



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**STEMİ HASTALARINDA
YETERSİZ STATİN YANITININ
PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ**

Dr. İBRAHİM HALİL AKTAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**STEMİ HASTALARINDA
YETERSİZ STATİN YANITININ
PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ**

Dr. İBRAHİM HALİL AKTAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR.ÖĞRETİM ÜYESİ MEHMET ÖZBEK

DİYARBAKIR-2023

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nizamettin Toprak’a,

Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Dr.Öğrt.Üyesi Mehmet Özbek’e,

Hastanemizde öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk Ertaş’a, Prof. Dr. Hakkı Şimşek’e, Prof. Dr. Halit Acet’e, Prof. Dr. Muhammed Oylumlu’ya, Prof. Dr. Mustafa Oylumlu’ya, Prof. Dr. Nihat Polat’a, Prof. Dr. M. Ata Akıl’a, Prof. Dr. M. Zihni Bilik’e, Doc. Dr. Muhammed Demir’e,

Her zaman vakit geçirmekten zevk aldığım ve her konuda desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığım ve değer verdiğim tüm hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tüm bu zorlu süreç boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen fedakâr ve sevgili eşim Rümeysa Aktan’a,

Bugünlere gelmemde vesile olan ve hayatımın her döneminde hep yanımda olan biricik anne, babama, abime ve kardeşlerime gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

Anahtar Kelimeler:



SUMMARY

Keywords:



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Ateroskleroz	1
2.1.1 Aterosklerotik plak oluşum mekanizmaları	2
2.1.2 Dislipidemi	12
2.2 Koroner Arter Hastalığı	12
2.2.1 Akut Koroner Sendrom	12
2.2.2 ST Segment Elevasyonu Miyokard Enfarktüsü	12
2.2.3 Prognoz	13
2.2.4 Tedavi	14
2.3 Kolesterol ve Kalp	21
2.3.1 Kolesterol Metabolizması	22
2.3.2 Statinler ve Etki mekanizmaları	22
2.3.3 Aterojenik Dislipidemide Tedavi	22
2.4 Statine Yetersiz Cevap	27
3.MATERYAL VE METOD	29
3.1 Etik Kurul Onayı	29

3.2 Çalışma Dizaynı	29
3.3 Çalışma Popülasyonu	29
3.4 Kan Örnekleri ve Ekokardiyografi	29
3.5 Dışlama Kriterleri	30
3.6 Tanımlamalar ve Grupların Oluşturulması	30
3.7 İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Demografik Bulgular	31
5. TARTIŞMA	37
6. KISITLILIKLAR	39
7. SONUÇLAR	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. NCEP ATP IV kılavuzuna göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması	23
Tablo-2. SCORE risk grubundaki toplam kardiyovasküler risk faktörleri	24
Tablo-3. Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri	25
Tablo-4. Çalışma hastalarının temel demografik ve anjiyografik özellikleri	31
Tablo-5. Çalışma hastalarının başvuru klinik özellikleri	32
Tablo-6. Çalışma hastalarının takip klinik özellikleri	33
Tablo-7. Çalışma hastalarının başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları	33
Tablo-8. Çalışma hastalarının 5 yıllık takipte MACE gelişimi açısından karşılaştırılması	34
Tablo-9. Multivariate lojistik regresyon analizi ile statine iyi veya kötü cevabın öngördürücülerinin değerlendirilmesi	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kaplan-Meier survival Analizi ile statin cevabı ve 5 yıllık MACE 36 arasındaki ilişki



KISALTMALAR

2D: İki boyutlu

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AKS: Akut koroner sendrom

ALT: Alanin aminotransferaz

ARB: Anjiyotensin reseptör blokerü

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCS: Kanada Kardiyovasküler Topluluğu

CK: Kreatin kinaz

ÇKBT: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi

DM: Diabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

FFR: Fraksiyonel akım rezervi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

hsTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T

HT: Hipertansiyon

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IVUS: İnvasküler ultrasonografi

KABG: Koroner arter bypass greftleme

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

LDH: Laktat dehidrojenaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LOX-1: Lektin benzeri okside-LDL reseptör-1

Lp-PLA2: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz-A2

MACE: Major kardiyovasküler olaylar

MCP-1: Monosit kemotaktik protein

MCSF: Makrofaj koloni stimulan kemotaktik protein

MI: Miyokard enfarktüsü

MMLDL: Minimal modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein

MMP: Matriks metalloproteinaz

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NYHA: New York Kalp Birliği

OCT: Optik koherens tomografisi

PKG: Perkütan koroner girişim

PCI: Percutaneous Coronary intervention

STEMI: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

TGs: Trigliserit

TNF- α : Tümör nekrozan faktör alfa

TnT: Kardiyak troponin T

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VKİ: Beden kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde

1. GİRİŞ

ST segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI) en önemli ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Hem hastane içi hem de taburculuk sonrasında ciddi morbidite ve mortalite sebeplerindendir. STEMI hem hastane içi hem de uzun dönemli takipteki mortalite ve morbidite için risk faktörleri araştırması da kardiyoloji bilimi açısından hep merak konusu olmuştur.

Hiperlipideminin aterosklerotik kalp hastalıkları başta olmak üzere çoğu kardiyak ve non kardiyak hastalık durumunda ciddi kötü prognostik risk faktörü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda literatürde farklı hastalıklarda ve özellikle de koroner arter hastalığının farklı antiteleri ile uygun statin tedavisine rağmen yetersiz statin cevabının prognoz göstergesi olarak değerlendirilmesi araştırılmıştır.

Statin tedavisinin cevabına bakılmadan primer perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan STEMI hastalarında mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak literatürde statin cevabının değerlendirilip yeterli veya yetersiz grubun karşılaştırılması yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, STEMI hastaların 12 hafta sonrasında lipid profilinin değerlendirilip yetersiz statin cevabı olarak gruplandırılan hastaların geriye dönük mortalite ve morbidite verilerinin incelenip karşılaştırılmasıdır. Yetersiz statin cevabının sonlanım noktaları açısından önemli bir gösterge olduğu gösterilirse daha yoğun ve sonuç odaklı tedavi planlaması yapılabilir.

Bu çalışmada, STEMI nedeniyle statin kullanan hastaların güncel kılavuzlara göre hedef değerlerine ulaşip ulaşmadığına göre prognostik açıdan önemi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük arterlerde lipid, fibröz elementler ve kalsifikasyon birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Bu süreç endotel aktivasyonu ile başlar, bunu damar daralması ve aterom plağı oluşumuna yol açan enflamatuvar yolların aktivasyonu anlamına gelen bir dizi olay takip eder. Tüm bu süreçler, dünya genelinde önde gelen ölüm nedeni olmaya devam eden kardiyovasküler komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır.

2.1.1 Aterosklerotik plak oluşum mekanizmaları

Vasküler endotel, tüm kan damarlarının lüminal tarafına bakan ve kan dolaşımında dolaşan moleküller, hücreler veya patojenler için ilk bariyeri temsil eden endotel hücrelerinin (EH) oluşturduğu heterojen bir tek tabakadır (1). Büyük damarlarda, damar duvarı, kolajen ve elastik liflerle birlikte damarların lüminal tabakasını veya intımayı oluşturan endotel adı verilen tek bir EH tabakası ile kaplıdır. EH'ler, vasküler düz kas hücreleri ile elastik ve kolajen dokudan oluşan tunika media ile yakın temas halindedir. Son olarak, bu tabakayı çevreleyen tunika adventisya, esas olarak yoğun bir bağ dokusu matrisinden oluşur. Öte yandan, arteriol ve venüllerin duvarları büyük damarlarla aynı üç katmandan oluşur, ancak media ve adventisya çok daha ince ve daha az belirgindir. Son olarak, post-kapiller venüller media ve adventisyadan tamamen yoksundur ve sadece EH'lerden ve bir bazal membrandan oluşur (2).

Endotel, dolaşımdaki kan ile dokular arasında stratejik bir konuma sahiptir ve biyolojik olarak aktif maddelerin üretimi yoluyla sinyallerin sensörü ve dönüştürücüsü olarak çalışır. Dolaşımdaki kanda meydana gelen tüm değişiklikler endotel tarafından algılanır ve daha sonra damar duvarının diğer katmanlarına sinyal iletimine aracılık eder. Bu değişiklikler arasında mekanik stres (uzama ve duvar kesme gerilimi) ve metabolik faktörlerin konsantrasyonundaki değişiklikler yer alır.

Arter duvarına etki eden farklı mekanik kuvvetler, homeostazın düzenlenmesi, vasküler tonus ve vasküler bütünlük gibi çeşitli fizyolojik işlevleri modüle eder. Homeostazdaki rollerinin yanı sıra, hemodinamiğin vasküler hastalık gelişimindeki rolünün, hem hastalığın başlangıcını hem de ilerlemesini etkileyen ateroskleroz patolojisinde çok önemli olduğu gösterilmiştir. Arter duvarına etki eden ana kuvvetler, hem kan basıncının neden olduğu gerilme stresini hem de aterojenik hemodinamikte önemli bir rol oynayan kan akışının neden olduğu damar duvarına teğetsel bir kuvvet olan duvar kesme gerilimini içerir (3).

Düşük duvar kesme gerilimine veya yüksek salınımlı duvar kesme gerilimine sahip damar segmentleri ateroskleroz gelişimi için en yüksek risk altında görülmektedir (4,5). Duvar kesme gerilimi değişikliği, vasküler endotelin morfolojisini ve işlevini doğrudan etkileyebilir ve vasküler düz kas hücrelerin ve mononükleer hücrelerin göçünü ve çoğalmasını uyarabilir (6). Düşük veya dengesiz

olsun, değişen duvar kesme gerilimi , aterosklerozla yakından ilişkili olan hemodinamik değişiklikleri değerlendirmek için bir göstergedir (7,8).

Duvar kesme geriliminin büyüklüğü ve yönü endotel üzerindeki mekanosensrler tarafından tanınır ve biyokimyasal sinyal olarak iletilir. Duvar kesme gerilimi ile indüklenen mekanotransdüksiyon hücre morfolojisi, adezyon ve proliferasyon ile ilgili çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler.

Örneğin, kayma stresi karakteristik EH hizalanmasına neden olur (9,10). Duvar kesme geriliminin laminar bir akış sunduğu arterlerin tübüler veya düz bölgelerinde, EH'ler düzleştirilmiş bir şekil ve akış yönünde uzun bir hizalanma gösterir (11). Bununla birlikte, çatallanma veya yüksek damar eğriliği bölgelerinde, akış bozukluğu meydana gelir ve dış damar duvarında düşük duvar kesme gerilimi ile türbülanslı ve ters akış sonucunda, EH'ler parke taşı görünümünü benimseyerek hacimlerini artırır (12). Dahası, hemodinamik kuvvetler ne deneysel hayvan modellerinde ne de insanlarda rastgele dağılmayan lokalize aterosklerotik plakların erken gelişimini belirler (13,14). Aterosklerotik lezyonlar çoğunlukla düşük duvar kesme gerilimi ve akış ayrımı ile karakterize bölgelerde ortaya çıkar ve en sık olarak dallanma noktaları ve çatallanmaları içerir. Düşük kayma veya bozulmuş akışın ateroskleroz lezyonlarının lokalizasyonunu açıkladığını gösteren kapsamlı korelatif veriler, aterosklerotik lezyon gelişimi veya ilerlemesi tanısı koyarken arteriyel dalların ve bifurkasyonların önemini vurgulamaktadır. Endotel, altta yatan vasküler düz kasın tonusunu modüle eder; yapışkan olmayan bir lüminal yüzey sağlar; ve damar duvarında hemostaz, hücresel proliferasyon ve enflamatuar ve immün yanıtı aracılık eder (15). Aslında endotel, her iki yöndeki etkiyi dengelemek için hem agonist hem de antagonist salgılar. Örneğin, EH'ler hem koagülan veya anti-koagülan, hem vazodilatör veya vazokonstriktör, hem de pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar moleküller üretebilmektedir (15,16).

Ateroskleroz Başlangıcı ve Yağlı izgi Oluşumu

Ateroskleroz, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) retansiyonu ve intimada modifikasyonunun eşlik ettiği endotel disfonksiyonu ile başlar (17,18). Modifiye LDL'ler, ek aterojenik faktörlerle birlikte, EH'lerin aktivasyonunu teşvik ederek intima içinde monosit alımına yol açar. Modifiye LDL'ler, köpük hücre oluşumunu teşvik eden farklılaşmış monositler ve vasküler düz kas hücreleri tarafından hevesle

yakalanır (19,20). Ayrıca, aterosklerozun ilk belirtisini temsil eden ve hem hücreler (makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri) hem de hücre dışı ortam içinde önemli miktarda lipid birikimi ile karakterize edilen yağlı çizgi oluşumuna izin veren çeşitli enflamatuvar sinyal yolları aktive edilir (21).

Ateroskleroz Gelişiminde Endotel Disfonksiyonu

Vasküler homeostaz düzenlemesinde yer alan mekanizmaların bozulması endotel disfonksiyonuna yol açar (9,12,22). Kısaca, EH'ler homeostazı sürdürme yeteneklerini kaybettiğinde, damar duvarları diğer şeylerin yanı sıra vazokonstriksiyon, lipid infiltrasyonu, lökosit yapışması, trombosit aktivasyonu ve oksidatif strese yatkın hale gelir (23,24). Bunlar birlikte, ateromatöz plak oluşumunun ilk adımı olarak kabul edilen inflamatuvar bir yanıtı neden olur: yağlı çizgi (12,22). Buna ek olarak, endotel disfonksiyonu da plak gelişimine ve aterosklerozun son basamaklarında plağın yırtılmasına katılarak aterosklerozun sonraki basamaklarında dikkate değer bir rol oynar (22). Bu nedenle, artmış endotel disfonksiyonu aterogenezin erken bir göstergesi olarak kabul edilir (25,26).

Hemodinamik Kuvvetler ve Endotel Disfonksiyonu

Hemodinamik kuvvetler, endotel disfonksiyonunu teşvik ettikleri için aterogenezin yerel bir risk faktörünü oluşturur (27). Yukarıda belirtildiği gibi, lezyona eğilimli bölgeler esas olarak akışın ayrılması, yeniden daireselleşmesi veya yeniden bağlanması nedeniyle laminer akışın bozulduğu alanlarda bulunur (28). Bu türbülanslı akış, daha yüksek bir salınım indeksi ve daha düşük bir kayma gerilimi ile sonuçlanan zamansal ve uzamsal gradyanlar yaratır (11,29). Buna ek olarak, bozulmuş bir akış aynı zamanda damar intimasına lipoprotein infiltrasyonunu da destekler, çünkü ilk olarak LDL'ler bu bölgelerde daha uzun süre kalır ve ikinci olarak türbülanslı akış endotelial bütünlüğün fiziksel olarak bozulmasına neden olur (30,31), böylece lipoprotein infiltrasyonunu kolaylaştırır (30,32,33). Buna ek olarak, hemodinamik kuvvetler ve aterogenez arasındaki bir diğer temel bağlantı, kandaki mekanik uyaran tarafından düzenlenen çeşitli endotel genlerinin ifadesine dayanmaktadır (34,35,36).

Kayma stresinin endotelial gen ekspresyonu üzerindeki etkisi son 20 yılda incelenmiştir; bugüne kadar sürece dahil olan 40'tan fazla gen keşfedilmiştir (37,38,39,40,41,42). Bunlar arasında, arter duvarına monosit geçirgenliğini indükleyen monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) (43,44,45) ve vasküler düz kas

hücreleri göçünü artıran trombosit türevli büyüme faktörleri (PDGF'ler) (46,47,48) gibi birkaç aterojenik gen EH'lerde yukarı doğru düzenlenmektedir. İlginç bir şekilde, araştırma kanıtları bu genlerin ve plak gelişimine katkıda bulunan eNOS veya trombosit adezyon molekülü-1 (PECAM-1) gibi diğer genlerin promotörlerinde kayma stresi yanıt elemanlarını (SSRE'ler) ortaya çıkarmıştır (49,50,51,52). Dahası, aynı promotörde iki veya daha fazla SSRE'nin kombinasyonu, bu genlerin ekspresyonunu artıran sinerjik bir etkiye sahip olabilir (53). Öte yandan, laminer akışın endotelde yüksek kayma stresine neden olduğu vaskülatürün düz bölgelerinde, bazı pro-aterojenik genler aşağı doğru düzenlenirken, hücre döngüsü büyümesini durduran veya antioksidan kapasiteyi artıran genler yukarı doğru düzenlenir. Gerçekten de, EH'lerin bozulmamış laminer akışa uzun süre maruz kalması, endotelyal nitrik oksit sentazların (eNOS'lar) yukarı regülasyonunu teşvik eder, böylece nitrik oksit (NO) sentez kapasitelerini artırır (13,49).

Bu bulgular, endotel disfonksiyonunda hemodinamik güçlerin rolünü vurgulayarak, kan akışı modeline bağlı olarak endotelde farklı bir moleküler yanıt olduğunu göstermektedir.

Endotel Disfonksiyonunda Nitrik Oksitin Rolü

Endotel disfonksiyonu ayrıca NO biyoyararlanımındaki azalmayla da açıklanmaktadır (54). NO, EH'lerde eNOS tarafından katalize edilen bir reaksiyonda L-arginin'den sentezlenir ve hücre membranları boyunca difüze olarak arter duvarının düz kas dokusuna ulaşır. NO, endotel bağımlı vazodilatasyon olarak bilinen düz kas lifi gevşemesini teşvik eder (55,56) ve aterojenez ve komplikasyonlarına karşı koyduğu için atero-koruyucu bir molekül olarak kabul edilir. NO özellikle trombosit agregasyonunun azaltılmasında, doku oksidasyonu ve enflamasyonunda, trombojenik faktörlerin aktivasyonunda ve hücre büyümesi, çoğalması ve göçünde rol oynar (57,58,59,60). Ayrıca, trigliserit içeriğini ve steatozu azalttığı ve insülin sentezini, glukoz klirensini ve mitokondriyal verimliliği artırdığı için metabolik homeostazı korur (61). Bununla birlikte, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara veya diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında, NO üretimi, bu patolojilerle yaygın olarak ilişkili olan artan oksidatif stresin bir sonucu olarak azalır (28,62,63). Oksidatif stres, ısı şoku proteinlerinin (HSP-60) aracılık ettiği NF-kB aktivasyonu yoluyla pro-aterojenik sitokinlerin (TNF- α ve interlekinler IL-1 ve IL-6), adezyon moleküllerinin

(VCAM-I ve ICAM-I) ve kemokinlerin (MCP-1) sentezini teşvik eder. Bu araçlar eNOS aktivitesini ve dolayısıyla NO üretimini inhibe eder (12). Aslında, hiperkolesterolemik hastalarda yapılan çalışmalar, NO'nun biyoyararlanımındaki bir kusur nedeniyle endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu göstermiştir (64). Hipertansif hastalar da endotel kaynaklı NO sisteminde anormal endotel bağımlı vazodilatasyonu açıklayabilecek bir kusur göstermektedir (65,66).

LDL İnfiltrasyonu

Plazmada LDL birikimi, dolaşımdaki LDL'lerin intima transendotelial infiltrasyonunu desteklemektedir. Geleneksel olarak LDL'lerin endoteli difüzyon veya paraselüler yolla geçtiği kabul edilse de (67,68,69,70), artık LDL'lerin transendotelial taşınmasında transsitozun önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (71,72). Daha spesifik olarak, LDL transsitozuna endotelin çöpçü reseptörü B1 (SR-B1) ve aktivin A reseptörü benzeri tip 1 (ALK1) reseptörünün aracılık ettiği ve bunun LDLR'nin aracılık ettiği klasik LDL endositoz yolundan farklı olduğu gösterilmiştir (73). SR-B1 ve ALK1 reseptörleri kaveolalarla birlikte lokalize olur, bu da SRB1 ve ALK1 tarafından LDL transsitozuna kaveolaya bağlı bir mekanizmanın aracılık ettiğini gösterir (74,75). Ayrıca, EC'lerdeki kaveolaların ana yapısal proteini olan kaveolin-1'in yokluğu (76), arter duvarı içinde LDL taşınmasını ve tutulmasını önemli ölçüde bozar (77,78) ve aterosklerotik lezyonlarda artmış kaveolin-1 seviyeleri bulunmuştur (79). Her iki reseptörün spesifik taşıma mekanizmasını aydınlatmak için ek deneylere ihtiyaç duyulsa da, bu bulgular kaveolae bağımlı LDL alımının LDL transsitozunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (80,81).

Bu derleme sadece EH'lerin LDL infiltrasyonundaki rolünü özetlese de, glikokaliks (82), perisitler (83), subendotelial ekstraselüler matriks (84,85) ve kayma stresinin rolü (32) gibi diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini belirtmek önemlidir.

- **İntimadaki LDL Değişiklikleri**

Subendotelial alana girdikten sonra, hapsolmuş LDL partikülleri oksitlenir; bu süreç tokoferol, askorbat, ürat, apolipoproteinler veya serum albümini gibi koruyucu plazma antioksidanlarının yokluğunda kolaylaşır (86,87). Oksitlenmiş LDL'ler, hastalığın fizyopatolojisine katkıda bulunan oksitlenmiş lipidler ve bunların

bozunmasından türetilen ürünler içerdiklerinden, aterosklerotik plak gelişimini teşvik eden temel enflamatuar bileşenlerdir (88,89).

LDL'ler hücre dışı ortamda bulunan süperoksit (O_2^{--}), hidroksil radikalleri ($-OH$) (90) ve çevre hücreler tarafından üretilen $HClO$ gibi diğer serbest radikaller tarafından oksitlenebilir (91,92). Ayrıca, LDL'ler fosfolipazların ve lipoksijenazların enzimatik aktivitesi ile doğrudan oksitlenebilir (93,94). Aslında, LDL oksidasyonunun başlamasını açıklamak için lipoksijenaz yolu vurgulanmıştır (95). İlginç bir şekilde, LDL reseptörüyle ilişkili protein (LRP) LDL alımında rol oynar ve 12/15 lipoksijenaz, LDL kolesterol esterlerinin oksidasyonunun gerçekleştiği membrana transloke edilir (94).

LDL oksidasyonunun başlatılmasında rol oynayan mekanizmadan bağımsız olarak, süreç alfa-tokoferol ve karotenoidler de dahil olmak üzere LDL'ler tarafından taşınan antioksidanların kaybı ile karakterize edilir (96,97). Bunu, hidroperoksitlere oksitlenen çoğunlukla araşidonik ve linoleik asitler olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) küçük parçalanması takip eder. İkincisi, konjuge dienlerin ve daha fazla oksidasyon üzerine kısa zincirli aldehytlerin oluşumuna yol açar (98).

Öte yandan, LDL'nin ana proteini olan apoB-100 de oksidatif ortamın bir sonucu olarak farklı modifikasyonlara uğrar. Örneğin, lipid oksidasyonundan kaynaklanan aldehytler apoB-100'ün lizin kalıntıları ile adüktler oluşturur. Bunun yerine apoB-100, oksitleyici ajanlar tarafından ağırlıklı olarak tirozin kalıntılarında doğrudan modifiye edilebilir (99). Bu modifikasyonlar LDL-LDLR tanınmasını engeller, böylece LDL partiküllerinin düzenlenmemiş reseptörler aracılığıyla alımını artırır (87).

LDL oksidasyon seviyesine bağlı olarak, oksitlenmiş LDL'ler minimal modifiye LDL (mmLDL) veya yoğun oksitlenmiş LDL (oxLDL) olarak sınıflandırılır (100). Mm-LDL'ler kimyasal olarak modifiye edilmemiş LDL'lerden farklıdır, ancak yine de LDLR tarafından tanınabilir ve bu nedenle düzenlenmiş yollarla içselleştirilir. Bununla birlikte, bu partiküller içindeki modifiye lipidler, modifiye edilmemiş LDL'lerde gösterilmeyen diğer biyolojik aktiviteleri sağlayan biyoaktif moleküller olarak işlev görür (100,101). Bu biyoaktif lipidler EH'lerde ve makrofajlarda pro-enflamatuar yanıtı indükleyebilir (102,103,104). Öte yandan, LDL'ler kapsamlı bir şekilde modifiye edildiklerinde, LDLR tarafından tanınmaz hale gelirken, bir dizi

     reseptörü tarafından tanınmaya izin verirler (105,106,107,108). ApoB-100' n oksidatif modifikasyonları, LDLR'ye kar   bu afinite eksikliğinin ve      reseptörlerine kar   artan afinitenin altında yatmaktadır. Dahası, oxLDL'ler proteoglikan retansiyonundan kaçabilir, dolayısıyla      reseptörleri tarafından düzenlenmemiş alımlarını tercih ederler (84,109).   selle tirildikten sonra, oxLDL'den türetilen ürünler, bu derlemenin ilerleyen bölümlerinde özetlendiği gibi, makrofajlarda enflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu tetikler.

LDL oksidasyonu en yaygın modifikasyon olsa bile, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir dizi LDL modifikasyonunun glikosilasyon, asetilasyon ve agregasyon dahil olmak üzere diğer çalışmalarda iyi bir şekilde tanımlandığını belirtmek önemlidir (107,110,111,112,113).

Endotel Aktivasyonu

Endotelial tip I aktivasyonu olarak da bilinen endotelial stim lasyon, enflamatuvar ajanlar mikrovasküler tonda, geçirgenlikte veya lökosit diapedezinde bir değişiklik gibi bir yanıtı neden olduğunda ortaya çıkar (114,115). Bu fenomen, kısa süreli fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler içeren akut bir yanıtı ve de novo protein sentezi veya gen upregülasyonu gerektirmez (115). Bununla birlikte, IL-1, TNF, endotoksinler, modifiye lipoproteinler ve ileri glikozilasyon son  r nleri (AGE) gibi bazı proinflamatuvar ajanların yanı sıra akı tan kaynaklanan biyomekanik stimülasyona yanıt olarak endotel, endotel tip II aktivasyonu olarak bilinen sürekli bir fenotipik modülasyona uğrayabilir (114,115). Bu aktivasyon, yukarıda bahsedilen uyarana yanıt olarak EH'ler içinde artan NF-kB üretimi ile ba layan karmaşık bir enflamatuvar yanıtı yol açar. NF-kB, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi lökosit adezyon moleküllerinin; MCP-1 ve IL-8 gibi salgılanan kemokinlerin (116,117) ve plazminojen aktivatör inhibitörü veya doku faktörü gibi protrombotik aracılarn ekspresyonunu yukarı doğru düzenler.

Monosit Toplanması ve Köpük Hücre Oluşumu

Aktive olmuş EH'ler intima içine seçici monosit alımını indükler. Bu süreç in vitro olarak g rselle tirilmi tir (118) ve iyi bir şekilde belgelendiği gibi monositlerin yuvarlanması, yapışması, aktivasyonu ve transmigrasyonu şeklinde özetlenebilir (119,120,121).

Kısaca, monosit alımı, monositin yakalanması ve endotel üzerinde yuvarlanmasıyla başlar ve buna esas olarak P-selektin aracılık eder (122,123). Monosit yuvarlanması daha sonra azalır ve monositler endotele sıkıca bağlı kalır (124), bu süreç monosit integrinlerinin EH'lerin VCAM-I ve ICAM-I'lerine bağlanmasının aracılık ettiği bir süreçtir (123,125,126). Ayrıca, monositler endotel üzerinde yuvarlanırken CXCL1, CXCL2, CXCL4 ve CCL5 gibi endotel yüzeyine bağlı kemokinler (127) tarafından aktive edilir ve bu da monosit yapışkanlığını artırır (124). Daha sonra monositler intima boşluğuna transmigre olurlar. Bu hareket EH bariyeri, bazal membranı ve perisit tabakası boyunca geçişi içerir (123,128). Göç süreci, daha önce proinflatuar sinyallere yanıt olarak salgılanmış olan kemokinler tarafından düzenlenir.

Monosit alımı ile ilgili olarak, MCP-1 (CCL2 olarak da adlandırılır) monosit transmigresyonuna aracılık eden en yaygın kemokindir; ancak CCL3, CCL4 ve CCL5 gibi diğer kemokinlerin etkisi de incelenmiştir (129,130). MCP-1 esas olarak EH'ler, düz kas hücreleri ve intimadaki monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve proinflatuar uyaran veya doku hasarından sonra ekspresyonu artarak dolaşımdaki monositlerin plazmadan intimaya transendotelial göçünü destekler (131). Bu süreçte paraselüler ve transselüler yollar aracılık eder (120,123,132). Paraselüler yolda, iltihaplı endotelde bağlantı moleküllerinin yeniden dağılımına bağlı olarak EH bağlantıları yoluyla monosit göçü tercih edilir (133,134). Ayrıca, bazı endotelial bağlantı molekülleri bu tür bir göçe aktif olarak aracılık eder (135,136). Öte yandan, transselüler rotada, hücreler EH'lerin gövdesi boyunca göç eder; ancak bu tip transmigresyon in vitro olayların sadece %10-30'unda gözlemlenmiştir (137,138). Canlı hücre görüntülemesindeki yeni gelişmeler bu alana açıklık getirecektir (118,139). Son olarak, monositler laminin ve kolajen ağından oluşan EH bazal membranını ve çoğu venülde bulunan perisit kılıfını geçer (132,140).

İntimaya girdikten sonra monositler, M1 (pro-inflatuar) veya M2 (anti-inflatuar) fenotipine polarize olabilen makrofajlara farklılaşır (141,142). Bununla birlikte, makrofajlar enflatuar ortamdaki değişikliklere karşı duyarlılık gösterir ve yeni sinyallere yanıt olarak fenotiplerini pro-enflatuardan anti-enflatuara değiştirebilirler (143,144,145). Makrofaj plastisitesi, hastalığın ilerlemesinde M1'in, gerilemesinde ise M2'nin baskın olduğu başarılı bir yanıt için esastır (142,146). M1

makrofajları enflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılar ve monosit alımını ve enflamatuvar yanıtın yayılmasını destekleyen NO ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretir (144). Buna ek olarak, makrofajlar modifiye edilmiş ve edilmemiş LDL'lerin içselleştirilmesine aracılık eden bir dizi reseptör ifade eder. Daha önce de belirtildiği gibi, intimada tutulan lipoproteinler enflamatuvar ortam nedeniyle modifikasyona uğramaya yatkındır ve CD36, SRA-I ve LOX-I çöpçü reseptörleri aracılığıyla içselleştirilmelerine izin verir (105,106,107). Bu reseptörlerin ifadesinin kolesterol alımıyla aşağı doğru düzenlenmediğinin altını çizmek önemlidir. Dolayısıyla, oxLDL içeriğinin önemli ölçüde arttığı aterosklerotik bir bağlamda, hücreler daha yüksek miktarlarda oxLDL'leri içselleştirir. Hücreler içinde oxLDL'ler lizozomlarda parçalanır ve lipoprotein içeren kolesterol endoplazmik retikulumda (ER) asil CoA:kolesterol asiltransferaz (ACAT) tarafından esterleştirilir. Kolesterol esterleri hem sitoplazmada bulunan hem de ER'ye bağlı lipit damlacıkları olarak depolanır (147,148). NCEH ve NCEH1 gibi nötr kolesterol ester hidrolazların aracılık ettiği bu paketlenmiş kolesterol esterlerinin hidrolizi, makrofajlardan apoA1 veya HDL'lere (yüksek yoğunluklu lipoprotein) aktarılan serbest kolesterolü üretir, bu da kolesterol fazlalığının periferik dokulardan uzaklaştırılması için önemli bir adımdır (149). Bu sürece ABCA1 ve ABCG1 ATP bağlayıcı kasetler ve SR-B1, hücrelerden kolesterol çıkışına aracılık eden ve köpük hücre oluşumunu önleyen önemli bir rol oynayan kolesterol taşıyıcıları aracılık eder (105). Bununla birlikte, aterosklerotik lezyonların pro-enflamatuvar mikro ortamı, hem M1 hem de M2 makrofajlarında ABCA1 efluks sistemini bozar ve plak gelişimine katkıda bulunan murin makrofajlarla yapılan deneylerde gösterildiği gibi köpük hücre birikimini teşvik eder (150,151).

Buna ek olarak, makrofajlar tarafından lipid alımının fazlalığı enflamatuvar yanıtı sürdürür ve oxLDL'ler NF-kB hedeflerini aktive eden (152,153,154), EC aktivasyonunu, monosit alımını ve köpük hücre oluşumunu sürdüren sinyal kaskadlarını indükler (146). OksLDL'lerin makrofajlar tarafından alınması, sitotoksik unsurları intimadan uzaklaştırdıkları için koruyucu bir mekanizma olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, monositin intimaya göçünün artması ve ardından makrofajlara farklılaşması, aterosklerotik lezyonun büyümesini tetikleyen çok sayıda köpük hücresine yol açar (147). Bu nedenle, kolesterol birikimi aterosklerotik lezyonların ayırt edici özelliği olarak kabul edilir (155,156).

Subendotelyal kompartmanda kolesterol birikimi aynı zamanda hem hücrelerin içinde hem de dışında kolesterol kristallerinin oluşumunu teşvik eder ve aterosklerotik plakların gelişimine katkıda bulunur (157,158,159). Bu süreç, oxLDL'lerle inkübe edilen makrofajlarda hem hücrelerin dışında hem de içinde izlenmiştir (160). Kolesterol kristalleri ilerlemiş aterosklerotik lezyonların ortak bir özelliği olmasına rağmen, erken plaklarda da bulunur ve erken ateroskleroz gelişiminin bir belirteci olarak kullanılabilir (161). Plak içindeki kolesterol kristalleri makrofajlardaki NLRP3 inflamazomunu aktive ederek pro-inflamatuar yolakların aktivasyonuna yol açar. İnflamazomlar, enflamatuar yolakların aktivasyonundan sorumlu doğal bağışıklık sisteminin sitozolik multiprotein kompleksleridir (162). NLRP3 aktivasyonu ve toplanması tam olarak anlaşılmamış olsa da, aktivasyonunun kaspaz-1 aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Kaspaz-1 daha sonra proinflamatuar IL-1 ailesi sitokinlerini biyoaktif formları olan IL-1 β ve IL-18'e ayırarak inflamasyona katkıda bulunur (88). CD36 reseptörünün aracılık ettiği oxLDL'lerin alımının NLRP3 aktivasyonundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (88). Görünüşe göre, CD36 çöpçü reseptörü TLR4-TLR6 ile birlikte oxLDL'yi alır ve bu da hücre içi kolesterol kristallerine neden olur. Bu kristaller lizozomal destabilizasyona neden olarak (163), katepsinler veya reaktif oksijen türleri gibi lizozomal içeriklerin salınımını indükleyerek (164) NLRP3 inflamazomunun toplanmasına ve ardından kaspaz-1'in aktivasyonuna yol açar.

Vasküler Düz Kas Hücrelerinin Köpük Hücre Popülasyonuna Katkısı

İntimada bulunan vasküler düz kas hücreler de SR-A, CD36 ve LOX-1 gibi farklı çöpçü reseptörleri aracılığıyla oxLDL'yi düzenlenmemiş bir şekilde internalize edebilmektedir (165,166,167,168,169). Gerçekten de, plak içindeki köpük hücre popülasyonunun toplamına katkıları önemlidir (20). Ek olarak, intimadaki vasküler düz kas hücreleri tunika medyadakilere kıyasla daha az ABCA1 taşıyıcısı ifade eder (170). Bu nedenle, kolesterol girişi ve çıkışı arasındaki denge kolesterol birikimi ve köpük hücresi oluşumu lehine değişmektedir. İnsan koroner intimasındaki köpük hücrelerinin en az %50'si monosit türevli olmaktan ziyade vasküler düz kas hücreleri türevlidir ve bu da vasküler düz kas hücrelerinin ateroskleroz gelişimindeki öneminin altını çizmektedir (170).

2.1.2 Dislipidemi

Dislipidemi, kanda çeşitli lipid türevlerinin artması (total-kolesterol; T-kol, trigliserid; TG, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; LDL-kol) ya da azalması (yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; HDL-kol) ile karakterize olan metabolik bir tür bozukluktur (171). Dislipidemi hastalarında, T-kol, LDL-kol ve TG değerleri total populasyon değerlerine göre 90 persantilin üstünde; HDL-kol ise 10 persantil değerinin altında görülür (172).

2.2 Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir (173). Koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın olanıdır ve koroner arterlerin subendotelyal boşluğunda lipidlerin ve immün hücrelerin birikmesi veya ateroskleroz ile karakterizedir. Bu süreç vasküler endotelin enflamatuvar yanıtını içerir (174,175,176). Endotel hücreleri (EH), arter duvarını intravasküler akış bileşenlerinden ayıran yarı geçirgen bir tek tabaka oluşturur (175,176,177). Bu bariyer vasküler tonusu düzenler, trombosit agregasyonunu önler ve sıvı homeostazını korur. Endotel, sırasıyla nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi vazodilatör ve vazokonstriktör moleküller üretir; bu vazoaaktif maddelerin üretimindeki dengesizlik, endotel disfonksiyonu olarak tanımlanan işlev kaybıyla sonuçlanır (175,176,178,179). Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar ve farklı kardiyovasküler ve kardiyometabolik risk faktörleri tarafından tetiklenebilir ve şiddetlenebilir

2.2.1 Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom kalbi besleyen koronerlerin kan akımında ortaya çıkan ani azalmanın sonucunda miyokardın iskemisiyle ortaya çıkan klinik sendromların bileşimidir (180).

2.2.2 ST Segment Elevasyonu Miyokard Enfarktüsü

Dünyadaki en sık ölüm nedeni aterosklerotik kalp hastalıklarıdır. Dünyada her sene koroner arter hastalığı kaynaklı 7 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Bu vakaların %12,8'ini STEMI hastaları oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların da önemli bir kısmını erkekler oluşturmaktadır (181). Türk erişkinlerde Kalp hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında saptanan tüm ölümlerin %43'lük kısmının iskemik kalp hastalıklarıyla, %11'nin ise serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (182). STEMI vakalarında kısa ve uzun dönem mortalitesinin diyabet varlığı ile alakalı olması da bir gerçektir (183). Son 30 yıllık zaman diliminde

perkütan koroner girişimler, fibrinolitik tedavi yöntemleri ve koroner yoğun bakım tedavi imkânlarının gelişimi ile birlikte STEMI'da mortalitenin azaldığı saptanmıştır (184, 185). En sık nedeni aterosklerotik zeminde meydana gelen aterom plak rüptürü ve subendotelyal doku matriksinin kan elemanları ile temas etmesi ve bunun sonucu olarak trombosit agregasyonu ve trombüs oluşması ile lümenin tam ya da tama yakın tıkanması söz konusudur. Bu durumda eğer kollateral damar gelişimi yeterli değil ise distaldeki miyokardial dokunun iskemisi ve daha uzun süren iskeмиyle de nekrozu söz konusudur. Mevcut tablo klinik olarak ST segment yükselmeli akut miyokard infarktüsü olarak ifade edilmektedir (186, 187). STEMI'da; NSTEMI ve USAP gibi diğer akut koroner sendromlar tiplerinden farklı olarak sorumlu koroner arter damarı total tıkalıdır ve meydana gelen nekroz transmuraldır. NSTEMI'da ise iskemi subendokardiyaldır ve sebep olan koroner arterdeki komplike plağa rağmen koronerdeki akım kısmen de olsa devam etmektedir. Koroner arterde meydana gelen tam tıkanmadan sonraki ilk yarım saat içerisinde reperfüzyon sağlanmasıyla miyokardiyal düzeyde geri kazanım sağlanmış olabilir. Olaydan 6-12 saat geçtikten sonra ise miyokardiyal doku nekroza uğrayarak canlılığını kaybeder. Akut miyokard infarktüsünden 2-3 ay sonra ise bahsi geçen bölgede skar dokusu meydana gelir. Bundan dolayı da erken dönemde yapılan girişim daha çok miyokard dokusunun kurtarılması açısından önemlidir. Hem sağ kalımı hem de sonraki dönem komplikasyonlarını azaltacağından ötürü erken tanı ve tedavinin önemi unutulmamalıdır (188). WHO ve AHA'nın ortak yayınladığı bildiride STEMI tanısı koyabilmek için klinik bulgular, EKG değişikliği ve biyobelirteçlerde anlamlı değişikliklerden en az iki tanesinin olması gerekmektedir (189).

2.2.3 Prognoz

Prognoz konusunda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen olgular seçilmiş hasta verileri olduğundan dolayı sonuç verileri önyargılı olabilir. Mevcut çalışmalara göre, senelik mortalite oranı %1.2 ila 2.4 arasında değişmekte ve (190) kardiyak ölümün senelik insidansı %0.6 ila %1.4 arasında, mortal olmayan miyokard enfarktüsünün ise insidansı RITA-2 (Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi) çalışmasının verilerine (191) göre %0.6, COURAGE (Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi) çalışmasının verilerine (190) göre ise %2.7 arasında değişmektedir.

KAH gelişimine sebep olan geleneksel bilinen risk faktörleri (192-193) (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite, diyabet, sigara, aile öyküsü ve sedanter hayat) aterosklerotik hastalığın sürecini ilerlettiklerinden dolayı prognozu olumsuz yönde etkiler. KAH şüphesi veya tanısı olan insanlarda kalp hızının normalden yüksek olması (194) sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunun normalden düşük olması, çoklu damar hastalığının olması, kalp yetersizliği, proksimal koroner arter hastalığı olan, lezyonun derecesi fazla olan, iskemisi yaygın, kötü fonksiyonel kapasitesi olan, yaşı ileri, şiddetli anjinası ve ciddi depresyonu olan insanlarda prognoz kötüdür (195).

2.2.4. Tedavi

Farmakolojik Tedavi

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozdan önce gelen bir süreçtir. Bu bağlamda, endotel disfonksiyonunu önlemek için ilaçların mekanizmasını anlamak önemlidir. Tıbbi tedavilerin kısa ve uzun vadeli etkileri olabilir ve bazılarının pleiotropik etkileri vardır. Bu etkiler doğrudan EH üzerinde etkili olabilir ve kardiyovasküler riski azaltabilir. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi KAH gelişimini hızlandırabilen ve medikal tedavi ile değiştirilebilen birçok risk faktörü bulunmaktadır (196).

Glikoz düşürücü ilaçlar. Endotel disfonksiyonunun önlenmesi için hem in vitro hem de in vivo olarak çeşitli glukoz düşürücü ilaçlar test edilmiştir. İnsan abdominal aort endotel hücrelerinde, bir sodyum-glukoz ko-taşıyıcı-2 inhibitörü (SGLT2i) olan empagliflozin'in etkisi, glikokaliks bütünlüğünü korudu, heparan sülfat sentezini arttırdı ve hasarlı glikokaliks ile ECS'nin mekanotransdüksiyon yanıtını geri yükledi. Dahası, empagliflozin, pro-enflamatuar koşullar altında bu hücrelerin anti-enflamatuar bir fenotipini teşvik etti (197). Öte yandan, diyabetik olmayan apolipoprotein E eksikliği olan (*Apoe*^{-/-}) farelerde, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü vildagliptin VCAM-1 ekspresyonunu azalttı ve aort arkında aterosklerotik lezyon ilerlemesini azalttı ve eNOS (198) aktivasyonu ile EH fonksiyonunu iyileştirdi. Metformin, T2DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir biguaniddir. Stabil anjina ve nonobstrüktif koroner stenozu olan prediyabetik hastalarda metformin tedavisinin endotel fonksiyonu üzerine etkisi değerlendirildi ve bu hastalarda IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin kan konsantrasyonlarını azalttığı bulundu

(196). Prospektif bir çalışmada, metformin tedavisi, prediyabetik hastalarda 24 aylık takipten sonra majör advers kardiyak olayların sıklığını azaltmıştır (199). Bu nedenle, glukoz düşürücü ilaçların erken evrelerde kullanılmasının endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozun ilerlemesini önlemesi muhtemeldir.

Statinler. Statin tedavisi, hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz aktivitesini inhibe ederek endojen kolesterol sentezini azaltır. Simvastatin, EH fonksiyonu üzerinde etkileri olan yaygın olarak kullanılan hipolipidemik bir ilaçtır. Düşük bir simvastatin dozu, HUVEC canlılığını arttırdı ve VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu azaltırken, statin tedavisi, hücre içi kolesterol birikimini azaltarak ve bu hücrelerde Wnt / β -katenin yolunda hücre içi sinyal iletimini bloke ederek endotel retikulum stresini inhibe etti (200). Ayrıca, lipozomlar tarafından birlikte verilen atorvastatin ve kurkumin, disfonksiyonel insan aort endotel hücrelerinde (HAEC) E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu azaltmıştır. *Apoe*^{-/-} farelere uygulandığında, bu kombinasyon tedavisi plazma lipid seviyelerini düşürdü ve aort arter örneklerinde IL-6 ekspresyonunu azalttı (201). Bu nedenle, birkaç kanıt dizisi, statinlerin, adezyon ve inflamasyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak endotel disfonksiyonunu önleyebileceğini göstermektedir, ancak bu sonuçları doğrulamak için klinik çalışmalar gereklidir.

Anti-enflamatuar ilaçlar. Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalık olduğundan, yeni anti-enflamatuar ilaçlar endotel disfonksiyonunu önlemek için yararlı olabilir ve KAH. Tocilizumab, IL-6 reseptörlerini bloke eden ve romatoid artrit (RA) tedavisi için kullanılan monoklonal bir insan antikorudur. Bacchiega ve meslektaşları, 4 hafta boyunca tocilizumab tedavisi alan ve kandaki CRP düzeylerinde azalma bulan 18 RA hastasında klinik bir çalışmayı tamamladılar (202). Ayrıca, RA hastaları ile yapılan bağımsız bir çalışmada, tocilizumab tedavisinin, perfüze sınır bölgesi ile ölçülen endotelial glikokaliks kalınlığını arttırdığı ve arteriyel sertliği azalttığı bulunmuştur (203). Bununla birlikte, tocilizumab tedavisi endotel disfonksiyonunun belirteçlerini iyileştirmiş olsa da, her iki çalışmada da KAH için iyi bilinen bir risk faktörü olan lipid düzeylerinde artış bildirilmiştir.

Janus kinaz inhibitörü tofacitinib'in VCAM-1, ICAM-1, TNF- α ve IL-1 β ekspresyonunu azalttığı ve okLDL ile uyarılmış HAEC'in hücresel canlılığını arttırdığı bulunmuştur (204). Ayrıca, tirozin kinaz inhibitörü imatinib'in, yüksek kolesterol

diyetiyle beslenen tavşanlarda endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuştur. Bu modelde, imatinib tedavisi, izole tavşan aort halkalarının asetilkolin kaynaklı gevşemesini ve aort NO içeriğinin artmasını iyileştirdi. Ek olarak, imatinib tedavisi kan CRP ve lipit seviyelerini düşürmüştür (205). Son olarak, zafirlukast, tip 1 sisteinil lökotrien reseptörünü (CysLT1R) bloke eden güçlü bir anti-enflamatuar mediatördür. Zafirlukast tedavisinin ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu azalttığı ve TNF- α ile tedavi edilen HAEC hücrelerinde TNF- α kaynaklı ROS üretimini baskıladığı bulunmuştur, bu da zafirlukast tedavisinin sonunda kardiyovasküler riski azaltmak için kullanılabileceğini düşündürmektedir (206).

Antiplatelet ilaçlar. Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, antiplatelet ilaçların endotel disfonksiyonunu çeşitli mekanizmalarla önleyebileceğini göstermektedir. Vorapaxar bir antagonist ve proteaz ile aktive reseptör 1 (PAR-1) inhibitörüdür. Kolesterol ile uyarılan EH'de, PAR-1 inhibisyonu EH canlılığını önemli ölçüde arttırdı; IL-1 β , IL-8 ve TNF- α düzeylerinin azalması ve IL-13 (anti-inflamatuar interlökin) ekspresyonunun artması. Dahası, vorapaxar DNA hasarını azalttı ve bu hücrelerdeki AKT / JNK sinyal yolu aracılığıyla eNOS ekspresyonunu arttırdı (207). Tikagrelor bir P2Y12 inhibitörüdür. Stabil KAH ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, aspirin ile kombine tikagrelorun, klopidoğrel ve aspirin kombine tedavisine kıyasla endotel fonksiyon parametrelerini (hastanın serumu ile tedavi edilen HUVEC'de apoptoz oranı ve NO seviyeleri ve hastalardan izole edilen periferik kan mononükleer hücrelerinde hücre içi ROS seviyeleri) daha iyi iyileştirdiği bulunmuştur (208). Ayrıca, tikagrelor tedavisi, endotel disfonksiyonunun bir belirteci olan epidermal büyüme faktörünün (EGF) dolaşımdaki seviyelerini azaltmıştır. Tikagrelor ile tedavi edilen hastaların serumunun HUVEC'in eNOS seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (209). Kısa bir süre sonra, tikagrelor ile tedavi edilen eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan KAH hastalarından alınan periferik kan hücreleri, EGF serum seviyeleri ile negatif korelasyon gösteren SIRT1 ve HEAS1 mRNA ekspresyonunda (anti-enflamatuar genler) azalma gösterdi (210).

Diğerleri. Seçici serotonin agonistinin (R) -2,5-dimetoksi-4-iyodoamfetamin (R) -DOI) etkileri *Apoe*-/- yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde değerlendirildi. Düşük doz (R) -DOI'nin sürekli verilmesi, bu farelerin aort arkında serum kolesterol

seviyelerini ve *vcam-1*, *IL-6* ve *tnf-α* gen ekspresyonunu azaltmıştır, bu da (R) - DOI'nin Batı diyeti (211). tarafından indüklenen pro-inflamatuar etkilere karşı koyabileceğini düşündürmektedir . Öte yandan, fenofibrat mikst dislipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa agonistidir. İndüklenmiş diyabetli farelerde, fenofibrat tedavisi, fare aortunun asetilkolin kaynaklı endotele bağımlı gevşemesini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ayrıca, yüksek glukoz ile kültürlenmiş fare aort endotel hücrelerinde, fenofibrat tedavisi NO üretimini arttırdı, süperoksit anyon seviyelerini azalttı ve eNOS ve adenosin monofosfatla aktive protein kinaz (AMPK) fosforilasyonunu aktive etti, bu da fenofibratın endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini düşündürmektedir (212).

Toplamda, bu ilaçlar proinflamatuar durumu ve endotel disfonksiyonunu önlemek ve KAH gelişimini ve ilerlemesini durdurmak için umut verici tedaviler olabilir; Bununla birlikte, etkinliği ve güvenliği sağlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı, endotel disfonksiyonu ve buna bağlı hastalıkların gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Açıklayıcı bir örnek, yaşam tarzı batılılaşması ile Japon toplumunda kardiyovasküler olayların insidansının ve aşırı kilolu ve metabolik sendrom (MS) prevalansının artmasıdır (213). Yaşam tarzının etkisi göz önüne alındığında, farmakolojik müdahaleye ek olarak, endotel disfonksiyonunun geleneksel tedavisi yaşam tarzı değişikliğini (egzersiz, diyet ve sigara) içerir. Burada, endotel disfonksiyonu ve ilişkili hastalığı olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin etkisini destekleyen son bilimsel kanıtları sunuyoruz.

Egzersiz. Günümüzde egzersiz, kardiyak rehabilitasyonun integral tedavisinin iyi bilinen bir bileşenidir ve endotel fonksiyonunu geri kazanmak için etkili bir unsurdur. Kardiyak hastalığı olan hastalarda egzersiz eğitiminin moleküler etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (214). Egzersiz eğitimi etkilerinin endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri arasında artmış eNOS ve NO biyoyararlanımı ve azalmış ROS (214). bulunmaktadır. 2013 yılında, Amerikan Kalp Derneği (AHA), kalp tedavisine yardımcı olarak uygun hastalar için egzersiz eğitimi kılavuzunu güncelledi. Bu standartların doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri

tarafından kardiyovasküler hastalığı ve diğer hastalık durumları olan hastaları tedavi etmek için kullanılması amaçlanmıştır (215). Çeşitli egzersiz programları, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirmiştir (216,217,218). Erkeklerde, düzenli egzersiz yaşlanma ile birlikte vasküler endotel fonksiyonunu korur; ancak östrojen eksikliği olan postmenopozal kadınlarda kanıtlar tutarlı değildir. Bununla birlikte, östradiol tedavisinin bu kadınlarda endotel fonksiyonunu iyileştirmek için egzersiz eğitiminin yeteneğini geri kazandırdığını gösteren kanıtlar vardır (219,220).

Diyet. Endotel disfonksiyonu ile ilişkili birçok hastalık düşük kaliteli diyetle ilişkilidir. Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalık (KVH), T2DM, MS ve obezite sayılabilir. Sağlık kuruluşları, KVH riskini azaltmak için diyet önerilerini teşvik etmektedir (221,222,223). "Diyet yağları ve CVD hakkında 2017 AHA başkanlık danışmanlığı" ve "Amerikalılar için 2015-2020 Diyet Kılavuzları", düşük doymuş yağ alımını azaltmaya ve doymamış yağlarla (özellikle çoklu doymamış yağlar) değiştirmeye, Akdeniz tarzı ve Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) olarak sağlıklı bir beslenme düzeni benimsemeye dikkat çekmektedir (221,223). Akdeniz diyeti kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler hastalık, T2DM ve bazı kanser türleri (224,225,226,227,228,229) ile ilişkilendirilmiştir. Bu diyet, yüksek sebze, baklagiller, meyveler, fındık, kepekli tahıllar, balık, deniz ürünleri, sızma zeytinyağı, ılımlı bir kırmızı şarap alımı, düşük kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile karakterizedir; düşük şeker (sakaroz), tatlandırılmış yiyecek ve içecekler ve rafine tahıllar tüketiminin yanı sıra (230). Akdeniz diyetinin biyoaktif bileşenleri arasında lif, fitosteroller, polifenoller, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar, vitaminler ve mineraller (231), lipit düşürücü, insülin duyarlılaştırıcı, antioksidatif, anti-enflamatuar ve antitrombotik özelliklerini (230) sağlar.

Sigara içmek. Dünya Sağlık Örgütü'nün tütün kullanımı prevalansındaki eğilimlere ilişkin küresel raporu 2000-2025 üçüncü baskısına göre, 2017 yılında yaklaşık 8 milyon kişi tütünle ilişkili hastalıklardan ölmüştür ve sigara içen nüfus gelişmiş ülkelerde azalsa da, gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (232). Sigara içmek, kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörlerinden biridir ve oksidatif stres, sigaraya bağlı endotel disfonksiyonunun en olası altta yatan mekanizmasıdır

(233). Düşük sigara tüketimi bile (günde 1 sigara) koroner kalp hastalığı ve inme gelişimi için bir risk faktörüdür (234). Elektronik sigara kullanımının başlangıçta güvenli olduğu düşünülürken, klinik bir çalışma, oksidatif stres ve akış aracılı dilatasyon için biyobelirteçlerin hem geleneksel hem de elektronik sigara içenlerde eşit derecede etkilendiğini ortaya koymuştur (235). Ayrıca, sistematik bir derleme ve meta-analiz sonuçları, elektronik sigaraların kardiyovasküler güvenli ürünler olarak etiketlenmemesi gerektiğini göstermiştir (236). Bununla birlikte, nikotin replasman tedavisi, sigarayı bıraktıktan sonra endotel fonksiyonunu geri kazanmaya yardımcı olabilir (237).

Antioksidan Tedavi

Endotel disfonksiyonu, ROS üretiminin ilgili mekanizmalardan biri olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. ROS, endotel hücre tabakasında, media ve adventiti içinde sentezlenir. ROS sentezinin ve antioksidan mekanizmaların ROS oluşumu lehine dengesizliği, oksidatif stresin tanımıdır (238). Oksijen toksisitesi, nükleik asitler, proteinler ve serbest amino asitler, lipitler ve karbonhidratlar gibi tüm önemli organik moleküller üzerinde bir etkiye sahiptir. Oksidatif stres ile endotel disfonksiyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalar, eNOS'un reaktif oksijen ve azot türleri tarafından ayrıştırılmasını, ET-1 ekspresyonunun sonraki üretim süperoksit / hidrojen peroksit ile yukarı regülasyonu ve anjiyotensin II (239,240,241) yoluyla NADPH oksidazın (Nox1 veya Nox2) aktivasyonunu içerir. Tarihsel olarak, antioksidatif vitamin (C ve E) uygulaması, endotel fonksiyonunun geri kazanılmasına ve böylece kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasına katkıda bulunmuştur (241). Örneğin, yüksek doz intravenöz C vitamini, sağlıklı insan deneklerde endotoksemi sırasında kan akışını geri yükledi ve muhtemelen ROS (242) tarafından NO inaktivasyonunu önledi. Öte yandan, endotel disfonksiyonu, büyük olasılıkla artmış arginaz aktivitesinden kaynaklanan azalmış NO biyoyararlanımı ile karakterizedir. Birçok çalışma, polifenoller (arginaz aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir) gibi bitki kaynaklı bileşiklerin, özellikle hayvan modellerinde, farklı endotel disfonksiyonuna bağlı hastalıkların tedavisi için etkilerine odaklanmıştır. Bu bileşiklerin klinik çalışmaları sınırlı olmasına rağmen, umut verici sonuçlar göstermiştir.

Hayvan modelleri. Fauzy ve ark. (243), hipertansif sıçanların *Piper sarmentosum* bitkisinin sulu bir ekstraktı ile tedavisinin kan basıncını önemli ölçüde

düşürdüğünü gözlemlemiştir. Mezenterik arter NO düzeyleri artmış ve vazokonstriktör ET-1 28 günlük tedaviden sonra azaltılmıştır. *Piper sarmentosum*'un kimyasal bileşenleri, muhtemelen NADPH oksidaz inhibisyonu ve eNOS aktivasyonu yoluyla ET-1 ve NO dolaşım seviyelerini modüle eden bir flavonoid olan quercetin'i içerir. Ayrıca, zencefil kardiyovasküler hastalıkları önleyen faydalı özellikleri ile iyi bilinmektedir. Bu özelliklerin altında yatan olası moleküler mekanizmayı tanımlamak için, iki farklı zencefil çeşidinden (*Zingiber officinale* ve *Curcuma longa*) elde edilen sulu ekstraktların etkileri, artmış arginaz aktivitesi, aterojenik indeks ve plazma lipid seviyeleri ile karakterize yüksek kolesterol-diyet hiperkolesterolemik bir hayvan modelinde değerlendirilmiştir. Bu ekstraktların kompozisyon analizi, yüksek konsantrasyonlarda polifenolik bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli antioksidan bileşiklerin varlığını ortaya koymuştur. Ekstrakt takviyeli diyetle sahip sıçanlar, azalmış plazma ve karaciğer arginaz aktivitesi, aterojenik indeksler ve plazma lipid seviyeleri göstermiştir. Yazarlar, mekanizmanın polifenollerin antioksidan etkileri tarafından aracılık edildiğini öne sürdüler (246). Benzer şekilde, doza bağımlı arginaz inhibitör aktivitesine sahip *Polygonum multiflorum* rizomundan ekstrakte edilen bir bileşik olan 2,3,5,4'-tetrahidroksistilben-2-O-β-D-glukozid (THSG), hem vahşi tip hem de ateroskleroza eğilimli *Apoe*^{-/-} farelerin aort endotelinde artmış NO sentezi ve azalmış ROS seviyeleri göstermiştir (245).

İnsanlarda Çalışmalar. *Phyllanthus emblica* meyve sulu ekstraktları, MS'li deneklerin klinik bir çalışmasında test edildi. ekstreya alan denekler, lipid profillerinin yanı sıra endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeylerinde önemli ölçüde iyileşme gösterdi. Önceki raporlar, bu ekstraktların lipid peroksit üretimini inhibe ettiğini ve in vitro ve in vivo hidroksil ve süperoksit radikallerinin bir temizleyicisi olduğunu göstermiştir (246). Ayrıca, bu ekstraktlar endotel fonksiyonunu iyileştirdi ve T2DM'li hastalarda oksidatif stres ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerini azalttı (247,248).

Randomize bir çapraz klinik çalışmada, hipertansif öncesi hastalar (125 ila 160 mm Hg arasındaki sistolik kan basıncı) saf flavonoidler (polifenollerin bir alt sınıfı) epikateşin ve quercetin ve endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun serum biyobelirteçlerini çalışmanın sonunda değerlendirdi. Epikateşin, inflamasyon üzerinde hiçbir etkisi olmadan endotel disfonksiyonunu iyileştirirken, quercetin endotel

disfonksiyonunu tersine çevirdi ve inflamasyonu azalttı (249). Hipertansif hastalarda yapılan bir başka randomize, çift kör, çapraz-over, plasebo kontrollü klinik çalışma, resveratrol alımı ile endotel disfonksiyonunda cinsiyet farklılıkları göstermiştir. Sadece kadınlar endotel fonksiyonunda önemli bir iyileşme gösterdi ve her iki cinsiyette de kan basıncı ölçümlerinde herhangi bir değişiklik olmadı. Yazarlar, bu cinsiyet farkının kadınlarda daha düşük oksidatif stres seviyeleri ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir (250).

Bu çalışmaların amacı, endotel fonksiyonunu en az yan etkiyle restore etmek için alternatif tedaviler bulmaktır. Bu bitki kaynaklı bileşikler, geleneksel tıpta endotel disfonksiyonu ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli durumları tedavi etmek için bitkisel tedavi olarak kullanıldığından, geleneksel ilaçların adjuvanı veya ikamesi olarak kullanılabilecek güvenli bir alternatifi temsil edebilirler.

2.3 Kolesterol ve Kalp

Kardiyovasküler hastalık (KVH), bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan tüm ölümlerin neredeyse yarısını oluşturan küresel olarak yılda 17 milyondan fazla ölüme katkıda bulunmaktadır (251). Kardiyovasküler hastalık esas olarak, arter duvarlarında kolesterol ve fibröz materyallerin birikmesinin bir plak veya lezyon oluşturduğu arterlerin kronik enflamatuar bir hastalığı olan aterosklerozdan kaynaklanır (252). Aterosklerotik KVH olaylarının sayısı ile ilişkili anahtar risk faktörleri, kanda bulunan toplam kolesterol konsantrasyonunun yanı sıra bireysel lipoprotein alt sınıflarında bulunan kolesterolü içerir (253). Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) serum konsantrasyonları, LDL partiküllerinin aterosklerozun tanıtımında ve HDL partiküllerinin ateroskleroza karşı korunmadaki rolü ile tutarlı olarak KVH riski üzerinde zıt etkilere sahiptir (254,255).

2.3.1 Kolesterol Metabolizması

Kolesterol, hücre zarlarının temel bileşenlerinden bir tanesidir ve safra asitleriyle steroid hormonların da sentezinde görev alan önemli bir lipittir. Kolesterol LDL ve HDL'deki temel lipittir. Vücutta bulunan dört Kolesterol çoğu dokuda sentezlenmektedir. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim HMGCoA redüktazdır. Ekzojen ve endojen kaynaklı kolesterol, periferik hücrelere genellikle plazmada bulunan ApoB içeren lipoproteinler vasıtasıyla taşınır.

2.3.2 Statinler ve Etki mekanizmaları

Statinler, kolesterolün biyosentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3- metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin inhibisyonunu sağlayarak karaciğerdeki kolesterolün sentezini azaltır. Hücre içindeki kolesterolde meydana gelen azalma, hepatositlerin yüzeyinde bulunan ve artan LDL reseptörü ekspresyonunu uyararak kandan LDL alımının artışına ve ApoB içeren lipoproteinlerin plazmadaki konsantrasyonlarında azalmaya sebep olur. Statinler; kanda HDL seviyesini yükseltirken bunun aksine toplam kolesterol, LDL ve trigliserit seviyelerini ise düşürür (256)

2.3.3 Aterojenik Dislipidemide Tedavi

Dislipidemik hastada risk değerlendirmesi ve LDL-kol yüksekliğine yaklaşımda; 1. Adım, dislipidemik hastada ilk olarak lipoprotein düzeylerine göre risk değerlendirilmesi yapılır. Dislipidemi tanısı için standart olarak ölçümü önerilen dört parametre bulunmaktadır; T-kol, TG, LDL-kol ve HDL-kol. T-kol düzeyleri kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bu lipid parametrelerinin normal olarak kabul edilen düzeyleri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1 NCEP ATP IV kılavuzuna göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması (267,268,269).

Lipoprotein	Düzey (mg/dL)	Sınıflandırma
LDL kolestrol	< 100 100-129 130-159 160-189 ≥ 190	Optimal İstenen Sınırdan yüksek Yüksek Çok yüksek
Total kolestrol	< 200 200-239 ≥ 240	İstenen Sınırdan yüksek Yüksek
Trigliserid	< 150 150-199 200-499 ≥ 500	İstenen Sınırdan yüksek Yüksek Çok yüksek
HDL kolestrol	Erkek < 40 Kadın < 50 ≥ 60	Düşük Yüksek

2. Adımda, lipoprotein düzeyleri belirlendikten sonra KAH ve eşdeğeri hastalık aranmalıdır. KAH ve eşdeğeri hastalık varlığında hasta çok yüksek risk grubunda olacağından risk skoru hesaplanmasına gerek yoktur. Bu hastalara sekonder koruma amaçlı tedavi planı yapılmalıdır. KAH ve eşdeğeri hastalık yok ise hastanın toplam kardiyovasküler riski değerlendirilmelidir. 3. Adım; Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesidir. Risk değerlendirmesi amacıyla farklı risk hesaplayıcıları bulunmaktadır. Ancak, bu hesaplayıcılardan hiç biri Türk erişkin toplumu için belirlenmemiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafınca geliştirilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama sistemi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve TK gibi risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlarda 10 11 yıllık ölümcül aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riski hesaplanmakta olup daha net ve belirleyici olduğunu söylemek mümkündür. Bu nedenle Türk toplumu için uyarlanmış-kabul edilebilir bir sistem kullanıma girene kadar toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinde SCORE sisteminin kullanımı önerilmektedir. Hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %1'den düşükse risk düşük, %1-5 arasında orta, %5'den yüksek olanlarda yüksek ve %10'dan fazla ise çok yüksek kabul edilir (Tablo 2). SCORE hesaplayıcısında sadece yaş, cinsiyet, sigara içimi, T-kol ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanıldığından hastada diğer risk faktörleri varlığında (Düşük HDL-kol veya yüksek TG düzeyleri, obezler, sedanter yaşam sürenler vb.) riskin hesap edilenden daha yüksek olacağını unutmamak gerekir. 4. Adım, ilaç tedavisine karar verilmesidir. Dislipidemi olgularında tedavi kararı verirken lipid düzeylerinin ne kadar yüksek olduğu ve hastanın toplam kardiyovasküler riskinin ne kadar fazla olduğu önemlidir. Bu nedenle hastanın LDL-kol düzeyleri tespit edildikten sonra Tablo 2'de yer alan risk kategorilerinden hangisinde yer aldığı tespit edilir. Tedavi kararı verirken ve tedavi hedeflerini belirlerken ilk olarak dikkate alınacak LDLkol'dür. Kanıtlanmış ASKVH varlığında, diyabetik bireylerde ve TG düzeyi 200-500 mg/dL aralığında olan bireylerde ise Non-HDL-kol tedavi hedefi olarak alınabilir. (NonHDL-kol: LDL-kol + 30 mg/dL). TG düzeyleri çok yüksek ise (> 500 mg/dL) öncelikle TG düşürücü tedaviler olmalıdır. LDL-kol yüksekliğinde statin tedavisi başlanmalıdır (257). Özetle, dislipidemi tedavisinde KAH riskini etkileyen ve LDL kolesterolü düşüren diyet, fazla kiloların verilmesi, egzersiz ve sigaranın kesilmesi gibi tedavi edici yaşam tarzı

değişiklikleri bütün hastalara önerilmektedir. Ancak bu çoğunlukla yetersiz kalmakta, KAH riskine göre dislipidemi olanlarda belirli LDL-kol düzeyleri hedef alınarak çoğunlukla 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) inhibitörleri, yani statinler kullanılmaktadır (257).

Tablo-2 SCORE risk grubundaki toplam kardiyovasküler risk faktörleri (267)

Total risk	10 yıllık ölümcül ASKVH riski(%)
Düşük	%1
Orta	%1-%5 arası
Yüksek	%5 ile %10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı; - Tek bir ASKVH riskin çok yüksek olması(örneğin:ailesel dislipidemi veya şiddetli HT), - Komplikasyon gelişmemiş Tip1 veya Tip2 diyabetes mellitus varlığı - Orta düzeyde Kronik Böbrek Hastalığı(glomerüler filtrasyon hızı 30-59 ml/dk/1,73 m²)
Çok Yüksek	≥%10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı; - Kanıtlanmış ASKVH - Komplikasyon gelişmiş Tip1 veya Tip2 diyabetes mellitus varlığı - Şiddetli Kronik Böbrek Hastalığı(glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dk/1,73 m²)

Statin Tedavisi

Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri), LDL-kol dışında HDL-kol düşüklüğü, TG yüksekliği, apo-B yüksekliği ve LDL-kol partikülleri üzerinde de etkili olmaktadır. Böylelikle bunlardan kaynaklanan aterosklerotik dislipideminin de en önemli tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve ark. (258) tarafından keşfedilmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya geçmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretilmiştir. Birçok çalışmada pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlar gibi, güvenli ve etkin

olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı (259,260). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL-kol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, 13 HDL-kol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptanmıştır (260). Statinlerin serum lipidleri üzerinde olan etkileri Tablo-3'te gösterilmiştir (262,261).

Tablo-3 Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri (262)

Statin	LDL kolesterol düşüşü(%)	HDL kolesterol artışı(%)	Total Kolesterol düşüşü (%)	Trigliserit düşüşü (%)
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Lovastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	15-24
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-36
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34

Kolesterol sentezinin büyük bir kısmı gece olduğu için kısa yarı ömrü olan statinler özellikle gece yatmadan önce alınması tavsiye edilir. Böylece, statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlanmış olur. Karaciğerden ilk geçişte temizlenmeleri genellikle yüksek olup, yarılanma ömürleri genelde kısadır; atorvastatinin yarılanma ömrü uzun olduğu için sabah verildiğinde aynı derecede etki gösterebilir. Statinler genellikle iyi tolere edilirler, klinik açıdan en önemli yan etkileri hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Büyük statin çalışmaları giderek artan sayıda olguyu ve yüksek dozları içermelerinin yanında, bizlere statin kullanımı emniyeti bakımından yeterli güvenceyi vermektedir (261,263). Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar: 1. Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, pravastatin. 2. Sentetik statinler: Fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin. Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar: 1. Hidrofilik statinler: Pravastatin, rosuvastatin. 2. Lipofilik statinler: Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin. Lipofilik statinler doku ve karaciğere özgüdür ve vücuttan atılabilmek için karaciğerde metabolize olup hidrofilik şekle dönüşürler. Ön-ilaç şeklinde hücre duvarından 14 perfüzyonla geçerler. Hidrofilik statinler ise hücre duvarını sodyumdan bağımsız safra asidi transporteri yardımıyla geçebilirler. Doku selektiviteleri düşüktür (264). Statinler aynı zamanda aterom progresyonunu

önlemede ve regresyon sağlamada da etkili ilaç grubu olarak kabul edilmektedirler. Mortalitedeki azalma, ortalama kolesterol seviyesinde ki düşüşle orantılı bulunmuştur (265).

TSH: Hipotiroid hastalarda hipotiroidiye sekonder hiperlipidemi sıklığı, ayrıca hipotiroidi miyopati riskini artırır.

Transaminazlar: ALT ve AST düzeylerinin bakılması takipte karşılaştırmayı sağlar.

Kreatinin: Hastanın statin öncesinde böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa kreatinin klerensi de istenmeli, <30 mL/dakika değerlerinde doz ayarlanmalıdır. Kas yakınmaları olmayan bir hastada tedavi öncesinde kreatin kinaz enzimi bakılmasının yararı yoktur, önerilmez. 6. Tedavi başladıktan sonra statin yan etkileri ve ilacın etkinliğinin kontrolü 7. LDL-kol hedefine ulaşıldıktan sonra idame tedavisi açısından hastanın değerlendirilmesi (266).

2.4 Statine Yetersiz Cevap

RKÇ'lerden ve meta-analizlerden elde edilen veriler, yüksek yoğunluklu statin tedavisinin rutin erken kullanımının hızlı ve sürekli klinik faydalarla ilişkili olduğunu göstermektedir (270,271,272,273,274). Başlangıç LDL-K değerlerinden bağımsız olarak, kontrendikasyonu olmayan tüm statin-naif AKS hastalarında yüksek yoğunluklu statin tedavisinin başlatılmasını öneriyoruz; Tedavi hedefi, başlangıçtan itibaren %50 LDL-K azalmasına ve <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefine ulaşmaktır. Maksimum tolere edilen statin tedavisi alırken 2 yıl içinde tekrarlayan olayları olanlarda, LDL-K için <1.0 mmol / L (<40 mg / dL) hedefi düşünülmelidir. Yüksek yoğunluklu statin tedavisine karşı kesin bir hoşgörüsüzlük öyküsü olmadıkça, düşük veya orta yoğunluklu statin tedavisi alan hastalarda statin tedavisinin yoğunluğu arttırılmalıdır. Düşük yoğunluklu statin tedavisinin kullanımı, yaşlılarda, karaciğer veya böbrek yetmezliği tanısı alan hastalarda veya diğer temel eşlik eden tedavilerle ilaç-ilaç etkileşimlerinin potansiyel riski olması durumunda, yüksek yoğunluklu statin tedavisi ile yan etki riski yüksek olan hastalarda düşünülmelidir.

Statin tedavisinin başlatılmasının zamanlaması ile ilgili olarak, Koroner Prosedürler ve Revaskülarizasyonda Statinler Değerlendirmesi (SECURE-PCI) randomize, plasebo kontrollü çalışma yakın zamanda atorvastatin ile peri-prosedürel yüklemenin [planlanan perkütan koroner girişimden (PCI) önce ve 24 saat sonra iki

yükleme dozu] ACS'li 4191 hastada 30 günde MACE üzerindeki etkisini değerlendirdi ve invaziv yönetimi planladı (275). Tüm hastalara ikinci yükleme dozundan 24 saat sonra başlayarak günde 40 mg atorvastatin verildi. Yazarlar, genel çalışma popülasyonunda önemli bir tedavi yararı bulamadılar. Önceden belirlenmiş bir analizde, PKI uygulanan hastalarda MACE'de anlamlı bir %28 göreceli risk azalması gözlenmiştir (tüm hastaların %65'i). Primer PKI ile reperfüzyon uygulanan 865 ST-elevasyonlu MI (STEMI) hastayı içeren *post-hoc* bir analizde fayda daha da belirgindi (%46 göreceli risk azalması) (275). Mevcut kanıtlara dayanarak, indeks AKS için hastaneye yatıştan sonraki ilk 1-4 gün boyunca yüksek yoğunluklu statin tedavisinin başlatılmasını öneriliyor (270,271,272,273,274) Ayrıca, planlı invaziv yönetimi olan AKS hastalarında yüksek yoğunluklu statin ile ön tedavi (veya zaten statin kullanan hastalar için yükleme dozu) düşünülmelidir (275).

Yeni randomize çalışmalar, AKS'li (MI veya kararsız anjina) çok yüksek riskli hastalarda LDL-C düşürücü tedavinin yoğunlaştırılması stratejisini desteklemektedir (276). Belirtilen LDL-K tedavi hedefine 4-6 hafta sonra en yüksek tolere edilen statin dozu ve ezetimibe ile ulaşılamazsa, bir PCSK9 inhibitörü eklemek uygundur.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.11.2022 tarihinde 213 protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde düzenlendi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışma, kesitsel (cross-section) olarak rastgele seçim şeklinde planlanmış bir çalışmadır. Tek merkezden belli tarihler arasında herhangi bir seçim olmadan ardışık olarak STEMI nedeniyle PCI uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma Popülasyonu

Ocak 2013 ile Ocak 2017 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine başvuran primer perkütan koroner girişim (PCI) uygulanmış 1216 ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI) hastası retrospektif olarak taranarak çalışmaya alındı. Semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde primer PCI uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri kaydedilmiş verilerden alındı. Hastaların rutin laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. Hastaların aldıkları antilipidemik tedavi altında mevcut kolesterol parametreleri değerlendirilirken “Europa Society of Cardiology (ESC) 2019 Dislipidemi Kılavuzu” referans alındı. Kolesterol panelleri 3 ay sonraki rutin takipteki sonuçlarla karşılaştırılarak statin cevabı açısından değerlendirildi.

3.4. Kan Örnekleri ve Ekokardiyografi

Venöz kan örnekleri; hastaneye ilk başvuru sırasında alındı. Otomatik analiz sistemi kullanılarak hesaplamalar yapıldı (Abbott Cell-Dyn 3700; Abbott Laboratory, Abbott Park, Illinois). Total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve kreatinin düzeyleri Abbott Architect C16000 otoanaliz sistemi (Abbott Laboratuvarı) ile ölçüldü. 3 ay statin kullanımı sonrasındaki poliklinik kontrolünde alınan lipit panelleri bir gece açlıktan sonra elde edilmişti. Koroner yoğun bakım ünitesine kabulde transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçülmüştü (Vivid S6, GE Medical Systems, USA).

3.5. Dışlama Kriterleri

Herhangi bir sebeple statin tedavisi alamayanlar, yaşı 18'den küçük olanlar, ciddi karaciğer bozukluğu olanlar, PCI ile tedavi edilmeyen, takip kan tetkiki yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırılan 1216 hastadan dışlama kriterleri sonrası 552 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu.

3.6. Tanımlamalar ve grupların oluşturulması

STEMI tanısı kılavuzlara göre göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) veya sol dal bloğu (SoDB) yokken iki ilişkili derivasyonda ölçülen ST-segment yükselmesi miktarının; V2-V3 derivasyonlarında; 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda ≥ 0.15 mV ve/veya cinsiyet farkı gözetmeksizin diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV olması veya yeni gelişen SoDB olarak kabul edildi (277).

Tüm hastalara rutin PCI prosedürleri uygulanmıştı. 7 Fr kılavuz kateter kullanılarak standart femoral yaklaşımla gerçekleştirilmişti. Primer PCI sonrası koroner kan akım paternleri TIMI akımının 0, 1, 2 ve 3 şeklinde sınıflandırılması temelinde, kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmuştu. Sonuç TIMI akım derecesi standart yöntemler kullanılarak değerlendirilmişti. Daha önceki çalışmalarda da kabul edildiği şekliyle anjiyografik no-reflow fenomeni rekanalizasyon sonrası koroner TIMI akım derecesi ≤ 2 olarak tanımlandı. Tüm çalışma hastalarında enfarkt ilişkili arterlere girişim yapılmıştı. KAH ana koroner arterlerin birinde % 50'den daha fazla stenoz olarak tanımlandı.

Gruplar en az 3 aylık izlem sonunda alınan kandaki LDL kolesterol düzeyindeki değişime göre yetersiz yanıt ve yeterli yanıt olarak oluşturuldu. Statine yetersiz yanıt verenlerin ($\leq$ %10 LDL-K azalması) temel özellikleri, yeterli yanıt verenlerin ($>$ %40 LDL-K azalması) özellikleriyle karşılaştırıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 23 (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. Anormal dağılan değişkenleri IQR (çeyrekler arası aralık) olarak ifade ettik. Kategorik değişkenleri analiz etmek için Ki-

kare testi/Fischer's Exact testlerini kullandık ve değişkenleri yüzde (%) olarak ifade ettik. Birden fazla grup olması durumunda, grupları uygun şekilde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanarak karşılaştırdık. Statin cevabının prognostik faktörler ile ilişkisini test ettik. Primer sonlanım noktası olarak 5 yıllık takipteki Major Olumsuz Kardiyak Sonuç (MACE) görülmesi kabul edildi. MACE açısından 5 yıllık takipte hastaların rekürren MI geçirmesi, kalp yetersizliği ile hastaneye yatışının olması, serebrovasküler olay geçirmesi ve ölüm gerçekleşmesi kabul edildi. Sağkalım analizlerinin karşılaştırılması Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya STEMI nedeniyle koroner anjiyografi yapıp en az bir damarına stent takılmış ve en az üç aydır etkin dozda statin kullanan 552 hasta dahil edildi. 102 hastada (%19) statine yetersiz cevap izlendi. Statin tedavisine yeterli ve yetersiz cevap veren hastaların oluşturduğu grupların demografik ve anjiyografi bulguları **Tablo-4**'te verildi. Çalışma hastalarının %75'i erkek idi. Hastalar ortalama olarak 56 ay takip edildi.

Tablo.4 Çalışma hastalarının temel demografik ve anjiyografik özellikleri

Değişkenler	İyi cevap (n=450)	Yetersiz cevap (n=102)	p-değeri
Yaş, yıl	59.8±13.5	63.7±13.4	0.009
Cinsiyet, erkek, n (%)	333(74)	78(77)	0.605
Takip süresi, ay	57±10	54±14	0.012
Özgeçmiş			
Hipertansiyon, n (%)	152(34)	39(38)	0.393
DM, n (%)	114(25)	35(34)	0.065
Sigara, n (%)	228(51)	63(62)	0.043
Hiperlipidemi, n (%)	21(5)	7(7)	0.361
Geçirilmiş MI öyküsü, n (%)	23(5)	5(5)	0.931
Geçirilmiş SVO, n (%)	15(3)	3(3)	0.840
STEMI Lokalizasyonu			
Anterior MI, n (%)	312(69)	74(73)	0.523
Anterior olmayan MI, n (%)	138(31)	28(27)	
Stenotik koroner damar sayısı	1.6±0.8	1.9±0.9	0.001

DM:Diyabetes Mellitus, MI:Miyokard enfarktüsü, PCI:Perkütan koroner girişim, STEMI:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, SVO:Serebrovasküler olay, Veriler uygun şekilde ortalama $\pm$ SD, frekanslar (yüzdelere) veya medyan (çeyrekler arası aralık: IQR) olarak ifade edildi

Statine yetersiz cevap gözlenen grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.009$).

Hastaların daha önceki öykülerinde HT, DM, hiperlipidemi, geçirilmiş MI, geçirilmiş SVO öyküsü pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Sigara içen hasta grubunda takipte statine yetersiz cevap görülmesine anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır ($p=0.043$).

Anterior MI ve Anterior olmayan diye gruplama yapıldığında takipte statin cevabı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.523$).

Stenotik koroner arter sayısı daha fazla olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla oranda statine yetersiz cevap görüldü ($p=0.001$).

Statin tedavisine yeterli ve yetersiz cevap veren hastaların oluşturduğu grupların başvuru klinik bulguları **Tablo-5**'te verildi.

Tablo.5 Çalışma hastalarının başvuru klinik özellikleri

Değişkenler	İyi cevap (n=450)	Yetersiz cevap (n=102)	p-değeri
Killip sınıflaması			
I-II	425(94)	96(94)	0.897
III-IV	25(6)	6 (6)	
Malign Aritmi, n (%)	32(7)	12(12)	0.117
Kardiyak Arrest, n (%)	6(1)	3(3)	0.247
AV Tam Blok, n (%)	14(3)	6(6)	0.176
Başvuru kalp hızı (atım/dakika)	82 $\pm$ 17	84 $\pm$ 15	0.227
Göğüs ağrısı süresi (saat)	5.6 $\pm$ 3.7	6.0 $\pm$ 3.4	0.268
Veriler uygun şekilde ortalama $\pm$ SD, frekanslar (yüzdelere) veya medyan (çeyrekler arası aralık: IQR) olarak ifade edildi			

Hastalar başvuru sırasındaki Killip sınıflamasına göre 4 grupta değerlendirildi. İyi Killip grubu olarak sınıflanabilecek Killip I-II ve kötü Killip grubu olarak sınıflanabilecek Killip III-IV hastaların takip sırasında statin cevabı açısından değerlendirilmesinde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Başvuru klinik bulgularında malign aritmi, kardiyak arrest ve AV tam blok gözlenen hastaların takiplerinde statin cevabının benzer olduğu tespit edildi.

Statin tedavisine yeterli ve yetersiz cevap veren hastaların oluşturduğu grupların takip sırasındaki tespit edilen klinik bulguları **Tablo-6**'da verildi.

Tablo.6 Çalışma hastalarının takip klinik özellikleri

Değişkenler	İyi cevap (n=450)	Yetersiz cevap (n=102)	p-değeri
Hastanede yatış süresi (gün)(IQR)	4.7±2.6	5.1±3.3	0.202
Rekürren MI, n (%)	83(18)	28(28)	0.040
Kalp yetersizliği ile yatış , n (%)	22(5)	12(12)	0.009
SVO, n (%)	4(1)	4(4)	0.062
1 yıllık mortalite, n (%)	10(2)	2(2)	0.870
3 yıllık mortalite, n (%)	25(6)	13(13)	0.010
5 yıllık mortalite, n (%)	42(10)	22(22)	<0.001
5 yıllık MACE, n (%)	132(30)	49(48)	<0.001
MACE: Major Olumsuz Kardiyak Sonuç, MI:Miyokard enfarktüsü, SVO:Serebrovasküler olay, Veriler uygun şekilde ortalama ± SD, frekanslar (yüzdelere) veya medyan (çeyrekler arası aralık: IQR) olarak ifade edildi			

Statine yetersiz cevap görülen hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla rekürren MI gözlemlendi(%18 e karşı %28, **p=0.040**). Aynı hasta grubunda takipte daha fazla kalp yetersizliği tanısıyla hastaneye yatış gözlemlendi (%5 e karşı %12, **p=0.009**).

Statine yetersiz cevap görülen hasta grubunda 1 yıllık takipte tüm sebepli mortalite açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (%2 e karşı %2, p=0.870). Aynı hasta grubunda 3 yıllık takipte ise tüm sebepli mortalite anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi (%6 e karşı %13, **p=0.010**). Takip süresi artınca hasta grubunda 5 yıllık takipte tüm sebepli mortalite açısından daha belirgin bir farklılık tespit edildi (%10 e karşı %22, **p<0.001**).

Statin tedavisine yeterli ve yetersiz cevap veren hastaların oluşturduğu grupların başvuru laboratuvar bulguları **Tablo-7**'de verildi.

Tablo 7: Çalışma hastalarının başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları

	İyi cevap (n=450)	Yetersiz cevap (n=102)	p-değeri
Lökosit sayısı (10 /L)	13.339±5474	12743±4311	0.234
Hemoglobin, g/dL	13.7±1.9	13.7±1.6	0.840
Platelet sayısı, K/uL	255±55	241±62	0.022
Lenfosit sayısı, NULL(IQR)	2055±1746	1810±1211	0.094
Monosit sayısı, NULL(IQR)	669±339	649±270	0.581

Nötrofil sayısı, NULL	10614±4955	10281±4080	0.478
Sodyum, mmol/L	136±2.8	136±3.4	0.140
Potasyum, mmol/L	3.95±0.44	3.96±0.49	0.908
Kreatinin, mg/dL	0.90±0.36	0.88±0.32	0.559
Glukoz, mg/dL	163±77	166±71	0.708
Ürik asit, mg/dL	5.9±2.0	7.4±3.0	<0.001
Laktatdehidrogenaz, mg/dL(IQR)	385±223	359±216	0.273
Albumin, mg/dL	3.47±0.44	3.44±0.42	0.516
Total kolesterol, mg/dL	208±45	201±37	0.135
LDL, mg/dL	142±37	138±28	0.295
HDL, mg/dL	35±9	36±10	0.233
Trigliserit, mg/dL (IQR)	152±95	134±99	0.099
Pik Troponin, ng/ml (IQR)	42.7±36.9	54.6±35.1	0.003
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	45.0±9.6	46.5±9.6	0.181
HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, Veriler uygun şekilde ortalama ± SD, frekanslar (yüzdelere) veya medyan (çeyrekler arası aralık: IQR) olarak ifade edildi			

Başlangıç laboratuvar bulguları açısından iki grup karşılaştırıldığında çoğu parametre açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Platelet sayısı yüksek olan grupta statin cevabı anlamlı olarak daha olumlu iken (**p=0.022**), ürik asit düzeyi yüksek olan grupta statin cevabı anlamlı olarak daha olumsuz tespit edildi (**p<0.001**).

Pik troponin değerleri daha yüksek olan hastalarda takipte anlamlı olarak daha yüksek oranda olumsuz statin cevabı gözlemlendi (**p=0.003**).

Başvuru sırasındaki ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (**p=0.181**).

Hastalar 5 yıllık takipte MACE gelişimi açısından MACE gerçekleşen ve MACE gerçekleşmeyen olarak gruplanıp, iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Önemli sayılabilecek karşılaştırma sonuçları **Tablo-8**'de verilmiştir.

Tablo 8: Çalışma hastalarının 5 yıllık takipte MACE gelişimi açısından karşılaştırılması

Değişkenler	MACE (-) (n=371)	MACE(+) (n=1811)	<i>p-değeri</i>
Yaş, yıl	59.2±13.8	63.3±12.6	0.001
Cinsiyet, erkek, n (%)	274(74)	137(76)	0.642
Glukoz, mg/dL(IQR)	158±75.7	172±76.8	0.049

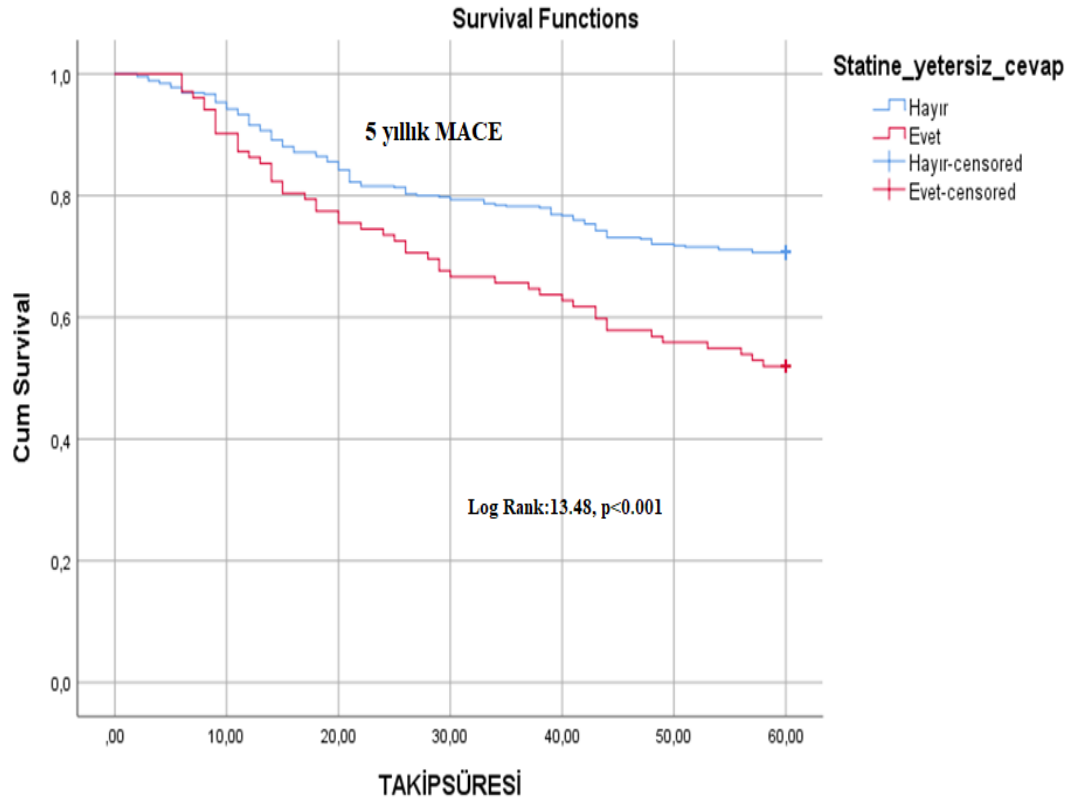
Pik Troponin,ng/ml (IQR)	42.9±36	48.9±38.1	0.081
Killip III veya IV, n(%)	15(4)	16(9)	0.022
Başvuru kalp hızı (atım/dakika)	81±16.8	84±16.5	0.050
Stenotik koroner damar sayısı	1.59±0.78	1.86±0.88	0.001
Ejeksiyon Fraksiyonu, (%)	46.0±9.4	43.9±10	0.024
Statine yetersiz cevap, (%)	53(14)	49(27)	<0.001
Veriler uygun şekilde ortalama ± SD, frekanslar (yüzdelere) veya medyan (çeyrekler arası aralık: IQR) olarak ifade edildi			

5 yıllık takip sırasında MACE gözlemlenmiş grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p=0.001**). Glukoz düzeyi, kalp yetersizliği açısından Killip grubu, başvuru kalp hızı ve stenotik koroner damarı sayısı yüksek olan hastalarda 5 yıllık takipte anlamlı olarak daha fazla MACE gözlemlenmiştir (sırasıyla **p=0.049, p=0.022, p=0.050, p=0.001**).

Başvuru sırasında bakılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun MACE gerçekleşmiş grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (**p=0.049**).

5 yıllık takipte MACE gerçekleşmiş grupta araştırmamızın ana amacı olan statine yetersiz cevap olmasına anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır (**p<0.001**).

Şekil-1' de Kaplan-Meier survival Analizi ile statin cevabı ve 5 yıllık MACE arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil-1. Kaplan-Meier survival Analizi ile statin cevabı ve 5 yıllık MACE arasındaki ilişki

Tablo-9'da primer sonlanım noktası olarak kabul ettiğimiz 5 yıllık takipte MACE gelişiminin çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. İleri yaş, başvuru glukoz düzeyi, pik troponin değeri, Killip sınıfı, başvuru kalp hızı, stenotik koroner damar sayısı, ejeksiyon fraksiyonu ve statine yetersiz cevap değerlendirilmiştir.

Tablo-9: Multivariate lojistik regresyon analizi ile statine iyi veya kötü cevabın öngördürücülerinin değerlendirilmesi

5 yıllık takipte MACE	Multivariate Cox regresyon		
Parametre	OR	%95 CI	P değeri
Yaş	1.017	1.002-1.032	0.024
Glukoz	1.001	0.999-1.004	0.361
Pik Troponin	1.001	0.996-1.007	0.626
Killip III veya IV	2.039	0.858-4.846	0.107
Başvuru kalp hızı	1.007	0.995-1.019	0.241
Stenotik koroner damar sayısı	1.303	1.037-1.639	0.023
Ejeksiyon Fraksiyonu	0.983	0.963-1.005	0.125
Statine yetersiz cevap	1.877	1.177-2.994	0.008
OR: odds ratio; CI: confidence interval			

Tablo-9'da gösterildiği gibi yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ileri yaş ($p=0.024$), stenotik koroner damar sayısı ($p=0.023$) ve statine yetersiz cevabın

($p=0.008$) 5 yıl içerisinde MACE gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu gösterildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda şu önemli sonuçları bulduk: 1) STEMI ile başvurup sorumlu lezyona stent implante edilmiş ve statin tedavi kullanan hastalarda 3 ay sonraki bakılan kolesterol parametrelerinde beklenenden az oranda düşüş olmasının yani statine yetersiz cevap olmasının prognostik olarak olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterildi, 2) Statine yetersiz cevap gözlemlenmesinin 5 yıllık takipte rekürren miyokard enfarktüsü gözlemlenmesi, kalp yetersizliği ile hastaneye yatış, serebrovasküler olay geçirme ve tüm sebepli mortalite açısından karşılaşılan MACE oranları incelendiği zaman kötü prognozun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterildi, 3) daha fazla sayıda aterosklerotik damar sayısı varlığının hem statine yetersiz cevabın hem de uzun dönem kötü prognostik sonuçların öngördürücüsü olduğu gösterildi.

STEMI'nın akut dönemde ve kronik dönemde verilen rutin tedavilerinin prognostik faydaları bilinmektedir. Akut koroner sendrom sonrasında statin tedavisinin plak stabilizasyonunu artırdığı ve mortaliteyi azalttığı daha önce gösterilmiştir (278). Çalışmamızdaki tüm hastalar statin tedavisi alanlardan oluştuğu için takipte hedef kolesterol parametreleri elde etmenin ek prognostik fayda sağlayacağını tespit ettik. STEMI sonrasında sadece rutin reçete yazmanın yeterli olmadığı ve hastanın ilaç alımının, aldığı ilaç dozunun ve ek düşürücü tedavi manevralarının da ne kadar önemli olabileceğini gösteren ilk araştırmayı yaptık. Çalışmamızda mortaliteye ek olarak diğer takip prognostik parametrelerin de statin cevabıyla belirgin şekilde etkilendiğini tespit ettik. Çalışmamızla akut koroner sendrom gelişimi açısından önemi tespit edilmiş olan hiperlipidemiye yönelik ilaç başlanmasından sonra sahadaki ilaç cevabının da takip edilmesinin çok önemli olduğunu göstermiş olduk. Hatta yeterli statin cevabının sağlanmasının olaydan sonra erken dönemde elde edilmesinin çok önemli bir durum olacağını tespit ettik.

Yaşlı hastalarda statin tedavisine uyumun az olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(279). Çalışmamızda ortalama yaşın yüksek olduğu grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda statine yetersiz cevap izlendi. Mevcut tedavilerin yaşlı hastalarda LDL kolesterolü belirgin azaltacağına dair bir kanıt da hala gösterilememiş (280).

Bunun sebebi olarak yaşlılardaki lipid metabolizmasının daha farklı olması ve mevcut tedavilerin yaşlı grubunda daha az etkili olması olarak düşünülebilir.

Sigara içmenin hem mevcut hem de kronik içicilerde oksidatif strese neden olduğu ve serum lipid profilini bozduğu ve kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilere neden olduğu çeşitli araştırmalar ile kanıtlanmıştır (281). Çalışmamızda statine yetersiz cevap grubunda daha sık sigara bağımlılığına rastlanmıştır. Yakın zamanlı bir çalışmada lipid profilindeki anormallikler sigara tüketimi ile ilişkili gösterilmiştir (282). Çalışmamızda sigara bağımlısı olan hastaların ilaç ve diyet uyumunun daha az olabileceği veya STEMI sonrasında bir grup hastanın sigara kullanmayı bırakıp iştahlarının artması yetersiz statin cevabı sonucu açısından suçlanabilir.

Atheroskleroz genişliğinin takipte mortalite ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (283). Bizim araştırmamızda STEMI hastalarında daha fazla sayıda atherosklerotik damar sayısı olması ile MACE arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda beklentinin aksine daha fazla sayıda atherosklerotik damar sayısı olan hastalarda statine olumsuz cevap izlendiği tespit edildi. Bu durum bu grup hastaların hem kötü prognoz açısından hem de hiperlipidemi açısından daha fazla kötüleştirici intrinsik faktöre maruz kaldığı ile açıklanabilir. Bu grup hastalarda daha sıkı lipid profili takibi veya hedefe yönelik daha yoğun tedavilerin faydası olabilir.

Statinlerin plak stabilizasyonu sağlayıcı etkisi bilinen olumlu özelliklerindendir (284). Hem rekürren miyokart enfarktüsü hem de kalp yetersizliği ile hastaneye yatışı önlediği kabul edilir. Çalışmamızda kötü statin cevabı olan grupta 5 yıllık süreçte daha fazla oranda rekürren miyokart enfarktüsü ve kalp yetersizliği ile hastaneye yatışa rastlandı. Bu sonuca göre prognostik olarak daha olumlu sonuç için sadece statin tedavisi başlanması yeterli olmayacağı statin cevabının da yeterli olması gerektiği anlaşılabacaktır.

Daha önceki çalışmalarda hiperürisemik hastalarda daha fazla koroner arter hastalığına rastlandığı ve sadece bazı statin gruplarında yeterli düzeyde lipid düşmesi gözlenmiş (285). Bizim hastalarımızda ürik asit seviyesi yüksek olan grupta daha fazla oranda statine yetersiz cevap gözlenmiştir. Bu durum verilen statinlere göre bir alt grup analizi olmaması ile açıklanabilir.

STEMI sırasındaki ilk hasar sonrasında sol ventrikül dilatasyonuna ve sistolik disfonksiyona yol açan yeniden şekillenme süreci başlar. Gelişmiş ülkelerdeki mevcut STEMI yönetim stratejileri ile kalp yetersizliği gelişim insidansı hala önemli ölçüde gözlenmektedir (286). Hastalarımızda başvuru sırasında bakılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşüklüğü ile 5 yıllık MACE görülme sıklığı arasında ilişki göze çarpmaktadır. Statin cevabı ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki olmamasına rağmen takipte klinik kalp yetersizliği ile hastaneye başvuru açısından statin cevabının ilişkisi önemli boyuttadır.

6. KISITLILIKLAR

Bazı kısıtlılıklarımız mevcuttu. Hastalar sadece tek merkezden toplandı. Çalışmamız retrospektif dizayna sahip ve tek merkezden toplanan hastalardı. Hastalardan statin kullanımı resmileşmiş olanları seçim olmaksızın çalışmamıza dahil ettik. Ancak resmi olmayan yollardan statin kullanan hastalar istemeden çalışma dışı bırakılmış olabilir. Prospektif bir çalışma yapıp daha detaylı ve daha güvenilir bilgiler toplanabilirdi. Statin cevabına göre grupladık ancak farklı statin grubu ilaçların etkilerini ayrı ayrı incelemedik.

7. SONUÇ

Koroner arter hastalığı en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. STEMI ise koroner arter hastalığının en akut ve ölümcül formudur. STEMI ile gelen hastalarda başvuru sırasında ve 3 ay sonrasındaki kolesterol değerlerini karşılaştırarak statine yetersiz cevabın prognostik önemini araştırdık. Statine yetersiz cevap olması ile 5 yıllık rekürren MI, kalp yetersizliği ile yatış, serebrovasküler olay geçirme ve mortaliteden oluşan MACE sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Bizim çalışmamızdan edindiğimiz bilgiye göre STEMI ile gelen hastalarda statin cevabının olumlu olması ile kötü prognoz gelişiminin azalabileceğini gösteren çalışmalar yapılabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A.M.J., Oude Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.* 2007;454:345–359.
2. Rhodin J.A. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J. Ultrastruct. Res.* 1968;25:452–500.
3. Zhang B., Gu J., Qian M., Niu L., Zhou H., Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *Biomed. Eng. Online.* 2017;16:137.
4. Roger V.L., Weston S.A., Killian J.M. et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: A population-based autopsy study. *Am. J. Med.* 2001;110:267–273.
5. Targonski P. Referral to Autopsy: Effect of Antemortem Cardiovascular Disease A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Ann. Epidemiol.* 2001;11:264–270.
6. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl.* 1968;97:77–89.
7. Hays A.G., Kelle S., Hirsch G.A. et al. Regional Coronary Endothelial Function Is Closely Related to Local Early Coronary Atherosclerosis in Patients With Mild Coronary Artery Disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5:341–348.
8. Senior R.M., Campbell E.J., Landis J.A., Cox F.R., Kuhn C., Koren H.S. Elastase of U-937 Monocytelike Cells. *J. Clin. Investig.* 1982;69:384–393.
9. Favero G., Paganelli C., Buffoli B., Rodella L.F., Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *BioMed Res. Int.* 2014;2014:801896.
10. Campinho P., Vilfan A., Vermot J. Blood Flow Forces in Shaping the Vascular System: A Focus on Endothelial Cell Behavior. *Front. Physiol.* 2020;11:552.
11. Davies P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol. Rev.* 1995;75:519–560.
12. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilariño J.O., Paragano A., Cacharrón J.L., Machado R.A. Endothelial Dysfunction: A Comprehensive Appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006;18:1–18.
13. Gimbrone M.A., Jr., García-Cardena G. Vascular Endothelium, Hemodynamics, and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2013;22:9–15.

14. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arter. Thromb. A J. Vasc. Biol.* 1993;13:1291–1298.
15. Rubanyi G.M. The Role of Endothelium in Cardiovascular Homeostasis and Diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993;22:S1–S14.
16. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J. Hypertens.* 1999;17:1047–1058.
17. Hermida N., Balligand J.-L. Low-Density Lipoprotein-Cholesterol-Induced Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress: The Role of Statins. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;20:1216–1237.
18. Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—A review. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:35–52.
19. Yu X.-H., Fu Y.-C., Zhang D.-W., Yin K., Tang C.-K. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2013;424:245–252.
20. Allahverdian S., Chehroudi A.C., McManus B.M., Abraham T., Francis G.A. Contribution of Intimal Smooth Muscle Cells to Cholesterol Accumulation and Macrophage-Like Cells in Human Atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129:1551–1559.
21. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89:2462–2478.
22. Sun H.-J., Wu Z.-Y., Nie X.-W., Bian J.-S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front. Pharmacol.* 2020;10:1568.
23. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546–549.
24. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation.* 2003;108:2054–2059.
25. Ardestani S.B., Eftedal I., Pedersen M., Jeppesen P.B., Nørregaard R., Matchkov V.V. Endothelial dysfunction in small arteries and early signs of atherosclerosis in ApoE knockout rats. *Sci. Rep.* 2020;10:15296.
26. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012;23:222–231.

27. Gordon E., Schimmel L., Frye M. The Importance of Mechanical Forces for in vitro Endothelial Cell Biology. *Front. Physiol.* 2020;11:684. doi: 10.3389/fphys.2020.00684. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Gimbrone M.A., Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016;118:620–636.
29. Chiu J.-J., Chien S. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *Physiol. Rev.* 2011;91:327–387.
30. Ross R., Glomset J.A. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1976;295:369–377.
31. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Effects of shear stress on endothelial cells: Go with the flow. *Acta Physiol.* 2017;219:382–408.
32. Kang H., Cancel L.M., Tarbell J.M. Effect of shear stress on water and LDL transport through cultured endothelial cell monolayers. *Atherosclerosis.* 2014;233:682–690.
33. Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C. Atheroma and arterial wall shear—Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc. R. Soc. London. Ser. B Boil. Sci.* 1971;177:109–133.
34. Zhou J., Li Y.-S., Chien S. Shear Stress–Initiated Signaling and Its Regulation of Endothelial Function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:2191–2198.
35. Baeyens N., Bandyopadhyay C., Coon B.G., Yun S., Schwartz M.A. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. *J. Clin. Investig.* 2016;126:821–828.
36. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: A novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17:52–63.
37. Chien S., Shyy J.Y.J. Effects of hemodynamic forces on gene expression and signal transduction in endothelial cells. *Biol. Bull.* 1998;194:390–393.
38. Gimbrone M.A., Topper J.N., Nagel T., Anderson K.R., Garcia-Cardena G. Endothelial Dysfunction, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;902:230–240.
39. Resnick N., Yahav H., Shay-Salit A., Shushy M., Schubert S., Zilberman L.C.M., Wofovitz E. Fluid shear stress and the vascular endothelium: For better and for worse. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003;81:177–199.
40. Chiu J.-J., Usami S., Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: Pathologic implications for atherosclerosis. *Ann. Med.* 2009;41:19–28.
41. Chien S. Role of shear stress direction in endothelial mechanotransduction. *Mol. Cell. Biomech.* 2008;5:1–8.

42. García-Cardena G., Gimbrone M.A. Biomechanical Modulation of Endothelial Phenotype: Implications for Health and Disease. In: Moncada S., Higgs A., editors. *The Vascular Endothelium II*. Volume 176/II. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2006. pp. 79–95. *Handbook of Experimental Pharmacology*.
43. Shyy J.Y., Lin M.C., Han J., Lu Y., Petrime M., Chien S. The cis-acting phorbol ester “12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate”-responsive element is involved in shear stress-induced monocyte chemotactic protein 1 gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995;92:8069–8073.
44. Hsiai T.K., Cho S.K., Reddy S., Hama S., Navab M., Demer L., Honda H.M., Ho C.-M. Pulsatile Flow Regulates Monocyte Adhesion to Oxidized Lipid-Induced Endothelial Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001;21:1770–1776.
45. Hsiai T.K., Cho S.K., Wong P.K., Ing M., Salazar A., Sevanian A., Navab M., Demer L., Ho C.-M. Monocyte recruitment to endothelial cells in response to oscillatory shear stress. *FASEB J*. 2003;17:1648–1657.
46. Kraiss L.W., Geary R.L., Mattsson E.J., Vergel S., Au Y.T., Clowes A.W. Acute Reductions in Blood Flow and Shear Stress Induce Platelet-Derived Growth Factor-A Expression in Baboon Prosthetic Grafts. *Circ. Res*. 1996;79:45–53.
47. Malek A.M., Gibbons G.H., Dzau V.J., Izumo S. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J. Clin. Investig*. 1993;92:2013–2021.
48. Wilcox J.N., Smith K.M., Williams L.T., Schwartz S.M., Gordon D. Platelet-derived growth factor mRNA detection in human atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *J. Clin. Investig*. 1988;82:1134–1143.
49. Silberman M., Barac Y.D., Yahav H., Wolfowitz E., Einav S., Resnick N., Binah O. Shear stress-induced transcriptional regulation via hybrid promoters as a potential tool for promoting angiogenesis. *Angiogenesis*. 2009;12:231–242.
50. Davis M.E., Grumbach I., Fukai T., Cutchins A., Harrison D.G. Shear Stress Regulates Endothelial Nitric-oxide Synthase Promoter Activity through Nuclear Factor κ B Binding. *J. Biol. Chem*. 2004;279:163–168.
51. Drummond G., Cai H., Davis M.E., Ramasamy S., Harrison D.G. Transcriptional and Posttranscriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression by Hydrogen Peroxide. *Circ. Res*. 2000;86:347–354.
52. Almendro N., Bellón T., Rius C., Lastres P., Langa C., Corbí A., Bernabeu C. Cloning of the human platelet endothelial cell adhesion molecule-1 promoter and its tissue-

specific expression. Structural and functional characterization. *J. Immunol.* 1996;157:5411–5421.

53. Houston P., White B.P., Campbell C.J., Braddock M. Delivery and Expression of Fluid Shear Stress-Inducible Promoters to the Vessel Wall: Applications for Cardiovascular Gene Therapy. *Hum. Gene Ther.* 1999;10:3031–3044.

54. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial Dysfunction in Hypercholesterolemia: Mechanisms, Pathophysiological Importance, and Therapeutic Interventions. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000;26:529–538.

55. Archer S.L., Huang J.M., Hampl V., Nelson D.P., Shultz P.J., Weir E.K. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:7583–7587.

56. Aggio A., Grassi D., Onori E., D'Alessandro A., Masedu F., Valenti M., Ferri C. Endothelium/nitric oxide mechanism mediates vasorelaxation and counteracts vasoconstriction induced by low concentration of flavanols. *Eur. J. Nutr.* 2012;52:263–272.

57. Cooke J.P., Tsao P.S. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arter. Thromb. A J. Vasc. Biol.* 1994;14:653–655.

58. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2001;104:365–372.

59. Marx N., Sukhova G.K., Collins T., Libby P., Plutzky J. PPAR α Activators Inhibit Cytokine-Induced Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression in Human Endothelial Cells. *Circulation.* 1999;99:3125–3131.

60. Chen J.-Y., Ye Z.-X., Wang X.-F., Chang J., Yang M.-W., Zhong H., Hong F.-F., Yang S.-L. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018;97:423–428.

61. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021;17:575–590.

62. Schulz E., Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* 2011;34:665–673.

63. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2017;120:713–735.

64. Casino P.R., Kilcoyne C.M., A Quyyumi A., Hoeg J.M., A Panza J. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1993;88:2541–2547.

65. A Panza J., Casino P.R., Kilcoyne C.M., A Quyyumi A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87:1468–1474.
66. Alexander R.W. Hypertension and the Pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension*. 1995;25:155–161.
67. Michel C.C., Curry F.E. Microvascular Permeability. *Physiol. Rev.* 1999;79:703–761.
68. Rippe B., Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: The two-pore theory. *Physiol. Rev.* 1994;74:163–219.
69. Rippe B., Rosengren B.-I., Carlsson O., Venturoli D. Transendothelial Transport: The Vesicle Controversy. *J. Vasc. Res.* 2002;39:375–390.
70. Pappenheimer J.R., Renkin E.M., Borrero L.M. Filtration, Diffusion and Molecular Sieving Through Peripheral Capillary Membranes. *Am. J. Physiol. Content*. 1951;167:13–46.
71. Jang E., Robert J., Rohrer L., von Eckardstein A., Lee W.L. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atheroscler.* 2020;315:111–125.
72. Zhang X., Sessa W.C., Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018;5:130.
73. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL Receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29:431–438.
74. Babitt J., Trigatti B., Rigotti A., Smart E.J., Anderson R.G.W., Xu S., Krieger M. Murine SR-BI, a High Density Lipoprotein Receptor That Mediates Selective Lipid Uptake, Is N-Glycosylated and Fatty Acylated and Colocalizes with Plasma Membrane Caveolae. *J. Biol. Chem.* 1997;272:13242–13249.
75. Santibanez J.F., Blanco F.J., Garrido-Martin E.M., Sanz-Rodriguez F., del Pozo M.A., Bernabeu C. Caveolin-1 interacts and cooperates with the transforming growth factor- β type I receptor ALK1 in endothelial caveolae. *Cardiovasc. Res.* 2008;77:791–799.
76. Rothberg K.G., Heuser J.E., Donzell W.C., Ying Y.-S., Glenney J.R., Anderson R.G. Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*. 1992;68:673–682.
77. Fernández-Hernando C., Yu J., Suárez Y., Rahner C., Dávalos A., Lasunción M.A., Sessa W.C. Genetic Evidence Supporting a Critical Role of Endothelial Caveolin-1 during the Progression of Atherosclerosis. *Cell Metab.* 2009;10:48–54.
78. Frank P.G., Pavlides S., Lisanti M.P. Caveolae and transcytosis in endothelial cells: Role in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335:41–47.

79. Wang D.-X., Pan Y.-Q., Liu B., Dai L. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;503:513–520.
80. Ramírez C.M., Zhang X., Bandyopadhyay C., Rotllan N., Sugiyama M.G., Aryal B., Liu X., He S., Kraehling J.R., Ulrich V., et al. Caveolin-1 Regulates Atherogenesis by Attenuating Low-Density Lipoprotein Transcytosis and Vascular Inflammation Independently of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation. *Circulation.* 2019;140:225–239.
81. Zhang X., Fernández-Hernando C. Transport of LDLs into the arterial wall: Impact in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020;31:279–285.
82. Yang Y., Schmidt E.P. The endothelial glycocalyx. *Tissue Barriers.* 2013;1:e23494.
83. Ziegler T., Abdel Rahman F., Jurisch V., Kupatt C. Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Cells.* 2019;9:50.
84. Skålen K., Gustafsson M., Rydberg E.K., Hultén L.M., Wiklund O., Innerarity T.L., Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417:750–754.
85. Khalil M.F., Wagner W.D., Goldberg I.J. Molecular Interactions Leading to Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:2211–2218.
86. Carmena R., Ascaso J.F., Camejo G., Varela G., Hurt-Camejo E., Ordovas J., Martinez-Valls J., Bergstöm M., Wallin B. Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis.* 1996;125:243–255.
87. Levitan I., Volkov S., Subbaiah P.V. Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13:39–75.
88. Sheedy F.J., Grebe A., Rayner K.J. et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat. Immunol.* 2013;14:812–820.
89. Witztum J.L., Steinberg D. The Oxidative Modification Hypothesis of Atherosclerosis Does It Hold for Humans? *Trends Cardiovasc. Med.* 2001;11:93–102.
90. Steinbrecher U.P., Zhang H., Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 1990;9:155–168.
91. Carr A.C., McCall M.R., Frei B. Oxidation of LDL by Myeloperoxidase and Reactive Nitrogen Species. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1716–1723.
92. Pitanga T.N., França L.D.A., Rocha V.C.J., Meirelles T., Borges V.M., Gonçalves M.S., Pontes-De-Carvalho L.C., Noronha-Dutra A.A., Dos-Santos W.L.C. Neutrophil-derived

microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells. *BMC Cell Biol.* 2014;15:21.

93. Nakajima H., Ikeda M., Hirata Y., Matsumoto M., Seike M., Kodama H. Low-density lipoprotein is oxidized by phospholipase A 2 and lipoxygenase in xanthoma lesions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2007;109:1053–1059.

94. Takahashi Y., Zhu H., Yoshimoto T. Essential Roles of Lipoxygenases in LDL Oxidation and Development of Atherosclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* 2005;7:425–431.

95. Parthasarathy S., Wieland E., Steinberg D. A role for endothelial cell lipoxygenase in the oxidative modification of low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86:1046–1050.

96. Esterbauer H., Jürgens G., Quehenberger O., Koller E. Autoxidation of human low density lipoprotein: Loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J. Lipid Res.* 1987;28:495–509.

97. Jialal I., Norkus E.P., Cristol L., Grundy S.M. β -Carotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim. Et Biophys. Acta (BBA)-Lipids Lipid Metab.* 1991;1086:134–138.

98. Esterbauer H., Waeg G., Puhl H., Dieber-Rotheneder M., Tatzber F. Inhibition of LDL oxidation by antioxidants. *Free Radic. Aging.* 1992;62:145–157.

99. Heinecke J.W. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997;8:268–274.

100. Parthasarathy S., Raghavamenon A., Garelnabi M.O. et al. Free Radicals and Antioxidant Protocols. Volume 610. Humana Press; Totowa, NJ, USA: 2010. pp. 403–417. *Methods in Molecular Biology.*

101. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M., Frank J.S., Demer L., Edwards P.A., Watson A.D., Lusis A.J. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. *Circulation.* 1995;91:2488–2496.

102. Park J.S., Bae S.H. Interplay between Saturated Free Fatty Acids and mmLDL Induces Inflammation in LPS-stimulated Macrophages. *Korean Circ. J.* 2021;51:81–82.

103. Ann S.-J., Kim K.-K., Cheon E.J., Noh H.-M., Hwang I., Yu J.-W., Park S., Kang S.-M., Manabe I., Miller Y.I., et al. Palmitate and minimally-modified low-density lipoprotein cooperatively promote inflammatory responses in macrophages. *PLoS ONE.* 2018;13:e0193649.

104. Kraaijenhof J.M., Hovingh G.K., Stroes E.S., Kroon J. The iterative lipid impact on inflammation in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021;32:286–292.

- 105.** Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2016;20:17–28.
- 106.** Moore K.J., Freeman M.W. Scavenger Receptors in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:1702–1711.
- 107.** Younis N., Sharma R., Soran H., Charlton-Menys V., Elseweidy M., Durrington P.N. Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008;19:378–384.
- 108.** Greaves D.R., Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: Current knowledge and future challenges. *J. Lipid Res.* 2009;50:S282–S286.
- 109.** Öörni K., Pentikäinen M.O., Annala A., Kovanen P.T. Oxidation of Low Density Lipoprotein Particles Decreases Their Ability to Bind to Human Aortic Proteoglycans. *J. Biol. Chem.* 1997;272:21303–21311.
- 110.** Ling W., Lougheed M., Suzuki H., Buchan A., Kodama T., Steinbrecher U.P. Oxidized or acetylated low density lipoproteins are rapidly cleared by the liver in mice with disruption of the scavenger receptor class A type I/II gene. *J. Clin. Investig.* 1997;100:244–252.
- 111.** Lu M., Gursky O. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomol. Concepts.* 2013;4:501–518.
- 112.** Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533.
- 113.** van den Boogert M.A., Larsen L.E., Ali L., Kuil S.D., Chong P.L., Loregger A., Kroon J., Schnitzler J.G., Schimmel A.W., Peter J., et al. N-Glycosylation Defects in Humans Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Through Increased Low-Density Lipoprotein Receptor Expression. *Circulation.* 2019;140:280–292.
- 114.** Liao J.K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J. Clin. Investig.* 2013;123:540–541.
- 115.** Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:803–815.
- 116.** Yu X.-H., Zheng X.-L., Tang C.-K. *Advances in Clinical Chemistry. Volume 70.* Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2015. Nuclear Factor- κ B Activation as a Pathological Mechanism of Lipid Metabolism and Atherosclerosis; pp. 1–30.
- 117.** Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017;2:17023.
- 118.** Ropraz P., Imhof B.A., Matthes T., Wehrle-Haller B., Sidibé A. Simultaneous Study of the Recruitment of Monocyte Subpopulations Under Flow In Vitro. *J. Vis. Exp.* 2018;58509:e58509.

119. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am. J. Pathol.* 1981;103:181–190.
120. Gerhardt T., Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc. Res.* 2015;107:321–330.
121. Teh Y.C., Ding J.L., Ng L.G., Chong S.Z. Capturing the Fantastic Voyage of Monocytes through Time and Space. *Front. Immunol.* 2019;10:834.
122. Ramos C.L., Huo Y., Jung U., Ghosh S., Manka D.R., Sarembock I.J., Ley K. Direct Demonstration of P-Selectin–and VCAM-1–Dependent Mononuclear Cell Rolling in Early Atherosclerotic Lesions of Apolipoprotein E–Deficient Mice. *Circ. Res.* 1999;84:1237–1244.
123. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: The leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:678–689.
124. Galkina E., Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:165–197.
125. Campbell J., Qin S., Bacon K.B., Mackay C., Butcher E.C. Biology of chemokine and classical chemoattractant receptors: Differential requirements for adhesion-triggering versus chemotactic responses in lymphoid cells. *J. Cell Biol.* 1996;134:255–266.
126. Campbell J.J., Hedrick J., Zlotnik A., Siani M.A., Thompson D.A., Butcher E.C. Chemokines and the Arrest of Lymphocytes Rolling Under Flow Conditions. *Science.* 1998;279:381–384.
127. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:1506–1516.
128. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell.* 1994;76:301–314.
129. Sozzani S., Molino M., Locati M., Luini W., Cerletti C., Vecchi A., Mantovani A. Receptor-activated calcium influx in human monocytes exposed to monocyte chemoattractant protein-1 and related cytokines. *J. Immunol.* 1993;150:1544–1553.
130. Uguccioni M., D’Apuzzo M., Loetscher M., Dewald B., Baggiolini M. Actions of the chemotactic cytokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β on human monocytes. *Eur. J. Immunol.* 1995;25:64–68.
131. Kakkar V., Lu X. Impact of MCP -1 in Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20:4580–4588.
132. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte Migration into Inflamed Tissues. *Immunity.* 2014;41:694–707.

- 133.** Allport J.R., Muller W.A., Luscinskas F.W. Monocytes Induce Reversible Focal Changes in Vascular Endothelial Cadherin Complex during Transendothelial Migration under Flow. *J. Cell Biol.* 2000;148:203–216.
- 134.** Shaw S.K., Bamba P.S., Perkins B.N., Luscinskas F.W. Real-Time Imaging of Vascular Endothelial-Cadherin during Leukocyte Transmigration Across Endothelium. *J. Immunol.* 2001;167:2323–2330
- 135.** Vestweber D. Regulation of endothelial cell contacts during leukocyte extravasation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002;14:587–593.
- 136.** Muller W.A. Leukocyte–endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24:327–334.
- 137.** Carman C.V., Springer T.A. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J. Cell Biol.* 2004;167:377–388.
- 138.** Carman C.V., Sage P.T., Sciuto T.E., de la Fuente M., Geha R.S., Ochs H.D., Dvorak H.F., Dvorak A.M., Springer T.A. Transcellular Diapedesis Is Initiated by Invasive Podosomes. *Immunity.* 2007;26:784–797.
- 139.** Angelovich T.A., Hearps A.C., Maisa A., Kelesidis T., Jaworowski A. Quantification of Monocyte Transmigration and Foam Cell Formation from Individuals with Chronic Inflammatory Conditions. *J. Vis. Exp.* 2017;128:e56293.
- 140.** Hallmann R., Horn N., Selg M., Wendler O., Pausch F., Sorokin L.M. Expression and Function of Laminins in the Embryonic and Mature Vasculature. *Physiol. Rev.* 2005;85:979–1000.
- 141.** Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.* 2014;5:514.
- 142.** Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaeili S.-A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J.T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell. Physiol.* 2018;233:6425–6440.
- 143.** Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G., Cronstein B.N., Hasko G., Outram S., Leibovich S.J. The Adenosine-Dependent Angiogenic Switch of Macrophages to an M2-Like Phenotype is Independent of Interleukin-4 Receptor Alpha (IL-4R α) Signaling. *Inflammation.* 2013;36:921–931.
- 144.** De Paoli F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage Phenotypes and Their Modulation in Atherosclerosis. *Circ. J.* 2014;78:1775–1781.
- 145.** Chen J., Li M., Yang C., Yin X., Duan K., Wang J., Feng B. Macrophage phenotype switch by sequential action of immunomodulatory cytokines from hydrogel layers on titania nanotubes. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2018;163:336–345.

- 146.** Peled M., Fisher E.A. Dynamic Aspects of Macrophage Polarization during Atherosclerosis Progression and Regression. *Front. Immunol.* 2014;5:579.
- 147.** Bobryshev Y.V. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron.* 2006;37:208–222.
- 148.** Wilfling F., Wang H., Haas J.T., Krahmer N., Gould T.J., Uchida A., Cheng J.-X., Graham M., Christiano R., Fröhlich F., et al. Triacylglycerol Synthesis Enzymes Mediate Lipid Droplet Growth by Relocalizing from the ER to Lipid Droplets. *Dev. Cell.* 2013;24:384–399.
- 149.** Ouimet M., Barrett T.J., Fisher E.A. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ. Res.* 2019;124:1505–1518.
- 150.** Chinetti G., Baron M., Bouhrel M.A. et al. Human Atherosclerotic Plaque Alternative Macrophages Display Low Cholesterol Handling but High Phagocytosis Because of Distinct Activities of the PPAR γ and LXR α Pathways. *Circ. Res.* 2011;108:985–995.
- 151.** Maitra U., Parks J.S., Li L. An Innate Immunity Signaling Process Suppresses Macrophage ABCA1 Expression through IRAK-1-Mediated Downregulation of Retinoic Acid Receptor α and NFATc2. *Mol. Cell. Biol.* 2009;29:5989–5997.
- 152.** Kim T.W., Febbraio M., Robinet P., Dugar B., Greene D., Cerny A., Latz E., Gilmour R., Staschke K., Chisolm G., et al. The Critical Role of IL-1 Receptor-Associated Kinase 4-Mediated NF- κ B Activation in Modified Low-Density Lipoprotein-Induced Inflammatory Gene Expression and Atherosclerosis. *J. Immunol.* 2011;186:2871–2880.
- 153.** Reikhter M., Staschke K., Estridge T., Rutherford P., Jackson N., Gifford-Moore D., Foxworthy P., Reidy C., Huang X.-D., Kalbfleisch M., et al. Genetic ablation of IRAK4 kinase activity inhibits vascular lesion formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008;367:642–648.
- 154.** Takahashi T., Huang Y., Yamamoto K., Hamano G., Kakino A., Kang F., Imaizumi Y., Takeshita H., Nozato Y., Nozato S., et al. The endocytosis of oxidized LDL via the activation of the angiotensin II type 1 receptor. *iScience.* 2021;24:102076.
- 155.** Nasiri M., Janoudi A., Vanderberg A., Frame M., Flegler C., Flegler S., Abela G.S. Role of cholesterol crystals in atherosclerosis is unmasked by altering tissue preparation methods. *Microsc. Res. Tech.* 2015;78:969–974.
- 156.** Levene C.I. The early lesions of atheroma in the coronary arteries. *J. Pathol. Bacteriol.* 1956;72:79–82.
- 157.** Katz S.S., Shipley G.G., Small D.M. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J. Clin. Investig.* 1976;58:200–211.

158. Bogren H., Larsson K. An X-ray-diffraction study of crystalline cholesterol in some pathological deposits in man. *Biochim. Et Biophys. Acta.* 1963;75:65–69.
159. Suhaim J.L., Chung C.-Y., Lilledahl M.B., Lim R.S., Levi M., Tromberg B.J., Potma E.O. Characterization of Cholesterol Crystals in Atherosclerotic Plaques Using Stimulated Raman Scattering and Second-Harmonic Generation Microscopy. *Biophys. J.* 2012;102:1988–1995.
160. Baumer Y., Mehta N.N., Dey A.K., Powell-Wiley T.M., A Boisvert W. Cholesterol crystals and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2020;41:2236–2239.
161. Abela G.S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. *J. Clin. Lipidol.* 2010;4:156–164.
162. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P.-Y. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.* 2015;21:677–687.
163. Hornung V., Bauernfeind F., Halle A., O Samstad E., Kono H., Rock K.L., Fitzgerald K., Latz E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.* 2008;9:847–856.
164. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011;469:221–225.
165. Mietus-Snyder M., Gowri M.S., Pitas R.E. Class A Scavenger Receptor Up-regulation in Smooth Muscle Cells by Oxidized Low Density Lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 2000;275:17661–17670.
166. Yan P., Xia C., Duan C., Li S., Mei Z. Biological Characteristics of Foam Cell Formation in Smooth Muscle Cells Derived from Bone Marrow Stem Cells. *Int. J. Biol. Sci.* 2011;7:937–946.
167. Beyea M.M., Reaume S., Sawyez C.G., Edwards J.Y., O’Neil C., Hegele R.A., Pickering J.G., Huff M.W. The Oxysterol 24 (S), 25-Epoxycholesterol Attenuates Human Smooth Muscle-Derived Foam Cell Formation Via Reduced Low-Density Lipoprotein Uptake and Enhanced Cholesterol Efflux. *J. Am. Heart Assoc.* 2012;1:e000810.
168. Ricciarelli R., Zingg J.-M., Azzi A. Vitamin E Reduces the Uptake of Oxidized LDL by Inhibiting CD36 Scavenger Receptor Expression in Cultured Aortic Smooth Muscle Cells. *Circulation.* 1999;102:82–87.
169. Aoyama T., Chen M., Fujiwara H., Masaki T., Sawamura T. LOX-1 mediates lysophosphatidylcholine-induced oxidized LDL uptake in smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 2000;467:217–220.
170. Choi H.Y., Rahmani M., Wong B.W., Allahverdian S., McManus B.M., Pickering J.G., Chan T., Francis G.A. ATP-Binding Cassette Transporter A1 Expression and

Apolipoprotein A-I Binding Are Impaired in Intima-Type Arterial Smooth Muscle Cells. *Circulation*. 2009;119:3223–3231.

171. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1993; 7: 559-66.

172. Öngen B. Hiperkolesterolemik dislipidemik çocuklarda kardiovasküler risk belirteci olarak lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 Düzeyi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. İzmir 2011: 95

173. Las Principales Causas de Defunción OMS. 2018. Available online:<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed on 16 February 2019).

174. Gao, W.; Liu, H.; Yuan, J.; Wu, C.; Huang, D.; Ma, Y.; Zhu, J.; Ma, L.; Guo, J.; Shi, H.; et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF-alpha mediated NF-kappaB pathway. *J. Cell. Mol. Med.* 2016, 20, 2318–2327.

175. Herrero-Fernandez, B.; Gomez-Bris, R.; Somovilla-Crespo, B.; Gonzalez-Granado, J.M. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5293.

176. Marchio, P.; Guerra-Ojeda, S.; Vila, J.M.; Aldasoro, M.; Victor, V.M.; Mauricio, M.D. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019, 2019, 8563845.

177. Lee, D.-Y.; Chiu, J.-J. Atherosclerosis and flow: Roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *J. Biomed. Sci.* 2019, 26, 56.

178. Strohbach, A.; Pennewitz, M.; Glaubitz, M.; Palankar, R.; Gross, S.; Lorenz, F.; Materzok, I.; Rong, A.; Busch, M.C.; Felix, S.B.; et al. The apelin receptor influences biomechanical and morphological properties of endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 2018, 233, 6250–6261.

179. Boen, J.R.A.; Gevaert, A.B.; De Keulenaer, G.W.; Van Craenenbroeck, E.M.; Segers, V.F.M. The role of endothelial miRNAs in myocardial biology and disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020, 138, 75–87.

180. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42(14):1289-1367.

181. Gharacholou, S.M., et al., Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *American heart journal*, 2010. 159(5): p. 757-763.

182. Onat, A., et al., Türkiye’de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları: TEKHARF 2010 taraması sonuçları. *Türk Kardiyoloji Dern Arş*, 2011. 39(4): p. 263- 8.

183. De Luca, G., et al., Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*, 2009. 207(1): p. 181-185.

184. Widimsky, P., et al., Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*, 2010. 31(8): p. 943-957.

185. McManus, D.D., et al., Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*, 2011. 124(1): p. 40-47.

186. Vogel, B., et al., ST-segment elevation myocardial infarction. *Nature reviews Disease primers*, 2019. 5(1): p. 1-20.

187. Burke, A.P. and R. Virmani, Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Medical Clinics of North America*, 2007. 91(4): p. 553-572.

188. Mehta, S.R., et al., Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(21): p. 2165-2175.

189. Luepker, R.V., et al., Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 2003. 108(20): p. 2543-2549.

190. Boden WE, O’Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *NEng JMed* 2007;356:1503–1516.

- 191.** Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
- 192.** Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schoenhagen P, Kapadia S, Tuzcu EM, Nissen SE. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1110–1115
- 193.** Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–2730.
- 194.** Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974
- 195.** Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D’Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007–1019.
- 196.** Nafisa A., Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol. Ther.* 2018;192:150–162.
- 197.** Cooper S., Teoh H., Campeau M.A., Verma S., Leask R.L. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Mol. Cell Biochem.* 2019;459:121–130.
- 198.** Aini K., Fukuda D., Tanaka K., Higashikuni Y., Hirata Y., Yagi S., Kusunose K., Yamada H., Soeki T., Sata M. Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int. Heart J.* 2019;60:1421–1429.
- 199.** Sardu C., Paolisso P., Sacra C., Mauro C., Minicucci F., Portoghese M., Rizzo M.R., Barbieri M., Sasso F.C., D’Onofrio N., et al. Effects of Metformin Therapy on Coronary Endothelial Dysfunction in Patients with Prediabetes with Stable Angina and Nonobstructive Coronary Artery Stenosis: The CODYCE Multicenter Prospective Study. *Diabetes Care.* 2019;42:1946–1955.

- 200.** He Z., Du X., Wu Y., Hua L., Wan L., Yan N. Simvastatin promotes endothelial dysfunction by activating the Wnt/betacatenin pathway under oxidative stress. *Int. J. Mol. Med.* 2019;44:1289–1298.
- 201.** Li X., Xiao H., Lin C., Sun W., Wu T., Wang J., Chen B., Chen X., Cheng D. Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis. *Int. J. Nanomed.* 2019;14:649–665.
- 202.** Bacchiega B.C., Bacchiega A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e005038.
- 203.** Ikonomidis I., Pavlidis G., Katsimbri P., Lambadiari V., Parissis J., Andreadou I., Tsoumani M., Boumpas D., Kouretas D., Iliodromitis E. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: A mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food Chem. Toxicol.* 2020;145:111694.
- 204.** Yang X., Wan M., Cheng Z., Wang Z., Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019;47:2775–2782.
- 205.** Ashry N.A., Abdelaziz R.R., Suddek G.M. The potential effect of imatinib against hypercholesterolemia induced atherosclerosis, endothelial dysfunction and hepatic injury in rabbits. *Life Sci.* 2020;243:117275.
- 206.** Zhou X., Cai J., Liu W., Wu X., Gao C. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT1R) antagonist zafirlukast protects against TNF-alpha-induced endothelial inflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2019;111:452–459.
- 207.** Pang J., Hu P., Wang J., Jiang J., Lai J. Vorapaxar stabilizes permeability of the endothelial barrier under cholesterol stimulation via the AKT/JNK and NFkappaB signaling pathways. *Mol. Med. Rep.* 2019;19:5291–5300.
- 208.** Campo G., Viecei Dalla Sega F., Pavasini R., Aquila G., Gallo F., Fortini F., Tonet E., Cimaglia P., Del Franco A., Pestelli G., et al. Biological effects of ticagrelor over clopidogrel in patients with stable coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb. Haemost.* 2017;117:1208–1216.
- 209.** Viecei Dalla Sega F., Fortini F., Aquila G., Pavasini R., Biscaglia S., Bernucci D., Del Franco A., Tonet E., Rizzo P., Ferrari R., et al. Ticagrelor Improves Endothelial Function by Decreasing Circulating Epidermal Growth Factor (EGF) *Front. Physiol.* 2018;9:337.

210. Aquila G., Vieceli Dalla Sega F., Marracino L., Pavasini R., Cardelli L.S., Piredda A., Scoccia A., Martino V., Fortini F., Bononi I., et al. Ticagrelor Increases SIRT1 and HES1 mRNA Levels in Peripheral Blood Cells from Patients with Stable Coronary Artery Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1576.
211. Flanagan T.W., Sebastian M.N., Battaglia D.M., Foster T.P., Maillet E.L., Nichols C.D. Activation of 5-HT₂ receptors reduces inflammation in vascular tissue and cholesterol levels in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice. *Sci. Rep.* 2019;9:1–10.
212. Xin R., An D., Li Y., Fu J., Huang F., Zhu Q. Fenofibrate improves vascular endothelial function in diabetic mice. *Biomed. Pharmacother.* 2019;112:108722.
213. Kubo M., Kiyohara Y., Kato I., Tanizaki Y., Arima H., Tanaka K., Nakamura H., Okubo K., Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke.* 2003;34:2349–2354.
214. Adams V., Reich B., Uhlemann M., Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: Focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;313:H72–H88.
215. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., Bittner V.A., Coke L.A., Fleg J.L., Forman D.E., Gerber T.C., et al. Prevention, Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:873–934.
216. Aoyama A., Yamaoka-Tojo M., Obara S., Shimizu E., Fujiyoshi K., Noda C., Matsunaga A., Ako J. Acute Effects of Whole-Body Vibration Training on Endothelial Function and Cardiovascular Response in Elderly Patients with Cardiovascular Disease A Single-Arm Pilot Study. *Int. Heart J.* 2019;60:854–861.
217. Gardner A.W., Parker D.E., Montgomery P.S. Changes in vascular and inflammatory biomarkers after exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J. Vasc. Surg.* 2019;70:1280–1290.
218. Pedralli M.L., Marschner R.A., Kollet D.P., Neto S.G., Eibel B., Tanaka H., Lehnen A.M. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 2020;10:1–9.
219. Seals D.R., Nagy E.E., Moreau K.L. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *J. Physiol.* 2019;597:4901–4914.
220. Witkowski S., Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: Is exercise an effective countermeasure? *Climacteric.* 2018;21:267–275.

221. Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M., Miller M., Rimm E.B., Rudel L.L., Robinson J.G., et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e1–e23.
222. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:2889–2934.
223. DeSalvo K.B., Olson R., Casavale K.O. Dietary guidelines for Americans. *JAMA*. 2016;315:457–458.
224. Davis C.R., Hodgson J.M., Woodman R., Bryan J., Wilson C., Murphy K.J. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: Results from the MedLey randomized intervention trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:1305–1313.
225. Dinu M., Pagliai G., Casini A., Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J. Clin. Nutr.* 2018;72:30–43.
226. Eleftheriou D., Benetou V., Trichopoulou A., La Vecchia C., Bamia C. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: Meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2018;120:1081–1097.
227. Satija A., Bhupathiraju S.N., Rimm E.B., Spiegelman D., Chiuve S.E., Borgi L., Willett W.C., Manson J.E., Sun Q., Hu F.B. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med.* 2016;13:e1002039.
228. Schwingshackl L., Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Cancer.* 2014;135:1884–1897.
229. Yubero-Serrano E.M., Fernandez-Gandara C., Garcia-Rios A., Rangel-Zuniga O.A., Gutierrez-Mariscal F.M., Torres-Pena J.D., Marin C., Lopez-Moreno J., Castano J.P., Delgado-Lista J., et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2020;17:e1003282.
230. Schwingshackl L., Morze J., Hoffmann G. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177:1241–1257.

- 231.** Delgado A.M., Almeida M.D.V., Parisi S. *Chemistry of the Mediterranean Diet*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2017.
- 232.** WHO . WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000-2025. WHO; Geneva, Switzerland: 2019.
- 233.** Golbidi S., Edvinsson L., Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020;18:1–11.
- 234.** Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S., Tang J.L., Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360:j5855.
- 235.** Carnevale R., Sciarretta S., Violi F., Nocella C., Loffredo L., Perri L., Peruzzi M., Marullo A.G., De Falco E., Chimenti I., et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest.* 2016;150:606–612.
- 236.** Skotsimara G., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Siasos G., Ioakeimidis N., Tsalamandris S., Charalambous G., Galiatsatos N., Vlachopoulos C., Tousoulis D. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26:1219–1228.
- 237.** Xue C., Chen Q.Z., Bian L., Yin Z.F., Xu Z.J., Zhang A.L., Xie Y.S., Zhang H.L., Du R., Wang C.Q. Effects of Smoking Cessation with Nicotine Replacement Therapy on Vascular Endothelial Function, Arterial Stiffness, and Inflammation Response in Healthy Smokers. *Angiology.* 2019;70:719–725.
- 238.** Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–183.
- 239.** Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Munzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:1591–1619.
- 240.** Schulz M., Iwersen-Bergmann S., Andresen H., Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit. Care.* 2012;16:1–4.
- 241.** Steven S., Frenis K., Oelze M., Kalinovic S., Kuntic M., Bayo Jimenez M.T., Vujacic-Mirski K., Helmstadter J., Kroller-Schon S., Munzel T., et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;2019:7092151.
- 242.** Aschauer S., Gouya G., Klickovic U., Storka A., Weisshaar S., Vollbracht C., Krick B., Weiss G., Wolzt M. Effect of systemic high dose vitamin C therapy on forearm blood

flow reactivity during endotoxemia in healthy human subjects. *Vascul. Pharmacol.* 2014;61:25–29.

243. Hashim Fauzy F., Mohd Zainudin M., Ismawi H.R., Elshami T.F.T. Piper sarmentosum Leaves Aqueous Extract Attenuates Vascular Endothelial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019;2019:7198592.

244. Akinyemi A.J., Oboh G., Ademiluyi A.O., Boligon A.A., Athayde M.L. Effect of Two Ginger Varieties on Arginase Activity in Hypercholesterolemic Rats. *J. Acupunct. Meridian Stud.* 2016;9:80–87.

245. Yi B., Nguyen M.C., Won M.H., Kim Y.M., Ryoo S. Arginase Inhibitor 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-Glucoside Activates Endothelial Nitric Oxide Synthase and Improves Vascular Function. *Planta Med.* 2017;83:210–216.

246. Usharani P., Merugu P.L., Nutalapati C. Evaluation of the effects of a standardized aqueous extract of *Phyllanthus emblica* fruits on endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: A randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *BMC Complement. Altern. Med.* 2019;19:97.

247. Usharani P., Fatima N., Kumar C.U., Kishan P. Evaluation of a highly standardized *Withania somnifera* extract on endothelial dysfunction and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Int. J. Ayurveda Pharma Res.* 2014;2:22–32.

248. Pingali Usharani N.F., Muralidhar N. Effects of *Phyllanthus emblica* extract on endothelial dysfunction and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, controlled study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013;6:275.

249. Dower J.I., Geleijnse J.M., Gijsbers L., Schalkwijk C., Kromhout D., Hollman P.C. Supplementation of the pure flavonoids epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in (pre) hypertensive adults: A randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Nutr.* 2015;145:1459–1463.

250. Marques B., Trindade M., Aquino J., Cunha A., Gismondi R., Neves M., Oigman W. Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018;40:218–223.

251. Organization W.H. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2014

252. Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:115–126.
253. Lewington S., Whitlock G., Clarke R., Sherliker P., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829–1839.
254. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J., Neaton J.D., Castelli W.P., Knoke J.D., Jacobs D.R., Jr., Bangdiwala S., Tyroler H.A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american studies. *Circulation.* 1989;79:8–15.
255. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423.
256. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
257. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (1. Baskı) , Mayıs 2015, Ankara.(ISBN: 978-605-4011- 23-0).
258. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, New inhibitors of cholesterologenesis produced by penicillium citrinum. *J. Antibiot* 1976; 29:1346-8.
259. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMGCoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20:303-28.
260. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-60.
261. Baykan M. Hiperlipidemise statinler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2006; 2/7:57- 65.
262. Ersanlı M. Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi (Importance of statins in the treatment of dyslipidemia). *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol.* 2007; 35:1-7.
263. Tatlı E. Poliklinikte Hiperlipidemik Hasta Takibi *Trakya Üniv tıp Fak Derg* 2010; 27:39-41.
264. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta- analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering 53 interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156:1158-72.

265. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

266. Fenech M. The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry. *Health Phys* 2010; 98: 234-243.

267. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (1. Baskı) , Mayıs 2015, Ankara.(ISBN: 978-605-4011- 23-0)

268. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.

269. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.

270. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.

271. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-1764.

272. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.

273. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces ‘hard’ cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1294-1296.

274. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early

recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.

275. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, et al; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1331-1340.

276. Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol* 2018;41:1513-1520

277. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;; PMID: 32860058.

278. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926–933.

279. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010401>.

280. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–44.

281. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, Verveniatis A, Limperi M, Genimata V, Papavassiliou AG, Stefanadis C, Tousoulis D. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2014;21(34):3936-48.

282. Li XX, Zhao Y, Huang LX, Xu HX, Liu XY, Yang JJ, Zhang PJ, Zhang YH. Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China. *Public Health*. 2018 Apr;157:7-13.

283.Adorni MP, Ronda N, Bernini F, Zimetti F. High density lipoprotein cholesterol efflux capacity and atherosclerosis in cardiovascular disease: pathophysiological aspects and pharmacological perspectives. *Cells*. 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10030574>.

284.Zeb I, Li D, Nasir K, Malpeso J, Batool A, Flores F, Dailing C, Karlsberg RP, Budoff M. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - a serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):198-204.

285.Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Impact of Statin Therapy on Plasma Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016 Jun;76(9):947-56.

286.Del Buono MG, Garmendia CM, Seropian IM, Gonzalez G, Berrocal DH, Biondi-Zoccai G, Trankle CR, Bucciarelli-Ducci C, Thiele H, Lavie CJ, Crea F, Abbate A. Heart Failure After ST-Elevation Myocardial Infarction: Beyond Left Ventricular Adverse Remodeling. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Apr 20:101215.

