **9. Atrial Fibrilasyon-Aritmi Üzerine Etkisi**

Atrial fibrilasyona neden olan temel mekanizma da inflamatuvar süreçtir. Statin tedavisinin CRP düzeylerinde sağladığı azalma ile açık bir şekilde kanıtlanan antiinflamatuvar özelliği atrial fibrilasyon gelişiminde statin tedavisinin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Kumagai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atorvastatin deneysel ortamda atrial fibrilasyon rekürrensini azaltmıştır.<sup>(136)</sup> Siu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen klinik bir çalışmada statin tedavisi ile başarılı kardiyoversiyon sonrasında statin kullanımının aritmi riskini çok anlamlı olarak azalttığı kanıtlanmıştır.<sup>(137)</sup>

### **2.4.2. Statinlerin farmakokinetik özellikleri**

Statinler üretimleri açısından iki gruba ayrılabilir:

- Fermentasyon kaynaklı, doğal: lovastatin, simvastatin ve pravastatin.
- Sentetik: fluvastatin, atorvastatin, serivastatin ve rosuvastatin.

Statinler fiziko-kimyasal özelliklerine göre 3 gruba ayrılır:

- a. İleri derece hidrofilik: pravastatin
- b. Ara özellikli: fluvastatin
- c. Hidrofobik: lovastatin, simvastatin ve atorvastatin

Lovastatin ve simvastatin ön ilaç lakton şeklinde uygulanırlar ve vücutta enzimatik olarak aktif hidroksi asit formuna hidrolize edilirler,<sup>(138)</sup> diğer statinler aktif hidroksi asit formunda verilirler.<sup>(139,140)</sup>

Tüm statinler uygulamanın ardından hızla absorbe edilerek dört saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar.<sup>(141,142)</sup> Atorvastatinin absorpsiyon hızı ve oranı gün içinde alınma zamanına göre değişirken, rosuvastatinin farmakokinetik

özellikleri zamandan etkilenmez.<sup>(143)</sup> Yarı ömürleri 3 saat veya daha az olan diğer statinler için en iyi uygulama endojen kolesterol sentezinin en hızlı olduğu akşam saatlerinde verilmeleridir.<sup>(142,144)</sup> Atorvastatinin yarı ömrünün yaklaşık 14 saat olması<sup>(141)</sup> diğer statinlere kıyasla LDL kolesterolün düşürme etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunur.<sup>(145)</sup> Atorvastatinin aktif metabolitleri de HMGCoA redüktaz üzerindeki inhibisyonu devam ettirerek eliminasyon yarı ömrünü 20-30 saate kadar genişletir.<sup>(146)</sup> Rosuvastatinin yarı ömrü tipik olarak 19 saat iken,<sup>(147)</sup> pitvastatinin 11 saattir.<sup>(140)</sup>

İleri derecede ilk geçiş eliminasyonundan dolayı, genellikle statinlerin sistemik biyoyararlanımları düşüktür.<sup>(148)</sup> Belirtildiği gibi statinler için hedef organ karaciğerdir ve ilk geçişte alınmaları etkileri açısından biyoyararlanımlarından daha önemlidir.

Yiyecek alımının statinler üzerine etkileri değişkendir; lovastatin yiyeceklerle birlikte alındığında daha etkin şekilde absorbe edilirken,<sup>(149)</sup> atorvastatin, fluvastatin ve pravastatinin biyoyararlanımları azalır.<sup>(150,151,152)</sup> Simvastatin ve rosuvastatin için herhangi bir etki saptanmamıştır.<sup>(139)</sup> Fakat kolesterol düşürücü etkilerin, ilacın akşam yemeğiyle birlikte veya yatarken alınması durumunda değişmediği gösterilmiştir.<sup>(149)</sup>

Endojen kolesterol sentezinin büyük çoğunluğu karaciğerde yapılır ve statinler etki ettikleri yer olduğu için kısmen hepatoselektiftirler. Bu hepatoselektif etkiye katkıda bulunan mekanizma statinlerin çözünürlük profili tarafından yönetilir. Lipofilik statinler için hepatosit membranından etkin ilk geçiş eliminasyonu öncelikle pasif difüzyonla gerçekleşirken, hidrofilik statinler için ana mekanizma taşıyıcı yoluyla alınmadır.<sup>(153)</sup> Lipofilitate etkin hepatik geçişle birlikte karaciğer dışı doku membranlarından geçişi de kolaylaştırır. Statinler ağırlıklı olarak otuzun üzerinde üyesi bulunan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi tarafından metabolize edilirler.<sup>(154)</sup> Pek çok ilaç CYP450 sistemini ve özellikle CYP3A4 izoformunu inhibe edebildiği için günümüzde CYP450 sistemiyle metabolize edilen statinlerin ilaç etkileşimi sebebiyle kas toksisitesi oluşturma riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir.

Statinlerin çoğunluğunun ağırlıklı atılım yolu karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra safra yoluyla atılmalarıdır.<sup>(155)</sup> Bu sebeple karaciğer disfonksiyonu statinle uyarılan miyopati için risk faktörüdür ve tüm üreticiler statin reçete edilirken hasta hikayesinde karaciğer hastalığı olup olmadığına dikkat edilmesini önerirler. Pravastatin hem karaciğer hem de böbrekten çoğunluğu değişmemiş ilaç şeklinde atılır.<sup>(138)</sup> Rasuvastatin de büyük oranda değişmeden böbrek ve karaciğer yoluyla atılır ancak farmakokinetik özellikleri hafif veya orta dereceli karaciğer bozukluklarıyla değişmez.<sup>(156)</sup>

### 2.4.3. Yan etkiler

En sık karşılaşılan yan etkiler şunlardır:

#### Hepatotoksisite

Yapılan çalışmalarında, karaciğer transaminazlarının normal üst limitlerinin üç katından daha fazla yükselme insidansı, %1'e varan oranda gözlenmiştir. Bu yükselmenin sıklığının dozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ciddi karaciğer patolojisi görülebilmesine rağmen oldukça nadirdir.<sup>(157)</sup> Klinik çalışmalarda belirtilen güvenlik verileri sebebiyle başlangıçta bazal ALT düzeyi ölçüldükten sonra tedavinin başlaması veya doz artırımın ardından 3-6 ay sonra tekrar ölçüm yapılması yeterlidir.

#### Miyopati

Statin kullanımıyla ilişkili, klinik anlamı olan tek büyük yan etki miyopatidir. Bütün statinler miyopati ve rabdomiyolizle ilişkilidir.<sup>(158)</sup> Miyopati riskini artıran ek bir ilaç uygulanmayan hastalarda, miyopati riski düşüktür (<%0.1). Statinler, fibratlar veya niasin ile birlikte uygulandığında, muhtemelen iskelet kaslarında sterol sentezinin aşırı baskılanması sebebiyle miyopati gelişir (farmakodinamik etkileşim).<sup>(159)</sup>

Miyopati sendromu önce kollar ve baldırlarda başlayıp tüm vücutta hissedilen grip benzeri kas ağrısı ve yorgunlukla karakterizedir. Hastalar miyopatiyi uyaran ilaçları almaya devam ettikçe semptomlar ilerler. Miyoglobinin ve böbrek yetmezliği vakaları da rapor edilmiştir.<sup>(160)</sup> Serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri tipik olarak normalin üst sınırın on kat üzerindedir. Miyopatiden şüphelenildiği zaman vakit geçirmeden plazma CK düzeyinin on katına çıkıp çıkmadığına bakılmalıdır, çünkü kas ağrısından şikayet eden hastaların çoğunda ağrı statin kaynaklı miyopatiden kaynaklanmamaktadır. Miyopatiden şüphelenildiğinde CK düzeyi bakılmıyorsa bile statin ve miyopatiye katkı yapabilecek diğer ilaçlar kesilmelidir. Rabdomiyoliz ekarte edilmeli ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Kombine tedavi dışında miyopati nadiren oluşur ve statin başka bir predispozan ilaçla kullanılmıyorsa rutin CK testi önerilmez. Miyopati kombine tedavi başladıktan aylar veya yıllar sonra da ortaya çıkabileceği için böyle bir izlem yetersizdir. Bir kural olarak, statinler bu predispozan ilaçlardan herhangi biriyle kombine kullanılacaklarsa maksimum dozlarının %25'inden daha az dozda verilerek miyopati riski azaltılır.<sup>(159)</sup> Statinler dışında, klofibrat, niasin, gemfibrozil ve ezetimib gibi diğer lipid düşürücü ilaçlar tek başına kullanıldığında, nadiren miyalji ve serum CK yüksekliğine neden olduğu tespit edilmiştir.<sup>(161)</sup>

### 3. KORONER ARTER HASTALIKLARI

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2008 yılında tüm dünyada ölen 57 milyon kişinin 7.3 milyonunun koroner arter hastalığı (KAH), 6.2 milyonunun ise inme ve diğer serebrovasküler hastalıklar (SVH) nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir.<sup>(162)</sup> Türkiye'de 2000 yılında yapılan UHY-ME çalışmasına<sup>(163)</sup> göre ölümlülük yükü en fazla olan üç hastalıktan ikisi KAH ve SVH'dir. Ayrıca Türkiye İstatistik Kurumu 2011 verilerine göre her iki cinste en sık ölüm nedenlerinin başında kalp-damar hastalıkları yer almaktadır.<sup>(164)</sup> KAH ve inme, bulaşıcı olmayan ve önlenebilir hastalıklardır. Bu hastalıkları önlemenin en iyi yolu risk etmenlerini önlemektir.

Türkiye'de kalp damar hastalıkları ile ilgili verisi olan çalışmalar sistematik olarak incelenmiştir.<sup>(165)</sup> Ulusal ve uluslararası elektronik ve diğer veri kaynakları tarandığında KAH veya SVH epidemiyolojisi ile ilgili verisi olan üç <sup>(166,167,168,169)</sup> ulusal çalışma saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde 30 yaş üstü KAH prevalansı toplamda %5.2 ile %10.9, erkekte %7.5 ile %17.4, kadında %1.7 ile %8.3 arasında değişmektedir. Genellikle tüm yaşlarda KAH prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve her iki cinste de yaşla birlikte artmaktadır.<sup>(170,171)</sup>

#### 3.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü,

Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk / Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik / Hemostatik durum

## B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

### 3.1.1. Lipid risk faktörleri

LDL primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir.<sup>(172)</sup> Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.<sup>(25)</sup> Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir.<sup>(173)</sup> Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL ve bununla ilgili poprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu prosesi devam ettirdiğini işaret etmektedir.<sup>(174)</sup> Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar erken aterosklerotik hastalık göstermektedir.<sup>(175)</sup> Sözü edilen her iki örnek de diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterojenik olduğunu saptamaktadır.

Farklı popülasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir.<sup>(173,175)</sup> Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır.<sup>(176)</sup> Düşük total (ve LDL) kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür.<sup>(175)</sup> Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir.<sup>(177,178)</sup> Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür.<sup>(18)</sup> Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini %2-3 artırmaktadır.<sup>(179)</sup> Koroner kalp hastalığı için düşük (40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır.<sup>(173)</sup>

Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır.<sup>(180)</sup> Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırısı kalori alımı büyük yer tutar.<sup>(181,182,183)</sup> Bunların yanı sıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder.<sup>(184)</sup>

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin bir aradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır.<sup>(185)</sup>

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunun tek değişkenli analizinde, plazma trigliseridleri, daha sonra gelişebilecek koroner arter hastalığı olaylarını öngörmede işe yarar. Öte yandan diğer risk faktörlerinin etkileri yönünden gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldığında, plazma trigliseridlerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır.<sup>(186)</sup> Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir.<sup>(187)</sup> Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur.<sup>(188)</sup>

Yapılan prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200 mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>(173,189,190)</sup> Yüksek trigliseridlerin ilaç dışısı tedavisi kilo kaybı, bu mekanizmanın neden olabildiği kişilerde alkol tüketiminin azaltılması,

sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum trigliseridleri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL kolesterol'den oluşan lipid triadı) ve metabolik sendrom sayılabilir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirir; yani böyle bir yaklaşım, aterojenik trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipid triadının düzeltilmesi ve metabolik sendromun uygun biçimde modifiye edilmesini kapsamalıdır.<sup>(18)</sup>

Trigliseridler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum trigliserid seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir.<sup>(189,191)</sup> Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL kolesterol seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>(192,193)</sup> Daha düşük orandaki veriler, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL kolesterolden daha aterojenik olduğunu öne sürmektedir. Aterojenik dislipidemiye sıklıkla metabolik sendromun diğer aterojenik risk faktörleri eşlik eder.<sup>(194)</sup> Japonya'da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL'ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir.<sup>(195)</sup>

Aterojenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azaltması hakkında hiçbir kontrollü çalışma yapılmamıştır. İndirek veriler, büyük klinik çalışmaların post hoc analizlerinden ve aterojenik dislipidemiye modifiye eden ilaçların kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir. Sözü edilen ilaçlar nikotinik asit ve fibrik asitleri içermektedir. Bu ilaçlar LDL seviyelerinde küçük bir etkiye sahiptir, değişikliklerin pek çoğu aterojenik dislipidemi öğelerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmaların pek çoğu ilaç tedavisi ile koroner olaylarda belirgin bir azalma veya azalma eğilimi göstermiştir.<sup>(24)</sup> Helsinki Kalp Çalışması<sup>(196)</sup>, Stockholm İskemik Kalp Hastalığı Çalışması<sup>(197)</sup> ve Bezofibrat İnfarktüs Koruma Çalışması'nda<sup>(198)</sup> en iyi sonuçlar, aterojenik dislipidemisinin bir işareti olan yüksek trigliserid seviyelerine sahip olan kişilerde elde edilmiştir. Bu çalışmalar total mortalitede bir azalma ortaya koymamışlardır ve istatistiksel olarak bu güce sahip değillerdir. Bununla beraber bir bütün olarak ele alındığında bu çalışmalar ilaç tedavisi ile aterojenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azalttığını güçlü bir şekilde öne sürmektedir. Bu bulgular fibratlar ile yapılan anjiyografik çalışmalarda

koroneraterosklerozun ilerlemesinin yavaşlaması ile desteklenmektedir.<sup>(196,199)</sup> Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir.<sup>(24)</sup> Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterojenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletir.<sup>(200)</sup> Hem fibrik asitler hem de nikotinik asit aterojenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltirler. Statinler aynı zamanda trigliseridden zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL kolesterol seviyelerini hafifçe yükselterek aterojenik dislipidemiye modifiye ederler.<sup>(24)</sup> Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda primer hedef LDL kolesterol seviyelerini primer ve sekonder koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipid düşürücü ilaç diğer lipoproteinleri modifiye etmek için kullanılabilir. NCEP'in sekonder hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve trigliserid < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinik asit kullanılabilir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur.<sup>(24,173)</sup>

### **3.1.2. Nonlipid risk faktörleri**

#### **1. Hipertansiyon**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır.<sup>(201)</sup> Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.<sup>(202)</sup>

Çeşitli majör prospektif çalışmada hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı ile, kan basıncının eşik risk seviyesi olmaksızın, güçlü, pozitif, devamlı ve kademeli bir ilişkisi saptanmıştır.<sup>(203,204,205)</sup> Farklı ülkelerdeki popülasyonlar arasında koroner kalp hastalığı göreceli riski, kan basıncındaki artışlar ile aynıdır, ancak verilen bir kan basıncındaki mutlak risk oldukça değişkendir.<sup>(206)</sup>

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, solventrikül hipertrofisi ve obezite ile birliktedir ve izole olarak popülasyonun %20'sinden daha azında gözlenir.<sup>(207)</sup> Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır.<sup>(208)</sup> Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90 mmHg olarak belirlemiştir.<sup>(206)</sup> Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun bir hedeftir.<sup>(209)</sup>

## **2. Sigara İçiciliği**

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir.<sup>(210)</sup> Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artmasına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur.<sup>(211)</sup> Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>(212)</sup> Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir.<sup>(24)</sup> TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir.

Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur.<sup>(213)</sup> Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar.<sup>(213,214)</sup> Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iske mi eş iğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile

birliktedir.<sup>(215)</sup> Sigara kullanımının bırakılması Koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir.

### 3. Diyabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır.<sup>(173,216)</sup> Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır.<sup>(217)</sup> Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür.<sup>(218,219)</sup>

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipidemisinin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır.<sup>(42)</sup> Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid /artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir.<sup>(24)</sup>

Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur.<sup>(24,42)</sup> Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi 32 (<100 mg/dl) belirlemiştir.<sup>(173,216)</sup> Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin  $\leq$  %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir.<sup>(216)</sup> HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir.<sup>(220)</sup>

Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir.<sup>(221)</sup>

#### 4. Obezite

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>(222)</sup> Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir.<sup>(223)</sup> Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır.<sup>(224)</sup> Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir.<sup>(205)</sup> Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir.

LDL kolesterolün azaltılmasında, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri iki major modaliteden biri olarak yer almaktadır, diğeri ise ilaç tedavisidir. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşur: Sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolü. NCEP Paneli'ne göre tedavinin sekonder hedefi, metabolik sendromun tedavisidir. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, (yüksek TG ile küçük LDL partikülleri ve düşük HDL-K), artmış kan basıncı, insülin rezistansı (glukoz intoleransı ile birlikte olsun olmasın) ve protrombotik, proinflamatuvar durumlardır.<sup>(173)</sup>

Metabolik sendromun tedavisinde iki genel yaklaşım vardır: Birinci strateji altta yatan sebepleri modifiye eder: fazla kiloluluk/obezite, fiziksel inaktivite ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini indirek olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise, direk olarak metabolik risk faktörlerini tedavi eder: aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombik durum, altta yatan insülin rezistansı. Klinik pratikte, kısa vadede en çok başarı eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik modifikasyonundan gelir. Bununla birlikte, 24 sendromun üstesinden gelmede en büyük başarı, altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasında yatar.<sup>(173)</sup>

BMİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; BMİ  $\geq$  30 ise obez olarak tanımlanmıştır.<sup>(24,225)</sup> BMİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden

olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. BMI 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir. Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir.<sup>(226)</sup>

## **5. Fiziksel İnaktivite**

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur.<sup>(227)</sup> Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta<sup>(228)</sup>, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte<sup>(229)</sup>, insüline duyarlılık artmakta<sup>(230)</sup>, kan basıncı düşmekte<sup>(231,232)</sup>, endotele bağlı vazodilatasyon<sup>(201)</sup> ve fibrinolitik aktivite artmaktadır.<sup>(202)</sup>

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir.<sup>(173)</sup> Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir.<sup>(233)</sup> Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır.<sup>(208,231)</sup> Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokard infarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır.<sup>(234)</sup>

## **6. Aterojenik Diyet**

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir.<sup>(235)</sup> Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>(236,237)</sup> Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür.<sup>(236)</sup> 1970 ve 1980'lerde hayvansal yağ tüketimini artırmış olan toplumlarda koroner kalp hastalığı mortalite

oranları yükselmiştir, yıllık yağ tüketimini azaltan toplumlarda ise koroner kalp hastalığı mortalitesi azalmıştır.<sup>(238)</sup> Aynı şekilde sodyum alımı fazla olan popülasyonlarda ortalama kan basıncı yüksektir.<sup>(239)</sup>

Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini %10-15 oranında azaltır.<sup>(240)</sup> Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini %3-5 oranında azaltır.<sup>(241)</sup> Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir.<sup>(242)</sup> Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda %65 risk redüksiyonu saptamıştır.<sup>(243)</sup> Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombosit etkileridir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterosklerotik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.<sup>(24)</sup>

Şu andaki diyet önerileri doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, meyve ve sebzelerden yüksek, dengeli bir diyetin önemini vurgulamaktadır.<sup>(244)</sup> Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmesi zordur ve uzun dönem güvenilirliği ve verimliliği şüphelidir.<sup>(245)</sup> Kalorisinin %30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır.<sup>(173)</sup>

## 7. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir.<sup>(24)</sup> Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekada artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır.<sup>(3)</sup> Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür.<sup>(22)</sup>

Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokard infarktüsü nadirdir. Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır. 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır.<sup>(3)</sup> Yaklaşık olarak kadınların %52'si, erkeklerin %46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir.<sup>(246)</sup>

#### 4. HASTALAR VE METOD

Çalışma retrospektif bir şekilde 09.04.2009 tarihi ile 13.02.2014 tarihi arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından aort kapak replasmanı, mitral kapak replasmanı, kombine aort ve mitral kapak replasmanı ve koroner arter cerrahisi, yapılan hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hasta dosyaları ve preoperatif dönemde yapılmış olan laboratuvar tetkikleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Arşivi ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MEDİHASTA Sistemi aracılığı ile taranmış uygun özellikte hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan iki grup oluşturmayı hedeflenmiştir. Bu amaçla koroner anjiyografisi yapılarak, koroner arter hastalığı tanısı alan ve koroner by-pass cerrahisi uygulanmış hastalar ile kalp kapak cerrahisi uygulanmış ve pre op dönemdeki koroner anjiyografisinde koroner arter hastalığı saptanmamış, hastaları karşılaştırılmıştır. Böylece koroner anjiyografilerine bakılarak koroner arter hastalığı olduğu veya olmadığı kanıtlanmış iki hasta grubu elde edilmiştir.

Kalp kapak operasyonu yapılan ve kriterlere uyan 80 hasta ile anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmış, koroner arter by-pass grefleme yapılarak opere edilmiş ve kriterlere uyan 80 hastadan toplam 160 kişilik iki grup oluşturulmuştur. Bu hastaların %62.5'i (n=100) erkek, %37.5'i (n=60) kadındır.

Bilinen majör risk faktörleri de gözden geçirilerek, LDL-kolesterol ve trigliseritin koroner arter hastalığı açısından gerçek bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır.

Değerlendirilen hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; pre op en fazla 6 aylık dönemde LDL-kolesterol ve trigliserit bakılmış olması, anjiyografide izole kapak veya koroner arter hastası olması, laboratuvar tetkiklerinde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında normal olması, re-operasyon olmaması, pediatrik vaka olmaması, pre op dönemde antihiperlipidemik ajan kullanmaması olarak belirlenmiştir. Kriterlere uyan hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon tanısı, diabet tanısı, hiperlipidemi tanısı, boy, kilo (BMI hesabı amacıyla), sigara kullanımı, kan trigliserit ve LDL-kolesterol düzeyleri bilgileri taranmış ve değerlendirilmeye alınmıştır.

LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin değerlendirilmesinde genel bilgiler kısmında Tablo 2.2'de gösterilen ATP III sınıflaması dikkate alınmıştır.

**Tablo 4.1.** BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması.

| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | WHO Sınıfı  | Genel Tanım      |
|--------------------------|-------------|------------------|
| <18.5                    | Düşük Kilo  | Zayıf            |
| 18.5-24.9                | Normal      | Sağlıklı, Normal |
| 25.0-29.9                | Pre-obez    | Fazla Kilolu     |
| 30.0-39.9                | Obez        | Şişman (Obez)    |
| >40                      | Morbid Obez | Aşırı Obez       |

Çalışmadaki hastaların BMI’i hesaplanarak yukarıdaki tabloya göre değerlendirilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapılmıştır. Çalışma sonuçlarında tanımlayıcı istatistikler sayısal veriler için ortalama, standart sapma, değer aralığı, kategorik veriler için ise sayı ve yüzdeler kullanılarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar sırasında yerine göre Ki kare, Student t-test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı tip-1 hatanın %5’in altında olduğu durumlar ( $p<0.05$ ) olarak kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın değerlendirilmesinden sonra yaş ortalamaları  $59.1 \pm 11.22$ , boy ortalamaları  $165.438,914$  cm, kilo ortalamaları  $72.34 \pm 11,66$  kg, BMI ortalamaları  $26,4 \pm 3,706$  bulunmuştur.

Hastaların preoperatif dönemde alınan anamnezlerindeki bilgilere göre; hastaların %53.1'i (n=85) preoperatif dönemde hipertansiyon tanısı konulmuş ve antihipertansif tedavi almakta iken, 46,9'unun (n=75) hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır. Hastaların %16.9'una (n=27) preoperatif dönemde hiperlipidemi tanısı konulmuş ancak herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almamaktayken, hastaların %83,1'ine (n=133) hiperlipidemi tanısı konmamıştır. Hastaların %33.1'inin (n=53) preoperatif dönemde diyabet tanısı bulunmakta ve antihiperglisemik tedavi almakta iken, %66,9'unun (n=107) diyabet tanısı bulunmamaktadır. Hastaların %44.4'ü (n=71) sigara kullanmakta iken, %55,6'sı (n=89) sigara kullanmamaktadır.

Tüm hastalar ele alındığında ortalama LDL değeri 120.21 iken, ortalama trigliserit değeri 136.97'dir.

**Tablo 5.1.** Popülasyonun demografik özellikleri (n=160).

|                                          |             |
|------------------------------------------|-------------|
| <b>Kadın oranı</b>                       | %37.5 (60)  |
| <b>Erkek oranı</b>                       | %62.5 (100) |
| <b>Sigara kullananlar</b>                | %44.4 (71)  |
| <b>Hipertansiyonu olanlar</b>            | %53.1 (85)  |
| <b>Diabeti olanlar</b>                   | %33.1 (53)  |
| <b>Bilinen hiperlipidemisi olanlar</b>   | %16.9 (27)  |
| <b>Hastaların yaş ortalaması</b>         | 59.1        |
| <b>Hastaların boy ortalaması</b>         | 165.43 cm   |
| <b>Hastaların kilo ortalaması</b>        | 72.34 kg    |
| <b>Hastaların BMI ortalaması</b>         | 26,435938   |
| <b>Hastaların LDL ortalaması</b>         | 120.21      |
| <b>Hastaların trigliserit ortalaması</b> | 136.97      |

Koroner arter hastalığı tanılı 80 kişilik koroner grubun %23.8'i (n=19) kadın, %76.3'ü (n=61) erkektir. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması  $61.46 \pm 9.23$ , boy ortalaması  $167,05 \pm 8,664$  cm, kilo ortalaması  $74,45 \pm 9,824$  kg, BMI ortalaması  $26,784 \pm 3,495$ 'dir. BMI ortalamasına göre pre-obez sınıfındadırlar.

Taranan verilere göre koroner grubundaki hastaların %55.0'ı (n=44) preoperatif dönemde hipertansiyon tanılıdır ve antihipertansif tedavi almaktadır. %45.0'ının (n=36) hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır. Koroner grubundaki hastaların %22.5'ine (n=18) preoperatif dönemde hiperlipidemi tanısı konulmuş, ancak herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almamaktadır. %77.5'ine (n=62) hiperlipidemi tanısı konmamıştır. Koroner grubundaki hastaların %53.8'inin (n=43) preoperatif dönemde diyabet tanısı bulunmakta ve antihiperglisemik tedavi almaktadır. %46.3'ünün (n=37) diyabet tanısı bulunmamaktadır. Koroner grubundaki hastaların %46.3'ü (n=37) sigara kullanmakta iken, %53.8'i (n=43) sigara kullanmamaktadır.

Koroner grubundaki hastaların LDL-kolesterol ortalaması 123,46 mg/dl olup, trigliserit ortalaması ise 150,1 mg/dl'dir. ATP III sınıflamasına göre LDL-kolesterol ortalaması 'istenen' sınıfındadır. Trigliserit ortalaması ise 'yüksek normal' sınıfındadır.

Koroner arter hastalığı olmadığı anjiyografik olarak tespit edilmiş 80 kişilik kapak grubunun %51.2'si (n=41) kadın, %48.8'i (n=39) erkektir. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 56,74±12,537, boy ortalaması 163,81±8,919 cm, kilo ortalaması 70,24±12,968 kg, BMI ortalaması 26,087±3,897'dir. BMI ortalamasına göre pre-obez sınıfındadırlar.

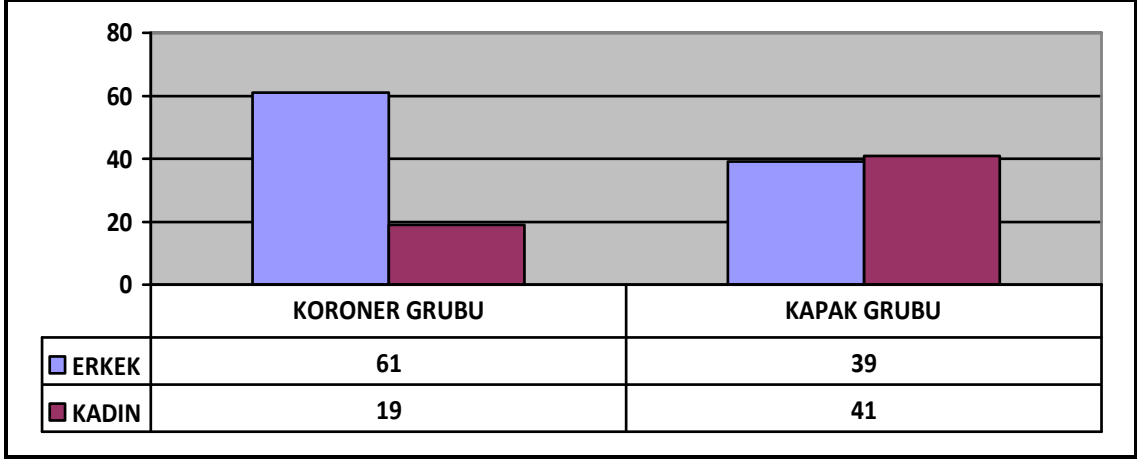
Taranan verilere göre kapak grubundaki hastaların %51.2'si (n=41) preoperatif dönemde hipertansiyon tanılıdır ve antihipertansif tedavi almaktadır. %48.8'inin (n=39) hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır. Kapak grubundaki hastaların %11.3'üne (n=9) preoperatif dönemde hiperlipidemi tanısı konulmuş, ancak herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almamaktadır. %88.7'sine (n=71) hiperlipidemi tanısı konmamıştır. Kapak grubundaki hastaların %80.0'ının (n=64) preoperatif dönemde diyabet tanısı bulunmakta ve antihiperglisemik tedavi almaktadır. %20.0'ının (n=20) diyabet tanısı bulunmamaktadır. Kapak grubundaki hastaların %42.5'i (n=34) sigara kullanmakta iken, %57.5'i (n=46) sigara kullanmamaktadır.

Kapak grubundaki hastaların LDL-kolesterol ortalaması 116,96 mg/dl olup, trigliserit ortalaması ise 123,85 mg/dl'dir. ATP III sınıflamasına göre LDL-kolesterol ortalaması 'istenen' sınıfındadır. Trigliserit ortalaması ise 'istenen' sınıfındadır.

### Parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması

| Grup          | Cinsiyet   |            |
|---------------|------------|------------|
|               | Erkek      | Kadın      |
| Koroner grubu | 61 (%76.3) | 19 (%23.8) |
| Kapak grubu   | 39 (%48.8) | 41 (%51.2) |

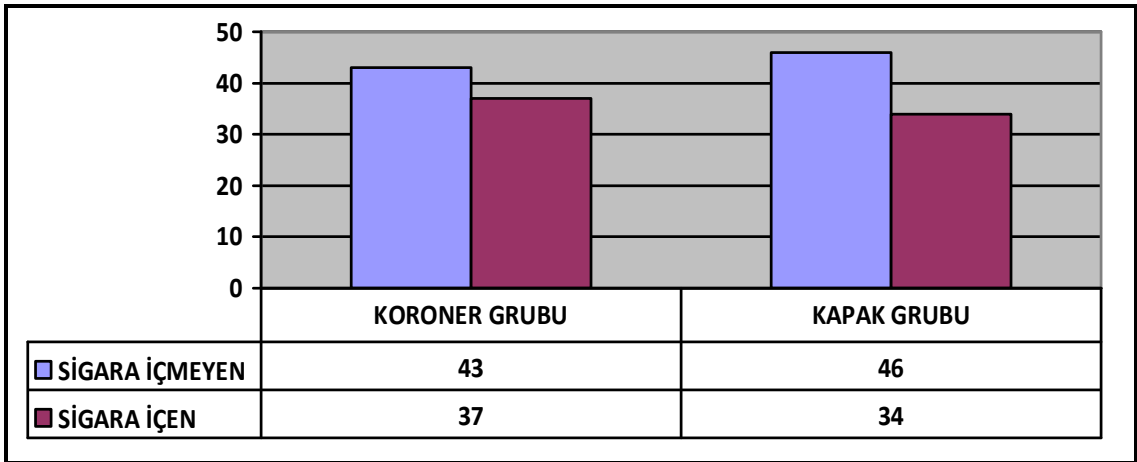
( $p < 0.001$ , iki grup arasında anlamlı fark var)



**Grafik 5.1.** Koroner ve kapak grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması.

| Grup          | Sigara     |            |
|---------------|------------|------------|
|               | Var        | Yok        |
| Koroner grubu | 37 (%46,3) | 43 (%53,8) |
| Kapak grubu   | 34 (%42,5) | 46 (%57,5) |

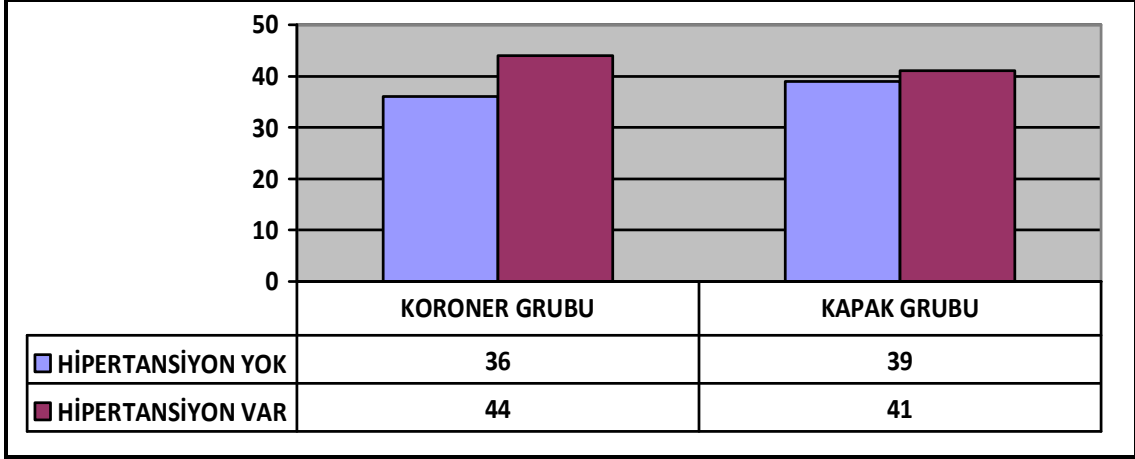
( $p > 0.5$ , iki grup arasında anlamlı fark yok)



**Grafik 5.2.** Koroner ve kapak grubunun sigara içiciliği açısından karşılaştırılması.

| Grup          | Hipertansiyon |            |
|---------------|---------------|------------|
|               | Var           | Yok        |
| Koroner grubu | 44 (%55.0)    | 36 (%45.0) |
| Kapak grubu   | 41 (%51.2)    | 39 (%48.8) |

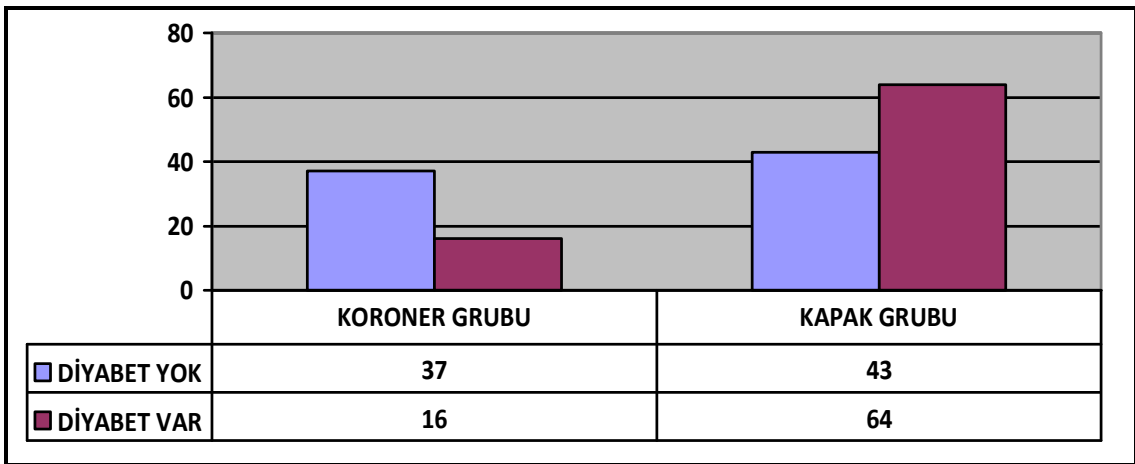
( $p>0.5$ , iki grup arasında anlamlı fark yok)



**Grafik 5.3.** Koroner ve kapak grubunun hipertansiyon açısından karşılaştırılması.

| Grup          | Diyabet    |            |
|---------------|------------|------------|
|               | Var        | Yok        |
| Koroner grubu | 37 (%46,3) | 43 (%53.8) |
| Kapak grubu   | 16 (%20.0) | 64 (%80.0) |

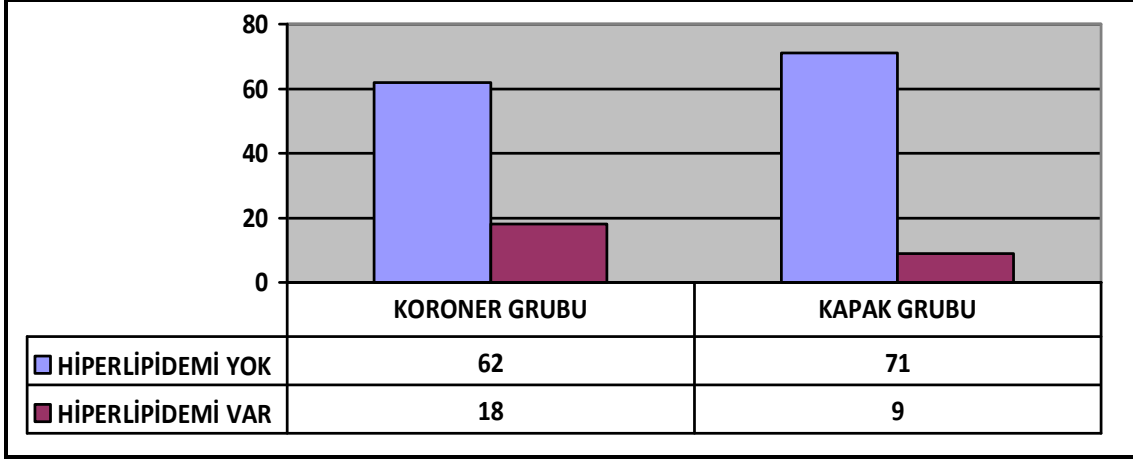
( $p<0.001$ , iki grup arasında anlamlı fark var)



**Grafik 5.4.** Koroner ve kapak grubunun diyabet açısından karşılaştırılması.

| Grup          | Hiperlipidemi |            |
|---------------|---------------|------------|
|               | Var           | Yok        |
| Koroner grubu | 18 (%22.5)    | 62 (%77.5) |
| Kapak grubu   | 9 (%11.3)     | 71 (%88.7) |

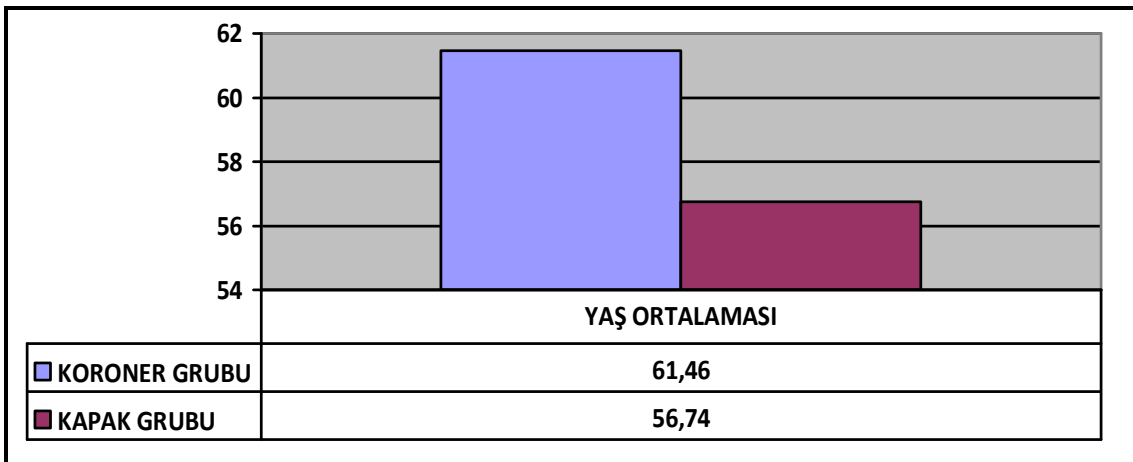
(p=0.057, iki grup arasında anlamlı fark yok)



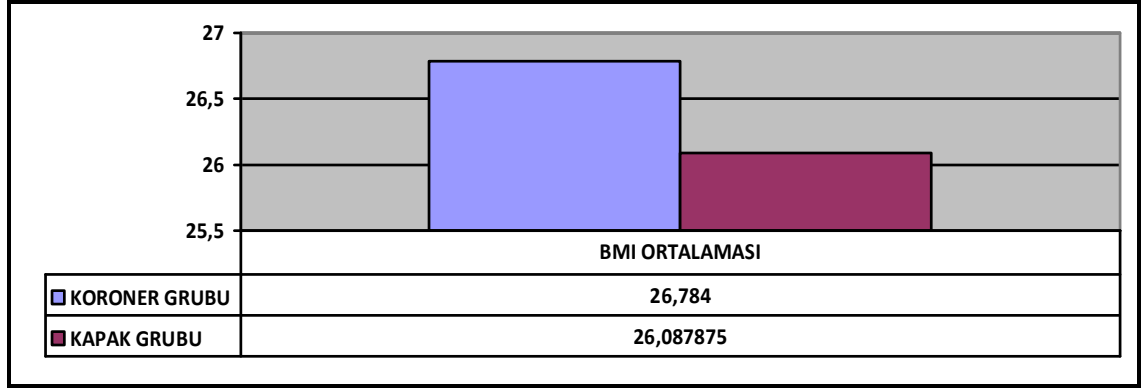
**Grafik 5.5.** Koroner ve kapak grubunun hiperlipidemi açısından karşılaştırılması.

#### İki grubun student t-test ile karşılaştırması

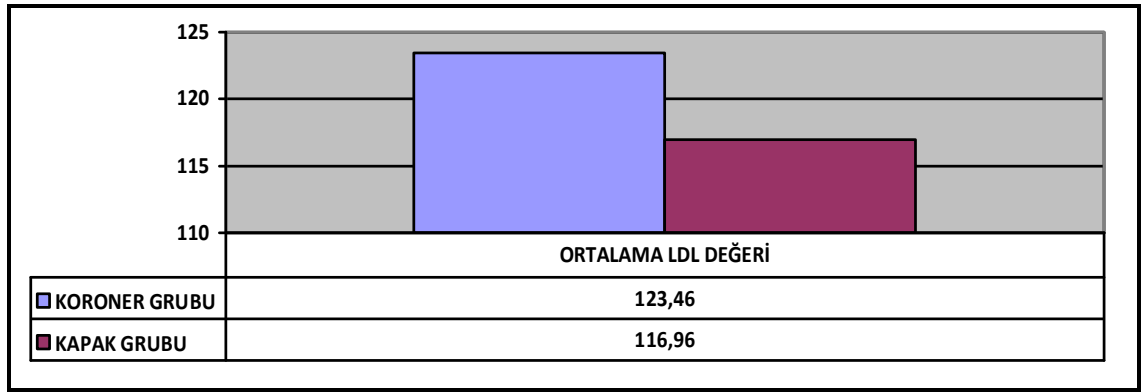
|     | Grup    | Ortalama  | Standart sapma | P değeri |
|-----|---------|-----------|----------------|----------|
| Yaş | Koroner | 61.46     | 9.234          | P=0.007  |
|     | Kapak   | 56,74     | 12,537         | P=0.007  |
| BMI | Koroner | 26,784000 | 3,4952034      | P=0.236  |
|     | Kapak   | 26,087875 | 3,8977490      | P=0.236  |
| LDL | Koroner | 123,46    | 39,112         | P=0.293  |
|     | Kapak   | 116,96    | 38,862         | P=0.293  |



**Grafik 5.6.** Koroner ve kapak grubunun yaş ortalaması açısından karşılaştırılması.

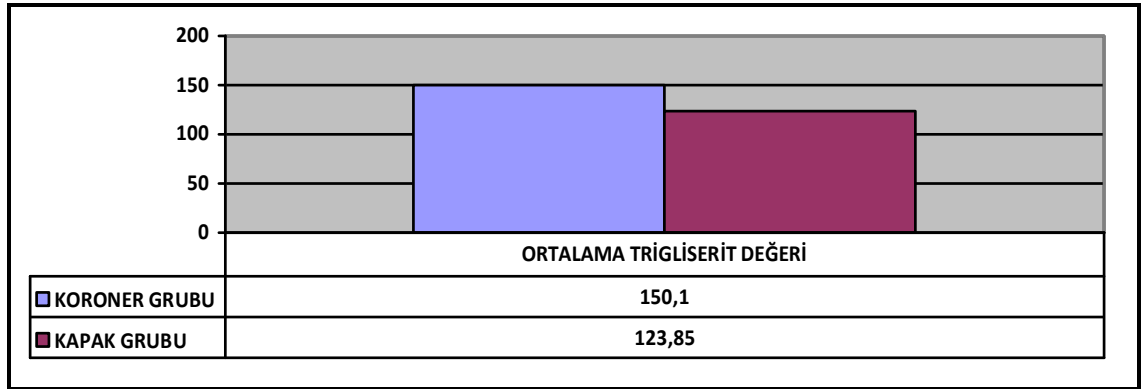


**Grafik 5.7.** Koroner ve kapak grubunun BMI ortalaması açısından karşılaştırılması.



**Grafik 5.8.** Koroner ve kapak grubunun ortalama trigliserit değeri açısından karşılaştırılması.

| Grup          | Trigliserid |          |
|---------------|-------------|----------|
|               | Ortalama    | P değeri |
| Koroner grubu | 150,1       | P=0.016  |
| Kapak grubu   | 123,85      | P=0.016  |



**Grafik 5.9.** Koroner ve kapak grubunun ortalama trigliserit değeri açısından karşılaştırılması.

İki grup karşılaştırıldığında koroner grubun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ( $P=0.007$ ) görülmektedir. Kadın cinsiyet, kapak grubunda daha fazladır ( $p<0.001$ ). Diabet ise kapak grubunda yüksek oranda görülmektedir ( $p<0.001$ ). Ancak BMI, sigara, hipertansiyon, operasyon öncesi teşhis konmuş hiperlipidemi açısından iki grup arasında fark bulunmamaktadır.

Esas araştırmanın amacı olan LDL-kolesterol değerinde iki grup arasında fark bulunmazken ( $P=0.293$ ), trigliserit ise koroner grubunda anlamlı ( $P=0.016$ ) olarak yüksek bulunmuştur.

## 6. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı, önemli bir toplum sağlığı sorunu olup, tüm ölümlerin %35-40' ının sorumlusudur. Koroner arter hastalığı etyolojisinde lipid bozuklukları günümüzde en çok suçlanan nedenlerin başında gelmektedir. Özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, aile hikayesi, sigara, diyabet, sedanter yaşam tarzı v.d.) ile birlikte olduğunda risk daha da artmaktadır.

Koroner kalp hastalığında hedef alınıp, yüksek düzeyleri tedavi edilmeye çalışılan kolesterolün vücudumuzda çok önemli görevleri vardır. Kolesterol insanlardaki en yaygın steroldür ve bütün hücre zarlarının bir bileşenidir. Safra tuzları, steroid hormonları ve D vitamininin öncül maddesidir. Vücudun belli başlı dokularına sürekli kolesterol sağlanması önemlidir. Karaciğer vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. <sup>(247)</sup> Kolesterol, 'östrojen', 'androjen', 'testosteron', 'progesteron' gibi bütün seks hormonlarının ve stres hormonlarının yapımında kullanılır. D vitamininin sentezinde de kolesterol kullanılır. Kuvvetli kemikler, sağlıklı sinir sistemi, sağlıklı büyüme, mineral metabolizması, kuvvetli adaleler, insülin yapımı, üreme ve güçlü bir bağışıklık sistemi için vücudumuzun D vitaminine ihtiyacı vardır. Kolesterol kuvvetli bir antioksidandır. Hücreleri serbest oksijen radikallerinin tahribatına karşı koruyarak; kalp-damar hastalıklarının, kanser hastalıklarının ve dejeneratif hastalıklarının gelişmesini önler. Beynimizde bulunan serotonin reseptörlerin ana yapıtaşı kolesteroldür. Sinir sistemimizde her an meydana gelen sinir uyarılarının iletilmesinde de, ileti kavşaklarında (snapslarda) bulunan alıcı ve verici reseptörlerin tümünün yapısında kolesterol bulunmaktadır. Kolesterol eksikliğinde sinir uyarılarının iletilmesi bozulmaktadır. <sup>(248,249,250)</sup> Bebeklerin önemli ve tek besin kaynağı olan anne sütü, kolesterolden son derece zengin bir temel besin maddesidir. İyileşmiş yara ve kesiklerde, ameliyat yerlerinde oluşan nedbe dokusunda (fibröz doku) fazla miktarda kolesterol bulunur. Yara iyileşmesinde katkısı vardır. Az bilinen bir başka görevi bakteri, virüs ve toksik ürünlere bağlanarak, onları zararsız hale getirmesidir. <sup>(251)</sup> Kolesterol, insanlarda hemen hemen tüm dokular tarafından sentezlenebilmektedir.

Günümüzde kabul gören ateroskleroz teorisine göre ilk basamak endotel disfonksiyonudur. Kronik hiperlipidemi ile birlikte kolesterol, doymuş yağ ve düşük dansiteli lipoproteinler intima içinde birikmeye başlarlar. LDL-kolesterol oksidasyonu

gerçekleşir ve bunlar makrofajlarca fagosite edilirler. Ayrıca kemokinlerin, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarırlar. Okside LDL'yi fagosite eden makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür ve intimada birikerek yağlı çizgilenmeleri oluştururlar. Zamanla bunlar aterosklerotik plaklara dönüşmektedir. Yetişkin bir kişi günde 60-150 g yağ alır. Bunun %90'ından fazlası triaçilgliseroldür. Geri kalan miktar kolesterol esterleri, fosfolipidler ve esterleşmemiş (serbest) yağ asitleri oluşturur. Lipoproteinler, hem protein hem lipidlerden oluşan biyokimyasal bileşimlerdir. Makropartiküler yapıda olup kolesterol dahil olmak üzere lipidlerin plazmada taşınmasını sağlarlar. <sup>(252)</sup>

En aterojenik lipoprotein olarak görülen LDL-kolesterol, karaciğerden diğer dokulara kolesterol taşır. Günümüzde tedavide primer hedeftir. Kolesterol düşürücü tedavide statinler önemli bir paya sahiptir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcuttur: Aterosklerotik kalp hastalığında birincil korunma (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS) ve ikincil korunma (4S, CARE, LIPID) çalışmalarına göre ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, ani kalp durması, tüm nedenlere bağlı ölüm gibi birincil ve ikincil son noktalarda statin tedavisi ile %25-40 azalma sağlandığı bildirilmiştir. <sup>(253-257)</sup>

MRC/BHF Heart Protection Study'de günlük 40 mg simvastatin ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör kardiyak olay sıklığında istatistiksel anlamlı azalma izlenmiş ve bu azalmanın LDL-kolesterol düzeylerindeki azalmadan bağımsız olduğu rapor edilmiştir. <sup>(258)</sup>

Post-CABG (Post Coronary Artery By-pass Graft Trial) çalışmasında koroner arter by-pass operasyonu yapılan hastalarda LDL-kolesterol düzeylerinde orta derecede düşme (LDL-K 136 mg/dL) ile agresif düşme (LDL-K 93 mg/dL) sağlanmasının safen ven greft lezyonunda ilerleme, tıkanma, yeni lezyon oluşumu ve revaskülarizasyon sıklığına olan etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonunda agresif tedavi kolunda tüm incelenen son noktalarda anlamlı azalma sağlandığı bildirilmiştir. <sup>(259)</sup>

Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT) çalışmasında, kararlı anginası olan hastalarda invaziv koroner girişim ile agresif statin tedavisi iskemik olay sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada 80 mg atorvastatin ile 18 aylık izlemde iskemik olaylarda %36 oranında azalma ve iskemik olay gelişmesine kadar geçen sürede artış rapor edilmiştir. <sup>(260)</sup>

Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study (MIRACL)" çalışmasında kararsız angina pectoris ve Q dalgasız miyokard infarktüsü ile hospitalize edilen hastalara ilk 24-96 saatte 80 mg/gün atorvastatin başlanmış, statin kolunda plasebo koluna göre anlamlı risk azalması sağlanmıştır. <sup>(261)</sup>

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) çalışmasında, perkütan koroner girişimi takiben ortalama kolesterol (LDL-kolesterol 132 mg/dL) düzeyine sahip hastalarda 80 mg fluvastatin ile plasebo grubuna göre 3.9 yıllık izlemde majör kardiyak olayda azalma sağlanmıştır. <sup>(262)</sup>

Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)" çalışmasında, bilinen koroner arter hastalığı olanlarda 80 mg atorvastatin ile 40 mg pravastatinin total plak hacmine olan etkisinin intravasküler ultrasound (IVUS) ile incelendiğinde atorvastatinle daha düşük LDL-kolesterol düzeyleri ve total plak hacminde azalma sağlanmıştır. <sup>(263)</sup>

İlaç üreticileri tarafından yürütülen bu çalışmalarla ilgili yanıtlanmamış bazı sorular ve ciddi eleştiriler mevcuttur. Cochrane Collaboration, dünyanın en saygın bilimsel değerlendirmelerinden biri tarafından bir meta-analiz yayımlanmıştır. İngiltereli araştırmacılardan oluşan bir ekip 34.000 kişinin dahil olduğu 14 çalışmadan elde edilen verileri incelemiş, statinlerin birincil korunmada kullanılmasına yönelik bu çalışmaları değerlendirmişlerdir. Sonuçların seçici olarak değerlendirildiği ve statin negatif verilerin gözardı edildiğine dikkat çekmişlerdir. Sonuçta statinleri birincil korunmada sınırlı yararları olabileceğini belirtmişlerdir. <sup>(264)</sup>

Ateroskleroz etyolojisinde kolesterolün etki düzeyinin önemli olmadığıyla ilgili yazılmış pek çok kitap bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Guylaine Lanctot'ın The Medical Mafia (Tıp Mafyası), Uffe Ravnskov'un The Cholesterol Myths (Kolesterol Mitleri), Matthias Rath'ın Why Animals Don't Get Heart Attacks but People Do (Neden hayvanlar kalp krizi geçirmez, insanlar geçirir), Shane Ellison'un Hidden Truth About Cholesterol-Lowering Drugs (Kolesterol düşürücü ilaçlar hakkında saklanan gerçekler), Duane Graveline'in Lipitor: Thief of Memory, Statin Drugs and the Misguided War on Cholesterol (Lipitor: Hafıza hırsız statin ilaçları ve kolesterol üzerinde adil olmayan - kirli- savaş), Anthony Colpo'nun The Great Cholesterol Con (Büyük Kolesterol Hilesi-Kandırması) ve The Junk Science Self- Defense Manual (Satılık, kötü, döküntü bilimden korunma kılavuzu).

1948 yılında başlayan Framingham çalışmasında koroner kalp hastalığı ile kolesterol arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Araştırmacılar 47 yaşın üstünde olan erkeklerin kolesterol değerlerinin düşük ya da yüksek olmasının, ölüm oranlarında bir farklılık göstermediğini, her iki grupta da ölüm sayısının eşit olduğunu bildirmişlerdir. Otuz yıl süre ile izlenen bu erkeklerin kan kolesterollerinde görülen 1mgr'lık düşüş ile koroner arter hastalığı ya da diğer nedenlerle ölüm oranlarında %11 artış olduğunu bildirmişlerdir. Yani diğer bir deyişle, erkeklerde kan kolesterolünün azalması ile ölüm oranı yüzde 11 artmaktadır.<sup>(265)</sup> Bu bulgu, en azından 47 yaş üstü erkeklerde kolesterol düzeyinin bir anlam ifade etmediğini kanıtlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Kanada' da Toronto Üniversite Hastanesi'nde yapılan önemli bir araştırmada kalp krizi geçiren 120 erkek hasta 10 yıl izlenmiştir. On yıl içinde bu hasta grubunda düşük kolesterolü olan hastaların da, yüksek kolesterolü olan hastalarla eşit biçimde kalp krizi geçirdiği bildirilmiştir.<sup>(266)</sup>

Birçok araştırmaya göre kolesterolü yüksek olan kişilerdeki koroner kalp hastalığına yakalanma ve ölüm sıklığı kolesterolü normal olan kişilerdekinden daha yüksek değildir.<sup>(265-279)</sup> Bazı araştırmalarda ise kan kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda koroner kalp hastalığına yakalanma sıklığının azalmış olduğu <sup>(280-282)</sup>, hatta kan kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda<sup>(283,284)</sup> yaşam süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır.

Kolesterol düşüklüğünün de yüksekliği kadar tehlikeli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük kolesterol suçlularda, katillerde, kavgacı, saldırgan kişi ve hayvanlarda sık rastlanılan bir bulgudur.<sup>(285,286)</sup> Depresyon ve intihar ile düşük kolesterol arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir.<sup>(287)</sup> Kokain bağımlılığının ve bağımlılıktan kurtulamamanın da düşük kolesterol seviyesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir.<sup>(288)</sup> Düşük kolesterollü insanlarda dikkat azlığı, konsantrasyon bozuklukları ve konuşma akıcılığının azaldığı da bildirilmiştir.<sup>(289)</sup>

Bu durumda statin tedavisinin beyinde istenmeyen etkilere neden olması beklenebilir. California Üniversitesinden Beatrice Golomb, statinlerin istenmeyen etkilerini araştırmış bir bilim kadınıdır. Düşük kolesterolün şiddet olaylarını tetiklediği, şiddetin buna bağlı ve nedensel olduğunu, kolesterol tedavisinin şiddete yol açma riski olduğunu bildirmiştir.<sup>(290)</sup> Ayrıca statin tedavisi sırasında aşırı sinirli olup sonra düzelen hastalar olduğunu da bildirmiştir.<sup>(291)</sup>

Danimarka’da yapılan bir araştırmada sağlıklı bireylere kıyasla, bilinmeyen nedenlere bağlı nöropati şikayetleri gelişmiş olan hastalar arasında, statin tedavisi görenlerin 26 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>(292)</sup> Dr. Jacob Teitelbaum Real Cause, Real Cure adlı kitabında statinlerin, kas ağrısı (miyalji), halsizlik, egzersiz intoleransı, hafıza kaybı, periferik nöropati (karıncalanma, uyuşma veya el, kol, ayak ve bacaklarda yanma ağrı), sinirlilik, uyku sorunları ve cinsel işlev bozukluğu gibi bilinen yan etkilerinin yanında kanser, fel , şeker hastalığı, otoimmün hastalık, sindirim problemleri, böbrek hastalığı, karaciğer sorunları, akciğer problemleri ve kilo artışı gibi yan etkilerinin de olduğunu iddia etmektedir. Bu sonuca 880 çalışmayı inceleyerek vardığını belirtmektedir.

Günümüzde agresif lipid düşürücü tedaviler üzerine araştırmalar sürmekte ve LDL-kolesterol düzeylerinin 70 mg/dl nin altına düşürülmesi tartışılmaktadır. Bu da ilaç endüstrisi için dünya çapında milyonlarca dolarlık ek kazanç kapısının aralanması anlamına gelmektedir. Sırf bu bile bilim dünyasını bölen ve karşılıklı suçlamaları getiren büyük bir tartışmayı alevlendirmiştir. LDL-kolesterol, bilim dünyası tarafından adeta bir aterosklerotik hastalık canavarı ilan edilirken, onunla savaşacak yegane şovalye olarak statinler ilan edilmiştir. Bu kahramanın ise karanlık tarafları mevcuttur; yüksek dozlar, belli maliyetler ve henüz tam olarak netleşmeyen yan etkiler. Statin karşıtları, bu ilaçların yan etkilerinin çok ağır olduğunu, kolesterolün dayatıldığı kadar kötücül olmadığını savunurken, çoğu ilaç üreticileri tarafından yürütülen çalışmaların yanlı olduğu ve tüm gerçekleri göstermediğini savunmaktadırlar.

Düşük kolesterol değerlerinin kanser, şiddetli irritabilite ve hafıza bozukluğu ile ilgili halen araştırılmaktadır.

Kalsifik aortik stenozu, giderek Amerika Birleşik Devletleri’nde cerrahi kapak değişimlerinin en sık nedeni haline gelmiştir.<sup>(293)</sup> Yapılan çalışmalarda mitral anular kalsifikasyon, stenotik veya stenotik olmayan aortik kapak kalsifikasyonlarının aterosklerotik risk faktörleri ile bağlantılı olduğu izlenmektedir.<sup>(294)</sup> Otto ve arkadaşları ile Stewart ve arkadaşları Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında aort stenozunun risk faktörlerini açıklamışlardır. Araştırmacılar 65 yaş üstü 5621 hasta üzerinde doppler ile araştırma yapmış olup aort sklerozunun prevalansını %29, stenozunun ise %2 olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, ateroskleroz gelişiminde önemli olan risk faktörlerinin, aort kapak stenozu için de bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir ki bunun içinde yaş, erkek cinsiyet, kilnino, hipertansiyon öyküsü, sigara içimi lipoprotein a ve LDL-

kolesterol yüksekliği bulunmaktadır.<sup>(295-300)</sup> Ayrıca hiperparatroidi, son dönem böbrek yetersizliği, Paget hastalığı ve biküspit aort kapak gibi konjenital aort kapak anomalilerinin de artmış aort kapak sklerozu sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(301-302)</sup> Aort kapak kalsifikasyonu ve mitral kapak kalsifikasyonlu hastaları kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştıran bir çalışmada yaş ve hipertansiyon, diyabet ve kadın cinsiyet her iki hastalıkla da ilişkili bulunmuştur. Hiperkolesterolemi yine her iki patoloji ile de ilişkili iken mitral kapak kalsifikasyonu ile ilişkisinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir.<sup>(303)</sup> Bizim çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte sonuçlar mevcuttur. Kadın cinsiyet kapak grubunda daha baskın iken, diabet de kapak grubunda daha anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca hiperlipideminin koroner grubuyla kapak grubu arasında anlamlı farkının olmaması düşündürücüdür.

Ararow ve arkadaşlarının aort kapak sklerozu olan veya olmayan iki grupta yeni koroner olay sıklığını araştırdığı çalışmada, aort kapak sklerozu olan grupta olmayan gruba göre yeni koroner olay gelişme riski 1,8 kat yüksek bulunmuştur.<sup>(304)</sup> Bu bulgu, kapak kalsifikasyonun sistemik sklerotik sürecin bir göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir. Poggianti ve arkadaşlarının<sup>(305)</sup> yaptığı çalışmada ise bilinen koroner arter hastalığı bulunan grupta aort kapak sklerozu ile aterosklerotik sürecin sistemik endotel disfonksiyonu göstergeleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir.

Erken ateroskleroz ve anormal oksidatif stres myofibroblast hücrelerinde kalsifikasyon sürecinin başlamasında rol oynar. Kardiyovasküler risk faktörleri ve hücre proliferasyonu bu hücrelerin klasik fenotipe geçişini aktive eder. Yeni kanıtlar in vitro çalışmalarda gösterildiği üzere bu hücrelerin kemik fenotipe dönüşürken, spesifik diferansiasyon basamaklarına uğramaktadır. Sinyalizasyon molekülleri, ateroskleroz oluşumunda önemli olduğu kadar kapak kalsifikasyonunda da önemlidir.

Vasküler ateroskleroza benzer şekilde bu olaylar potansiyel medikal tedavi hedeflerdir. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductaz ajanları, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri bu amaçla denenmektedir.<sup>(251)</sup> ASTRONOMER çalışmasının sonuçlarına göre günlük 40 mg rosuvastatin tedavisi hafiften orta dereceye kadar olan aort stenozlu hastalarda progresyonu azaltmamıştır. Bu bulgu, SALTIRE ve SEAS çalışmalarındaki bulgularla paraleldir. Sonuç olarak bazı geriye dönük bildirimlerde statinlerin ve ADE inhibitörlerinin yararlı etkileri gösterilmiş olsa da, randomize çalışmalar statinlerin aort darlığının ilerlemesini etkilemediğini tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur.<sup>(306,307)</sup> Bu nedenle tek amacın ilerlemeyi

yavaşlatmak olduğu aort darlığı hastalarında statinler kullanılmamalıdır. Diğer taraftan, aterosklerozda ikincil koruma kılavuzu izlenerek, aterosklerotik risk faktörlerinin düzeltilmesi kuvvetle önerilmektedir.<sup>(308)</sup> Bu da bize stenotik kapak hastalıklarında da hiperkolesteroleminin haksız yere hedef haline getirilmek istendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 160 hasta, koroner ve kapak grubu olarak ele alınmış ve 80'erli iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup, cinsiyet, yaş, kilo, boy, BMI, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara öyküsü ve son olarak LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri açısından sorgulanıp kıyaslanmıştır. İki gruptan koroner grubunda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Kapak grubunda ise kadın cinsiyetin daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. BMI, sigara, hipertansiyon, operasyon öncesi teşhis konmuş hiperlipidemi açısından iki grup arasında fark bulunmamaktadır. Yalnızca diyabet kapak hastalarında anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. LDL-kolesterol düzeyleri açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Trigliserit düzeyi ise koroner grupta anlamlı olarak daha yüksektir.

2013 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye Kronik Hastalıklar Ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması yapılmıştır. LDL-kolesterol için riskli değer 160 mg/dl ve üzeri kabul edildiğinde kadınların yüzde 8,1'i, erkeklerin ise yüzde 6,8'i bu kategoriye girmektedir. Yüksek LDL-kolesterol sıklığı 55 yaşına kadar erkeklerle kadınlarda birbirine yakın düzeyde iken 55 yaş sonrasında sıklıklar kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.<sup>(309)</sup>

Bizim çalışmamız ile bu veriler kıyaslandığında, çalışmamızda her iki grupta da LDL-kolesterol düzeylerinin risk kabul edilen 160 mg/dl'den daha az olduğu görülmektedir. (koroner grupta: 123,46, kapak grubunda: 116,96) Hatta ATP III sınıflamasında 'istenen' değerler aralığındadır. Bu da LDL-kolesterolün KKH' ındaki rolünün gerçekten de abartılmış olabileceğini düşündürmektedir.

Ülkemizde trigliserid ortalaması erkeklerde (150.25±1.27 mg/dl) kadınlara göre daha yüksektir (122.32±0.87 mg/dl). Trigliserid için 200 mg/dl ve üzeri değerlerin KKH için riskli kabul edildiği durumda erkeklerin yüzde 21'i kadınların yüzde 12'si riskli değerlere sahiptir. Erkeklerde yüksek trigliserit sıklığı 45-54 yaş grubuna kadar kadınlara göre belirgin olarak daha yüksektir. İzleyen yaş gruplarında ise erkeklerde sıklıklar azalırken kadınlarda artış dikkati çekmektedir. Nitekim erkek sayısının baskın oluşu koroner grubumuzun trigliserit ortalaması, kapak grubundan anlamlı oranda

yüksektir. (koroner grubunda: 150,1, kapak grubunda: 123,85) Bu durum koroner grubundaki baskın erkek cinsiyeti de açıklamaktadır. <sup>(309)</sup>

Trigliserid yüksekliğinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu 1950'lerden beri bilinmektedir. Ancak, KAH gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olup olmadığı tartışmalıdır. <sup>(310,311)</sup>

ATP III panelinde, son meta-analizlerin sonuçlarından hareketle, yüksek trigliserid düzeylerinin de KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. <sup>(312)</sup> Trigliseridler normalde damar duvarında birikemez; ancak, trigliserid düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterojenik olan ve trigliserid içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip ateroskleroz plağı gelişiminde rol oynarlar. <sup>(310,311)</sup> PROCAM çalışmasında (Prospective Cardiovascular Münster Study) trigliserid düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle trigliserid düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır. <sup>(313)</sup>

Serum trigliserit düzeylerinin, kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olup olmadığının incelenmesi için Asya-Pasifik bölgesindeki prospektif çalışmaların bir meta analizi yapılmıştır. Bu metaanaliz, Asya Pasifik Kohort Çalışmaları İşbirliği' (The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration -APCSC) ne ait 26 çalışmayı kapsamaktadır. Toplam 96 224 kişinin 796 671 takip yılını içeren bu metaanaliz sonucunda serum trigliserid düzeylerinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir belirteç olduğu gözlenmiştir. <sup>(314)</sup>

Belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan 2906 erkek üzerinde yapılan Kopenhag Erkek Çalışması'nda, hastalar 8 boyunca izlenmişlerdir. Belirli aralıklarla kan lipid düzeyleri ölçümleri yapılmış ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanmışlardır. Morbidite ve mortalite oranları incelenmiştir. Çalışma sonunda yüksek açlık serum trigliserit konsantrasyonunun orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde iskemik kalp hastalığı risk faktörleri varlığının bir göstergesi olduğu ortaya çıkmıştır. <sup>(315)</sup>

Koroner arter hastalığı olan kişilerde trigliserid düzeylerinin mortaliteye etkisini araştırılması için Japonya'daki Juntendo Üniversite Hastanesi 1984-1992 yılları arasında perkütanöz koroner girişim ve koroner arter by-pass greftleme yapılan hastalara ait veriler 10 boyunca izlenmiştir. Artmış açlık trigliserit seviyesi tam koroner revaskülarizasyon sonrası kardiyak ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. <sup>(316)</sup>

Kopenhag, Danimarka’da 20-93 yaş arası genel nüfustan 6394 erkek ve 7587 kadın üzerinde yapılan prospektif kohort çalışmasında yüksek tokluk trigliserid düzeyleri erkeklerde ve kadınlarda artmış myokard enfarktüsü, iskemik kalp hastalığı riski ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur.<sup>(317)</sup>

46.413 erkek ve 10.864 kadını kapsayan onyedinci prospektif çalışmanın verilerinden oluşan bir başka metaanaliz sonucuna göre genel popülasyon için trigliseridin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır.<sup>(318)</sup>

Bu bulgular neticesinde LDL-kolesterolün koroner arter hastalıklarında gerçek bir parametre olmadığını ancak trigliserit yüksekliğinin belirleyici bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Serum trigliserit değerlerinin koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Önemli bir sağlık sorunu teşkil eden koroner arter hastalıklarının henüz etyolojisinin tam olarak aydınlanmadığı kanaatindeyiz. Etiyolojiye yönelik yapılacak çalışmalar, tedavide operasyona alternatif medikasyon imkanlarını artıracaktır. Kolesterol yüksekliği haksız olarak suçlanıyorsa beslenme rejimlerimizde köklü bir değişiklik kaçınılmaz olacaktır.

## 7. ÖZET

### **Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisinde LDL-Kolesterol Ve Trigliserit Etkinliğinin Kapak Replasmanı Ve Koroner By-Pass Yapılan Hastalarda Retrospektif Değerlendirilmesi**

Koroner arterler ve periferik arterlerde meydana gelen ateroskleroz dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenlerinden biridir. Ateroskleroz gelişiminde önemli olan risk faktörleri, aort kapak stenozu için de bağımsız risk faktörüdür ki bunun içinde yaş, erkek cinsiyet, kilo, hipertansiyon öyküsü, sigara içimi lipoprotein a ve LDL yüksekliği bulunmaktadır.

Çalışmanın amacı, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişimi açısından risk oluşturan trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin kalp kapak operasyonu yapılmış hastalar ile koroner arter hastaları arasında karşılaştırılması ve sonuçlarının yorumlanmasıdır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından aort kapak replasmanı, mitral kapak replasmanı, kombine aort ve mitral kapak replasmanı ve koroner arter cerrahisi, yapılan hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda 160 hasta, koroner ve kapak grubu olarak ele alınmış ve 80 erli iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup, cinsiyet, yaş, kilo, boy, BMI, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara öyküsü ve son olarak LDL ve trigliserit değerleri açısından sorgulanıp kıyaslanmıştır.

İki gruptan koroner grubunda yaş ortalaması, kapak grubunda ise kadın cinsiyetin daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. BMI, sigara, hipertansiyon, operasyon öncesi teşhis konmuş hiperlipidemi açısından iki grup arasında fark bulunmamaktadır. Yalnızca diyabet kapak hastalarında anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. LDL düzeyleri açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık bulunamazken, trigliserit düzeyi ise koroner grupta anlamlı olarak daha yüksektir.

Bu sonuçlar önemli bir halk sağlığı sorunu olan koroner arter hastalıkları ve kalp kapak hastalıkları etyolojileri hakkında daha araştırılması gereken çok konu olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** LDL, Trigliserit, Risk faktörleri.

## **8. ABSTRACT**

### **A Retrospective Evaluation of LDL-Cholesterol and Triglycerides Effectiveness on Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Surgery Patients in the Coronary Artery Disease Etiology**

Occurring in the coronary arteries and peripheral artery atherosclerosis worldwide, is one of the major causes of morbidity and mortality. Risk factors that are important in the development of atherosclerosis also independent risk factor for aortic valve stenosis in which the age, male gender, weight, hypertension, smoking and LDL elevation is located.

The purpose of this study, for the development of coronary artery disease and atherosclerosis, triglyceride and LDL cholesterol levels that pose a risk to patients undergoing heart valve surgery between patients with coronary artery disease is the comparison and interpretation of the results.

This study was made retrospectively on aortic valve replacement, mitral valve replacement, combined aortic and mitral valve replacement and coronary artery bypass surgery patients by Akdeniz University Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery Department.

In our study of 160 patients, coronary and valvular discussed as a group and are divided into two groups of 80 valuable. These two groups, gender, age, weight, height, BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking history, and finally in terms of LDL and triglyceride values were questioned and compared.

The average age in the group of coronary operations were found to be at a higher rate. And female gender has higher prevalence in patients with valve operation. BMI, smoking, hypertension, hyperlipidemia been diagnosed preoperatively did not differ between the two groups. Only diabetes has a significantly higher prevalence in patients with valve operation. LDL levels in both groups, no significant differences were found in terms, triglyceride levels were significantly higher in the coronary group.

These results shows that an important public health problem of the etiologies of coronary artery disease and valvular heart disease both are need to be researched more in about many ways.

**Key words:** LDL, triglycerides, risk factors.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association Circulation. 2004; 109: 2595-604.
- 2- Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risk factors. Circulation 1998; 97: 1095- 102.
- 3- Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000
- 4- Decline in deaths from heart disease and stroke. United States, 1900-1999. JAMA 1999; 282: 724-26. MMWR. 1999; 48: 649-56.
- 5- Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update: A Report From the American Heart, Circulation. 2010; 121: 46-215.
- 6- TEKHARF 2012. Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013; 41: 373-8.
- 7- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization 2008.
- 8- Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39: 6-13.
- 9- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53.
- 10- Temel Kardiyoloji, Nobel Tıp Kitapevleri 2007; 1061-75.
- 11- Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39: 1-5.
- 12- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007; 58: 513-22.
- 13- Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009; 37:1-6
- 14- The Merck Manual of Diagnosis and Theraphy. Sixteenth Edition. Berkow R, Editoin-Chief. Fletcher AJ, Chir MBB, Assistant Editor. Published by, Merck Research Laboratories. Division of Merck&Co Inc, Rahway, NJ 1992; 409-13.
- 15- Thompson GR. A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London 1990.
- 16- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Nature 1993; 362: 801-9.
- 17- Koeng W. Athersclerosis involves more than just lipids: Focus on inflammation. Eur Heart J 1999; 19-26.

- 18- Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi 2001; 101-90.
- 19- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-22.
- 20- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-4.
- 21- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2005; 925.
- 22- İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2. baskı 2003; 449-74.
- 23- Durrington P, Sniderman A. Fast Facts – Hyperlipidaemia. 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti 2001; 18-28.
- 24- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurt's The Heart. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım 2002; 1065-109.
- 25- Fuster V, Fayad AZ, Badimon JJ. Acute coronary sendromes: *Biology Lancet* 1999; 353: 5-9.
- 26- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *JACC* 2006; 47: 7-12.
- 27- Libby P, Ent E. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation* 2003; 108: 1664-72.
- 28- Fuster V, Moreno PR, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque. *JACC* 2005; 46: 937-54.
- 29- Erol Ç. Klinik Kardiyoloji. Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 2004; 3: 9-15.
- 30- Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15-22.
- 31- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2125-31.
- 32- Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035.
- 33- Kloner RA, Leor J. Natural disaster plus wake-up time: A deadly combination of triggers. *Am Heart J* 1999; 137: 779.
- 34- Abela GS. ACCC Annual Scientific Session 2006.
- 35- Ateroskleroz patogenezi, *J Exp Clin Med* 2012; 29: 101-6.

- 36- A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
- 37- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000; 20: 1177-8.
- 38- Clinical Investigation and Reports, Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2002; 106: 1368-73.
- 39- Aşar A, Akci A, Beyter ME. Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J. Cardiol Special Topics* 2011; 4-5.
- 40- Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Crawford MH, Di Marco JP, Paulus WJ, eds. *Cardiology*. 3rd Ed. Philadelphia. Mosby Elsevier 2010; 3-15.
- 41- Atlas of Coroner Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; 23-54.
- 42- Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition; 1377-87.
- 43- Aterosklerozun Patogenezi (Aterogenez), *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011; 4(2): 1-15.
- 44- Koroner Arter Hastalıkları ve Cerrahisi, 2. Baskı Efil Yayınevi 2010; 51-9.
- 45- Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz İle İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2(2): 39-44.
- 46- Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications, *Nature Reviews Genetics* 2009; 10: 109-21.
- 47- Basic Science for Clinicians, Genetic Basis of Atherosclerosis: Part I, New Genes and Pathways, *Circulation* 2004; 110: 1868-73.
- 48- The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion, *J Clin Invest* 2000; 105(4): 521-32.
- 49- The low-density lipoprotein receptor: Ligands, debates and lore, *Curr Opin Struct Biol* 2003; 13(6): 683-9.
- 50- Kaplan LA, Pesce AJ, Kamierczak SC. *Clinical Chemistry*. Mosby Publishers, Fourth Edition, Chapter 33, 2003.
- 51- Gotto AM. *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders*. Handbooks in Health Care Co, Chapter 2, Newtown, Pennsylvania, USA 2001.
- 52- Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Twentieth Edition, Chapter 12, Saunders Company, Philadelphia 2001.
- 53- Bennet JC, Plum F. *Textbook of Medicine*. In: Witztum JL, Steinberg D. Disorders of lipid metabolism. 20th ed. WB Saunders Company 1996; 1086-95.

- 54- Kostner GM, Avogaro P, Cazzotolo G. Lipoprotein a Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51.
- 55- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1986; 256: 2540.
- 56- Favei AS, Braunwald EB, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JM, Kasper DL, et al. Harrison's principles of Internal Medicine. In: Gingsberg HN, Goldberg IJ, eds. Disorders of Lipoprotein Metabolism. 14th ed. Mc Graw-Hill 1998; 2138-48.
- 57- Iliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. In: Özata M. Hiperlipoproteinemiler. Güneş Kitapevi 1996; 1500-9.
- 58- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 123-34. 18. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785.
- 59- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 9.
- 60- Lyons TJ. Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Med* 1991; 8: 411.
- 61- Tertov VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Characterization of desialylated low density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation. *Int J Tiss Reac* 1992; 14: 155.
- 62- Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov SA. Multiple modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization. *Lab Invest* 1992; 67: 665.
- 63- Sönmez H, Süer S, Ulutin T, Kökoğlu E, Üçışık N. The relationship of various factors in the pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998; 4(2):105-10.
- 64- Kökoğlu E, Süer S, Sönmez H, Üçışık N. The relationship between the electrophoretic mobility of lipoproteins and coronary heart disease. *Mol Path and Pharm* 1996; 91(1): 109-16.
- 65- Barter PJ. Enzymes involved in lipid and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 518-23.
- 66- Griffin BA. Low-density lipoprotein subfractions. In *Dyslipidaemia* (ed. DJ Betteridge), Clin Endocrin Metab 1995; 9: 687-703.
- 67- Betteridge DJ. Lipids and Lipoproteins, Volume1, Groupe Fournier, Martin Dunitz Ltd, 1996; 1-20.
- 68- Austin MA, King M-C, Vrahizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary artery disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
- 69- Austin MA, Breslov JL, Hennekens CH. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21.

- 70- Betteridge DJ, Morrei JM. Clinicians' guide to Lipids and Coronary Heart Disease, Chapman and Hall Medical, London, 1998; 3-20.
- 71- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- 72- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. Lancet 1986; 2: 933-6.
- 73- Gotto AM, Jr. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A return to a landmark trial. JAMA 1997; 277: 595-7.
- 74- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988; 4 Suppl A: 5-10.
- 75- Cleeman JI, Lenfant C. The National Cholesterol Education Program: progress and prospects. JAMA 1998; 280: 2099-104.
- 76- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 720-32.
- 77- Richard S, Prabha S. Cholesterol treatment guidelines update. Am Fam Physician 2002; 65: 871-80.
- 78- Türk Kardiyoloji Derneği. Koroner Kalp Hastalığı İçin Risk Faktörleri. Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz 1995.
- 79- Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011.
- 80- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, ML-236C new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. J Antibiot (Tokyo) 1976; 29: 1346-8.
- 81- Brown MS, Faust JR, Goldstein JL. Induction of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. J Biol Chem 1978; 253: 1121-8.
- 82- Yamamoto A, Yamamura T, Yokohoma S, Sudo H, Matsuzawa Y. Combined drug therapy-cholestiramin and compactin - for familial hypercholesterolemia. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1984; 22: 493-7.
- 83- Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 3957-61.
- 84- Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. Expert Opin Invest Drugs 2002; 11: 125-41.

- 85- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 205-7.
- 86- Hobbs HH, Brown M., Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolaemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445–66.
- 87- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
- 88- Gaw A, Packard CJ, Murray EF, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ, et al. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 170-89.
- 89- Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 81: 32-5.
- 90- Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66-9.
- 91- Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin. In patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128-33.
- 92- Ose L, Davidson MH, Stein EA, Kastelein JJP, Scott RS, Hunninghake DB, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. *Clin Cardiol* 2000; 23: 39-46.
- 93- Crouse JR, Frolich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1476-7.
- 94- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
- 95- LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am Heart J* 2001; 88: 291–3.
- 96- TakametoM, Liao J. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712–9.
- 97- Park HJ, Kng D, Irulea-Arispe L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002; 91: 143–50.
- 98- Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 23-9.
- 99- Borghi C, Prandin MG, Costaf V. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549–55.

- 100- Nakagami H, Jensen KS, Liao JK. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol- independent mechanisms. *Ann Med* 2003; 35: 398–403.
- 101- Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98: 82–9.
- 102- Mc Farlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451–8.
- 103- Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Eng J Med* 2002; 346: 1999–2001.
- 104- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230–5.
- 105- Ridker PM, Miles JS, Downs JR. Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS. *Circulation* 2000; 102(Sup): 11833.
- 106- Nissen SE, et REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (9) 1071–80.
- 107- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b- dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 20: 1212–7.
- 108- Aviram M, Dankner G, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 41: 229–35.
- 109- Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilation by HMG-coA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 61–9.
- 110- Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1043–6.
- 111- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–50.
- 112- Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 265–72.
- 113- Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, Kochsiek K. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64: 196–201.

- 114- Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djaldetti M. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 512–7.
- 115- Jay RH, Ramping MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolaemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990; 85: 249–56.
- 116- Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, IzumiY, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225–33.
- 117- Standley PR, Ali S, Bapna C, Sowers JR. Increased platelet cytosolic caldiumresponses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 938–43.
- 118- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115–26.
- 119- Braun- Dullaesus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98: 82–9.
- 120- Raiteri M, Arnaboldi R, Mc Geady P. Pharmacological control of the mevalonat pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *J Pharma Col Exp Ther* 1997; 281: 82–9.
- 121- Negegre-Aminau P, van Vliet AK, Van Erek. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by varioys HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345: 259–68.
- 122- Axel DI, Riessen R, Runge H. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 619–29.
- 123- Stark WW, Blaskovich MA, Johnson BA. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 1): 55–63.
- 124- Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M. 3-hydroxy–3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitörs induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490–500.
- 125- Dupuis J. Mechanism of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Arterioscler Suppl* 2001; 2: 9–14.
- 126- Conti CR. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2001; 141 (2 Suppl): 12–4.
- 127- Bernini F, Didoni G, Bonfadini G. Requirement for mevalonate in acetylated LDL induction of cholesterol esterification in macrophages. *Atherosclerosis* 1993; 104: 19–26.
- 128- Semenza GL. Regulation of hypoxia-induced angiogenesis: a chaperone escorts VEGF to the dance. *J Clin Inves* 2001; 108: 39–40.

- 129- Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242–8.
- 130- Blann AD, Belgore FM, Constants J. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1160–3.
- 131- Wilson SF, Herrmann J, Lerman LO. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002; 105: 415–8.
- 132- Oi S, Haneda T, Osaki J. Lovastatin prevents angiotensin-II induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 139–48.
- 133- Dechend R, Fiebeler A, Park JK. Amelioration of angiotensin-II induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation* 2001; 104: 576–81.
- 134- Par HJ, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors up-regulate transforming growth factor- $\beta$  signaling in cultured heart cell via inhibition of geranylgeranylation of RhoA GTPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11525–30.
- 135- Laufs U, Kitler H, Konkol C. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small GTPases in the heart. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 911–20.
- 136- Kumagai, K, Nakashima, H, Saku, K The HMG CoA-reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105–11.
- 137- Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1343–5.
- 138- Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacol Res* 1995; 31: 9–27.
- 139- Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413–28.
- 140- Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2653–61.
- 141- 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; 36: 604–9.
- 142- Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 630–8.

- 143- 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; 54: 472–7.
- 144- Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 239–43.
- 145- Naoumova RP, Dunn S, Rallidis L. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38: 1496–500.
- 146- Yang BB, Smithers JA, Stern RH. Pharmacokinetics and dose proportionality of atorvastatin and its active metabolites. *Pharm Res* 1996; 13 (Suppl. 1): 437.
- 147- Warwick MJ, Dane AL, Raza A, Schneck DW. Single and multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new HMGCoA reductase inhibitor ZD4522. *Atherosclerosis* 2000; 151: 39.
- 148- Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1141–60.
- 149- Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 1639–45.
- 150- Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 990–94.
- 151- Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens* 1993; 6: 375–82.
- 152- Pan HY, DeVault AR, Brescia D. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 291–4.
- 153- Hamelin BA, Turgeoun J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *TiPS* 1998; 19: 36–7.
- 154- Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism – monograph for physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2273–80.
- 155- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498–511.
- 156- Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, Schneck DW, Lasseter KC, Warwick MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 669–75.
- 157- Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999; 353: 1763- 4.
- 158- Physicians' Desk Reference 55th ed. Medical Economics Company, Montvale, NJ 2001; 843-6.

- 159- Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3- hydroxy- 3- methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998; 80: 1-34.
- 160- Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1146.
- 161- İlaça Bağlı Miyopatiler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 34(3): 129-33.
- 162- WHO. The Top Ten Causes of Death, 2011. h <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310.pdf> Erişim Tarihi: 16.07.2012.
- 163- TC Sağlık Bakanlığı. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ulusal Hastalık Yüğü Ve Maliyet-Etkililik Projesi, Hastalık Yüğü Final Raporu, Ankara 2004.
- 164- TÜİK. İstatistiklerle Türkiye, Ankara 2011.
- 165- Akduman CŞ, Sözmen K, Doğanay S, Ünal B. Kalp-Damar Hastalıkları Epidemiyolojisi Konusunda Toplumda Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi. 15. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'ne değerlendirilmek üzere gönderilmiştir, 2012.
- 166- Onat A, Şurdum Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y, Karaaslan Y, et al. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 3. Kalp Hastalıkları Prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19: 26-33.
- 168- TÜİK. Ulusal Hanehalkı Araştırması. Ankara 2003.
- 169- TÜİK Sağlık Araştırması. Ankara 2008.
- 170- TÜİK Sağlık Araştırması. Ankara 2010.
- 171- HASUDER Türkiye Sağlık Raporu – 2012; 236.
- 172- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B.
- 173- 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. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215, September 2002
- 174- Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 515.
- 175- Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309: 288.

- 176- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367.
- 177- Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 42-7.
- 178- Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002.
- 179- Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison JW. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- 180- Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
- 181- Criqui MH, Wallace RB, Heiss G. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt): IV70-6.
- 182- Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 160-9.
- 183- Wood PD, Stefanick ML, Williams PT. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-6.
- 184- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
- 185- Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-7
- 186- Criqui MH, Heiss G, Chon K. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220-5.
- 187- Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1283-8.
- 188- Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med* 1992; 152: 28-34.
- 189- Assmann G, Schulte H, Funke H. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl M): 8- 14.
- 190- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7-12.

- 191- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213.
- 192- Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 603.
- 193- Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipido* 1996; 7: 209.
- 194- Dislipidemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar, Dr. Öykü GÜLMEZ, Doç. Dr. Aylin YILDIRIR, İç Hastalıkları Dergisi, 2005
- 195- Kba S, Hirano T, Shibata M. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC* 2001; Supl(A): 1128-173 : 248-A.
- 196- Frick MH, Elo O, Haapa K. 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; 317: 1237.
- 197- Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 405.
- 198- Goldbourt U, Brunner D, Behar S. Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Eur Heart J* 1998; 19: H42.
- 199- Ericsson CG, Hamsten A, Nilson J. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849
- 200- National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998.
- 201- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-60.
- 202- Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-7.
- 203- MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765.
- 204- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272.
- 205- Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- 206- Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342: 1.
  - 207- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571.
  - 208- Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305: 1483-9.
  - 209- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J. ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2092.
  - 210- US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office 1983.
  - 211- Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109.
  - 212- Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-9.
  - 213- Frei B, Forte TM, Ames BN. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. Biochem J 1991; 277: 133.
  - 214- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993; 88: 2149.
  - 215- Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. Thromb Res 1987; 45: 75.
  - 216- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134.
  - 217- Haffner SM, Letho S, Ronnema T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229.

- 218- Stona PH, Muller JE, Hartwell T. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49.
- 219- Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718.
- 220- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
- 221- UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- 222- Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
- 223- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-9.
- 224- Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
- 225- Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.
- 226- Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 350-7.
- 227- Fletcher GF, Balady G, Blair SN. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94: 857.
- 228- Scholler DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 239-46.
- 229- Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996; 334: 1298-303.
- 230- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 325: 147-52,
- 231- Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35: 838-43.
- 232- Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW. An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 165-73.

- 233- Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998; 114: 902-6.
- 234- Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984; 311: 874-7.
- 235- McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA* 1993; 270: 2207.
- 236- Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press 1993; 152.
- 237- Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press 1980.
- 238- Epstein FH. The relationship of lifestyle to international trends in CHD. *Int J Epidemiol* 1989; 18(3 suppl): 203.
- 239- INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalts: An international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ* 1988; 297: 319.
- 240- Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: Mc Graw Hill 1998; 6.
- 241- Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95: 2701.
- 242- Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 325.
- 243- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779.
- 244- Puska P, Salonen JT, Nissien A. Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia Project). *BMJ* 1983; 287: 1840.
- 245- Linchtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. *Circulation* 1998; 98: 935.
- 246- Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay Market Doyma 1987.
- 247- Lippincot's Illustrated Review serisinden, Biyokimya 2. Baskı 1997.
- 248- Nichols AB. Daily nutritional intake and serum lipid levels. The Tecumseh study. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1384-94.

- 249- Wedman WH. Nutrient intake and serum cholesterol level in normal children 6 to 16 years of age. *Pediatrics* 1978; 61: 354-9.
- 250- Ramsay LE. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *BMJ* 1991; 303: 953-7.
- 251- Ravnskov U. *OJM* 2003; 96: 927-34.
- 252- Pathogenesis of atherosclerosis. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 101-6.
- 253- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 254- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- 255- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- 256- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- 257- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 258- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 259- The Post Coronary Artery By-pass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery by-pass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
- 260- Pitt B, Waters D, Brown WV. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
- 261- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- 262- Serruys P, Feyter PJ, Benghozi R, et al, for the LIPS Investigators. The Lescol Intervention Prevention Study (LIPS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *Int J Card* 2001; 4: 165-72.

- 263- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoengahen P. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
- 264- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Kardiyovasküler hastalığın birincil korunma için Statinler." *Cochrane Database Syst Rev* 2011 19 Ocak; (1): CD004816.
- 265- Kannel WB. *Circulation* 1984; 70: 157A-205A.
- 266- Shanoff HM. *Can Med Ass J* 1970; 103: 927-31.
- 267- Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Br Med J* 1991; 303: 893-6.
- 268- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176–80.
- 269- Forette F, de la Fuente X, Golmard JL, Henry JF, Hervy MP. The prognostic significance of isolated systolic hypertension in the elderly. Results of a ten year longitudinal survey. *Clin Exp Hypertens A* 1982; 4: 1177–91.
- 270- Siegel D, Kuller L, Lazarus NB, Black D, Feigal D, Hughes G, Schoenberger JA, Hulley SB. Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 385–9.
- 271- Weijenberg MP, Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Serum total cholesterol and systolic blood pressure as risk factors for mortality from ischemic heart disease among elderly men and women. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 197–205.
- 272- Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Diabetes, mortality and coronary heart disease in the prospective Dubbo study of Australian elderly. *Aust NZ J Med* 1996; 26: 66–74.
- 273- Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Total and high density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in elderly men during 5 years of follow-up. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 151–8.
- 274- R  ih   I, Marniemi J, Puukka P, Toikka T, Ehnholm C, Sourander L. Effect of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins on vascular and nonvascular mortality in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1224–32.
- 275- Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. *Atherosclerosis* 2001; 159: 201–8.
- 276- Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Masaki KH, Yano K, Schatz IJ, Ross GW, Petrovitch H. Age-related changes in risk factor effects on the incidence of coronary heart disease. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 173–81.

- 277- Forette B, Torrat D, Wolmark Y. Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989; 1: 868–70.
- 278- Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, Derman MP, Aronson M, Gidez LI, Eder HA. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx aging study. *Arterioscl Thromb* 1992; 12: 416–23.
- 279- Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119–23.
- 280- Jonsson A, Sigvaldason H, Sigfusson N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet* 1997; 350: 1778–9.
- 281- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, Robbins JA, Gardin JM. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585–92.
- 282- Chyou PH, Eaker ED. Serum cholesterol concentrations and all-cause mortality in older people. *Age Ageing* 2000; 29: 69–74.
- 283- Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Feskens E, Giampaoli S, Tervahauta M, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 573–9.
- 284- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351–5.
- 285- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301: 309-14.
- 286- Virkkunen M. Serum cholesterol levels in homicidal offenders. A low cholesterol level is connected with a habitually violent tendency under the influence of alcohol. *Neuropsychobiology* 1983; 10: 65-9.
- 287- Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezová H. Vevera J1, Zukov I, Morcinek T, Papezová H. *Eur Psychiatry* 2003; 18(1): 23-7.
- 288- Elias PK1, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med* 2005; 67: 24-30.
- 289- Buydens-Branchey L, Branchey M. Association between low plasma levels of cholesterol and relapse in cocaine addicts. *Psychosom Med* 2003; 65: 86-91.
- 290- Golomb BA. Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998; 128: 478-87.
- 291- Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *QJM* 2004; 97(4): 229-35.

- 292- Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58(9): 1333-7.
- 293- Mechanisms of aortic valve calcification: the LDL-density-radius theory: a translation from cell signaling to physiology, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(1): 5–15.
- 294- Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 78: 472–4.
- 295- Mohler ER. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification?. *Lancet* 2000; 356: 524-5.
- 296- Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
- 297- Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerotic risk factors - a causal relationship? A clinical morphological study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995-9.
- 298- Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific stenosis. *J Chron Dis* 1994; 37: 407-15.
- 299- Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, Nishinaga M, Mitsuhashi T, Seino Y, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am Cardiol* 1995; 76: 928-32.
- 300- Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R, Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 8.
- 301- Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease, *Am J Med* 1987; 82: 953–6.
- 302- Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: a complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47: 119–22.
- 303- Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 78(5): 472–4.
- 304- Aronow WS, Ann C, Shirani J, Krozon I. Assessment of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 599-600.
- 305- Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 136-41.
- 306- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi Ph, Chambers JB, Egstrup K, et al. The SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.

- 307- Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121: 306-14.
- 308- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. Other experts who contributed to parts of the guidelines; Cooney MT; ESC Committee for Practice Guidelines (UKK): Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, et al; Document Reviewers: Funck-Brentano C, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- 309- Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu 2013.
- 310- Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 22-5.
- 311- Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease-an update. *Indian Heart J* 2004; 56: 21-6.
- 312- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 313- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
- 314- Serum Triglycerides as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region. *Circulation* 2004; 110: 2678-86.
- 315- Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease, An Eight-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
- 316- Mortality Risk of Triglyceride Levels in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart* 2013; 99(1): 22-9.
- 317- Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.
- 318- Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2): 213-9.