



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE STATİN KULLANAN
HASTALARDA TEDAVİ NE KADAR OPTİMAL?
“EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMA”**

DR. BARIŞ ACUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2022



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE STATİN KULLANAN
HASTALARDA TEDAVİ NE KADAR OPTİMAL?
"EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMA"**

DR. BARIŞ ACUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUHAMMED OYLUMLU

DİYARBAKIR - 2022

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başladığım ilk günden beri hekimlik nosyonu ve bilgi birikiminden istifade ettiğim, yaşamı boyunca bilimin, eğer aktarılırsa değerli olacağı ve baki kalabileceği düsturuyla hareket eden, kardiyoloji ihtisasım boyunca ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nizamettin Toprak hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin planlanması, hazırlanması, yürütülmesi süreçlerinde desteklerini hep arkamda hissettiğim, gece gündüz fark etmeksizin her zaman ulaşabildiğim, hoca olarak feyizlerinden birer abi olarak desteklerinden yararlandığım tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Muhammed Oylumlu'ya ve tez istatistiği konusunda desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Mustafa Oylumlu hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, hoş hüsnu-kabulleriyle kapıları bana her zaman açık olan ve icra edeceğim hekimlik sanatında, portedeki her notada, tuvaldeki her fırçada ustalıklarından izler bulunan Sayın Prof. Dr. Aziz Karabulut'a, Sayın Prof. Dr. Faruk Ertaş'a, Sayın Prof. Dr. Hakkı Şimşek'e, Sayın Prof. Dr. Nihat Polat'a, Sayın Prof. Dr. Halit Acet'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Ata Akıl'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Zihni Bilik'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Demir'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özbek'e şükranlarımı sunarım.

Rotasyon sürem boyunca, bana kattıkları her şey için başta Nefroloji BD hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Kemal Kadiroğlu, Sayın Doç. Dr. Yaşar Yıldırım ve Endokrinoloji BD hocalarım Sayın Prof. Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu ile Sayın Doç. Dr. Zafer Pekkolay olmak üzere tüm dahiliye hocalarıma, beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, değerli hemşire, tekniker, sekreter ve personel arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, varlığımı borçlu olduğum ve varlıklarıyla bana her zaman güç veren sevgili annem, babam ve hayatı birlikte deneyimlediğim kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Barış ACUN

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER TABLOSU	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Histoloji	5
2.2. Ateroskleroz Patogenezi.....	7
2.2.1. Endotelial disfonksiyon	7
2.2.2. İnflamasyon	9
2.2.3. Dislipidemi	10
2.2.4. Hipertansiyon	12
2.2.5. Sigara	12
2.2.6. Diyabet	12
2.2.7. Doku faktörü	13
2.2.8. Anjiotensin II	13
2.2.9. Endotelin-1	14
2.2.10. Mitokondriyal DNA hasarı	14
2.2.11. Genetik yatkınlık.....	14
2.2.12. Enfeksiyon.....	15
2.2.13. İnfluenza ve aşılama	15
2.3. Lipoprotein Metabolizması.....	15

2.3.1. Lipoprotein sınıflaması ve bileşimi.....	15
2.3.2. Besinsel lipidlerin taşınması (ekzojen yol)	16
2.3.3. Hepatik lipidlerin oluşumu ve taşınması (endojen yol).....	18
2.3.4. HDL metabolizması ve ters kolesterol taşınımı	19
2.4. Dislipidemi ve Ateroskleroz Patogenezi Arasındaki İlişki	20
3. MATERYAL VE METOD.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKÇA	50

KISALTMALAR

ABCA-1:	ATP Binding Cassette Transporter 1
ABCG-1:	ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1
ACAT:	Açılkoenzim A Kolesterol Açıl Transferaz
ACC:	American College of Cardiology
ACE-I:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF:	Atriyal Fibrilasyon
AGE:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AHA:	American Heart Association
AR:	Aortic Regurgitation
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASCVD:	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASE:	American Society of Echocardiography
AY:	Aort Yetersizliği
BD:	Bilim Dalı
CAD:	Coronary Artery Disease
CANTOS:	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study
CCB:	Kalsiyum Kanal Blokeri
CD:	Cluster of Differentiation
CETP:	Kolesterol Ester Transfer Proteini
CKD:	Chronic Kidney Disease
CMV:	Cytomegalovirus
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP:	C-Reactive Protein
CTT:	Cholesterol Treatment Trialists
DM:	Diabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribo Nükleik asit
EACVI:	European Association of Cardiovascular Imaging
EEM:	Eksternal Elastik Membran
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi

ECHO:	Echocardiography
EKO:	Ekokardiyografi
ENKARNE:	Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes
EPA:	Eicosapentaenoic Asit
ESC:	European Society of Cardiology
EVAPORATE:	Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HDL-C:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein - Kolesterol
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HMG-KOA:	3-Hidroksi 3-Metilglutaril Koenzim A
HS-CRP:	High Sensitive C-Reactive Protein
HT:	Hipertansiyon
ICAM:	Interselüler Adhezyon Molekülü
IDL:	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IL:	Interlökin
IVUS:	Intravasküler Ultrasonografi
JACC:	Journal of the American College of Cardiology
JAMA:	Journal of the American Medical Association
JUPITER:	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KKS:	Kronik Koroner Sendrom
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
LA:	Sol Atriyum

LBbB:	Sol Dal Bloğu
LCAT:	Lesitin Kolesterol Ağil Transferaz
LDL-C:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein - Kolesterol
LDL-P:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Partikülü
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp-PLA2:	Lipoprotein İlişkiİ Fosfolipaz A2
LPL:	Lipoprotein Lipaz
LV:	Sol Ventrikül
LVDD:	Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı
MCP-1:	Monosit Kemotraktan Protein 1
MCP:	Monosit Kemotaktik Protein
MESA:	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MI:	Miyokard İnfarktüsü
MR:	Mitral Regurgitation
MRA:	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MRFIT:	Multipl Risk Factor Intervention Trial
mtDNA:	Mitokondriyal DNA
MTP:	Mikrozomal Trigliserit Transfer Proteinini
MY:	Mitral Yetersizlik
NO:	Nitrik Oksit
NonHDL:	Non High Dansity Lipoprotein
NonHDL-C:	Non High Dansity Lipoprotein Cholesterol
NSTEMI:	Non ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
PABs:	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PAPP-A:	Hamilelik İlişkiİ Plazma Protein - A
PASP:	Pulmonary Artery Systolic Pressure
PAV:	Percent Atheroma Volume
PCSK9:	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
PLAX:	Parasternal Long Axis
PSAX:	Parasternal Short Axis
RBBB:	Sağ Dal Bloğu

REDUCE-IT:	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial
rRNA:	Ribozomal Ribonükleik Asit
SAMS-CI:	Statin Associated Muscle Symptoms - Clinical Index
SAP:	Stabil Anjina Pektoris
SC:	Subkutan
SER436:	Phospho Alpha Adducin
SGLT-2i:	Sodyum - Glukoz Cotransporter 2 İnhibitörü
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SR-B:	Çöpçü reseptör Sınıf BI
STEMI:	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
SVO:	Serebrovasküler Olay
TEKHARF:	Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TG:	Trigliserit
TNF-Alfa:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TR:	Tricuspid Regurgitation
TURDEP-2:	The Turkish Diabetes Epidemiology-2
TY:	Triküspit Yetersizliği
USAP:	Anstabil Angina Pectoris
VCAM:	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
VIVA:	Virtual Histology in Vulnerable Atherosclerosis
VKİ:	Vücut Kitle Endeksi
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Endotel fonksiyonunu etkileyen faktörler	8
Tablo 2. Lipoproteinlerin sınıflaması.....	16
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri	32
Tablo 4. EKG bulguları.....	34
Tablo 5. EKO bulguları.....	35
Tablo 6. Laboratuvar bulguları.....	36
Tablo 7. Kullanılan statin türü ve dozu	37
Tablo 8. Hastaların aldığı diğer tedaviler.....	40
Tablo 9. Hastaların hedef LDL düzeyine ulaşma oranları	41
Tablo 10. Yüksek LDL düzeylerine rağmen statin dozunun arttırılamamasının nedenleri	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aterosklerozun histolojik aşamaları	6
Şekil 2. Karaciğer ve lipoproteinler arasındaki kolesterol taşınım süreci	18
Şekil 3. Statin tedavisine başlama endikasyonları	33
Şekil 4. Hastaların statin kullanma süreleri	33
Şekil 5. Kullanılan statinlerin alt gruplara göre dağılımı	38
Şekil 6. Kullanılan statin alt grupları ve doz dağılımları	39
Şekil 7. Hastaların LDL düzeyleri	41
Şekil 8. Yüksek LDL düzeylerine rağmen statin dozunun arttırılamamasının nedenleri	43
Şekil 9. 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu LDL Hedefleri	45

ÖZET

Giriş ve Amaç: Koroner arter hastalığı öyküsü mevcut olan hastalarda antilipidemik tedavinin kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki olumlu etkileri uzun süreden beri yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Yine bu çalışmalarda özellikle üzerinde durulan ve sonlanımlar üzerinde büyük etkisi olan husus, hastalık için hedef düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerine ulaşıp ulaşılmadığıdır. Hastaların, kılavuzların üzerinde durduğu ve yıllar içerisinde daha agresif düşüşü önerilen hedef LDL değerlerine ulaşamadığı da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı; antiaterojenik, pleiotropik, antienflamatuvar ve antioksidan etkileri mevcut olan statinlerin, kardiyolog doktorların reçete ettiği KAH hastalarında mevcut kılavuz önerilerine göre kullanılıp kullanılmadığının ve hedef LDL değerlerine ulaşıp ulaşılmadığının belirlenmesidir. Yine uygun dozda ilacını almayıp hedef LDL değerlerine ulaşamayan hastalarda varsa hedef doza ulaşmayı kısıtlayan hasta veya ilaç temelli faktörler ortaya konacak ve daha fazla hastanın hedef dozda ve hedef LDL düzeylerine ulaşacak şekilde antilipidemik tedavi almalarını sağlamak için yapılabilecekler tartışılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde yürütülen bir anket çalışmasıdır. Çalışmamıza hastaneye ayaktan başvuran ya da hastanede yatarak tedavi gören ve koroner arter hastalığı nedeniyle en az üç aydır statin tedavisi alan 18 yaş üstü 664 hasta alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastalara statin tedavisini hangi amaçla aldıkları soruldu ayrıca ne kadar süre boyunca ve hangi doz aralığında tedaviye devam edildiği not edildi. Hastaların rutin laboratuvar tetkikleri incelenerek kolesterol paneli ve diğer parametreleri değerlendirildi. Hastaların elektrokardiyografileri (EKG) çekilerek hız ve ritim değerlendirmesi yapıldı. Hastaların, 2D transtorasik ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesiyle ejeksiyon fraksiyonları (EF) ve sol ventrikül çapları (LV) ayrıca kapak yapı ve fonksiyonları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya KAH nedeniyle statin kullanan 664 hasta dahil edildi. Hastaların %60.2'si (400) erkek %39.8'i (264) kadındı. Boy ortalamaları

166.4 ± 8.4 kilo ortalamaları ise 79.5±11.9 olarak bulundu. 664 hastanın tümü evliydi. İkamet bölgelerine baktığımızda %51.5'i (342) il merkezinde, %27.1'i (180) ilçede, %21.4'ü (142) ise köyde ikametliydi. Gelir düzeyine göre dağılıma baktığımızda ise hastaların %54.2'si (360) <2000 TL, %40.4'ü (268) 2000-5000 TL, %5.4'ü (36) 5000-10000 TL'lik gelire sahipti. Çalışmaya aldığımız hastaların statin alma endikasyonlarına bakıldığında %24.1'i (160) STEMI, %18.7'si (124) NSTEMI, %5.6'sı (40) USAP, %41.6'sı (276) SAP ve %9.6'sı (64) da KAH (nonkritik darlık) nedeniyle tedavi almaktaydı. Statin tedavisini alma süreleri incelendiğinde hastaların %4.8'i (32) 3-6 ay, %10.5'i (70) 6-12 ay, %19'u (126) 1-3 yıl, %17.2'si (114) 3-5 yıl, %25.3'ü (168) 5-10 yıl, %16.9'u (112) 10-15 yıl, %3.9'u (26) 15-20 yıl, %2.4'ü (16) de >20 yıl şeklinde bir dağılım elde edildi. Vital değerlendirmede kalp hızı ortalaması 78.4±16.4, sistolik kan basıncı 128.2±18.1 mmHg, diastolik kan basıncı 76.0±10.3 mmHg bulundu. Hastalarda mevcut olan komorbiditelere baktığımızda HT %66.3 (440), DM %49.7 (330), sigara %56.6 (376), AF %5.1 (34), KAH yönünden aile öyküsü %15.4 (102), KBH %6.6 (44), KOAH %10.5 (70) oranında bulundu. Çalışmaya alınan hastaların %93.4'ü (620) gibi büyük bir çoğunluğu sinüs ritmindeydi. %5.1'i (34) AF, %1.5'i (10) ise pace ritmindeydi. %96.4'ünde (640) herhangi bir dal bloğu gözlenmezken %2.4'ü (16) LBBB, %1.2'si ise RBBB morfolojisine sahipti. Hastaların ortalama EF'si %52.6±10.3'tü. LVDD değeri 48.3±5.7 mm, LA çapı 38.7±5.1 mm, sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 31.8±12.1 mmHg bulundu. Kapak yetersizliklerine bakıldığında hastaların %8.1'inde orta MY, %1.8'inde ileri MY, %0.9'unda orta AY, %4.2'sinde orta TY, %1.2'sinde ileri TY mevcuttu. Hastaların ortalama total kolesterol değeri 186.7±53.4 mg/dl, LDL değeri 112.4±43.0 mg/dl, trigliserit değeri 148.4±101.6 mg/dl, HDL değeri ise 43.1±10.1 mg/dl olarak bulundu. Ortalama GFR hızı 80.8±24.5 ml/dk, kreatinin değeri 1.01±0.72 mg/dl bulundu. Glukoz ortalaması ise 158±79'du. Hastaların %76.5'i (508) Atorvastatin, %18.7'si (124) Rosuvastatin, %4.2'si (28) Pitavastatin, %0.6'sı (4) Pravastatin almaktaydı. Statin tedavisi yanında ek antilipidemik ajan ihtiyacı olan hastalar, tüm hastaların %2.7'siydi. Tüm hastaların %1.8'i (12) Statin + Fenofibrat, %0.9'u ise (6) Statin + Ezetimib

kombinasyonu ile tedavi oluyordu. Statin tedavisine ek olarak hastaların aldığı diğer tedavilere baktığımızda hastaların %72.9'unun (484) beta bloker, %58.2'sinin (386) ACEi/ARB, %8.2'sinin (55) MRA, %20.4'ünün (135) kalsiyum kanal blokeri, %1.5'inin (10) SGLT-2i, %93.4'ünün (620) antiagregan, %6.6'sinin (44) antikoagölan aldığı gözlemlendi. Çalışma verileri incelendiğinde hastaların sadece %6.3'ünün (42) 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda KAH hastaları için önerilen LDL<55 mg/dl hedef değerine ulaştığı gözlemlenmektedir. LDL için 55-70 mg/dl değerine ulaşan hastalar, tüm hastaların %12'si (80)'dir. Bu bağlamda LDL<70 mg/dl olan tüm hastaların oranına bakılırsa %18.3 (122)'tür. LDL değeri <100 mg/dl olan toplam hasta yüzdesi %45.7 (304)'dir. Hastaların %54.2'sinde (360) ise LDL düzeyi 100 mg/dl'nin üstünde kalmıştır. Bu yüksek LDL düzeylerine rağmen statin dozunun arttırılmamasının nedenleri; hastaların %46.7'sinde doktorun uygun görmemesi, %20.2'sinde yan etki nedeniyle doktor tarafından doz düşümü yapılması, %25.3'ünde kolesterol ilaçlarına karşı medyada yer alan olumsuz haberler nedeniyle hastaların yüksek doz almak istememesi ve %7.8'inde ise hastaların düzenli kontrole gitmemesi olarak belirtildi.

Sonuç: Çalışma sonucunda hastaların önemli bir kısmının güncel dislipidemi kılavuzlarında KAH hastaları için önerilen hedef LDL düzeyini yakalayamadıkları görüldü. LDL kontrolünün böyle kötü olmasının birkaç nedeni mevcuttu. En önemli neden ise statinlerle ilgili oluşmuş kötü imajın, en az hastalarda yer edindiği kadar doktorlarda da yer edinmiş olmasıydı.

Anahtar Kelimeler: Optimal antilipidemik tedavi, koroner arter hastalığı, statin, LDL, HDL

ABSTRACT

Introduction and Aim: The positive effects of antilipidemic therapy on cardiovascular outcomes in patients with a history of coronary artery disease have been demonstrated by long-standing studies. Again, the issue that was especially emphasized in these studies and had a great impact on outcomes was whether the target low-density lipoprotein (LDL) values for the disease were achieved. It has also been shown in various studies that patients are not able to reach the target LDL values, which are recommended to be reduced more aggressively over the years. The aim of our study is to determine whether statins, which have antiatherogenic, pleiotropic, anti-inflammatory and antioxidant effects, are used in CAD patients prescribed by cardiologist doctors according to current guidelines and whether target LDL values are achieved. Also, patient or drug-based factors that limit reaching the target dose, if any, in patients who do not take the appropriate dose of medication and cannot reach the target LDL values, will be revealed and what can be done to ensure that more patients receive antilipidemic treatment at the target dose and in a way that will reach the target LDL levels will be discussed.

Material and Method: The study is a survey study conducted at Dicle University Hospital. Our study included 664 patients over the age of 18 who were admitted to the hospital as an outpatient or inpatient, and who had been receiving statin therapy for at least three months for coronary artery disease. Demographic data of the patients were recorded. The patients were asked for what purpose they received the statin treatment. It was also noted how long and at what dose range the treatment was continued. Cholesterol panel and other parameters were evaluated by examining the routine laboratory tests of the patients. ECGs of the patients were taken and rate and rhythm evaluations were made. Ejection fractions (EF) and left ventricular diameters (LV), as well as valve structure and functions, were evaluated by 2D transthoracic ECHO evaluation of the patients.

Findings: A total of 664 patients using statins for CAD were included in the study. 60.2% (400) of the patients were male and 39.8% (264) were female. The mean height was found to be 166.4 ± 8.4 and the mean weight was 79.5 ± 11.9 . All 664 patients were married. When we look at the residence areas, 51.5% (342) resided in the province, 27.1% (180) in the district and 21.4% (142) in the village. When we look at the distribution by income level, 54.2% (360) of the patients had an income of <2000 TL, 40.4% (268) had an income of 2000-5000 TL, and 5.4% (36) had an income of 5000-10000 TL. Considering the indications for statin taking of the patients included in the study, 24.1% (160) STEMI, 18.7% (124) NSTEMI, 5.6% (40) USAP, 41.6% (276) SAP and 9.6% (64) of patients were receiving treatment for CAD (noncritical stenosis). The duration of patients receiving statin therapy was as follows: 4.8% (32) 3-6 months, 10.5% (70) 6-12 months, 19% (126) 1-3 years, 17.2% (114) 3-5 years, 25.3% (168) 5-10 years, 16.9% (112) 10-15 years, 3.9% (26) 15-20 years, 2.4% (16) > 20 years. In vital evaluation, mean heart rate was 78.4 ± 16.4 , systolic blood pressure was 128.2 ± 18.1 mmHg, diastolic blood pressure was 76.0 ± 10.3 mmHg. When we look at the comorbidities present in the patients, HT 66.3% (440), DM 49.7% (330), smoking 56.6% (376), AF 5.1% (34), family history of CAD 15.4% (102), CKD 6.6% (44), COPD was found with a rate of 10.5% (70). The majority of the patients included in the study, such as 93.4% (620), were in sinus rhythm. 5.1% (34) were in AF and 1.5% (10) were in pace rhythm. While no branch block was observed in 96.4% (640), 2.4% (16) had LBBB and 1.2% had RBBB morphology. The mean EF of the patients was $52.6 \pm 10.3\%$. LVDD value was 48.3 ± 5.7 mm, LA diameter was 38.7 ± 5.1 mm, and systolic pulmonary artery pressure (PASP) was 31.8 ± 12.1 mmHg. When we look at valve regurgitations, 8.1% of the patients had moderate MR, 1.8% had advanced MR, 0.9% had moderate AR, 4.2% had moderate TR, and 1.2% had advanced TR. The mean total cholesterol value of the patients was 186.7 ± 53.4 mg/dl, LDL value was 112.4 ± 43.0 mg/dl, triglyceride value was 148.4 ± 101.6 mg/dl, and HDL value was 43.1 ± 10.1 mg/dl. Mean GFR rate was 80.8 ± 24.5 ml/min, and creatinine value was 1.01 ± 0.72 mg/dl. The mean

glucose was 158 ± 79 mg/dl. 76.5% (508) of the patients were taking Atorvastatin, 18.7% (124) Rosuvastatin, 4.2% (28) Pitavastatin and 0.6% (4) Pravastatin. Patients who needed additional antilipidemic agents in addition to statin therapy were 2.7% of all patients. Of all patients, 1.8% (12) were treated with a combination of Statin + Fenofibrate, and 0.9% (6) of them were treated with a combination of Statin + Ezetimibe. When we look at the other treatments that the patients received in addition to statin therapy, we observed that 72.9% (484) of the patients were taking beta-blockers, 58.2% (386) ACEi/ARB, 8.2% (55) MRA, 20.4% (135) CCB, 1.5% (10) SGLT-2i, 93.4% (620) antiaggregant and 6.6% (44) anticoagulant. When the study data are examined, it is observed that only 6.3% (42) of the patients reached the LDL < 55 mg/dl target value recommended for CAD patients in the 2019 ESC Dyslipidemia Guidelines. Patients reaching 55-70 mg/dl for LDL are 12% (80) of all patients. In this context, considering the rate of all patients with LDL < 70 mg/dl, it is 18.3% (122). The percentage of total patients with LDL value < 100 mg/dl is 45.7% (304). LDL level remained above 100 mg/dl in 54.2% (360) of the patients. Reasons for not increasing the statin dose despite these high LDL levels; The doctor's disapproval in 46.7% of the patients, the dose reduction made by the doctor due to side effects in 20.2%, the unwillingness of the patients to take high doses due to the negative news in the media against cholesterol drugs in 25.3% and the patients not going to regular check-ups in 7.8% specified as.

Conclusion: As a result of the study, it was seen that a significant part of the patients could not reach the target LDL level recommended for CAD patients in the current dyslipidemia guidelines. There were several reasons why LDL control was so poor. The most important reason was that the bad image about statins had a place in doctors as much as it did in patients.

Keywords: Optimal antilipidemic therapy, coronary artery disease, statin, LDL, HDL

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık (KVH), gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden biridir. Dünyadaki ölümlerin %30'u kardiyovasküler nedenlerle ilişkilidir ve bu rakamın yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak gelişmekte olan dünyada, artan KVH insidansı ile paralel olarak artış göstermesi beklenmektedir. KVH'ye bağlı ölümler, birleşik devletlerde tüm ölümlerin ortalama %36'sından sorumludur (1). Türkiye'de ise 2017'de yayımlanan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasının sonuçlarına göre ölümlerin %42'si koroner kalp hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (1,2). Dünyada her 36 saniyede bir KVH kaynaklı bir ölüm meydana gelmektedir. Bu oran, her sene kanser, kazalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve Diabetes Mellitus'un bir arada yol açtığından daha fazla sayıda ölüme tekabül etmektedir. KVH'nin tüm biçimleriyle ortadan kaldırılması yaşam beklentisinde 7 senelik artışla ilişkili bulunmuştur (1).

KVH gelişimi için iyi tanımlanmış risk faktörleri; dislipidemi, tütün kullanımı, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı yönünden aile öyküsü, diabetes mellitus (DM) ve obezitedir.

Dislipidemi, Koroner Arter Hastalığı (KAH) için önemli bir düzeltilebilir öngördürücü faktördür. Total kolesterol ve özellikle düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri ve KAH olayları arasında güçlü, bağımsız, devamlılık gösteren, dereceli bir ilişki vardır. Bu ilişki tüm yaş gruplarındaki erkek ve kadınlarda mevcuttur. Kanıtlar ve yıllar içerisinde yapılan çalışmalar; arter duvarında biriken LDL kolesterol ve diğer kolesterolden zengin apoB içeren apolipoproteinlerin ateroskleroz sürecinde başlatıcı rol oynadığını doğrular niteliktedir. LDL-C düzeylerindeki her %1'lik artış, KAH riskinde %2-3 artışla ilişkilidir (1). Yine deneysel çalışmalardan, hayvan örneklerindeki incelemelere, sonrasında insanlar üzerindeki geniş klinik çalışmalarda düşük HDL değerlerinin de aterosklerozu hızlandırdığı sonucuna varılmıştır (3) HDL-C'nin artmış plazma düzeylerinin olduğu ailesel alfa lipoproteinemide uzamış ömür ve azalmış KAH insidansı mevcut olsa da son yıllarda yapılan

yüksek hasta sayılı çalışmalarda KAH'ı mevcut olup HDL kolesterol değeri >80 mg/dl olanlarda genel ve kardiyovasküler mortalite iki kat yüksek bulunmuştur (4). Ayrıca HDL'nin bozulmuş oksidasyonlarının da LDL ile birlikte aterosklerotik süreci ağırlaştırdığı ortaya konmuştur (5). Ateroskleroz sürecinde aslında tüm risk seviyelerindeki hastalarda agresif lipid düşürücü ilaç tedavisi, KAH morbidite ve mortalite hızını düşürmekte ve sağ kalımda artış sağlamaktadır.

Tarihsel süreç içerisinde serum lipid düzeyi yüksekliği ve KAH ilişkisi bilinse de tedavide ilerleme katedilmesi ve mortalitenin azaltılması, 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A (HMG – KoA) redüktaz inhibitörleri yani statinlerin ortaya çıkışı ile olmuştur (1). Bu nedenle dislipideminin kontrol altına alınması ve lipid parametrelerinde hedef değerlere ulaşılması, kardiyovasküler sistem (KVS) ile ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından hayati önem taşımaktadır.

DM, kardiyovasküler hastalık gelişimi, progresyonu ayrıca mikro ve makrovasküler komplikasyonlar yönünden önemli bir risk faktörüdür ve Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes (ENKARNE) uzlaşısı raporuna göre Türkiye'de yaklaşık 8 milyon DM hastası vardır ve DM gelişimi için başlıca risk faktörleri tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de obezite, artmış kan basıncı ve dislipidemidir. Dahası, The Turkish Diabetes Epidemiology (TURDEP-2) çalışmasına göre diyabetik şikayetleri olan her iki hastadan biri henüz tanı almamıştır (6).

Tütün, KAH gelişiminde önemli bir etiyolojik faktördür ve önlenabilir ölümlerin önemli bir sebebidir. Sigara kullanımı; trombosit aktivasyonu yoluyla dolaşımdaki fibrinojen miktarını, kalp hızını ve kan basıncını arttırmaktadır. Ayrıca plak stabilitesinde bozulma meydana getirmektedir. Sigara kesildikten sonra 2-4 yıl içinde KAH riski yarı yarıya düşer. Bazal risk içinse 20 yıla ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Hipertansiyon ve obezite de kötü kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkili risk faktörleridir. Hipertansiyon; kronik koroner sendrom (KKS) akut koroner sendrom (AKS) serebrovasküler olay (SVO) kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) güncel kılavuzuna göre 130/80 ve üzeri değerler hipertansiyon (HT) olarak kabul edilirken, European society of Cardiology (ESC)'ye göre ise 130/80'in üzeri normal - yüksek, 140/90 üzeri ise HT olarak kabul edilmektedir (7,8). Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ise vücut kitle indeksindeki artışın, total kolesterol, trigliserit artışı ve azalmış HDL ile korele olmasından ileri gelir. Obezitede, vücut kitle indeksinden (VKİ) ziyade bel kalça oranı, KAH'ı öngördürmede daha duyarlıdır.

Bu çalışmada, koroner arter hastalığı nedeniyle statin kullanma endikasyonu bulunan hastaların kullandıkları statin türü ve dozuna göre, güncel kılavuzların uygun gördüğü hedef LDL değerlerine ulaşp ulaşmadığı, ulaşmıyorsa bunun yaş, cinsiyet, eğitim sosyoekonomik ve kültürel parametrelere göre değişip değişmediği irdelenecektir. Ayrıca toplumun antilipidemik ilaca bakışı ve efektif antilipidemik ilaç kullanımı için yapılabilecekler de tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, terim olarak koroner, serebral, periferik arter ve aortadaki yağlı çizgilenmelerden başlayıp ateroma ilerleyen patolojik ilerleyici süreci ifade etmektedir. Damar duvarında anormal birikimlerin insanlar tarafından fark edilişi, eski Mısır'da mumyalanan ölümlere kadar dayansa da bazı kaynaklar farkındalığın 500 yılın üzerinde olduğunu belirtmektedirler. Son 20 yılda ise yaşam tarzındaki değişiklikler, diyet alışkanlıklarının değişimi ve doğal beslenme rejiminden uzaklaşılmasıyla ateroskleroz sıklığı belirgin bir artış göstermiştir (9,10). Yapılan çok sayıda bilimsel çalışma, aterosklerozun diffüz, ilerleyici ve değişken etiyolojik faktörlerin bir arada rol oynadığı kompleks bir süreç olduğunu, damarın etkilenme derecesinin ise bölgesel kan akımı, etkilenen arterin yapısal ve fonksiyonel karakteri, uç organ hasarı gibi değişkenlere göre belirlendiğini ortaya koymaktadır.

Ateroskleroz sürecini hızlandıran ve komplikasyonlarının ortaya çıkış süresi ve şiddetini belirleyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar; endotelial disfonksiyon, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak erozyonu ve rüptür ayrıca geleneksel risk faktörleri olarak kabul gören diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sigaradır. Her ne kadar rekürren enfeksiyonların inflamatuvar prosesi aktive ederek bu sürece katkı sunduğu düşünülse de çalışmalar bu konuda neden - sonuç ilişkisini ortaya koyamamıştır.

Aterosklerozun gelişim fazlarına baktığımızda ilk lezyon, çocukluk çağında başlayan yağlı çizgilenme olup ilerleyen yaşla birlikte bu lezyonlar, fibröz kep, fibröz plak ve daha sonra da kompleks lezyonlar olarak karşımıza çıkar.

2.1.1. Epidemiyoloji

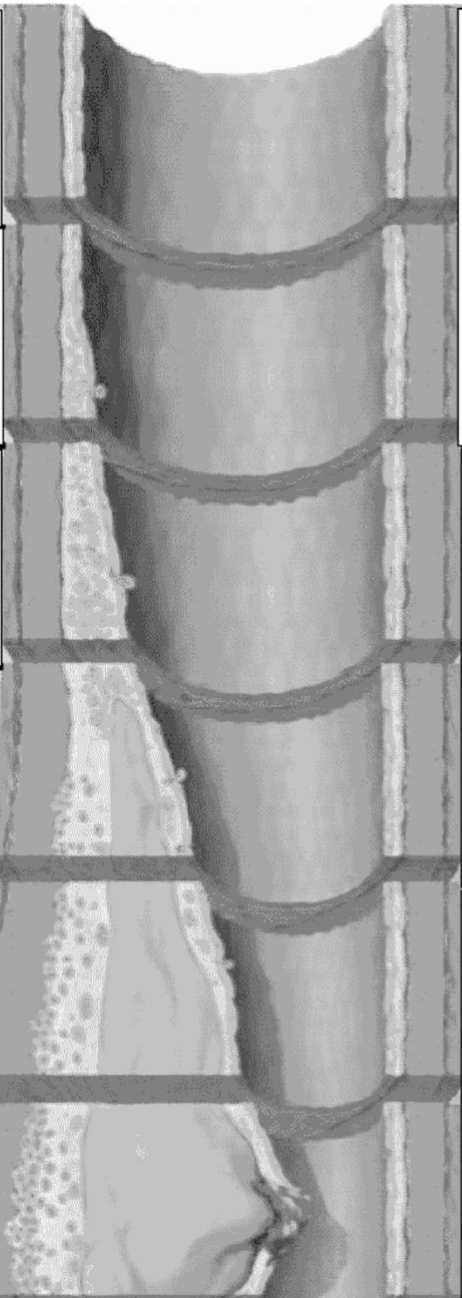
Ateroskleroz, çocukluk çağında yağlı çizgilenmeyle başlayan ve yaş ilerledikçe progresyon gösteren dinamik bir süreçtir (11,12).

15-34 yaş arası nonkardiyak bir nedene bağlı ölmüş olan 2876 kişi üzerinde yapılan bir otopsi serisinde tüm kişilerde aorta duvarında yağlı çizgilenme tespit edilmiştir (13). Başka bir otopsi serisinde de intihar, cinayet, kaza gibi nedenlerle ölmüş olanlarda ileri koroner aterom oranı incelenmiş ve çalışma sonucunda 15 -19 yaş arasında erkeklerde %2, kadında %0, 20 - 34 yaş aralığında ise erkekte %20 kadınlarda %8 aterom plağı izlendi (14).

2.1.2. Histoloji

Yağlı çizgilenmeler: Aterosklerozun histolojik aşamalarına baktığımızda ilk faz, damarın intima tabakasının fokal olarak görülen lipid yüklü makrofaj (köpük hücreleri) ve ekstraselüler matriks nedeniyle kalınlaşmasıdır (Şekil 1). Köpük hücreleri, erken ateromun karakteristik yapı taşıdır. Bir kısmı hematopoetik hücrelerden kaynaklanıp göç eden düz kas hücreleri de intima tabakasında birikime neden olur. Normalden fazla lipid yükü hem intraselüler hem de ekstraselüler matrikste birikerek yağlı çizgiler oluşturur. Koroner arter hastalarında koronerlerin aterosklerotik segmentlerinde “biglikan” denen proteoglikan yapıda dermatan sülfat tespit edilmiştir. Biglikan, damarın intima tabakasında yerleşerek LDL ve çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL) bağlar. Yağlı çizgilerin histolojik incelemelerinde inflamatuvar süreçten sorumlu olan ve aterosklerozun inflamatuvar yönünü de destekleyen T hücreleri de bulunabilmektedir. Süreç ilerleyip düz kas hücrelerinin birikimi arttığında yağlı çizgilerin en alt tabakasındaki hücreler apoptoza uğrar. Bu durum, daha fazla makrofaj birikimini tetiklemesinin yanında yağlı çizgilenmelerin aterom plağına dönüşümünde etkili olabileceği düşünülen kalsifik mikroveziküllerin oluşumuna da neden olur (15).

Fibröz kep: Fibröz kep ateromu, iyi tanımlanmış lipidden zengin bir çekirdeğin dış yüzeyinde ve endotelin altında oluşan fibröz doku kaynaklı bir zarı tanımlar. Çekirdek ve fibröz kep, birlikte plak yapısını oluşturur.

Başlangıç lezyonu - Histolojik olarak normal - Makrofaj infiltrasyonu - Köpük hücreleri		İlk dekattan itibaren
Yağlı çizgilenme - İntraselüler lipid birikimi		Üçüncü dekattan itibaren
Ara lezyon - İntraselüler lipid birikimi - Küçük lipid havuzları	Dördüncü dekattan itibaren	
Aterom - İntraselüler lipid birikimi - Ekstraselüler lipid çekirdeği		
Fibroaterom - Tekli veya çoklu lipid çekirdekleri - Fibrotik / kalsifik tabakalar		
Komplike Lezyon - Yüzey defekti - Hematom - hemoraji - Tromboz		

Şekil 1. Aterosklerozun histolojik aşamaları

Vaza vazorum: Geniş damarların adventisya tabakasından köken alan vaza vazorumlar, damarsal yapının diğer tabakalarına oksijen ve besin taşınımını sağlayan bir mikrovasküler ağıdır (16). Aterosklerotik plak ilerledikçe, bu damarı besleyen damar yapıları da daha fazla genişler ve damarın media ile intima tabakasına daha fazla gömülür. İntimada yığılan vasa vasorumlar, plak

içine rüptüre olup hemorajik transformasyon yaratma eğilimindedirler ki bu da aterosklerotik sürecin ilerlemesine sebep olan durumlardan biridir (17).

Fibröz plak: Lipid yüklü düz kas hücrelerinin ve konnektif dokunun yoğun göçü sonucu yağlı çizgilerin aldığı isimdir.

Kompleks lezyon: Lipidden zengin çekirdeği nekroza uğramış ve artık kalsifiye olmuş yapıya verilen isimdir.

Oluşan aterom yapısı, koroner arterlerde iki tür remodelinge neden olur. Pozitif remodeling; plak ve eksternal elastik membranın (EEM) damar çapının kompensatuvar artışı nedeniyle genişlemesidir. Pozitif remodeling, erken koroner arter hastalığı safhasında lüminal kaybı önlemek için gerçekleşen bir yeniden şekillenmedir. Fakat damar fizyolojisi değiştiğinden ötürü, bu durum bir süre sonra klinik olarak anjinal semptomlara yol açar. Pozitif remodelingte kompleks vulnerabl plaklar oluştuğundan kişide anstabil anjina pectoris (USAP) atakları meydana gelir. Negatif remodeling'te ise lezyon bölgesinde damar duvarı büzüştüğünden eksternal elastik membran çapı azalır. Bu nedenle negatif remodeling, damar lümenine doğru obstrüktif lezyon oluşturarak stabil anjinaya sebep olur (18,19).

Intraplak hemoraji: İlerlemiş aterosklerotik lezyonların tipik özelliğidir ve plak neovaskülarizasyonu ile yeni oluşan mikrodamarlardaki geçirgenlik artışının bir sonucudur. Plakiçi hemoraji; plak progresyonu, plak kararsızlığı ve sonuç olarak iskemik vasküler hastalık için merkezi rol oynar.

2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz patogenezinde multipl faktörler rol oynar. Bunlar arasında endotelyal disfonksiyon, inflamasyon, dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, plak rüptürü ve immünolojik medyatörler bulunmaktadır.

2.2.1. Endotelyal disfonksiyon

Endotel tabakası, kan ile diğer tüm damarsal dokular arasında biyolojik bir bariyer görevi görür ve tek katlı yassı epitel dokudan oluşur. Normal fonksiyonları arasında kan akış regülasyonu, vasküler tonus, kan ve dokular arasında sıvı ve madde transportu, kan stazını önlemek için antikoagülan ve

tromborezistan özellik ayrıca vasküler onarım ve homeostazis bulunmaktadır (20). Endotelin vazodilatatör disfonksiyonu, ateroskleroz için başlangıç aşamasıdır ve endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) kaybının bu disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (21).

Tablo 1. Endotel fonksiyonunu etkileyen faktörler

Endotel Disfonksiyonuyla İlişkili Faktörler	Endotelyal Fonksiyonunu İyileştiren Faktörler
Artan yaş	Sigaranın bırakılması
Erkek cinsiyet	Kolesterolün düşürülmesi
Ailede KVVH öyküsü	Egzersiz
Yüksek kolesterol	Akdeniz diyeti
Düşük HDL kolesterol	Antioksidan tüketimi
Yüksek serum homosistein	ACE inhibitörü
Sigara	L - Arjinin
Hipertansiyon	
DM	
Obezite	
Yağdan zengin beslenme tarzı	

Endotelyal disfonksiyon; hiperkolesterolemi, HT, DM, sigara gibi birçok geleneksel risk faktörüyle ilişkilidir (Tablo 1). Özellikle okside LDL'nin endotelyal disfonksiyonu indükleyici özellikleri önemlidir ve bazı açılardan ateroskleroza giden süreçte son ortak yol olarak kabul edilir. Endotelyal disfonksiyon, hiperlipideminin düşürülmesi ile düzeltilebilir. Bu durum diyet ve nitrik oksidin biyoyararlanımını arttıran statinler ile gerçekleştirilebilir (22,23). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) (Quinapril ile)(24), yüksek doz vitamin C ve kırmızı şarapta bulunan flavonoidlerin de hiperlipidemi

regüle ettiğine yönelik çalışmalar olsa da (25,26) net klinik fayda, sadece statinler ile gösterilebilmiştir.

2.2.2. İnflamasyon

İnflamasyonun ateroskleroz üzerine olan etkileri erken histolojik aşama olan yağlı çizgilerdeki T hücrelerine kadar uzanır. Okside olmuş LDL'leri fagosite edip köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar çeşitli sitokinler salgılar. Bunlar arasında monosit kemotaktik protein (MCP), interselüler adhezyon molekülü (ICAM), makrofaj ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), CD-40, interlökin (IL) 1,3,6,8,18 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- alfa) vardır (27,28).

İnflamasyonun ateroskleroz patogenezinde önemi, aterosklerozda düzeyi artıp azalan inflamatuvar biyobelirteçlerle ilgili gözlem ve çalışmalardan ileri gelmektedir. Hatta Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) çalışmasında daha önce Miyokard İnfarktüsü (MI) geçirmiş hastalarda 3 ay süreyle 150 mg Canakinumab'ın subkutan (sc) uygulanarak IL-1'in düşürülmesi ile, IL-6 ve high sensitiv sero reaktif protein (hsCRP) seviyelerinde düşüş sağlanmıştır. Lipid seviyelerinde düşüş olmadan inflamatuvar marker'larda meydana gelen bu düşüş, kompozit sonlanım olarak yani kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI, nonfatal stroke riskinde %15 düşüş ($p= 0.021$) sağlamıştır (29). İnflamasyonda rol alan başlıca moleküller şunlardır:

High sensitive CRP: Lipid seviyelerinden bağımsız olarak artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir (30).

Lp-PLA2: Makrofajlardan sekrete edilen lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, plak inflamasyonunun sürekliliği ile ilişkilidir ve yüksek değerler, %40 ile %400 arasında artmış MI ve stroke ile ilişkilidir. Bununla beraber Lp-PLA2'nin inhibisyonu, sonlanımları iyileştirmemiştir.

Sitokinler: Ateroskleroz gelişimi ve plak formasyonu üzerine önemli etkileri vardır. Özellikle IL-1B ve TNF alfa bu konuda başat rol oynamaktadır (31). Sitokinler; endotelial hücre, düz kas hücresi ve makrofajların yüzey

molekülleri olan ICAM-1, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ve CD-40'ın ekspresyonunu artırırlar. Ayrıca düz kas proliferasyonu, reaktif oksijen radikal üretimi ve matriks metalloproteinazlarını da stimüle ederler.

Lökosit Aktivasyonu: Lökositler, aterosklerotik lezyona infiltre olurlar ki bu da aterosklerozdaki lokal inflamasyon teorisini destekler. Akut MI nedeniyle ölen hastaların koronerlerindeki plak rüptürü ve erozyona bakıldığında sıklıkla T lenfosit ve makrofajlardan zengin olduğu görülmüştür (32).

Hamilelik ilişkili Plazma Protein A (PAPP-A): Gebelik esnasında embriyo ve sinsityotrofoblastlardan, ayrıca osteoblast, düz kas hücresi, endotelyal hücre, monosit ve makrofajlardan salgılanan çinko ihtiva eden bir metalloproteinazdır. Aterom plağındaki fibröz kep'in sağlamlığından sorumlu olan proteinlerin miktarını düşürdüğü düşünülmektedir (33). Bir diğer önemli nokta da PAPP-A'nın vulnerabil plaklarda bulunuyorken stabil plaklarda bulunmayışıdır (34).

2.2.3. Dislipidemi

Dislipidemi kavramı, genel anlamda lipid panelindeki parametrelerin, öngörülen kılavuz değerlerindeki sapmadır. Örneğin kardiyovasküler koruma için LDL'deki yükseliş de HDL'deki düşüş de dislipidemi olarak değerlendirilir. Dislipideminin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde kilit rol oynadığı, erken hayvan çalışmalarından başlayarak daha sonra yapılan birçok randomize kontrollü çalışmayla ortaya konmuştur. Birleşik devletlerde çok merkezli bir epidemiyolojik çalışma olan Multipl Risk Factor Intervention Trial'in (MRFIT) sonuçlarına göre serum kolesterol değerinin >150 mg/dl üzerindeki her artışı daha fazla ateroskleroz ve KVVH ile ilişkili bulunmuştur (35).

Lipid parametrelerinden ateroskleroz ile ilişkisi en fazla araştırılmış ve nedenselliği en güçlü olan parametre LDL'dir. Yüksek LDL değerleri ile aterom gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır (36,37). Bu nedenle kardiyovasküler primer ve sekonder korumada birincil modifiye edilen parametre de LDL'dir ve geçen 50 yılda yapılan çok sayıda kanıt temelli

Çalışma, düşük LDL düzeylerinin kardiyovasküler olay sıklığını belirgin olarak azalttığını ve klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir.

Aterosklerotik plağın lipid çekirdeğinde köpük hcreti olarak bilinen lipid yüklü makrofajlar birikir. Okside olmuş LDL, makrofajların yüzeyindeki scavenger B ile etkileşime girerek lipid alımını arttırır. Bu işlem aslında lipid kaynaklı endotel hasarına karşı önlem olsa da köpük hücrelerinde artan kolesterol birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve sonuçta nekroz ile sonuçlanarak hücresel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve trombojenik moleküllerin açığa çıkmasına sebep olur (38,39).

HDL'nin aterom gelişimi ile ilişkisi LDL'den farklıdır çünkü HDL, LDL'den farklı olarak ters kolesterol transportunu sağlar. Ayrıca endotel fonksiyon bütünlüğünün sağlanması ve tromboza karşı koruyucu etkileri vardır ki bunlar ateroskleroz gelişimini engelleyen ya da geciktiren faktörlerdir. Tüm bu nedenlerden dolayı plazma HDL-kolesterol seviyesi ile ateroskleroz gelişimi arasında ters ilişki vardır Bazı kişilerde epigenetik mutasyon sonucu HDL değerlerinde bariz yükselme olur. HDL değerinin 75 mg/dl üzerine çıktığı duruma "Longevity Syndrome" yani uzun yaşam sendromu denir (40). Bu kişilerin beklenen yaşam ömrü normal popülasyondan 10 sene daha fazladır. HDL'nin 60 mg/dl üstünde olduğu durumlar her ne kadar Framingham risk skoruna göre negatif kardiyovasküler olay ile ilişkili olsa da HDL yksekliliğinin özellikle LDL kontrolü iyi olan kişilerde ateroskleroz ile olan ilişkisi iyi ortaya konamamıştır (41–43). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle KAH'ı mevcut olan kişilerde çok yüksek HDL değerlerinin artmış mortaliteyle ilişkisini göstermiştir. Mayıs 2022'de JAMA kardiyoloji'de yayımlanan bir kohortta KAH yks mevcut olan ve HDL değeri >80 mg/dl olan kişilerde tüm nedenli ve kardiyovasküler mortalite, HDL'si 40-60 mg/dl aralığında olanlara göre istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (4). Buna karşın bazı çalışmalar da özellikle HDL'nin makrofajlardan ters kolesterol taşıma kapasitesinin değişiklik gösterdiğini HDL değerlerinden bağımsız olarak bu kapasitenin arttığı kişilerde karotis intima/media oranının daha az olduğu ve koroner arter hastalığının daha az görüldüğü ile ilgili sonuçlar ortaya koymuştur (44).

Sonuç olarak mevcut veriler ışığında düşük HDL'nin ateroskleroz için bir risk belirtici olduğu sonucu çıkarılabilir fakat henüz modifiye edici faktör olduğu ile ilgili yeterli kanıt yoktur.

2.2.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon; ateroskleroz gelişimi ve progresyonu üzerine olan etkileri iyi bilinen önemli bir risk faktörüdür. HT, arteriyel gerginliği artırarak hem endotel disfonksiyonuna neden olur hem de arter duvar kalınlığını artırarak ateroskleroza zemin hazırlar. Ayrıca damar onarım kabiliyetini bozarak anevrizmaya da neden olur (45).

2.2.5. Sigara

Sigara, dünya çapında bir milyarın üzerinde yetişkin tarafından içilen ve 700 milyon çocuğun da pasif olarak maruz kaldığı, ateroskleroza hızlandırarak hem akut koroner sendrom (AKS) hem de kronik koroner sendroma (KKS) ayrıca birçok kanser türüne ya doğrudan ya da dolaylı olarak neden olan önemli bir halk sağlığı problemidir (46). Sigaranın ateroskleroz üzerindeki etkileri; oksidatif stresi artırması, vasküler inflamasyonu alevlendirmesi (CRP, IL-6 TNF alfa'yı artırarak) platelet agregasyonunu hızlandırıp fibrinojen etkinliğini artırarak prokoagülan ortam oluşturmaya, ayrıca LDL oksidasyonunu engelleyen “paraoksonaz” enzim aktivitesini azaltarak LDL oksidasyonunu stimüle edip serum lipid profilini bozmasından ileri gelir. Çalışmalar, sigaranın platelet derive nitrik oksidi de azaltarak yukarıda bahsedilen etkiler için uygun ortam oluşturduğunu belirtmektedir. Bu etkiler sigara içiciliğinin akut döneminde başlar ve kronik dönemde de etkisini artırarak hem koroner olaylara hem de konjestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, serebrovasküler ve perifer arter hastalığına neden olur (47–50).

2.2.6. Diyabet

Diyabet ilişkili dislipidemi, ateroskleroz için önemli bir aşamadır. Diyabet, HDL'yi azaltıp diğer lipid parametrelerinin artışını indükleyerek buna neden olur. Dislipidemik etkilerinin yanında birçok klinik ve deneysel çalışma,

arteryel hastalıklardan önce insülin rezistansının başladığını göstermektedir (51,52).

Ateroskleroz ve Tip 2 DM'ye baktığımızda ikisinin de gelişiminde benzer fizyopatolojik süreçlerin rol oynadığını görürüz. Ör; her ikisinde de monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve IL-6 stimülasyonu, inflamatuvar prosesi indükler. Diyabetik hastalarda ayrıca nonenzimatik glikasyon reaksiyonu ile lipidlerden heterojen bileşikler oluşur. Bunlara ileri glikasyon son ürünleri (AGE) denir. AGE'ler, makrofajlar tarafından üretilen ve ters kolesterol taşınımında rol oynayan ATP Binding Cassette Transporter 1 (ABCA-1) ve ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1'in (ABCG-1) ekspresyonunu azaltarak damar duvarındaki makrofajlarda intraselüler 7-ketokolesterol birikimine neden olur (53). Yapılan bir çalışmada insülinin köpük hücrelerini etkileyip CD-36'nın ekspresyonunu arttırdığı, ABCA-1'in ekspresyonunu azalttığını ve bunların sonucu olarak makrofajlarda kolesterol birikiminin arttığı belirlenmiştir (54,55). Yine aynı çalışma, düşük adiponektin düzeyinin de Akt'yi (Ser436) insülin gibi fosforile ederek CD36 ve ABCA-1 üzerinde benzer etki yaptığını göstermiştir.

2.2.7. Doku faktörü

Doku faktörü, koagülasyonun başlatıcı faktörüdür ve ilerlemiş aterosklerotik plakta tespit edilmiştir. Diğer prokoagülan faktörler gibi doku faktörü de koagülasyon kaskadında önemli rol oynayarak ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar. Yapılan bir çalışmada doku faktörü aşırı ekspresyonunun, plak rüptürü sonrası trombüs oluşumu ve düz kas migrasyonunu arttırarak neointimal alan ve plak büyüklüğü artışına neden olduğu ortaya konmuştur (56).

2.2.8. Anjiotensin II

Artmış anjiotensin II konsantrasyonu, özellikle hiperlipidemi ile birlikte olduğunda ateroskleroz sürecini potansiyalize edici etkiye sahiptir (57).

2.2.9. Endotelin-1

Plazmada bulunan endotelin; sistemik, koroner ve renal vazokonstrüktör etkileri güçlü olan bir peptittir ve araştırmalar aterosklerozun her aşamasında hatta henüz ateroskleroz yokken bile endotelin-1'in zemin hazırlayıcı olarak aterosklerozda rol oynayabileceğini göstermiştir (58). Ayrıca endotelin-1, güçlü vazokonstrüktör etkileri yanında endotel hasarına cevap olarak da yükselir ve düz kas hücrelerini arttırıcı mitojen etkiler de gösterir ki bu da ateroskleroz sürecindeki sekonder etkisini ortaya koymaktadır (59).

2.2.10. Mitokondriyal DNA hasarı

Hiperlipidemik fare modellemelerinde aortadaki mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarının aortadaki plaklardan önce olduğunu gösterilmesiyle mtDNA'nın aterom gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmeye başlandı (60). Virtual Histology in Vulnerable Atherosclerosis (VIVA) çalışmasında mtDNA lezyonlarının, yüksek kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi bulunan ince fibröz kepli aterom plaklarında daha sık olduğu gösterilmiştir (60).

2.2.11. Genetik yatkınlık

Kompleks bir patofizyolojik süreci bulunan ateroskleroz gelişimi, muhtemelen tek bir gen veya gen lokusuyla ilişkiden ziyade çevresel faktörler ve bunların çeşitli genlerle olan etkileşiminin bir sonucu olabilir. Aterosklerozun genlerle ilişkisi üzerine iki büyük çalışma yapılmıştır. Birincisi aday gen çalışmasıdır. Bu çalışmada ateroskleroz ile ilişkisi olduğu düşünülen genler ele alınmıştır (61). İkinci çalışma ise genom çapında ilişki yaklaşımıdır. Bu çalışmada da aterogenezi düzenlediği düşünülen nicel gen lokusları araştırılmıştır. Bu çalışmaların faydası, vadedilen geni bulmaktan ziyade ateroskleroz ile ilişkili başka alanlarda olmuştur. Örneğin hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinde The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) mutasyonunun tespit edilmesi hızlı bir şekilde LDL düşürücü ajan olarak PCSK9 inhibitörlerinin üretimine olanak tanımıştır (62).

2.2.12. Enfeksiyon

Enfeksiyon ile ateroskleroz sürecinin ilişkili olabileceği inflamasyon temelli olarak öngörülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus (CMV), Coxsackie B ve *Helicobacter pylori*, en fazla sorumlu olduğu düşünülen mikroorganizmalardır (63–66). Ayrıca tekil mikroorganizma düşüncesinin yanında dolaşan toplam mikroorganizma yükünün de ateroskleroz gelişimi veya ilerlemesi için bir faktör olabileceği varsayımından yola çıkılarak 2006 yılında yapılan bir çalışmada kateter temelli aterektomi yapılan hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriyel rDNA araştırılmıştır. Bakteriyel rDNA, aterektomi yapılan tüm hastalarda tespit edilirken kontrol grubunda ise bakteriyel rDNA'ya rastlanmamıştır (67). Bütün bunlara rağmen klinik kanıtlar enfeksiyonun ateroskleroz ile olan bağı net bir şekilde ortaya koyamamış ve aterosklerozdan korunmak için verilen profilaktik antibiyotik çalışmaları sonuçsuz kalmıştır.

2.2.13. Influenza ve aşılama

Aşılanmanın aterosklerozu önleyici muhtemel faydaları olduğu düşünülmektedir. Yapılan birkaç çalışmada influenza aşısının kardiyovasküler olayları çeşitli derecelerde azalttığı sonucuna varılmıştır (68). Fakat gösterilen bu faydaya rağmen bu çalışmalar, influenza ile ateroskleroz gelişimi arasında bir nedensellik bağı kuramamıştır.

2.3. Lipoprotein Metabolizması

2.3.1. Lipoprotein sınıflaması ve bileşimi

Lipoproteinler, hidrofobik lipidleri (trigliseritler, kolesterol ve yağda çözünen asitler başta olmak üzere) vücut sıvıları aracılığıyla dokulardan dokulara taşıyan büyük makromoleküler komplekslerdir. Lipoproteinler; besinsel kolesterol, uzun zincirli yağ asitleri ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, trigliseritlerin, kolesterolün ve yağda çözünen vitaminlerin karaciğerden periferik dokulara taşınmasında, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında önemli rol oynamaktadır (69).

Plazma proteinleri yoğunluk derecelerine göre temel olarak 5 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2). Bunlar; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdir (HDL). Plazma proteinleri içinde dansitesi en fazla olan molekül HDL iken boyut olarak en büyük olan molekül ise şilomikrondur.

Tablo 2. Lipoproteinlerin sınıflaması

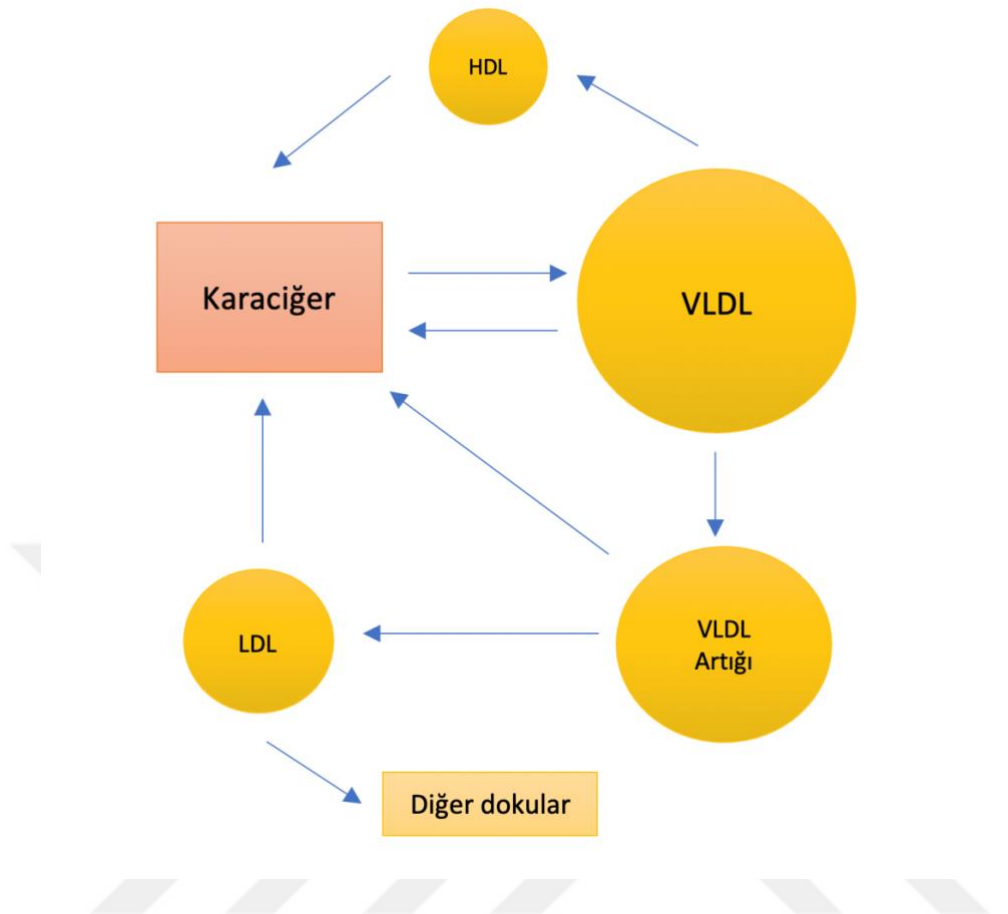
Lipoprotein	Dansite (g/mL)	Boyut (nm)
Şilomikron	0.930	75 - 1200
VLDL	0.930 - 1006	30 - 80
IDL	1006 - 1019	25 - 35
LDL	1019 - 1063	20 - 25
HDL	1063 - 1210	8 - 11

2.3.2. Besinsel lipidlerin taşınması (ekzojen yol)

Besinler yoluyla elde edilen trigliseritler, barsak lümeninde lipazlar tarafından hidrolize edilir ve miçelleri oluşturmak için safra ile emülsiyon haline gelir. Besinsel kolesterol, yağ asitleri ve yağda çözünen vitaminler, ince barsağın proksimal kısmından emilir. Emilim miktarı, “sitosterolemia” denen otozomal resesif kalıtmı bir hastalıkta anormal derecede artabilir (70). Emilen serbest yağ asitleri, enterositlerde gliserolle trigliseritleri oluşturmak üzere birleşirler. Emilen kolesterol ve retinol de esterleşerek sırasıyla kolesterol esterleri ve retinil esterleri oluşturur. Kolesterol esterleşmesi, Açıkoenzim A Kolesterol Açıl Transferaz (ACAT) enzimi ile gerçekleşir. ACAT’ın kolesterol metabolizması üzerindeki hayati önemi, hayvan çalışmalarında ACAT eksikliği sonucu kolesterol ester sentez eksikliği ve kolesterol absorpsiyon kapasitesi azalmasına bağlı “diyet bağımlı

hiperkolesterolemi"ye tam direnç oluşmasıyla ortaya konmuştur (71). Bu kritik role rağmen ACAT inhibitörleri, yapılan klinik çalışmalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı olan bireylerde aterom yükünü sınırlandırmadığı gibi ateroskleroz sürecinin hızlanması ile ilişkili bulunmuştur (72,73).

Karbon sayısı 12'den daha uzun olan yağ asitleri trigliseritlerle birleşir ve apoB-48, kolesterol ester, retinil ester, fosfolipid ve kolesterolle paketlenerek şilomikronları oluşturur. Şilomikronlar, intestinal lenfe sistemik dolaşıma katılırlar ve karaciğere uğramadan önce lipoprotein lipaz (LPL) ile karşılaşırlar. Şilomikrondaki trigliserit, apoC-II'nin LPL için kofaktör olduğu bir reaksiyonla LPL tarafından hidrolize edilir ve serbest yağ asitleri oluşur. Bu reaksiyon sonucunda oluşan serbest yağ asitleri ya oksitlenerek enerji için kullanılır ya da trigliserit olarak saklanmak için yine esterleşir. Şilomikron, hidrolize uğradıkça küçülür ve hidrofilik lipidlerin HDL'ye taşınması sonucu şilomikron kalıntıları oluşur. Kalan şilomikron kalıntıları da karaciğer yüzeyindeki reseptörler için apoE'nin ligand görevi gördüğü bir süreçte karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir (69). (Şekil 2)



Şekil 2. Karaciğer ve lipoproteinler arasındaki kolesterol taşıma süreci

2.3.3. Hepatik lipidlerin oluşumu ve taşınması (endojen yol)

Karaciğerdeki lipid süreci, apo-B içeren lipoproteinlerin salgısı ve metabolizasyonunu içerir. Endojen lipid yolu, karaciğerde VLDL'lerin oluşumu ile başlar. Kullanılacak olan VLDL, emilim yolu ile birçok partikülden oluşan şilomikron yapısına benzer fakat VLDL, lipoprotein olarak apoB-48 yerine apoB-100 içerir.

Karaciğerdeki VLDL oluşumu süreci, endoplazmik retikulumda bulunan ve özellikle trigliseritlerin apoB-100'e transferi için gerekli olan mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP) enziminin rol oynadığı bir reaksiyonla apoB-100, kolesterol ester, fosfolipid ve vitamin E'nin birleşimi ile olur (74). MTP'nin yokluğu veya fonksiyonel bozukluğunda VLDL'nin

dolaşıma girmesi bozulur. MTP'nin genetik yokluğuyla giden hastalığa ise "abetalipoproteinemi" denir. VLDL'nin üzerinde bulunan lipoproteinlerden apoC-2, LPL için kofaktör görevi görürken apoC-3 ise bu enzimi inhibe eder. ApoB100 ve apoE ise LDL reseptörleri için ligand görevi görür. Oluşan VLDL molekülünde mevcut olan trigliseritler, LPL ile özellikle kas ve yağ dokuda hidroliz sürecine dahil olur. LPL aynı zamanda VLDL'deki kolesterolün de HDL'ye aktarılmasında kolaylaştırıcı rol üstlenir. Trigliseritler ayrıştıktan sonra kalan VLDL parçacıkları, IDL'ye yollanır. Bu noktada LDL'nin önemli bir temizleyici rolü vardır çünkü kolesterol ve trigliserit içeren IDL'lerin yaklaşık yarısı LDL'nin rol oynadığı reseptör aracılı endositozla karaciğerde ortadan kaldırılır. Temizlenmeyen IDL de hepatik lipazın dahil olduğu reaksiyonla LDL'ye dönüştürülür. Bu süreçte hem trigliseritler hidrolize olur hem de apoB-100 dışındaki apolipoproteinler, diğer lipoproteinlere aktarılır. Bu süreçlerden dolayı plazma kolesterolünün çoğunu (%90) LDL'deki kolesterol oluşturur (75). Dolaşan LDL'lerin yaklaşık %70'i karaciğerdeki LDL reseptörlerinin aracılık ettiği endositozla temizlenir.

Görüldüğü üzere, açlık ve tokluk trigliserit düzeyleri ile HDL'nin metabolik regülasyonu; lipoprotein ligandları ile LPL, hepatik lipaz ve kolesterol ester transfer proteini'nin (CETP) kombine işleyişi ile gerçekleşir.

2.3.4. HDL metabolizması ve ters kolesterol taşınımı

Kolesterol yapım süreci, tüm çekirdekli hücrelerde gerçekleşebilirken, yapılmış olan kolesterolün safraya atılımı ise sadece hepatositler ve enterositler tarafından gerçekleştirilmektedir. Periferde oluşmuş olan kolesterolün hepatositlere ve barsağa aktarılması, HDL'nin modüle edip kolaylaştırdığı "ters kolesterol taşınımı" süreciyle olur.

Yeni HDL parçacıkları, ince barsak ve karaciğer tarafından sentezlenir. Salgılanan apoA-1 membran protein ATP bağlayıcı kaset protein A1 (ABCA1) tarafından kolaylaştırılan çıkış ile fosfolipidleri ve esterlenmemiş kolesterolü sentezlendikleri bölgeden edinir. Gerçekleşen bu sürecin sonunda, bünyesine daha fazla esterlenmemiş kolesterol alan ve disk şekline dönüşen HDL parçacıkları oluşur. Disk şeklindeki HDL moleküllerinde henüz

esterlenmemiş halde bulunan kolesterol, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ile esterlenir. Kolesterol, LCAT tarafından esterlendikçe HDL yapısı daha küresel bir hal alır. HDL kolesterol, hepatositlere direkt yolla taşınabildiği gibi indirekt yolla da taşıma gerçekleşebilir. HDL'deki kolesteril ester, CETP tarafından trigliserit karşılığında apoB içeren lipoproteinlere aktarılabilir. Lipoproteinlere taşınan kolesterol esterleri de LDL reseptörleriyle ilişkili endositler aracılığıyla dolaşımdan temizlenir. HDL'de kalan kolesterol de lipidlerin hücrelere transferini kolaylaştıran bir yüzey reseptörü olan çöpçü reseptör sınıf BI (SR-BI) aracılığıyla hepatositler tarafından dolaşımdan temizlenir (69).

CETP ilişkili lipid değiş tokuşu sonrasında trigliseritlerce daha zengin bir hal alan HDL, hepatik lipaz için daha uygun bir substrata dönüşür. Böylece trigliserit ve fosfolipidler daha hızlı hidrolize uğrar ve HDL daha küçük parçacıklara dönüşür. Bu dönüşümü ve hidrolizi hızlandıran enzim de endotelyal lipazdır.

2.4. Dislipidemi ve Ateroskleroz Patogenezi Arasındaki İlişki

Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi aterosklerozun etiyolojisi, fizyopatolojisi ve progresyonu çok farklı ve çoğul mekanizmalarla işleyen ve ilerleyen dinamik bir süreçtir. Bu sürecin başlangıcından kompleks veya ilerlemiş lezyon oluşum safhasına kadar her aşamada dislipideminin yadsınamaz bir rolü vardır. Bu bölümde dislipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi çeşitli yönlerden ele alan araştırma makalelerinin birer özeti sunulacaktır.

LDL ve Ateroskleroza genetik epidemiyolojik ve klinik bir yaklaşım: Bugüne kadar birçok randomize kontrollü çalışma, makale ve kohort, LDL ile ateroskleroz ilişkisini ve nedenselliğini göstermiştir. 2017'de European society of Cardiology'de (ESC) yayımlanan bu uzlaş çalışmasında da LDL'nin ateroskleroz patogenezindeki genetik ve epidemiyolojik kanıtları üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalarda LDL yükünün göstergesi olarak LDL kolesterol (LDL-C) baz alınmaktadır. Halbuki LDL reseptörlerinde azalmaya

neden olan bazı genetik mutasyonlarda LDL-C yükü ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) yükünde artma, yine LDL reseptörlerinde artışa neden olan mutasyonda da LDL-C ve ASCVD yükünde azalma tespit edilmiştir. 2 milyon hastanın incelendiği ve 150000 kardiyovasküler olayın yaşandığı, 200 prospektif randomize kontrollü çalışma ve kohorttan elde edilen ve genetik variabiliteden de yararlanılan verilerde damar yapısının maruz kaldığı LDL-C ile ASCVD arasında log-lineer bir bağlantı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak birçok farklı tipte çalışma sonuçları, LDL ile ASCVD arasında tutarlı ve güçlü bir ilişki göstermektedir (76).

CTT (Cholesterol Treatment Trialists) Collaborates çalışması: 2010 yılında Lancet'te yayımlanan ve 26 çalışma verisinin analiz edildiği bu randomize kontrollü çalışmada agresif LDL düşürmenin kardiyovasküler sonlanımlara olan etkisi incelenmiştir. Çünkü bu çalışmalarda çeşitli lipid düşürücü ajanlarla standart veya daha agresif LDL kolesterolü düşürmenin kardiyovasküler sonlanımları iyileştirdiği ortaya konmuştu. Bu çalışmada statin tedavisi altında standart lipid düşürücü tedavi ve agresif lipid düşürücü tedavi kıyaslanmıştır. Çalışmaya her biri en az 1000 hasta içeren toplam 26 çalışmadan 169138 hasta alınmıştır. Çalışma sonucunda sadece ortalama LDL düşüklüğünün KVVH'ye olan etkisi değil aynı zamanda LDL'deki her birim düşüşe denk gelen risk azalma oranı da incelenmiştir. Çalışmanın yapılan analizlerinde standart rejimle kıyaslandığında agresif LDL düşürücü rejimde majör kardiyovasküler olaylarda %15 (95% CI 11-18; $p<0.0001$), koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI'da %13 (95% CI 7-19; $p<0.0001$), koroner revaskülarizasyonda %19 (95% CI 15-24; $p<0.0001$), ve iskemik stroke'ta %16 (95% CI 5-26; $p=0.005$) daha fazla risk azalması saptanmıştır. Ayrıca LDL'deki her 1 mmol/L (39 mg/dl) azalmaya karşı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölümlerde %10 (RR 0.90 95% CI 0.87-0.93; $p<0.0001$) azalma sağlandığı görülmüştür.

Çalışma, agresif LDL kolesterolü düşürmenin güvenli bir şekilde MI, revaskülarizasyon ve iskemik stroke olaylarını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir ve her 1 mmol/L (39 mg/dl) LDL düşüşü ile yıllık olay riski ortalama beşte bire inmiştir (77).

Barsak mikrobiyotası ve ateroskleroz: Barsak florasında bulunan mikroorganizmalar, metabolizma ve fizyolojik fonksiyonlar için gerekli metabolitleri üreterek önemli bir rol üstlenirler. Bu metabolitlerin bir kısmı “Trimetilamin N-Oksit” gibi zararlı iken bir kısmı da özellikle “kısa zincirli yağ asitleri” gibi faydalıdır. Propiyonik asit ve butirik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri, diyetle sindirilemeyen lifler ve polisakkaritlerin fermantasyonuyla oluşmaktadır. Daha önceki çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda lifli gıdalardan zengin beslenmenin ateroskleroz ve KHV üzerine olumlu etkilerinin yanında HT, hiperglisemi, insülin rezistansı ve kilo üzerine de faydalı etkileri ortaya konmuştur (78). Ayrıca deneysel olarak farelere antibiyotik verilip barsak florasına müdahale edildiğinde farelerde total kolesterol ve LDL’de yükselme meydana gelmiş ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. Propiyonik asitteki regülatör T (Tregs) hücrelerinin otoimmünite ve kolesterol regülasyonu üzerinde etkili olduğu da daha önceki çalışmalardan elde edilmiştir. 2022 Şubat’ta European Heart Journal’da yayımlanan bu çalışmada propiyonik asitin hiperkolesterolemili hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol üzerine olan etkileri incelenmiştir. Çalışma randomize, çift kör plasebo kontrollü olarak insanlar üzerinde yapılmıştır. Deneklere 8 hafta boyunca günde iki kez 500 mg propiyonik asit verilmiştir. Çalışma sonunda propiyonik asit verilen grup ile plasebo karşılaştırıldığında LDL düşüşü (-15.9 mg/dl (%8.1) vs -1.6 mg/dl (%0.5) (p= 0.016), total kolesterol düşüşü (-19.6 mg/dl (%7.3) vs -5.3 mg/dl (%1.7) (p=0.014), nonHDL kolesterol düşüşü (-18.9 mg/dl (%9.1) vs -0.6 mg/dl (%0.5) (p=0.002) olarak anlamlı bir şekilde propiyonik asit lehine olmuştur.

Çalışma sonucu, barsak mikrobiyotasındaki metabolitlerin kolesterol homeostazisinde yeni immün aracılı bir yol olabileceğini ve barsak immün

sisteminin dislipidemi tedavi ederek KVVH'den korunmada yeni bir terapötik yol olabileceğini göstermektedir (79).

Diskordant LDL düzeyi ve ateroskleroz riski: Bilindiği gibi ateroskleroza bağlı KVVH'den korunmak için birincil hedef LDL kolesterolü düşürmektir. Trigliseriti yüksek olanlarda ise nonHDL kolesterolün (total kolesterol - HDL kolesterol) de ikincil hedef olarak kullanılması önerilmektedir.

LDL düzeyi ortalamasının altında olan kişilerin bir kısmında, LDL düzeyinin öngördüğünden daha fazla ateroskleroz riski olduğu bilinmektedir. Bu kişilerin bir kısmında non high density lipoprotein kolesterol (nonHDL-K), apoB veya LDL partikül (LDL-P) gibi parametrelerin yüksek olduğu yani diskordans bir durumun olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle bu gruba giren kişilerde sadece LDL düzeyine bakıp risk stratifikasyonu yapmak, kimi zaman riskin olduğundan daha yüksek veya daha düşük olarak ölçülmesine neden olabilir. Bu diskordant durumun ne kadar önemli olduğunun belirlenmesi için yapılan bu çalışmaya 28345 sağlıklı kadın alınmış. LDL değeri direkt yöntemle ölçülen çalışmada, LDL değeri medyan düzeyde veya daha yüksekken nonHDL, apoB veya LDL-P medyan değerden daha düşükse diskordans olarak kabul ediliyor. (Tersi de geçerli) Çalışma sonucunda LDL ile nonHDL arasında %11.6, apoB'ye göre %18.9, LDL-P'ye göre %24.3 diskordans saptanıyor. Çalışma analizinde LDL'si normal değerlerin altında olup diskordans olanlarda yani nonHDL, apoB veya LDL-P medyanının üzerinde ise koroner riskin olduğundan daha az tahmin edildiği sonucuna varılıyor. Diskordans nonHDL ile olduğunda risk 2.92 kat, apoB'ye göre olduğunda 2.48 kat, LDL-P'ye göre olduğunda ise 2.32 kat daha az doğru risk tahmini yapılıyor. Tersi durumda da yani LDL değeri yüksek olup diğer üç parametreden bir veya birkaçı medyan değerlerin altında olduğunda ise koroner risk olması gerekenden 3 kat daha fazla ölçülüyor. Yani LDL diskordansı olan hastaların %20 - 50'sinde koroner risk daha düşük, %20 - 40'ında ise daha yüksek ölçülüyor.

Çalışmadan çıkarılabilecek sonuç, günlük pratikte LDL düzeyi çok

yüksek olmamasına karşın HDL'si düşük ve bunun yanında trigliserit seviyesi yüksek olanlarda koroner riskin mevcut LDL'ye göre olan riskten fazla olduğu, aynı şekilde LDL düzeyi yüksek olmasına rağmen HDL'si yüksek ve trigliserit düzeyi düşük olanlarda da koroner riskin yine mevcut LDL düzeyinin öngördüğünden daha düşük olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiridir (80).

NonHDL kolesterol, trigliserid ve aterom ilişkisi: HDL kolesterol dışındaki diğer kolesterol parametrelerinin oluşturduğu nonHDL-C, ateroskleroz sürecindeki toplam olumsuz yükün bir göstergesidir. Bunun yanında genetik çalışmalar, trigliserid (TG) düzeyleri ile ateroskleroz arasında da nedensel bir ilişkiyi göstermiştir. Bu çalışmada nonHDL-C ile TG seviyelerinin ateroskleroz ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Verileri, 9 klinik çalışmadaki toplam 4957 koroner öyküsü olan hastadan elde edilen ve bir karşılaştırma analizi olarak yürütölüp sonuçları "Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology" dergisinde yayımlanan çalışmada nonHDL ve TG'ye yönelik tedavilerden sonra belli aralıklarla hastalara intravascular ultrasonography (IVUS) uygulanarak hastalardaki aterom yükündeki değişiklikler [percent atheroma volume (PAV)] incelenmiştir. Karşılaştırma, nonHDL için <100 mg/dl ile >100 mg/dl, TG için de <200 mg/dl ile >200 mg/dl arasında yapılmıştır. Çalışma analizinde nonHDL değerleri ile Δ PAV değerleri arasında korelasyon bulunurken TG'de ise bu korelasyon, >200 mg/dl için belirgindir. Tedavi ile düşüş sağlanan nonHDL ve TG değerleri ile PAV değerlerindeki regresyon arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu ilişki DM'den bağımsızdır ayrıca farklı seviyelerdeki LDL-C ve CRP için geçerliliğini korumaktadır. Ayrıca Δ PAV'nin nonHDL'deki değişimle olan ilişkisi, LDL-C ile olan ilişkisinden daha güçlü bulunmuştur.

Çalışmanın sonucu bize, nonHDL ile aterom yüzdesi arasındaki ilişkinin, LDL-C ile olan ilişkiden daha güçlü olduğunu ayrıca TG'nin de aterom yükü ile ilişkili fakat bu ilişkinin >200 mg/dl düzeylerinde anlamlı hale

geldiğini göstermektedir. Bu yönüyle, ateroskleroz riski ve aterom yükü değerlendirilirken nonHDL ve TG'nin de daha ön planda tutulması çalışma verilerine göre akılcı görünmektedir (81).

Remnant kolesterol ve ateroskleroz: LDL ile ateroskleroz arasındaki nedensellik çok iyi bir şekilde ortaya konmasına rağmen HDL için aynı durum söz konusu değildir. Her ne kadar düşük HDL daha çok kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunsun da düşük HDL'yi yükselten tedavilerle kardiyovasküler sonlanımlarda anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir (82). Bu çalışmalarda endotelyal lipaz inhibitörü, niasin, Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP) inhibitörlerinden Torcetrapib gibi moleküller kullanılmıştır. Bu noktada HDL'de açıklanamayan nedenselliğe neyin sebep olduğuna yönelik yapılan ve 2013'te Journal of the American Collage of Cardiology'de (JACC) yayımlanan çalışmada "remnant kolesterol" üzerinde durulmuştur. Remnant; artık kolesterol demektir ve trigliseritten zengin lipoproteinlerdeki kolesterolü tanımlar. Açlıkta VLDL ve IDL, toklukta ise bunlara ilave olarak şilomikronlardaki kolesterolü kapsar. Çalışmaya mendelian randomizasyon için genetik analizleri de yapılan 73513 kişi alınıp tokluk remnant kolesterolü, tokluk remnant ve HDL kolesterolü, sadece HDL kolesterolü ve sadece LDL kolesterolü şeklinde veriler incelenmiştir. Çalışma sonucunda remnant kolesterol düzeyi, trigliserit ile doğru HDL ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Çalışma analizinde tokluk remnant kolesterolün her 1 mmol (39 mg/dl) artışı ile HDL'den bağımsız olarak gözlemsel iskemik kalp hastalığı 1.4 kat (%95% CI: 1.3-1.5), nedensel iskemik kalp hastalığı olasılığı ise 2.8 kat yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, artmış trigliseritten zengin lipoproteinlerdeki kalıntı kolesterol partiküllerinin düşük HDL'den bağımsız olarak iskemik kalp hastalığı için nedensel bir risk faktörü olabileceğini öngördürmektedir (83).

REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial) çalışması: Uygun statin tedavisi alan hastalarda bile özellikle trigliserit (TG) yüksekliği mevcutsa rezidüel kardiyovasküler risk

devam etmektedir. Çeşitli çalışmalarda TG seviyesini düşüren Niasin ve Fibrat üzerinde durulmuş fakat bu ilaçlarla iskemik riskte azalma sağlanamamıştır. 2019'da REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial) çalışmasında Eicosapentaenoic Asit'in (EPA) ileri derecede saf esteri olan Icosapent Ethyl'in diyabeti olanlarda kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya kardiyovasküler hastalığı veya diyabeti olup statin kullanan, trigliserit düzeyi 135-499 mg/dl, LDL düzeyi ise 41-100 mg/dl olan 8,179 adet hasta dahil edilmiştir. Hastalar icosapent ethyl 2x2 gr (n=4089) veya plaseboya (n=4090) randomize edilmiştir. Primer sonlanım; KV ölüm, ölümcül olmayan Mİ, ölümcül olmayan inme, koroner revaskülarizasyon ve kararsız anjina toplamıdır. Çalışma sonuçları incelendiğinde trigliserit düzeyi başlangıca göre icosapent ethyl grubunda %18.3 azalmış, plasebo grubunda ise %2.2 artmıştır (p<0.001). LDL düzeyi başlangıca göre icosapent grubunda %3.1, plasebo grubunda %10.2 yükselmiştir (p<0.001). Medyan 4.9 yıllık takipte primer klinik olaylar, icosapent ethyl grubunda %17.2 plasebo grubunda ise %22 olmuştur (HR 0.75, %95 GA 0.68-0.83, p<0.001). KV ölüm, kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış, ölümcül/ölümcül olmayan inme, icosapent ethyl grubunda anlamlı olarak daha düşüktür. 2020 yılında European Heart Journal'da yayımlanan EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy) çalışmasında da icosapent ethyl'in aterom plağında plaseboya göre anlamlı gerileme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

Sonuç olarak icosapent ethyl, kardiyovasküler hastalığı veya DM ile birlikte diğer risk faktörleri olup statine rağmen trigliserit düzeyleri yüksek olan bireylerde faydalı bulunmuştur (85).

Tsimane'larda koroner arter hastalık sıklığı: KAH için konvansiyonel risk faktörlerinin önemli olduğu on yıllardır peşi sıra yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bolivya'da Tsimane kabilesinin üyeleri, hala endüstriyel dönem öncesi bir yaşam tarzına uygun olarak yaşamakta ve yaşamlarını, avcılık ve çiftçilik yaparak sürdürmektedirler. Ateroskleroz prevalansı düşük olan bu

kabilede HT ve arteriyel stiffness'ın da (sertlik) düşük olduğu bilinmektedir. 2017'de Lancet'te yayımlanan çalışmada bu yerli halkın koroner arter kalsiyum skoru ölçölerek KAH sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya yaşı 40 ve üzeri olan 705 Tsimane yerlisi alınmıştır. Ortalama LDL 91 mg/dl, ortalama HDL 39.5 mg/dL'dir. Obezite, HT, DM ve sigara kullanımı nadirdir. Tsimane yerlilerinin %51'inde hs-CRP hafif yüksektir (<3.0 mg/dL). Çalışmaya alınanların %85'inde koroner kalsiyum skoru 0, %13'ünde 1-100 arası, %3'ünde ise >100'dür. Yaşı >75 olanların %65'inde koroner kalsiyum skoru 0'dır. Deneklerin sadece %8'inde kalsiyum skoru ≥100'dür. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasındaki 6814 katılımcıyla karşılaştırıldığında, Tsimane yerlilerindeki koroner arter hastalığı prevalansı yaklaşık 5 kat daha düşüktür (Tüm yaş gruplarında $p<0.0001$) (86). Bu sonuç, düşük LDL düzeyi, düşük kan basıncı, düşük kan şeker düzeyi, ideal vücut kitle indeksi ile beraber sigara içilmemesi ve yeterli fizik aktivite ile koroner olayların sıklığında belirgin azalma sağlanabileceğini göstermektedir (87).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.09.2021 tarihinde 389 protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde düzenlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapıldı ve hastalardan çalışmaya dahil olduklarına dair yazılı onam alındı.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışma, kesitsel (cross-section) olarak dizayn edilmiş epidemiyolojik bir çalışmadır ve hastalar tek merkezli olarak yüz yüze anket yöntemiyle çalışmaya alınmıştır.

3.3. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya hastaneye ayaktan başvuran ya da hastanede yatarak tedavi gören ve koroner arter hastalığı nedeniyle en az üç aydır statin tedavisi alan 18 yaş üstü, çalışmaya katılmayı kabul eden 664 hasta alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastalara kullandıkları statin türü ve statin tedavisini ne amaçla aldıkları soruldu. Ayrıca ne kadar süre boyunca ve hangi doz aralığında tedaviye devam edildiği not edildi. Hastaların aldıkları antilipidemik tedavi altında mevcut kolesterol parametreleri değerlendirilirken "Europa Society of Cardiology (ESC) 2019 Dislipidemi Kılavuzu" referans alındı. Çalışmada ayrıca hastaların komorbiditelerine, EKG'lerine ekokardiyografik parametrelerine de bakıldı. Hastaların rutin laboratuvar tetkikleri incelenerek kolesterol paneli ve diğer parametreleri değerlendirildi.

3.4. Dışlama Kriterleri

Yaşı 18'den küçük olanlar, bilgilendirilmiş onam formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmamayı seçenler, alım kriterlerini karşılamalarına rağmen hastalıktan dolayı bilgi veremeyecek durumda olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. Laboratuvar Parametreleri

Hemoglobin ve diğer tam kan parametrelerinin değerlendirmesi XN-1000 (SYSMEX, JAPAN) ile yapıldı. Biyokimyasal değerler AU5800 (BECKMAN COULTER) ile yapıldı. Hormon değerlendirmesi ise ADVIA CENTAUR XP (SIEMENS) ile gerçekleştirildi. TG değeri >400 mg/dl olan hastalarda LDL tahmini için Friedewald formülü yerine Martin-Hopkins düzeltme metodu kullanıldı (88).

3.6. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik görüntüleri, Vivid S6 marka ekokardiyografi cihazı (General Electric, Horten, Norway), 1,7/3,4 MHz transdüser kullanılarak ve hasta sol lateral dekübit pozisyonda iken ekspiryum sonunda alındı. Ekokardiyografik analizler, American Society of Echocardiography (ASE) ve European Association of Cardiovascular Imaging'in (EACVI) sol ventrikül değerlendirmesi ile ilgili kılavuzları temel alınarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmeler aynı sonograf tarafından gerçekleştirildi.

Hastalardaki transtorasik ekokardiyografik görüntüler, parasternal long axis (PLAX), parasternal short axis (PSAX), apikal iki, üç ve dört boşluk görüntüleri ile elde edildikten sonra, kardiyak değerlendirme; 2D, M-Mode, Colour Doppler teknikleri kullanılarak yapıldı. ASE ve EACVI'nin önerileri ışığında uygun parasternal uzun aks görüntüleri elde edilen M-mode ölçümlerinde sol ventrikül (LV) diyastolik çapları, sol atriyum (LA), interventriküler septum (IVS) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçüldü (89).

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenlerden parametrik dağılım özelliği gösterenler ortalama $\pm$ standart sapma, nonparametrik dağılım özelliği gösterenler median ve interquartil

range şeklinde, kategorik veriler ise yüzde olarak gösterildi. Devamlı değişkenlerin normal dağılım analizi Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile ölçüldü.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

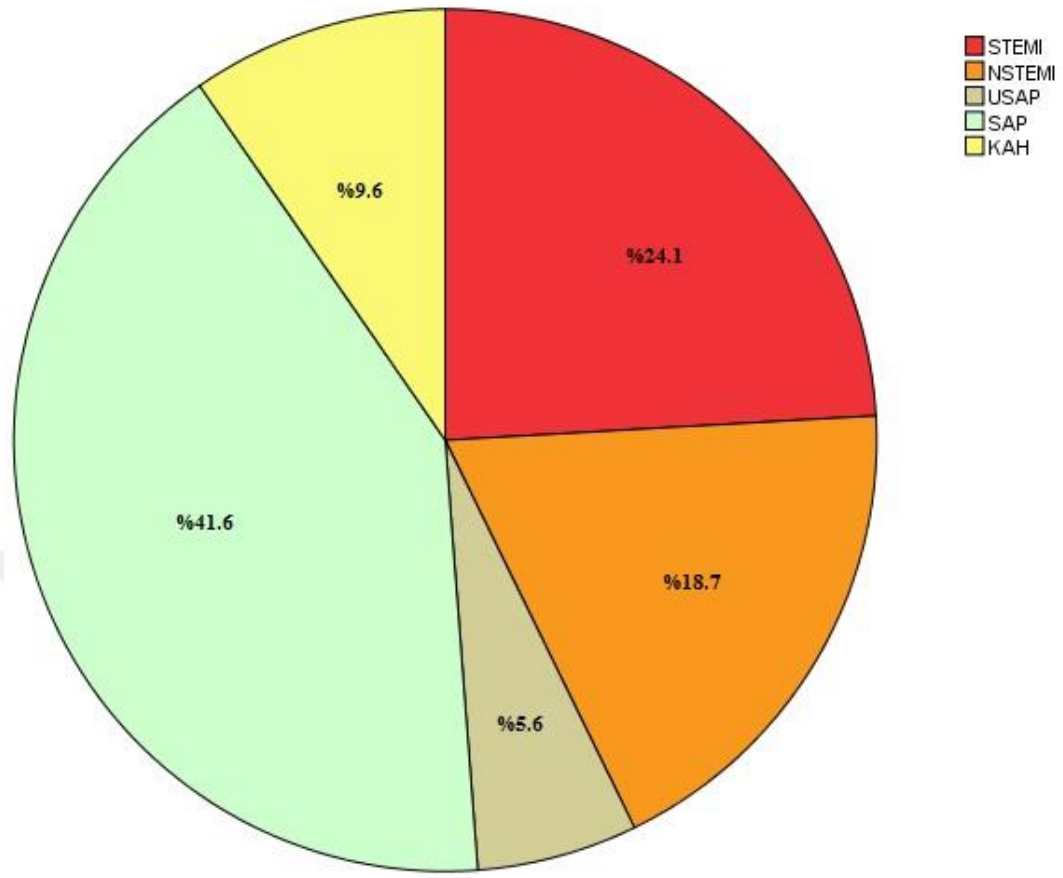
Çalışmaya KAH nedeniyle en az üç aydır statin kullanan 664 hasta dahil edildi. Hastaların %60.2'si (400) erkek %39.8'i (264) kadındı. Boy ortalamaları 166.4 ± 8.4 kilo ortalamaları ise 79.5 ± 11.9 olarak bulundu. 664 hastanın tümü evliydi. İkamet bölgelerine baktığımızda %51.5'i (342) ilde %27.1'i (180) ilçede %21.4'ü (142) ise köyde ikametliydi. Gelir düzeyine göre dağılıma baktığımızda ise hastaların %54.2'si (360) <2000 TL, %40.4'ü (268) 2000-5000 TL, %5.4'ü (36) 5000-10000 TL'lik gelire sahipti. Çalışmaya aldığımız hastaların statin alma endikasyonlarına bakıldığında %24.1'i (160) STEMI, %18.7'si (124) NSTEMI, %5.6'sı (40) USAP, %41.6'sı (276) SAP ve %9.6'sı (64) da KAH (nonkritik darlık) nedeniyle tedavi almaktaydı. Statin tedavisini alma süreleri incelendiğinde hastaların %4.8'i (32) 3-6 ay, %10.5'i (70) 6-12 ay, %19'u (126) 1-3 yıl, %17.2'si (114) 3-5 yıl, %25.3'ü (168) 5-10 yıl, %16.9'u (112) 10-15 yıl, %3.9'u (26) 15-20 yıl, %2.4'ü (16) de >20 yıl şeklinde tedavi alıyordu. Vital değerlendirmede kalp hızı ortalaması 78.4 ± 16.4 , sistolik kan basıncı 128.2 ± 18.1 mmHg, diastolik kan basıncı 76.0 ± 10.3 mmHg, EF ortalaması 52.6 ± 10.3 bulundu. Hastalarda mevcut olan komorbiditelere baktığımızda HT %66.3 (440), DM %49.7 (330), sigara %56.6 (376), AF %5.1 (34), KAH yönünden aile öyküsü %15.4 (102), KBH %6.6 (44), KOAH %10.5 (70) oranında bulundu.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

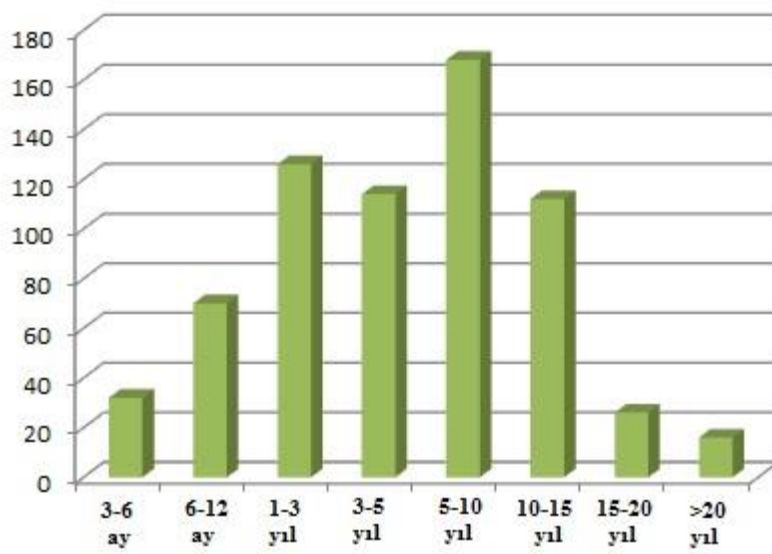
Hastaların statin tedavisine başlama endikasyonları Şekil 3'te ve statin tedavisini alma süreleri de Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

		(n=664)
Yaş		63,4 ± 10,9
Erkek cinsiyet n (%)		400 (60,2)
Boy		166,4 ± 8,4
Kilo		79,5 ± 11,9
Hipertansiyon, n (%)		440 (66,3)
Diyabetes mellitus, n (%)		330 (49,7)
Sigara, n (%)		376 (56,6)
Aile KAH öyküsü, n (%)		102 (15,4)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)		70 (10,5)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)		44 (6,6)
Atriyum fibrilasyonu, n (%)		34 (5,1)
Ejeksiyon fraksiyonu (%)		52,6 ± 10,3
Sistolik kan basıncı (mmHg)		128,2 ± 18,1
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		76,0 ± 10,3
Kalp hızı		78,4 ± 16,4
Medeni hal	Bekar Evli	0 (0) 664 (100)
Gelir düzeyi	<2000 2000-5000 5000-10000 >10000	360 (54,2) 268 (40,4) 36 (5,4) 0
Yaşadığı yer	İl İlçe Köy	342 (51,5) 180 (27,1) 142 (21,4)
Antihiperlipidemik tedavi alma nedeni	STEMI NSTEMI USAP SAP KAH (non kritik darlık)	160 (24,1) 124 (18,7) 40 (5,6) 276 (41,6) 64 (9,6)
Antihiperlipidemik tedavi alma süresi	3-6 ay 6-12 ay 1-3 yıl 3-5 yıl 5-10 yıl 10-15 yıl 15-20 yıl >20 yıl	32 (4,8) 70 (10,5) 126 (19) 114 (17,2) 168 (25,3) 112 (16,9) 26 (3,9) 16 (2,4)



Şekil 3. Statin tedavisine başlama endikasyonları



Şekil 4. Hastaların statin kullanma süreleri

4.2. EKG Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların ortalama kalp hızı 78.4 ± 16.4 'tü. Hastaların %93.4'ü (620) gibi büyük bir çoğunluğu sinüs ritmindeydi. %5.1'i (34) AF, %1.5'i (10) ise pace ritmindeydi. %96.4'ünde (640) herhangi bir dal bloğu gözlenmezken %2.4'ü (16) LBBB, %1.2'si ise RBBB morfolojisine sahipti.

EKG bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

		(n=664)
Ritm	Sinüs n (%)	620 (93,4)
	Atriyum fibrilasyonu, n (%)	34 (5,1)
	Pace ritmi, n (%)	10 (1,5)
Kalp hızı		$78,4 \pm 16,4$
Dal bloku	Yok	640 (96,4)
	LBBB	16 (2,4)
	RBBB	8 (1,2)

Tablo 4. EKG bulguları

4.3. EKO Bulguları

Hastaların ortalama EF'si 52.6 ± 10.3 'tü. LVDD değeri 48.3 ± 5.7 mm, LA çapı 38.7 ± 5.1 mm, sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 31.8 ± 12.1 mmHg bulundu. Kapak yetersizliklerine bakıldığında hastaların %8.1'inde orta MY, %1.8'inde ileri MY, %0.9'unda orta AY, %4.2'sinde orta TY, %1.2'sinde ileri TY mevcuttu.

Hastaların EKO bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. EKO bulguları

	(n=664)
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	52,6 ± 10,3
LVDD (mm)	48,3 ± 5,7
Sol atriyum çapı	38,7 ± 5,1
Sistolik pulmoner arter basıncı	31,8 ± 12,1
Mitral yetersizlik	
Yok	454 (68,4)
Hafif	144 (21,7)
Orta	54 (8,1)
İleri	12 (1,8)
Aort yetersizliği	
Yok	594 (89,5)
Hafif	65 (9,6)
Orta	6(0,9)
İleri	0
Triküspit yetersizliği	
Yok	436 (65,7)
Hafif	192 (28,9)
Orta	28 (4,2)
İleri	8 (1,2)

4.4. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ortalama total kolesterol değeri 186.7±53.4 mg/dl, LDL değeri 112.4±43.0 mg/dl, trigliserit değeri 148.4±101.6 mg/dl, HDL değeri ise 43.1±10.1 mg/dl olarak bulundu. Ortalama GFR hızı 80.8±24.5 ml/dk, kreatinin değeri 1.01±0.72 mg/dl bulundu. Glukoz ortalaması ise 158±79'du.

Laboratuvar bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Laboratuvar bulguları

	(n=664)
WBC	8,73 ± 2,5
Hgb	13,4 ± 2,3
Plt	267 ± 87
Nötrofil	5,6 ± 2,2
Lenfosit	2,2 ± 0,9
Glukoz	158 ± 79
Üre	41,5 ± 20,7
Kreatinin	1,01 ± 0,72
GFR	80,8 ± 24,5
Ürik asit	5,9 ± 1,9
AST	23,6 (19)*
ALT	19,5 (15,1)*
Total kolesterol	186,7 ± 53,4
Trigliserit	148,4 (101,6)*
LDL	112,4 ± 43,0
HDL	43,1 ± 10,3
CRP	0,4 (0,2) *
TSH	1,32 (0,9)*
Free T3	3,1 (2,8)*
Free T4	1,29 (1,1)*

* Nonparametrik dağılım özelliği gösterenler, median ve interkuartil range şeklinde belirtilmiştir.

4.5. Antilipidemik Tedavi

Hastaların %76.5'i (508) Atorvastatin, %18.7'si (124) Rosuvastatin, %4.2'si (28) Pitavastatin, %0.6'sı (4) Pravastatin almaktaydı. Statin tedavisi yanında ek antilipidemik ajan alan hastalar, tüm hastaların %2.7'siydi. Tüm hastaların %1.8'i (12) Statin + Fenofibrat, %0.9'u ise (6) Statin + Ezetimib kombinasyonu ile tedavi oluyordu.

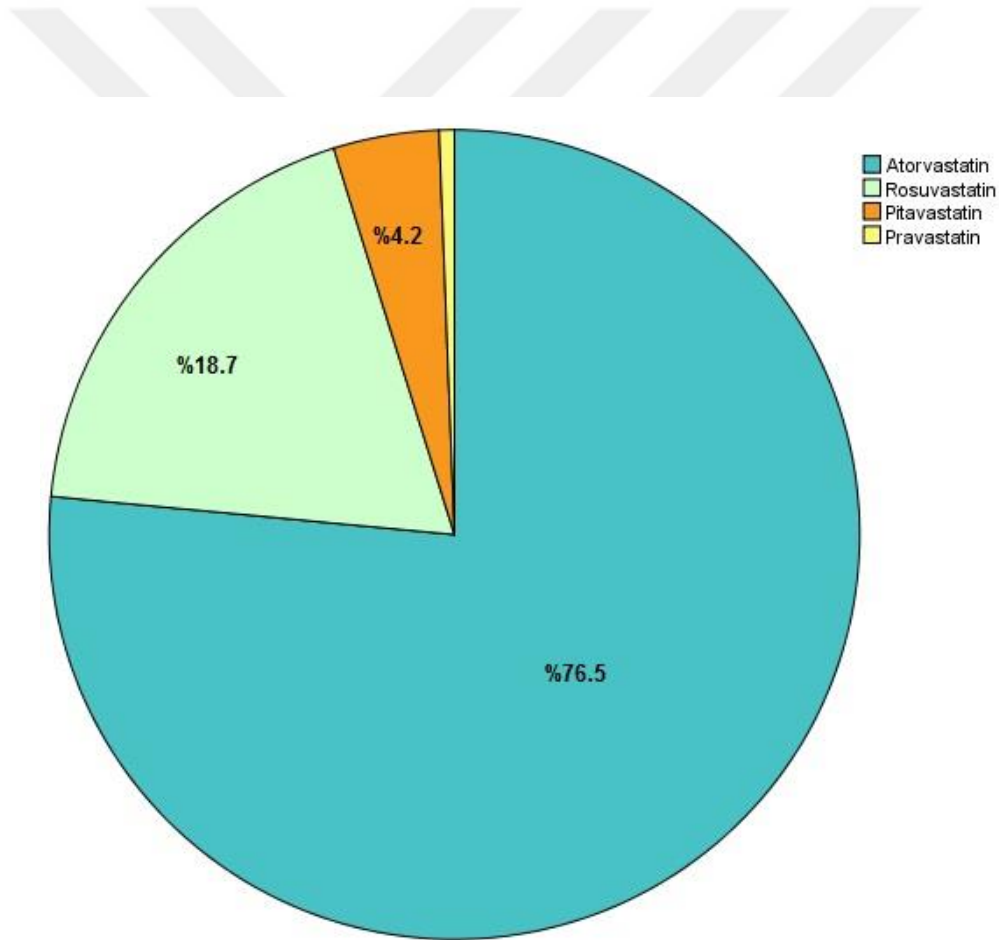
Hastaların antilipidemik ilaç kullanımları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kullanılan statin türü ve dozu

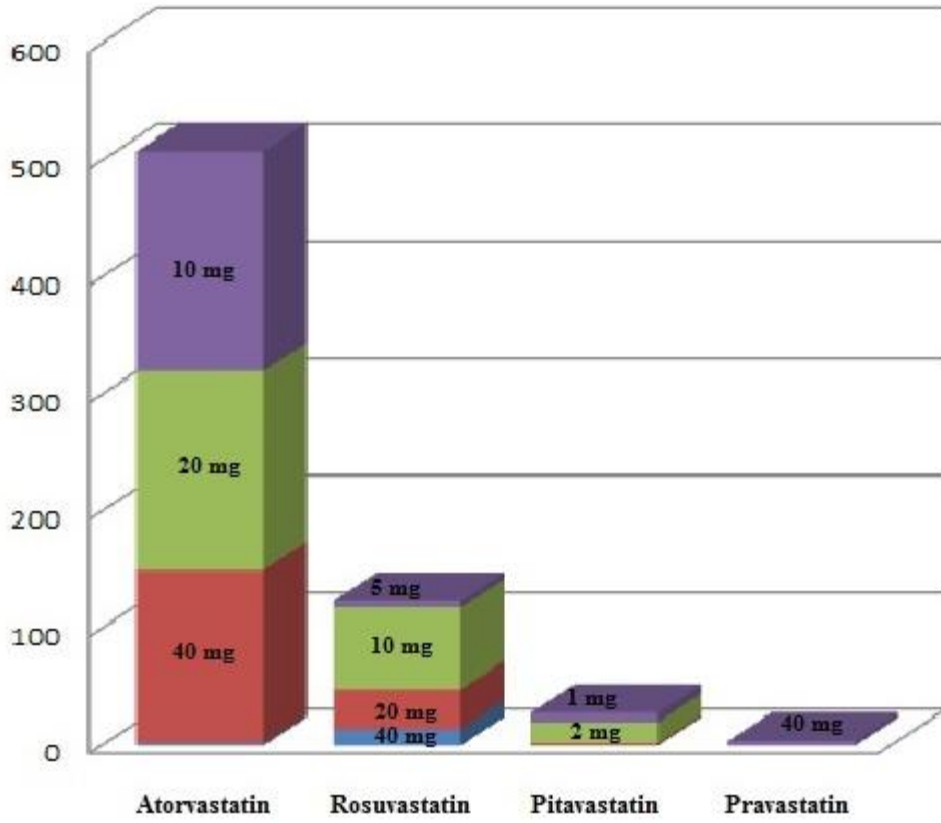
Atorvastatin n (%)	508 (76,5)
10mg/gün	188 (28,3)
20mg/gün	170 (25,6)
40mg/gün	148 (22,3)
80mg/gün	2 (0,3)
Rosuvastatin, n (%)	124 (18,7)
5 mg/gün	6 (0,9)
10 mg/gün	70 (10,5)
20 mg/gün	34 (5,1)
40 mg/gün	14 (2,1)
Pitavastatin, n (%)	28 (4,2)
1 mg/gün	8 (1,2)
2 mg/gün	18 (2,7)
4 mg/gün	2 (0,3)
Simvastatin, n (%)	0
Pravastatin, n (%)	4 (0,6)
10mg/gün	0
20mg/gün	0
40mg/gün	4 (0,6)
Fluvastatin, n (%)	0
Lovastatin, n (%)	0
Kolestamin, n (%)	0
Kolestipol, n (%)	0
Kolesevelam , n (%)	0
Gemfibrozil, n (%)	0
Fenofibrat, n (%)	12 (1,8)
160 mg/gün	2(0,3)
250 mg/gün	4 (0,6)
267 mg/gün	6(0,9)
Ezetimib, n (%)	6 (0,9)
Niasin, n (%)	0
Alirovumab, n (%)	0
Evolovumab, n (%)	0

Şekil 5'te hastaların kullandığı statin alt gruplarının hastalara göre dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 6'da hastaların kullandığı statin alt grupları ile birlikte her bir grupta kullanılan statinin doz dağılımı verilmiştir.



Şekil 5. Kullanılan statinlerin alt gruplara göre dağılımı



Şekil 6. Kullanılan statin alt grupları ve doz dağılımları

4.6. Diğer Tedaviler

Statin tedavisine ek olarak hastaların aldığı diğer tedavilere baktığımızda hastaların %72.9'unun (484) beta bloker, %58.2'sinin (386) ACEi/ARB, %8.2'sinin (55) MRA, %20.4'ünün (135) kalsiyum kanal blokeri, %1.5'inin (10) SGLT-2i, %93.4'ünün (620) antiagregan, %6.6'sının (44) antikoagulan aldığı gözlemlendi.

Hastaların statine ek olarak aldığı diğer tedaviler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların aldığı diğer tedaviler

	(n=664)
Beta bloker n (%)	484 (72,9)
ACE inhibitörü/ARB, n (%)	
ACE inhibitörü, n (%)	263 (39,6)
ARB, n (%)	123 (18,6)
MRA, n (%)	55 (8,2)
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	135 (20,4)
Valsartan + Sakubitril, n (%)	0 (0)
SGLT 2 inhibitörü, n (%)	10 (1,5)
Antiagregan, n (%)	620 (93,4)
Antikoagülan, n (%)	44 (6,6)

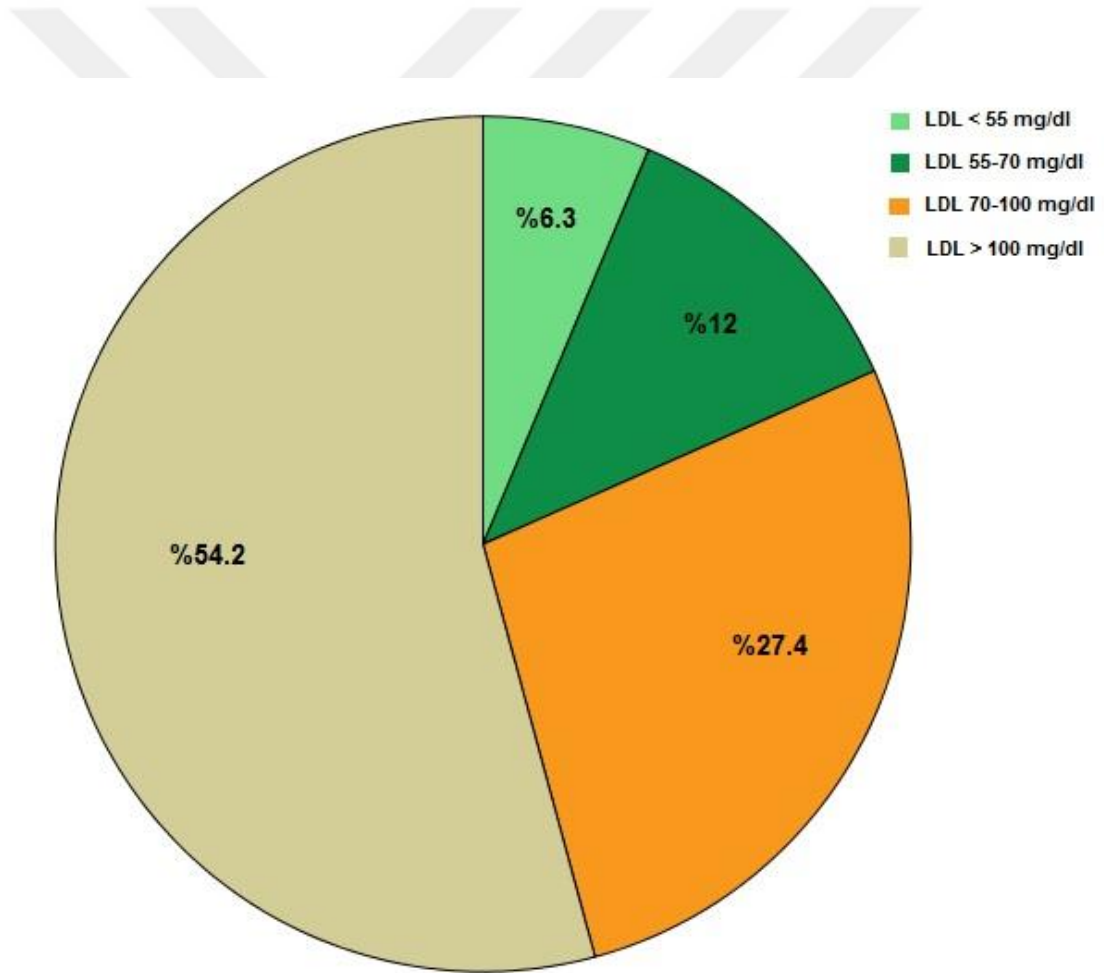
4.7. Hedef LDL Düzeylerine Ulaşma Oranları

2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu'na göre KAH mevcut olan hastalarda hedef LDL düzeyi; <55 mg/dl ve başlangıç değerine göre en az %50 LDL düşüşünün sağlanması şeklinde tarif edilmektedir. Çalışma verileri incelendiğinde hastaların sadece %6.3'ünün (42) 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda KAH hastaları için önerilen LDL<55 mg/dl hedef değerine ulaştığı gözlenmektedir. 55-70 mg/dl değerine ulaşan hastalar, tüm hastaların %12'si (80)'dir. 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'ndaki KAH hastaları için hedef olarak gösterilen ve yine ACC/AHA 2018 Dislipidemi Kılavuzu'nda da dile getirilen LDL<70 mg/dl değeri baz alındığında bile bu hedefe ulaşan hasta yüzdesi %18.3 (122)'tür. LDL düzeyi 70 -100 mg/dl arasında olan hasta yüzdesi %27.4 (182), LDL değeri <100 mg/dl olan toplam hasta yüzdesi %45.7 (304) dir. Hastaların %54.2'sinde (360) ise LDL düzeyi 100 mg/dl'nin üstünde kalmıştır.

Hastaların hedef LDL düzeyine ulaşma oranları Tablo 9'da ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların hedef LDL düzeyine ulaşma oranları

	(n=664)
2019 Dislipidemi kılavuzuna göre hedef	
<55 mg/dl	42 (6,3)
55-70 mg/dl	80 (12,0)
70-100 mg/dl	182 (27,4)
>100mg/dl	360 (54,2)



Şekil 7. Hastaların LDL düzeyleri

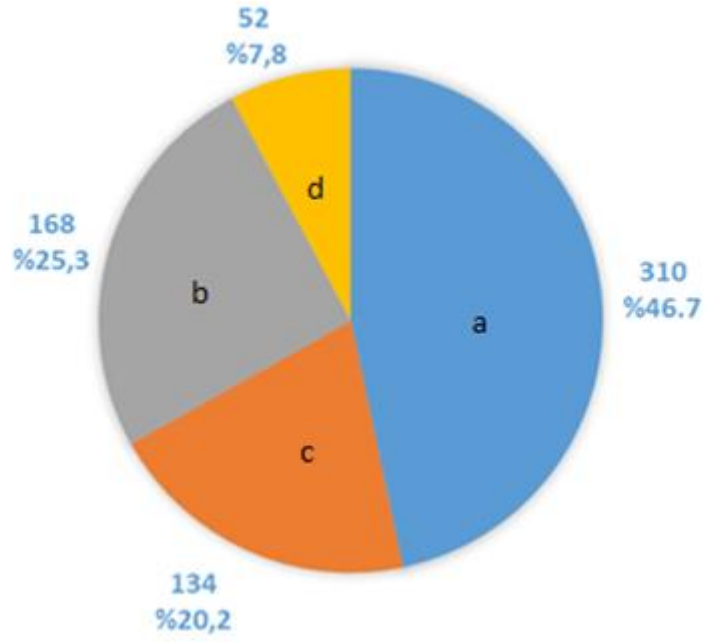
4.8. Statin Dozu Neden Arttırılmadı?

Çalışmamızda hastaların sadece %6.3'ünün LDL değeri, güncel kılavuzların önerdiği <55 mg/dl hedef değerindeydi. LDL değeri böyle yüksek ve hedeften bu kadar uzakken statin dozunun niye arttırılmadığını sordüğümüzde hastaların %46.7'si (310) "Doktor uygun görmedi." %20.2'si (134) "Daha önce yüksek doz kullanırken yan etki nedeniyle doktor tarafından doz düşümü yapıldı." %25.3'ü (168) "Kolesterol ilaçlarına karşı medyada yer alan olumsuz haberler nedeniyle yüksek doz almak istemedim." ve %7.8'i (52) ise "Düzenli kontrole gitmedim." şeklinde yanıt verdi.

Hastaların statin dozunu arttırmama nedenleri ve oranları Tablo 10'da ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Yüksek LDL düzeylerine rağmen statin dozunun arttırılamamasının nedenleri

	(n=664) %
Doktorun uygun görmemesi	310 (46,7)
Daha önce yüksek doz kullanırken yan etki nedeniyle doktor tarafından dozun azaltılması	134 (20,2)
Kolesterol ilaçları hakkında medyadaki olumsuz haberler nedeniyle hastanın yüksek doz kullanmak istememesi	168 (25,3)
Hastanın düzenli kontrole gelememesi	52 (7,8)



- a:** Doktorun uygun görmemesi
- b:** Kolesterol ilaçları hakkında medyadaki olumsuz haberler nedeniyle hastanın yüksek doz kullanmak istememesi
- c:** Daha önce yüksek doz kullanırken yan etki nedeniyle doktor tarafından dozun azaltılması
- d:** Hastanın düzenli kontrole gelememesi

Şekil 8. Yüksek LDL düzeylerine rağmen statin dozunun arttırılamamasının nedenleri

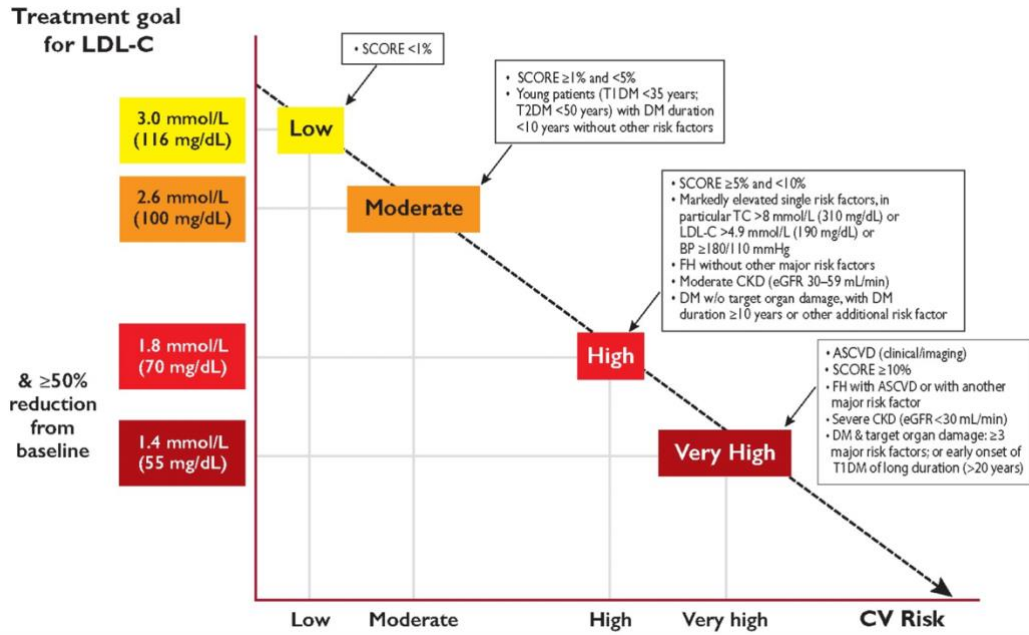
5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık (KVH), gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden biridir. Dünyadaki ölümlerin %30'u kardiyovasküler nedenlerle ilişkilidir ve bu oran; yaşam tarzındaki değişimler, hareketsizlik, beslenme rutininde hazır ve işlenmiş gıdalara olan yönelimin artması ve sedanter yaşam gibi faktörlerin etkisiyle günbegün artmaktadır. KVH gelişimi için iyi tanımlanmış risk faktörleri; dislipidemi, tütün kullanımı, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı yönünden aile öyküsü, diabetes mellitus (DM) ve obezitedir.

Dislipidemi; ateroskleroz ve aterom plağının oluşum patofizyolojisinde merkezi rol oynayarak koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli bir yer tutar ve KVH gelişimi için önemli bir öngördürücüdür. Kanıtlar ve yıllar içerisinde yapılan çalışmalar, arter duvarında biriken LDL kolesterol ve diğer kolesterolden zengin apoB içeren apolipoproteinlerin ateroskleroz sürecinde başlatıcı rol oynadığını doğrular niteliktedir. Zaman içinde yapılan çok sayıda gözlemsel çalışma, randomize kontrollü çalışma, meta-analizler ve gerçek yaşam verilerinden elde edilen bulgular, kardiyovasküler mortalite ile yüksek plazma kolesterol seviyeleri arasında kuvvetli ve nedensel bir ilişki ortaya koymuştur. Özellikle LDL-C düzeylerindeki her %1'lik artış, KAH riskinde %2-3 artışla ilişkilidir (1). Lipid düşürücü tedavide özellikle HMG-CoA Redüktaz inhibitörlerinin (statin) hem primer korumada yani kardiyovasküler hastalık riski varlığında koruma amaçlı, hem de sekonder korumada yani kardiyovasküler hastalık geliştikten sonra tedavi amaçlı kullanımıyla KV hastalık gelişimi veya tekrarında önemli ölçüde düşüş gözlemlenmiştir.

Yaşam serüvenimizdeki devinim bilim için de geçerlidir. Öyle ki 10 yıl önce bir hastalık için endike olan bir tedavi kontrendike olabilmektedir ve bunun tersi de geçerlidir. Yine önceleri bir hastalık için koruyucu dediğimiz bir laboratuvar eşik parametresi, zaman içinde riskli bölgeye girebilmektedir. Bunun en bariz örneği, zaman içerisinde kardiyovasküler hastalığı mevcut olan bireylerde ulaşılması gereken hedef LDL değerindeki eşik değerin değişimidir. Eskiden 'düşükse iyidir' denen LDL değeri için günümüzde ne

kadar düşükse o kadar iyidir' anlayışı hakim olmaya başlamıştır. Bu yaklaşım tarzı kendini kılavuzlarda da net bir şekilde göstermiştir. 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda KAH'ı mevcut olan bireylerde LDL için hedef değer "<70 mg/dl veya 70 – 135 mg/dl ise en az %50 düşüş" iken 2019 Dislipidemi kılavuzunda bu bilgi "<55 mg/dl ve buna ilave olarak başlangıç değerine göre en az %50 düşüş" olarak revize edilmiştir (Şekil 9). 2018 ACC/AHA kılavuzuna baktığımızda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ve çok yüksek risk varlığında hedef LDL değeri <70 mg/dl ve başlangıç değerine göre %50 düşüş şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca kılavuzlar, KAH'ta LDL düşüşü için ilk tercihin de statin grubu olmasını önermektedir. Kılavuzlardan da açık bir şekilde anlaşılacağı üzere KAH'tan korumada başarı, statini sadece başlatmakla değil statin dozunu LDL'de hedef değeri yakalayacak şekilde arttırmakla elde edilebilir.



Şekil 9. 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu LDL Hedefleri

Dicle üniversitesi hastanesine ayaktan başvuran ya da yatarak tedavi gören ve en az üç aylık bir süre ile statin tedavisi alan 664 hastanın verilerini kesitsel olarak topladığımız çalışmamızın amacı, KAH nedeniyle statin

tedavisi alan hastaların LDL değerlerinin güncel kılavuzlarda belirlenen hedef değerlere ulaşp ulaşmadığını tespit etmekte. Hastalarımızın %41.6'sı gibi önemli bir kısmı stabil anjina pectoris (SAP) ya da yeni ismiyle kronik koroner sendrom (KKS) nedeniyle statin tedavisi almaktaydı. Statine devam süresinin en fazla olduğu hasta yüzdesi de %25.3 ile 5-10 yıld. Analizlerimizde hastaların yalnızca %6.3'ünün ESC 2019 Dislipidemi Kılavuzu'nda KAH için belirlediği <55 mg/dl hedefine ulaştığını, ACC/AHA'nın 2018 Dislipidemi Kılavuzu'ndaki 70 mg/dl değerini baz aldığımızda dahi hastaların %18.3'ünün LDL değerinin 70 mg/dl altında olduğunu tespit ettik. LDL değeri <100 mg/dl olan hastalarımızın yüzdesi %45.7 olurken hastalarımızın %54.2'lik önemli bir kısmının LDL değeri ise >100 mg/dl idi. Yani optimal hedefin çok uzağındaydı. Araştırmamıza katılan hastaların statin tedavisine başlamadan önceki bazal LDL değerleri bilinmediğinden kılavuzda belirtilen "LDL'de en az %50 düşüş" kriterinin kaç hastada sağlanabildiğini gözlemleyemedik. Bununla birlikte kılavuzda KAH'ı mevcut olan hastalarda LDL'de en az %50 düşüş ile birlikte hedef LDL değerinin de 55 mg/dl altı olması gerektiği belirtilmekte. Araştırdığımız hastaların sadece %6.3'ünün LDL değeri <55 mg/dl olduğu için de KAH hastalarında LDL kontrolünün oldukça kötü olduğunu söyleyebiliriz. LDL kontrolünün bu denli kötü olmasının birkaç nedeni mevcuttu. Bunlardan en önemlisi statinlerle ilgili hastalarda oluşmuş olan kötü imaj ve bu kötü imajın en az hastalarda olduğu kadar yan etki çekincesi nedeniyle kardiyologlarda da yer edinmiş olmasıydı. Çünkü ankete katılan ve LDL'si hedef değer üstünde olan hastaların %46.7'si düzenli doktor kontrolüne gittiğini ve kullandığı statin dozunun doktoru tarafından uygun görüldüğünü belirtti. Hastaların %25.3'ü ise statin dozunun doktoru tarafından artırıldığını fakat özellikle yazılı ve görsel medyada kolesterol ilaçları ile ilgili çıkan olumsuz haberlerden kaynaklı yan etki çekincesi nedeniyle ya hiç yüksek doz almadığını ya da yüksek dozdan kısa süre sonra doktora danışmadan eski doza geri döndüğünü dile getirdi. Optimal statin dozuna çıkılamamasının bir diğer nedeni ise statine başlandıktan sonra kontrol muayenesinde çoğunlukla sadece hastanın tarif ettiği semptomlardan yola çıkılarak yan etki olduğu düşüncesiyle doz düşümü yapılmasıydı.

Çalışmamızda kardiyologların statin başladıkları ortalama her beş hastadan birinde Statin Associated Muscle Symptoms – Clinical Index'e (SAMS-CI) ya da CK, ALT, AST gibi laboratuvar parametrelerine başvurmadan ya da bu parametrelerdeki anlamlı yükselme eşik değerlerini göz ardı ederek statin dozunu düşürdüklerini belirledik. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %7.8'i ise düzenli doktor kontrolüne gitmediğini bu nedenle aynı statin dozunu kullanmaya devam ettiğini dile getirdi. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğu kırsal kesimde ikametli olup ulaşım ve maddi sıkıntılardan dolayı kontrole gelemeyen kişilerdi.

Çalışma verilerinden elde edilen önemli sonuçlardan biri de statin dozu ve hedef LDL'ye ulaşılma yüzdesi arasındaki ilişkidir. Bilindiği gibi 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu, KAH olan bireylerde hedef LDL düzeylerine ulaşmak için tolere edilebilen en yüksek doza kadar yüksek yoğunluklu statin tedavisi verilmesini tavsiye etmektedir. Yüksek yoğunluklu statin; atorvastatin için 40-80 mg/gün, rosuvastatin için ise 20-40 mg/gün olarak tanımlanmaktadır. Bizim hasta popülasyonumuzun %29.8'i (%22.6 oranında atorvastatin 40-80 mg dozu, %7.2 oranında rosuvastatin 20-40 mg dozu) statinlerin yüksek yoğunluklu dozunu almalarına rağmen hedef LDL değerine ulaşma oranları %6.3 seviyesinde kalmıştır. Bu sonuç da bize, tolere edilebilen maksimal doz statin tedavisine rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşamadığı takdirde statin tedavisine ek olarak ezetimib ve PCSK9 inhibitörlerinin daha sık kullanılması gerektiğini göstermektedir.

İkinci bölümde dislipidemi ve ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişkiye değindiğimiz çalışmaların hemen hepsinde LDL yüksekliği ve ateroskleroz arasında kuvvetli bir neden - sonuç ilişkisi olmasının yanında statin tedavisi ile LDL'de agresif düşüşün standart düşüşe oranla kardiyovasküler sonlanımlar açısından daha etkili olduğunu görmüştük. Hatta bu çalışmaların bir kısmı 2011 yılında JACC'ta yayınlanan Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) çalışması gibi henüz ESC'nin kılavuzlarında LDL için hedef değeri <70 mg/dl önerdiği dönemde LDL için yeni hedefin 50 mg/dl civarı olabileceğini gösteren çalışmalardır (90).

6. SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar ve bu grup içinde de koroner arter hastalığı, global olarak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmakla birlikte aynı zamanda yaşam kalitesinde de önemli oranda azalmaya yol açmaktadır. Dünyadaki ölümlerin %30'unun sebebi KVH ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır ki bu da her 36 saniyede bir kaybedilen bir can demektir.

Türkiye'de ise 1990 - 2016 yılları arasında çok merkezli olarak yürütülen TEKHARF çalışmasında ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı %42 ile birinci sırada yer almaktadır ve bu değer, kanser ve serebrovasküler hastalık nedeniyle gerçekleşen ölüm toplamından daha fazladır (2).

KAH için tanımlanmış en önemli risk faktörlerinden biri, hiperlipidemi ve özellikle de yüksek LDL kolesterol düzeyidir. LDL düzeyindeki %1'lik artış KAH riskinde %2-3 artışla ilişkilidir. Biz de çalışmamızda KAH öyküsü olan ve en az üç aydır statin kullanan hastalarda kılavuzların önerdiği hedef LDL-C düzeyine ne sıklıkta ulaşıldığını belirlemek için 664 hasta aldık. Çalışma sonucunda hastaların yalnızca %6.3'ünün ESC 2019 Dislipidemi Kılavuzu'nda KAH için belirlediği <55 mg/dl hedefine ulaştığını, ACC/AHA'nın 2018 Dislipidemi Kılavuzu'ndaki 70 mg/dl değerini baz aldığımızda dahi hastaların %18.3'ünün LDL değerinin 70 mg/dl altında olduğunu tespit ettik. LDL değeri <100 mg/dl olan hastalarımızın yüzdesi %45.7 olurken hastalarımızın %54.2'lik önemli bir kısmının LDL değeri ise >100 mg/dl idi. LDL kontrolünün böyle kötü olmasının birkaç nedeni mevcuttu. Bu nedenlerden en önemlisi ise statinlerle ilgili hastalarda oluşmuş olan kötü imaj ve bu kötü imajın yan etki çekincesi nedeniyle en az hastalarda olduğu kadar kardiyologlarda da yer edinmiş olmasıydı. Hastalarda daha iyi LDL kolesterol seviyelerine ulaşabilmek için halkta statinlere karşı oluşmuş olan kötümser imajın uzmanlar tarafından basılı ve görsel medya aracılığıyla değiştirilmesi için çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Hekimlerin reçetelerindeki statin dozları için daha fazla cesaretlendirilmeleri de hedefe olan uzaklığı yakın kılacaktır.

Çalışma sonuçları, KAH'ı mevcut olan ve statin tedavisi alan hastaların LDL kontrolünün oldukça yetersiz olduğunu bize açıkça göstermekle birlikte tek merkezli, gözlemsel ve kısıtlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmanın, hasta merkezlerinin ve hasta randomizasyonunun yapıldığı daha yüksek denek sayısı ile tekrarlanması, sonuçların geçerliliği için daha kesin bilgiler sunacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Griffin BP, editor. Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams &Wilkins; 2012.
2. Onat Altan. TEKHARF 2017: Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına öncülük. Logos Yayıncılık; 2017.
3. Trigatti BL, Fuller M. HDL signaling and protection against coronary artery atherosclerosis in mice. The Journal of Biomedical Research. 2016;30(2):94–100.
4. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko YA, Mehta A, Alkhoder AA, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. JAMA Cardiol. 2022 May 18.
5. Qin S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis. Adv Exp Med Biol. 2020;1276:157–69.
6. Sönmez A, Özdoğan Ö, Arıcı M, Salman S, Derici Ü, Değer SM, et al. Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology (ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes. The Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021;25(4):392–411.
7. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. Vol. 30, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2020. p. 160–4.
8. Williams B, Masera G. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the. Vol. 00, European Heart Journal. 2018.
9. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease Eleventh Edition. 2019.

10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*. 2004.
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355–74.
12. Murat Tuzcu E, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Teenagers and Young Adults Evidence From Intravascular Ultrasound. *Circulation*. 2001.
13. Strong JP, Malcom GT, Alex McMahan C, Tracy RE, Newman III WP, Herderick J, Fredrick Cornhill EE. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults Implications for Prevention From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999.
14. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):374–9.
15. Kockx MM, de Meyer GRY, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 1998.
16. Heistad DD, Marcus ML, Larsen GE, Ericlarsen G, Roze MLA. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *The American Journal of Pphysiology*. 1981.
17. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *The New England Journal of Medicine*. 2003.

18. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of “Dilated” versus “Obstructive” coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):297–306.
19. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Murat Tuzcu ; E. Extent and Direction of Arterial Remodeling in Stable Versus Unstable Coronary Syndromes An Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2000.
20. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Francisco FA. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Nov 1;34(41).
21. Kitta Y, Obata J ei, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):323–30.
22. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1987;80(6):1808–11.
23. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998 Jul 21;98(3):211–6.
24. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):258–65.
25. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996 Mar 15;93(6):1107–13.

26. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1050–5.
27. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2000 Oct 3;102(14):1697–702.
28. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation*. 1998 Sep 22;98(12):1164–71.
29. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21;377(12):1119–31.
30. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973–9.
31. Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. Vol. 88, *Thrombosis and Haemostasis*. 2002.
32. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36–44.
33. Laursen LS, Overgaard MT, Nielsen CG, Boldt HB, Hopmann KH, Conover CA, et al. Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis. *Biochem J*. 2002 Oct 1;367(Pt 1):31–40.

34. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1022–9.
35. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded?: Findings in 356 222 Primary Sscreenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986 Nov 28;256(20):2823–8.
36. Goodman DS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, LaRosa JC, et al. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Archives of Internal Medicine*. 1988 Jan 1;148(1):36–69.
37. Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, Clark LT, Denke M, Havel RJ, et al. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993 Jun 16;269(23):3015–23.
38. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest*. 2002 Oct 1;110(7):905–11.
39. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289–97.
40. Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: Familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1976;88(6).

41. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25).
42. Boden W, Probstfield J, Anderson T, Chaitman B, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2255–67.
43. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2089–99.
44. Khera A v., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):127–35.
45. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):317–25.
46. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2014 Oct 18;21(34):3936–48.
47. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273–7.
48. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jul 18;236(2):289–93.
49. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm

- resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1346–53.
50. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation*. 1996;94(12):3109–14.
 51. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*. 1979;2(2):131–41.
 52. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*. 1980 Sep;19(3):205–10.
 53. Iborra RT, MacHado-Lima A, Castilho G, Nunes VS, Abdalla DS, Nakandakare ER, et al. Advanced glycation in macrophages induces intracellular accumulation of 7-ketocholesterol and total sterols by decreasing the expression of ABCA-1 and ABCG-1. *Lipids Health Dis*. 2011;10.
 54. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003 Jun 1;24(3):278–301.
 55. Park YM, Kashyap SR, Major JA, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Lab Invest*. 2012 Aug;92(8):1171–80.
 56. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2651–7.
 57. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;105(11):1605–12.

58. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991 Oct 3;325(14):997–1001.
59. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, Barber DA, Hasdai D, Schwartz RS, et al. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1930–6.
60. Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Aug;4(8):894–901.
61. Lusis AJ, Ma R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:189–218.
62. Cameron J, Holla ØL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet*. 2006 May;15(9):1551–8.
63. Joshi R, Khandelwal B, Joshi D, Gao OP. Chlamydia pneumoniae infection and cardiovascular disease. *N Am J Med Sci*. 2013 Mar;5(3):169–81.
64. Blum A, Giladi M, Weinberg M, Kaplan G, Pasternack H, Laniado S, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol*. 1998 Apr 1;81(7):866–8.
65. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4).
66. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart*. 2000;84(3):267–71.

67. Ott SJ, el Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006 Feb;113(7):929–37.
68. Gurfinkel EP, de La Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):2143–7.
69. Loscalzo J. *Harrison's Cardiovascular Medicine*. Mcgraw-Hill Publ.Comp. New York: Mcgraw-Hill Publ.Comp; 2010.
70. Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kwiterovich PO, Stalenhoef AFH, Miettinen TA, et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(5).
71. Buhman KK, Accad M, Novak S, Choi RS, Wong JS, Hamilton RL, et al. Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nature Medicine*. 2000;6(12).
72. Nissen SE, Murat Tuzcu E, Bryan Brewer H, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1253-63.
73. Fazio S, Linton M. Failure of ACAT Inhibition to Retard Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12).
74. Raabe M, Véniant MM, Sullivan MA, Zlot CH, Björkegren J, Nielsen LB, et al. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(9).
75. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 5th ed. Ankara: Bayt; 2018.

76. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017 Aug 21;38(32):2459–72.
77. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
78. Aleixandre A, Miguel M. Dietary fiber and blood pressure control. *Food Funct*. 2016 Apr 1;7(4):1864–71.
79. Haghighi A, Zimmermann F, Schumann P, Jasina A, Roessler J, Schmidt D, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):518–33.
80. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):553–61.
81. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Nov 1;36(11):2220–8.
82. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572–80.
83. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):427–36.

84. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020 Oct 21;41(40):3925–32.
85. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 3;380(1):11–22.
86. Budoff MJ, Young R, Burke G, Carr JJ, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018 Jul 1;39(25):2401b–8b.
87. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1730.
88. Briers PJ, Langlois MR. Concordance of apolipoprotein B concentration with the Friedewald, Martin-Hopkins, and Sampson formulas for calculating LDL cholesterol. *Biochem Med (Zagreb)*. 2022 Feb 1;32(1).
89. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
90. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1666–75.

