

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TİP IIA VE TİP IIB HİPERLİPİDEMİLİ
HASTALARDA PRAVASTATİN, ATORVASTATİN VE FENOFİBRATIN
PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYİ İLE ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali SAKLAMAZ

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr. Abdurrahman Çömlekçi

İZMİR, 2001

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde, bilgi ve birikimleriyle yetiştirmeme katkıda bulunan başta ana bilim dalı başkanım Sayın Prof.Dr.İlkay Şimşek olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin tasarlanmasından sonuçlanıncaya kadar değerli katkıları nedeniyle tez danışmanım Sayın Yard.Doç.Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye teşekkür ederim. Eritrosit deformabilite değerlerinin ölçümünde yardımcı olan Sayın Yard.Doç.Dr. Ayşegül Temiz'e, tez hastalarımın temininde çok büyük katkıları olan Uzm. Dr.Cengiz Ceylan ile Dr.Ahmet Alacacioğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Yaklaşık dört buçuk yıl süren uzmanlık eğitimimde son derece uyumlu çalışmalarda bulunduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara da teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bana olan her zamanki anlayış ve desteğini arttırarak sürdüren sevgili eşim Dr. R.Banu Saklamaz'a da teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr.Ali SAKLAMAZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	Sayfa 3-4
GENEL BİLGİLER	
Ateroskleroz	Sayfa 5-6
Ateroskleroz ve Hemoreoloji	Sayfa 7-10
Normal Lipid Metabolizması	Sayfa 11-16
Lipoprotein lipidleri	
Lipoprotein apoproteinleri	
Lipid metabolizmasında görev alan enzimler	
Lipoprotein metabolizması	
Hiperlipidemi	Sayfa 17-30
Hiperlipidemi sınıflaması	
Hiperlipidemi tedavisi	
Eritrosit Reolojisi	Sayfa 30-33
Eritrosit membranının kimyasal yapısı	
Eritrosit deformabilitesi	
Eritrosit deformabilitesinin ölçülmesi	
Tek eritrositin pordan geçişinin analizinde kullanılan metodlar ve cell transit analyzer (CTA)	
Eritrosit deformabilitesini belirleyen faktörler	
Hiperlipidemi ve Eritrosit Reolojisi	Sayfa 34-36
İlaçlar ve Hemoreoloji	Sayfa 37
MATERYAL METOD	Sayfa 38-42
BULGULAR	Sayfa 43-46
TARTIŞMA	Sayfa 47-51
ÖZET	Sayfa 52-53
KAYNAKLAR	Sayfa 54-67

GİRİŞ ve AMAÇ

Ateroskleroz sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenleri arasındadır [1]. Bir çok çalışmada plasma lipid düzeyleriyle aterosklerotik hasar arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Primer ve sekonder korunma tedavilerinde antihiperlipidemik tedavinin bugün için kanıtlanmış olumlu etkileri söz konusudur [2, 3]. Antihiperlipidemik tedaviyle total kolesterol ve LDL lipoprotein düzeyleri azalmakta, HDL lipoprotein transportu artmakta ve koroner arter hastalığı riski azalmaktadır [3-5]. Ancak lipid teorisi çok sayıda başka faktörlerin de yer aldığı aterosklerotik süreçte her şeyi açıklığa kavuşturacak düzeyde yeterli görünmemektedir. Öte yandan önceki çalışmalarda, aterosklerotik hastalarda ve ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörleri (hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi, diabetes mellitus, ailede erken yaşta KAH öyküsü) bulunan hastalarda, hemoreolojik değişikliklerin daha sık görüldüğü bilinmektedir [6]. Hemoreolojik parametrelerin, plazma lipid düzeylerinden etkilenebildiği gösterilmiştir [6, 7]. Ancak antihiperlipidemik ajanların hemoreolojik faktörler üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Antihiperlipidemik ajanların yalnızca lipid düzeyleri üzerine değil; bunun yanı sıra henüz mekanizmaları çok iyi aydınlatılamamış olmakla birlikte hemoreolojik parametreler üzerine de olumlu etkileri olduğu sanılmaktadır.

Kanın reolojisi, kan akım dinamiği makro ve mikro dolaşımda dokuların oksijenlenebilmesi için belirleyici, önemli bir faktördür [8-10]. Kan akım dinamiği, kanın vizkozitesi ile yakından ilişkilidir [9]. Vizkoziteyi etkileyen çeşitli faktörler bulunmakla birlikte, bunlardan en önemlileri serum protein değişiklikleri, lökositler ve eritrositlerdir [8]. Eritrosit membranının, deformabilite şeklinde tanımlanan şekil değiştirme yeteneğinin, mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyondaki önemi büyüktür [8]. Mikrosirkülasyonda 7µm çapındaki eritrositlerin, 5µm çapındaki porlardan geçerek, kılcal dolaşımda dokuya oksijen bırakmaları ya da makrosirkülasyonda elonge olan (uzayan) eritrositlerin, kan vizkozitesini düşürebilmeleri bu özellikleriyle mümkündür [8].

Eritrosit deformabilitesi bugün için tekrarlanabilir, hassas, güvenilir yöntemlerle ölçülebilmektedir [11]. Kılcal dolaşımda dokuya yeterli oksijen sağlanması, eritrositlerin deformabilite özelliklerini sağlıklı bir şekilde sürdürmeleri ile mümkündür. Eritrosit deformabilitesinin, diğer hemoreolojik parametrelerden bir farkı da çevresel faktörlerden önemli derecede etkilenmemesidir [12].

Hiperlipideminin eritrosit mekaniği üzerine etkilerini araştıran az sayıdaki araştırmalarda, hiperlipideminin olumsuz etkileri gözlenmiştir [13-16]. Yine bu gözlemlerden hareket ederek, antihiperlipidemik ajanlarla yapılan hiperlipidemi tedavisinin, hemoreolojik parametreler üzerine etkilerini inceleyen az sayıdaki araştırmalarda, daha çok statin ve fibrik asit türevleri incelenmiştir [14, 17-24]. Söz konusu çalışmaların çoğu tip II hiperlipidemili hastalarda yapılmakla birlikte, bir çalışma [17] tip III hiperlipidemi ve tip V hiperlipidemili hastalarda gerçekleştirilmiştir.

Tip IIa, IIb ve tip IV hiperlipidemili hastaları bir arada bulunduran ve antihiperlipidemik tedavinin hemoreolojik etkilerini inceleyen tek çalışmada, suprafizyolojik dozda atorvastatin kullanılmıştır [23].

Klinik kullanıma ilk dönemde giren statinlerin esas etkileri, total ve LDL kolesterol düşürücü olup, trigliseridler üzerine minor etkileri de söz konusudur [2, 25]. Yeni keşfedilen, yeni jenerasyon statin moleküllerinin, kolesterol düşürücü etkileri daha yüksek olduğu gibi, anlamlı trigliserid düşürücü etkileri de vardır [26, 27]. Fibrık asit türevlerinden fenofibratın, trigliseridler üzerine olan etkisi daha fazla olmak üzere kolesterol düşürücü etkisi de vardır [28]. Eski ve yeni jenerasyon statin türevleri ve fenofibrat, tip IIa ve IIb hiperlipidemili hastalarda kullanılabilecek tedavi seçenekleridir. Bu ajanların klasik lipid düşürücü etkinlikleri çok iyi bilinmekle birlikte, hemoreolojik değişiklikler üzerine olası etkilerini karşılaştıran klinik araştırma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda, fibrinojen ve eritrosit deformabilitesinin, tip IIa ve IIb hiperlipidemili hastalarda değişip değişmediğini ve değişik antihiperlipidemik ajanların (pravastatin, atorvastatin ve fenofibrat), fibrinojen ve eritrosit deformabilitesi üzerine etkilerini, randomize edilen vakalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan kontrollerle değerlendirmeyi ve birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, intima altında lipid birikmesi ve buna bağlı ikincil olaylarla karakterize bir arter hastalığıdır. Ateroskleroza bağlı organ hastalıkları (kalp, beyin, böbrekler ve ekstremiteler gibi), sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir [1]. Ateroskleroz, neoplastik hastalıklara bağlı ölümlere göre yaklaşık iki kat daha fazla ölümlere yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki istatistiklere göre toplam ölümlerin yaklaşık 1/3'ü koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle olmaktadır [1, 29].

Ateroskleroz için risk faktörleri şöyle sıralanabilir [10].

- Hiperlipidemi
- Sigara
- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Obesite
- Yaş
- Cinsiyet (Erkek)
- Ailede KAH öyküsü

Ateroskleroz ile hiperkolesterolemi arasında yakın ilişki olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir [30-33]. Plazma trigliserid düzeyi veya trigliserid zengin plazma lipoproteini (VLDL) ile KAH arasında bir ilişki olduğu kesin olarak gösterilmiş değildir. Ancak KAH meydana gelen birçok olguda, VLDL kolesterol dahil total kolesterol düzeylerindeki yükselme, trigliserid zengin lipoproteinlerin yükselmesine neden olmakta ve buna yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü eşlik ettiği için, arada dolaylı bir ilişki bulunmaktadır [34-36]. HDL kolesterol düşüklüğü ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [34].

Plazma total kolesterol ve onun en büyük ögesi olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik ve deneysel bulgular şunlardır [37];

1) Ateroskleroza bağlı arter hastalığı, özellikle KAH olan hastalar, kendi yaş gruplarındaki sağlıklı insanlara oranla, daha yüksek serum kolesterol düzeyi gösterirler.

2) Serum kolesterol düzeyi yüksek olan toplumlarda, ateroskleroz ve onun komplikasyonları daha sık görülür.

3) Deney hayvanlarını, serum kolesterol düzeyini yükselten diyetle besleyerek, arterlerinde aterosklerotik lezyonlar oluşturmak mümkündür.

4) Aterosklerozlularda, intima altında toplanan kolesterolden zengin lipidlerin oluşturdukları aterom plaklarındaki lipid bileşimi, serumdaki lipidlerin bileşimine benzerlik gösterir.

LDL'nin çeşitli koşullarda, lipid peroksidasyonuna yatkın bir lipoprotein olması, onun aterosjenik potansiyelini artırır. LDL'nin peroksidlenmiş şekli, normal hücrelerin LDL reseptörleri aracılığı ile kandan temizlenemez. Makrofajların ve endotel hücrelerinin reseptörleri aracılığı ile aterosklerotik lezyonlarda toplanır ve orada damar çeperi hipertrofini uyarır [37].

Erken KAH gelişmesi ile ilişkili diğer bir lipoprotein, lipoprotein (a) [Lp(a)] dır. Bu madde, LDL'ye bir molekül apo (a) proteini bağlanması ile oluşur ve aterosjenik potansiyeli LDL'den daha fazladır. Lipoprotein (a)'nın arter çeperine çökme yatkınlığı fazladır. Ayrıca lipoprotein (a)'nın fibrinolizi de inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı ateroskleroz ve ateroskleroz lezyonu üzerinde tromboz (aterotromboz) yapma eğilimi fazladır [38].

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak endotel disfonksiyonu gelişimidir [39, 40]. Endotel disfonksiyonu sonucu düz kas hücreleri mediadan intimaya göç ederler ve intimada proliferasyona uğrarlar. Kandan damar çeperine monositler ve makrofajlar infiltre olurlar [41]. Kandan adı geçen inflamatuvar hücrelerin, hatta T lenfositlerin infiltrasyonu dikkate alınarak, bazı araştırmacılarca aterosklerozun, arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğu ileri sürülmektedir [42]. Makrofajlar, damar çeperinde kolesterol ile dolarak köpük hücrelerine dönüşürler. Tam gelişmiş aterosklerozun tipik göstergesi olan aterom plakları, intimada esas olarak bulunan köpük hücreleri ile infiltre olmuş ve proliferasyona uğramış düz kas hücrelerinden ibarettir. Aterom plakları, arter lümeninde daralma yapar ve kan akımını azaltarak iskemiye bağlı semptomları tetikler [41]. Plakların üzerini örten endotelde çok önceden başlamış olan disfonksiyon nedeniyle, endotel kaynaklı, antitrombotik ve vazodilatör etkili iki lokal hormonun (nitrik oksit (NO) ve prostasiklin) üretimi ve salınımı azalmıştır. Kronik olarak darlığa yol açan intakt bir plağın yırtılması, plak üstünde trombüs oluşumunu daha da kolaylaştırır. Oluşan trombüs tarafından, arter tamamıyla tıkanabilir. Böylece akut tam tıkanma belirtileri ortaya çıkar [41].

Trombüs gelişiminde hemostatik ve hemoreolojik faktörler de rol oynar. Hemostatik faktörlerin başlıcaları olan fibrinojen ve faktör VII düzeyindeki yüksekliğin, trombogenezi kolaylaştırdığı deneysel olarak gösterilmiştir [43-49]. Uzun süreli epidemiyolojik çalışmalarda (Northwick Park Heart Study gibi), akut miyokard enfarktüsü riskini belirleyen en önemli risk faktörlerinin faktör VII ve fibrinojen düzeyleri olduğu gözlenmiştir. Bu faktörlerle miyokard enfarktüsü riski arasındaki ilişki kolesterol düzeyleri ile olandan daha güçlü bulunmuştur [50]. Kronik sigara içilmesinin de fibrinojen düzeyini artırarak tromboembolik hastalık insidensini arttırdığı düşünülmektedir [43].

Hemoreolojik parametreler de trombüs oluşumunda önemlidir. Kan ve plazma vizkozitesi, eritrosit deformabilitesi gibi hemoreolojik parametrelerde değişiklik olması, kan akışkanlığını etkileyerek eritrositlerin ve trombositlerin agregasyonuna yol açar. Bu da trombüs oluşumunu kolaylaştırır [51-53]. Hemoreolojik parametrelerin trombüs oluşumu yanında aterosklerozun gelişiminde de rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır [40, 53-58]. Bu çalışmalar, hemoreolojinin vasküler olaylarda rolü olduğunu düşündürmektedir.

ATEROSKLEROZ ve HEMOREOLOJİ

Deneysel, klinik, prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre hemostatik ve hemoreolojik faktörler (örn; fibrinojen, Faktör VII, plazma vizkozitesi, hematokrit, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi) sadece kan akımını azaltıp [51, 53], hiperkoagülübiliteye neden olarak [52], aterotrombogenesisize katkıda bulunmazlar [59, 60], aynı zamanda aterosklerozun fizyopatolojisinde de rol oynadıkları düşünülmektedir.

Hemoreoloji, kanın akışkanlık özelliklerini ve kanın komponentlerinin deformasyonlarını inceler. Başlıca kan vizkozitesi, trombosit aktivasyon durumu ve eritrosit deformabilitesi gibi faktörleri içerir.

Kan vizkozitesini, eritrosit konsantrasyonu oluşturur. Diğer hücreler ya sayı bakımından az olması ya da hacim olarak küçük olmalarından dolayı kan vizkozitesinin hesaplanmasında ihmal edilebilirler. Yani kan vizkozitesi, hematokrit ile doğru orantılıdır [61].

Plazma vizkozitesinden temel olarak non-sferik ve yüksek moleküler ağırlığı olan proteinler sorumlulardır. Bu proteinler fibrinojen, alfa-2 makroglobulinler ve IgM'dir.

Eritrosit membranının deformabilite şeklinde tanımlanan şekil değiştirme yeteneğinin, mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyondaki önemi büyüktür [8]. Mikrosirkülasyonda 7µm çapındaki eritrositlerin, 5µm çapındaki porlardan geçerek, kılcal dolaşımda dokuya oksijen bırakmaları ya da makrosirkülasyonda elonge olan (uzayan) eritrositlerin kan vizkozitesini düşürebilmeleri bu özellikleriyle mümkündür [8]. Deformabiliteyi etkileyen faktörler, intrinsek ve ekstrinsek olarak ikiye ayrılır. Ekstrinsek faktörler, yüzey alanı/volüm oranı ve hücre morfolojisidir. İntrinsek faktörler ise hücre içeriğinin vizkozitesi ve membranın mekanik özelliğidir. Çift tabaka membranın lipid içeriği, membran deformabilitesi ve kan hücre deformabilitesini belirleyen en önemli etkindir [53].

Eritrosit deformabilitesi ve plazma vizkozitesi kan akımına en önemli direnç oluşturan öğelerdir.

Kan akımını etkileyen iki önemli faktör vardır:

1. *Akım koşulları*; damar geometrisi, perfüzyon basıncı, endotel fonksiyonları gibi,
2. *Kan akım özellikleri*; kan vizkozitesi, hematokrit, plazma vizkozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi, aksiyel migrasyon.

Çeşitli sıvı mekanik çalışmalarına göre, damar ortasında yüksek makaslama (shear) kuvveti, damar çeperine yakın olan bölgede düşük makaslama (shear) kuvveti vardır. Damar çeperindeki genişlemelerin olduğu yerlerde, özellikle sınır bölgelerinde, makaslama streslerinde lokal azalma

meydana gelir. Bunun sonucu damar duvarına dik akım eğrileri (pin-point akımlar) oluşur [62]. Bu akım değişikliği, endotel hücreleri arasındaki ilişkiyi rahatsız eder ve hücrelere kronik stimülasyon yaparak metabolizmalarını etkiler [63]. Makaslama kuvvetlerinin osilasyonu, endotelial permeabiliteyi değiştirir [64], hücresel birleşim yerlerini açar ve endotelin soyulmasına sebep olur. Bu bölgelerde intimal kalınlaşma ve aterosklerotik plaklar ile birlikte yuvarlak endotelial hücreler bulunabilir. Karşı damar duvarında yüksek makaslama akımına maruz kalan endotel hücreleri elonge olurlar. Bu bölgedeki subendotelial bazal membran sağlamdır ve damar duvar yapısı daha az değişmiştir [65].

Deneyisel sıvı dinamiklerinin poliakrimid solüsyonları ile çalışılması (kan ile benzer viskoelastik özellikleri vardır), bu akım olaylarının daha öncekilere göre daha önemli olabileceğini düşündürmektedir [66]. Deneyisel çalışmalar tam kan ve damarların yerini tutmamaktadır. Arteriyel damar elastikidir, rigid değildir. Kan akımı pulsatildir, sürekli değildir. Damarlar progresif olarak daralır ve kavis yapar, silindirik değildir. Kan bir non-Newtonian sıvıdır [67, 68]. Bu faktörler, klasik sıvı dinamiklerinin biyolojik damarlara uygulanmasını sınırlamaktadırlar. Bir yayına göre, bu modelin bir modifikasyonu olan spiral ve laminar akımların birlikteliği arterlerde öngörülmüştür [69].

İntimal kalınlaşma ve düz kasların proliferasyonu gibi damar duvarındaki yapısal değişiklikler, arterlerin elastikiyetini ve kompliyansını etkilediği, makaslama kuvvetlerinde değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir [40, 54]. Damar içinde azalan hızdan dolayı, kan içeriğinin taşınmasında gecikme olur. Plazmadaki maddelerin endotelial yüzeyle temasının uzaması sonucu, bu içeriklerin (lipoprotein gibi) lokal birikimi ve transendotelial transportu gerçekleşir [55, 56]. Bundan dolayı endotel tabakası seçici geçirgen özelliğini yitirir ve kan ile dokular arasında seçici madde değişimini ayarlamaz hale gelir [57]. Edinburgh arter çalışmasında karotid arterinin intima-media kalınlığı, kan vizkositesinin en kuvvetli belirleyicisi olduğu saptanmıştır [58].

Nötrofillerin hasarlanmış endotel hücrelerine afiniteleri vardır. Nötrofiller endotel hücre yapılarındaki değişikliklerle aktive olurlar [70]. Kan akımının bifürkasyon bölgelerinde ayrılması, trombosit depolanmasını uyarır [71]. Aktive olan trombosit hücreleri, PDGF salgılayarak endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve intimal kalınlığı artırır [39, 72, 73]. Bu mekanizma da ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Kan akımının azalması, paraboloid olan endotel hücrelerinin diskoid şekle dönüşmesini sağlar. Eritrositler kan içinde ilerlerken, hücre membranı, hücre içeriği etrafında teğetsel olan makaslama kuvvetleri sayesinde döner. Kan akımı yavaşlayınca bu olay devam etmez ve fibrinojenin de etkisiyle eritrosit agregasyonu meydana gelir. Bunun sonucu kan akımı ile eritrosit agregasyonu arasında kısır döngü oluşur [74].

Akım profilinin ayrılması, sekonder akım paternlerinin oluşması, kandaki hücrelerin ve plazmadaki makromoleküllerin, endotelle uzun süreli temasına yol açar. Bunun gibi birçok mekanizma damar duvarında pre-aterojenik sayılan değişikliklere yol açar.

Arteri tıkkayıcı trombüs, sıklıkla rüptüre olan aterosklerotik plak sonucu oluşur. Bu plak aynı zamanda hemodinamik olarak önemli darlıklar yaparak, makaslama kuvvetlerinde, kan akım profilinde değişikliklere neden olur. Stenozun önünde geçici olarak makaslama kuvvetleri hızlanır ve eritrositlerden, doğrudan veya dolaylı salgılanan ADP ile trombositler aktive edilir [75]. Daha ileri olaylar, damar duvarının mekanik olarak yaralanması ile endotelin soyulması ve subendotelyal yapıların kan ve içerikleriyle temasıdır [76, 77]. Böylece trombositler yaralanan hücre yüzeyine yapışır [73]. Bu olayı fibronektin [77], eritrosit rölatif sayısı [78], eritrosit boyutu [79] ve eritrosit deformabilitesi etkiler [80].

Arterde darlık sonrası akımın azalması, akım yönünün değişmesine ve dairesel akımların oluşmasına neden olur. Bu bölgelerde kan hücreleri ve plazmadaki maddeler damar duvarına itilir. Bu durumda endotel ile uzun süre temastan dolayı ve bu bölgedeki hematokritin fazla olması nedeniyle eritrosit agregasyonu meydana gelir. Bu olaya ek olarak, makaslama kuvvetlerinin azalması, lokal vizkositenin artması kısır bir döngü yaratır. Fibrinojenin bu olayda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Fibrinojen aterosklerotik plakta depolanır, fibrin ve FDP'ye dönüşür. Bu maddeler de damar duvarına aterojeniktir. Fibrinojen, plazma ve kan vizkositesinin artmasını sağlarken aynı zamanda eritrosit agregasyonunda rol alır [81].

Yüksek makaslama kuvvetleri trombositleri, düşük makaslama kuvvetleri fibrinojeni aktive eder. Akım değişikliklerinde trombositlerin ve fibrinojenin aktive olması, trombotik tıkanmalara yol açar [82]. Yaralanmış endotel hücreleri granülositlerin aktive olmasına neden olur. Nötrofillerin pseudopod oluşturma yeteneği daha az olduğu için eritrositlere göre daha serttir. Bu bölgelerde akımın azalmasından dolayı nötrofillerin endotelle temasları uzar. Bunun sonucu kapiller tıkanma meydana gelir. Deneysel olarak yaratılan iskemide, mikrodolaşımda intravasküler direncin önemli bir kısmının, kapiller yatakta aktive olan nötrofillerden kaynaklandığı gösterilmiştir [83]. Trombogeneizde reolojik faktörler, birçok kompleks yolda yer alır. Hematokrit ve fibrinojenin artması kan vizkositesini artırır. Kan vizkositesinin ve eritrositlerin volümünün artması, eritrosit deformabilitesinin azalması, mekanik olarak değişime uğrayan eritrositten ADP'nin salınması ve nötrofillerin aktive olması, trombosit agregasyonunu tetikler.

Ateroskleroz nedeniyle oluşan damar değişiklikleri, kan akımında hemoreolojik değişikliklere (stenozda yüksek makaslama kuvvetleri, darlık sonrası dairesel pinpoint akımların oluşması gibi) yol açabilmektedir. Ancak bu akım değişikliklerinin, pıhtılaşma faktörlerinin trombüs oluşturmalarını tetiklemeleriyle ilgisi henüz tanımlanmamıştır.

Anatomik ve klinik olarak, KAH şiddeti ile fibrinojen, plazma vizkositesi ve eritrosit agregasyonunun şiddeti doğru orantılı olarak bulunmuştur [84-88].

Sıcak stresine bağı koroner ve serebral tromboz fizyopatolojisi reolojik parametrelerle ilgili olabilir [89]. Katekolaminler, trombosit agregabilitesi [90, 91], fibrinolitik faktörler [92], kan vizkositesi, hematokrit sirkadien değışim gösterir ve sabahları pik yapar. Bu değışim serebrovasküler olay, ani ölüm ve miyokard enfarktüsünün sabah saatlerinde daha sık görölmesini açıklayabilir.

Bir çalışmada fibrinojen ve tam kan vizkositesinin periferik arter hastalığının prognozunda önemli etkileri olduğı gözlenmiştir. Kladikasyo sırasında nötrofillerin aktive olduğı ve eritrosit deformabilitesinin azaldığı saptanmıştır [51].

Geçici iskemik atakta ve daha sonra yüksek olasılıkla serebrovasküler olay beklenen hastalarda plazma vizkositesinin, eritrosit agregasyonunun arttığı ve eritrosit deformabilitesinin azaldığı saptanmıştır [93, 94].

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar hematokrit, fibrinojen ve plazma vizkositesinin iskemik olaylardan yıllarca önce arttığını göstermektedir. Caerphilly ve Speedwell Collaborative Heart Disease çalışmasında [49] önemli KAH olaylarının %66'sında plazma vizkositesi bazal değere göre yüksek bulunmuştur. Bu saptama plazma vizkositesinin önemli bir belirteç olduğunu düşündürür.

Giderek artan oranda hemoreolojik veya hemostatik parametrelerin aterosklerotik ve trombotik olaylardaki potansiyel rollerinin kanıtlanması bu parametrelerden en azından bazılarının konvansiyel kardiovasküler risk profiline eklenmesini gündeme getirecektir.

NORMAL LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Lipidler, kimyasal yapıları çok farklı olmasına rağmen fiziksel özellikleri birbirine benzeyen bileşiklerdir. Lipidler suda çok az çözünmelerine rağmen eter, benzen, kloroform gibi çözücülerde kolayca çözünürler. Lipidler yüksek enerji içermelerinin yanında, esansiyel yağ asitleri, yağda eriyen vitaminlerden dolayı da organizma için önemlidirler [95].

Lipidler plazmada lipoproteinler içinde taşınırlar. Lipoprotein kompleksleri suda çözünebilir moleküllerdir. Bu sayede lipidler plazmada taşınabilmektedirler. Bu komplekslerin merkezinde kolesterol esterleri ve trigliserid vardır. Yüzeyde ise fosfolipid, serbest kolesterol ve apolipoproteinler bulunur [96].

Lipoproteinler lipid içerikleri, dansitesiteleri, boyutları, elektroforezdeki hareketlilikleri ve yüzeylerindeki proteinlere göre 5 büyük gruba ayrılırlar [33, 96] (Tablo 1).

- **Dansite (küçükten büyüğe doğru)**

Şilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL
(Lp(a) LDL ve HDL arasında yer alır)

- **Elektroforetik migrasyon**

Orjinaldeki LP: Şilomikron
prebeta-LP : VLDL, Lp(a)
Beta-LP : LDL
Alfa-LP : HDL

LP	Dansite (g/dl)	MA (dalton)	Çap (nm)	Lipid (%)		
				TG	Kolesterol	Fosfolipid
Şilomikron	0,95	$\frac{1}{4} 400 \times 10^6$	75-1200	80-96	2-7	3-9
VLDL	0,95-1,006	$10-80 \times 10^6$	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006-1,019	$5-10 \times 10^6$	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019-1,063	$2,3 \times 10^6$	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1,063-1,21	$1,73-3,6 \times 10^6$	5-12	5-10	15-25	20-30

Tablo 1. Lipoprotein (LP) sınıflarının fiziksel-kimyasal özellikleri

a) Lipoprotein (LP) Lipidleri:

Trigliserid, şilomikron ve VLDL'deki temel lipiddir. En fazla karaciğer ve kas olmak üzere, dokuların enerji gereksinimini sağlar.

Kolesterol, tüm lipoproteinlerde (LP) vardır. En yoğun bulunduğu LP LDL'dir. Kolesterol, yağ değil bir steroldür. Bu nedenle enerji gereksinimi için kullanılmaz. Hücre membran yapısına girer. Adrenal, gonadal steroidler ve safra asitlerinin sentezindeki öncü maddedir. Kolesterolün büyük kısmı kolesterol ester şeklinde bulunur. LP'deki en önemli kolesterol ester kolesterol linoleat'dır. Lesitin-kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi ile plazmada

oluşur. Daha az miktarda bulunan kolesterol oleate ise hücre içinde açıl-koenzim A-açıltransferaz (ACAT) enziminin aracılığı ile oluşur [33].

Fosfolipidler, tüm hücre membranlarının yapısal elemanıdır ve LP'lerin yüzeyinin büyük bölümünü kaplar. LP yüzeyinde polar plazma ortamı ile polar olmayan merkez lipidleri arasındaki etkileşimi sağlar. Plazmadaki temel fosfolipid, fosfatidilkolindir (lesitin) ve kolesterol ester oluşumu için gereken linoleate'ın kaynağını oluşturur [33, 96].

b) Lipoprotein apoproteinleri (apolipoproteinler):

LP'nin yüzeyinde bulunurlar ve yapısal denge yanında LP metabolizmasında rol oynarlar.

Apo B-48: VLDL, IDL ve LDL'nin temel apoproteini olan apo B-100 ile %48 lik benzerliğinden dolayı apo B-48 olarak isimlendirilir. Şilomikronların barsak epitelindeki sentez ve salgısı için mutlak gerekli bir apoproteindir. Şilomikronların daha sonraki metabolizmalarında görevi yoktur.

Apo B-100: VLDL, IDL ve LDL'nin temel apoproteinidir. Yalnızca karaciğerde sentezlenir. Karaciğerde VLDL'nin sentez ve salgısı için gereklidir. Apo B-100 ligandın (LDL) LDL reseptörüne bağlanmasını sağlar.

Apo C-I, II, III: Karaciğerde sentezlenirler ve farklı metabolik görevler üstlenirler. Apo C-I VLDL, IDL, LDL ve HDL'nin minör elemanıdır. İşlevi açık değildir. Apo C-II VLDL, IDL, HDL ve şilomikronda bulunur. Şilomikron ve VLDL'deki trigliseridi hidrolize eden lipoprotein lipaz enzimini aktive eden kofaktördür. Apo C-II yokluğunda ciddi hiperlipidemi olur. Apo C-III en yoğun VLDL de bulunur. Lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir.

Apo E: Karaciğerde sentezlenir. Lipoproteinlerin hepsinde bulunur. Metabolize edilmiş lipoprotein artıklarının karaciğer tarafından temizlenmesinde rol oynamaktadır. Apo E tüm hücrelerin yüzeyinde bulunan heparin benzeri moleküllere ve LDL reseptörüne bağlanır. Apo E geni 3 major allel (E2, E3, E4), 6 farklı genotipe yol açar. Bu alleller, LDL reseptörüne bağlanma afinitesi yönünden farklılıklar gösterir. Apo E2 yönünden homozigot olanlarda ciddi hiperlipidemi (tip III), Apo E yokluğunda ise plazmada şilomikron ve VLDL artıklarında aşırı yükselme vardır.

Apo A-I: HDL'nin temel proteinidir. Karaciğer ve ince barsakta sentezlenir. Plazmada serbest kolesterolü esterifiye eden LCAT enzimini aktive eder. HDL'nin yapısal kararlılığını artırarak plazma yarı ömrünü uzatır. Yokluğunda HDL yokluğu ve ciddi ateroskleroz kaçınılmazdır.

Apo A-II: HDL'nin ikinci apoproteinidir. Karaciğer ve barsakta sentezlenir. İşlevi açık değildir.

Apo A-IV: Yalnızca barsakta sentezlenir. HDL ve şilomikronda çok az bulunur. LCAT enzim aktivasyonunda rol almaktadır [33, 97].

c) Lipid Metabolizmasında Görev Alan Enzimler:

Lipoprotein Lipaz (LPL): Yağ ve kas hücrelerinde sentezlenir. Salgılandıktan sonra akciğer, kas, yağ dokusunda kapiller endotel hücrelerinin luminal yüzüne bağlanır. Burada şilomikron ve VLDL trigliseridlerinin hidrolizinde rol oynar. Hidrolizden sonra LPL olasılıkla arta kalan lipoprotein partiküllerine bağlanarak dolaşıma geçer ve bu lipoproteinlerin karaciğer tarafından metabolize edilmelerinde rol oynar. Diyetle alınan yağ, yağ dokusundaki LPL'i aktive ederken, kasta bulunanı inhibe eder. Açlıkta bunun tam tersi gözlenir. İnsülin LPL sentez ve salgısını uyarır. DM'da insülin düzeyi veya etkisi yetersiz olduğu için trigliserid klirensi azalmıştır. LPL'de çok sayıda gen mutasyonu tanımlanmıştır. Homozigot mutasyonda çocukluk döneminde ciddi hipertrigliseridemi (tip I hiperlipidemi) olur.

Hepatik Trigliserid Lipaz (HTGL–Hepatik lipaz): Karaciğerde sentezlenir ve sinüzoidlerdeki endotel hücrelerinin luminal yüzeyine bağlanır. Bu enzim kısmen metabolize olmuş VLDL veya IDL'deki trigliseridi hidrolize ederek VLDL'nin LDL'e çevrilmesinde görev alır. Şilomikron artıklarının temizlenmesinde de rolü vardır. HDL için de lipaz etkisi gösterir. Bu enzimin eksikliği nadirdir. Bu olgularda diğer hipertrigliseridemilerden farklı olarak HDL düzeyi normaldir.

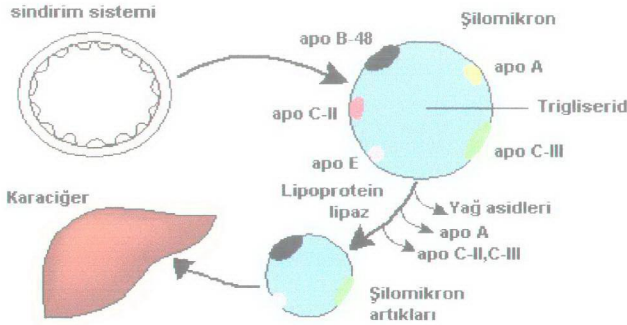
Lesitin–Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT): Karaciğerde sentezlenir. Serbest kolesterole lesitinden linoleate transferini gerçekleştirerek kolesterol ester oluşumunu sağlar. Bu reaksiyonda kofaktör apo A-I dir.

Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP): Karaciğerde sentezlenir. Plazmada HDL ile bulunur. Şilomikron ve VLDL'deki trigliserid ile HDL'deki kolesterol esteri değişim işlemini sağlar. LDL'nin kolesterol esteri ile şilomikron ve VLDL'deki trigliserid değişiminde de rol alarak küçük-yoğun LDL oluşumuna yol açar. Plazmada CETP aktivitesinin bulunmadığı bireylerde (homozigot) HDL kolesterol ve apo A-I düzeyi çok yüksektir [33, 97].

Lipoprotein metabolizmasının organizmada iki ana yolu vardır.

1. Egzojen Lipid (diyetle alınan lipid) Transportu: Egzojen yol diyetteki kolesterol ve yağ asitlerinin sindirim sisteminde emilmesiyle başlar. Diyetteki kolesterolün emilme miktarını regüle eden mekanizmalar bilinmemektedir. Ailesel sitosterolemia hastalığı olan bireylerde (kolesterol ve bitkisel kaynaklı sterollerin bağırsaklardan hiperabsorbsiyonuyla karakterize otozomal resesif bir hastalık) yapılan bir çalışmada kromozom 2p21 de lokalize genetik defekt bulunmuştur [98]. Bu gen ürününün plazma membranında selektif olarak kolesterolün transportunda görev aldığı sanılmaktadır.

İnce bağırsak hücrelerinde, serbest yağ asitleri gliserol ile birleşerek trigliseridleri, kolesterolde esterifiye edilerek kolesterol esterleri oluşturulur. Bunlar şilomikronun merkezine, yüzeye ise fosfolipid, serbest kolesterol, apo B-48, apo A-I, A-II ve A-IV yerleştirilerek şilomikron oluşturulur ve lenf sistemine salınır [96, 97].



Şekil 1: Egzojen Lipid transportu

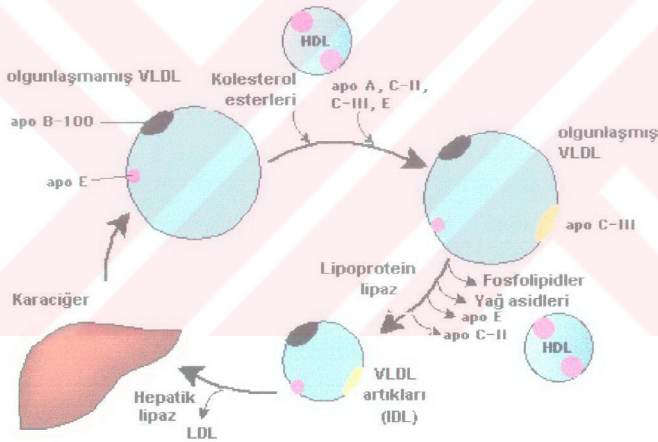
Şilomikronlar, lenfatik sistem ve plazmada dolaşımları sırasında çeşitli fiziksel-kimyasal ve metabolik değişimlere uğrarlar. İlk olarak apo C-II şilomikrona ilave olur. Apo C-II, yağ ve kas dokusu kapillerlerinde bulunan LPL'ı aktive ederek, şilomikrondaki trigliseridi hidrolize eder. Daha sonra şilomikron yüzeyine apo C-III eklenerek LPL aktivitesini inhibe eder ve şilomikrondaki trigliserid hidrolizi kontrol altına alınır. Apo C-II veya LPL eksikliğinde hiperşilomikronemi ile giden hipertrigliseridemi gelişir. Bu aşamadan sonra şilomikron yüzeyine apo E katılır. Apo E, şilomikron artığı olarak tanımlanan değişimlerden arta kalan partiküllerin plazmadan temizlenmesinde önemlidir. Şilomikron artıkları karaciğerdeki reseptörlerle etkileşime girerek, hızla plazmadan temizlenirler. Bu işlem sırasında net olmasa da apo E'nin rolü önemlidir. Bu aşamada apo E gibi hepatik lipazın da rolü önemlidir. Hepatik lipazın etkisiyle şilomikron artıkları metabolize olurken karaciğerden salınan apo E eklenerek apo E açısından zenginleşir. Sonuçta apo E'nin LDL reseptörüne olan yüksek affinitesi ile şilomikron artıkları karaciğere alınır. Şilomikron yüzeyinde sentezinden beri var olan apo B-48 onun erkenden karaciğerde LDL reseptörlerince alınıp metabolize olmasını engeller [33] (Şekil 1).

Plazmada dolaşımları sırasında şilomikron, VLDL ile HDL arasında protein ve lipid transferi vardır. Şilomikron, HDL den kolesterol, fosfolipid ile birlikte apo C-II, apo C-III, apo E alır. Şilomikronun merkezindeki trigliseridin önemli bir kısmı hidrolize olunca arta kalan şilomikronun küresel şeklini koruyabilmesi için yüzeyindeki bazı maddelerden kurtulması gereklidir. Bu nedenle fosfolipid, kolesterol, apo C-II ve apo C-III yeniden HDL'ye aktarılır. Sonuçta, şilomikron partikülü artık kolesterol esteri ve apo E den zengin duruma gelen şilomikron artığıdır [33].

2. Endojen Lipid Transportu: Bu yol, karaciğerde sentezlenen lipidlerin periferik dokulara ve periferden tekrar karaciğere taşınmasını içerir. 2 alt grupta incelenir;

2-a) Apo B-100 içeren lipoproteinlerin (VLDL, IDL, LDL) metabolizması:

VLDL karaciğerde sentezlenerek plazmaya salgılanır. Karaciğerde sentezlenen ilk VLDL'de trigliserid, kolesterol, apo B-100 ve fosfolipidler bulunur. Plazmaya salgılandıktan sonra VLDL'ye apo C-I, C-II, C-III ve apo E eklenir. VLDL plazmaya salgılandıktan sonra LPL enzimi etkisi ile küçük ve yoğun bir duruma dönüşerek IDL'e çevrilir. LPL'in etkisi ile IDL'den LDL oluşur. LDL oluştuğunda yüzeyindeki tek protein apo B-100'dür. LDL'nin plazma ömrünü belirleyen faktör, özellikle karaciğerdeki LDL reseptör aktivitesidir. LDL'nin %40-60'ı karaciğer tarafından alınıp metabolize edilir. LDL reseptörleri hemen hemen tüm hücrelerin yüzeyinde bulunur. Bu reseptörlerin kolesterol metabolizmasındaki rolü önemlidir. LDL reseptörüne bağlanan LDL artarsa, yani hücreye kolesterol girişi artarsa, hücre içindeki kolesterol sentezi azalır ve negatif feed-back yapılmış olur. Bunun sonucunda kolesterol dengesi kurulmuş olur [33, 97] (Şekil 2).

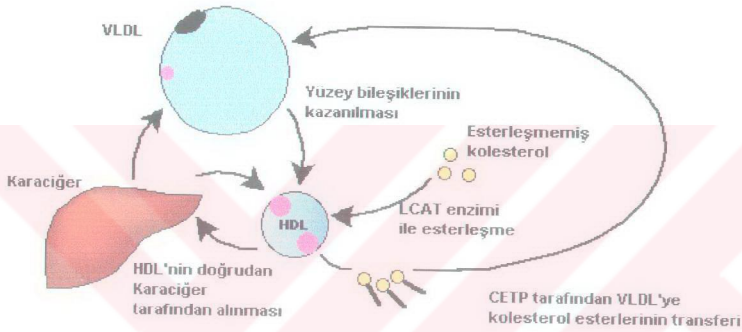


Şekil 2: Endojen lipid (Apo B-100 içeren LP) transportu

2-b) Apo A-I içeren lipoprotein metabolizması: Apo B içeren lipoproteinler aterojenik olmasına rağmen apo A içeren lipoproteinler antiaterojeniktirler. HDL'nin çap, yoğunluk, lipid içeriği ve apoproteinler açısından alt grupları vardır. Periferik dokularda, hücre membranından bağımsız serbest kolesterolün kabulünde HDL₃ önemli rol oynar. HDL₃ yüzeyine alınan serbest kolesterol, LCAT enzimi etkisiyle kolesterol estere çevrilir ve yüzeyden merkeze geçer. Kolesterolün kolesterol estere çevrilmesi HDL₃'ün yüzeyini rahatlatarak periferik dokulardan daha fazla kolesterol temizlenmesine olanak tanır. Bir taraftan da HDL₃'ün çapı artınca yüzeye apo C-II, C-III eklenir ve sonuçta HDL₂ oluşur. HDL₂ iki yol ile metabolize olur [33, 97] (Şekil 3).

1) *İndirekt yol:* HDL₂ deki kolesterol esterlerinin CETP aracılığı ile apo B içeren lipoproteinlere transferi sonucu trigliseritten zengin HDL oluşur. Bu HDL'deki trigliseridler LPL veya HTGL enzimleri ile hidrolize olur ve HDL₃ oluşur. Apo C-II, C-III ve apo E tekrar şilomikron ve LDL'ye geçer. İnsanlarda HDL'nin büyük bir kısmı bu yolu izlemektedir.

2) *Direkt yol:* İnsanlarda bu minör yoldur. HDL₂ partikülü kolesterol almaya devam edip giderek büyürken ayrıca yapısına apo E'de alır (HDL₁ yada apo E'li HDL oluşmuş olur). Apo E bu partiküllerin karaciğer tarafından alınımına (uptake) aracılık eder.



Şekil 3: Endojen lipid (Apo A-I içeren LP) transportu

HİPERLİPİDEMI

Hiperlipidemi, plazmada bir veya birden fazla lipid fraksiyonunun normalden fazla miktarda bulunmasıdır. Plazmada ağırlıklı olarak kolesterol artışı (hiperkolesterolemi) veya trigliserid artışı (hipertrigliseridemi) olabileceği gibi, her ikisi birlikte artmış olabilir (mikst hiperlipidemi).

Hiperlipideminin prevalansı, çalışılan popülasyona ve tipine göre değişir. Erken yaşta KAH olan hastalarda (erkeklerde 55-60 yaş ve bayanlarda 65 öncesi KAH görülmesi) insidens yüksek bulunur. Bahsedilen grupta prevalans %80-88 iken aynı yaştaki kontrol grubunda %40-48 bulunmuştur [99].

Hiperlipidemi KAH'nın en önemli risk faktörlerinden birisidir [100]. Epidemiyolojik veriler, serum total kolesterol konsantrasyonu ile koroner risk arasında doğru orantı olduğunu göstermiştir [99, 101]. Klinik çalışmalarda da hiperkolesterolemisi olan hastalarda kolesterolün düşürülmesiyle KAH'a bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde 38 primer ve sekonder korunma çalışması derlenmiştir. Sonuç olarak kolesterol seviyesinde %10 luk düşüşün KAH mortalitesinde %15, total mortalitede ise %11 düşüş sağladığı saptanmıştır [102].

Kolesterol düzeyinin normal değerinin ne olduğu konusu tartışmalıdır. Bir toplumda, sağlıklı kişilerin plazma kolesterol düzeyi, belli dağılım gösterir. Bu dağılımın üst %95'den yüksek değerleri hiperkolesterolemi olarak kabul edilebilir. Bir olguda kolesterol düzeyi bu normlardan ne kadar yüksek ise, ateroskleroz riski o oranda artar. Ancak bir toplumda görülen normal kolesterol dağılımı ideal biyolojik düzeylerde olmayabilir. Örneğin batı toplumlarında aterosklerozun sık görülmesi, bu toplumlarda plazma kolesterol düzeylerinin ideal biyolojik düzeylerden yüksek olması ile ilgili olabilir. Kolesterol düzeylerinin belli sınırların altına düşürülmesi ile de bu risk giderek azalır. İşte hangi düzeydeki kolesterol artışının anormal olduğuna karar vermekte bu risk artışı rehber olarak kullanılabilir. Bu amaçla ABD'de 1993 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) çerçevesinde Tablo 2'de gösterilen değerler kabul edilmiştir [10].

	Total Kolesterol (mg/dl)	LDL-Kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Normal	< 200	< 130	< 200
Sınırdaki Yüksek	200-240	130-160	200-400
Yüksek	> 240	> 160	400-1000
Çok Yüksek			> 1000

Tablo 2. ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'na (NCEP) göre erişkinlerde lipid düzeyi

a) Hiperlipidemi Sınıflandırılması:

Hiperlipidemiler için çeşitli araştırmacılar tarafından değişik sınıflandırmalar yapılmıştır. Şu ana kadar ki sınıflandırmalar içinde hiperlipidemilerin fizyopatolojik mekanizmalarını, fenotiplerini ve genotiplerini içerecek şekilde tek bir sınıflandırma yapılamamıştır. Tablo 3'de çeşitli özelliklerine göre hiperlipidemilerin sınıflandırılmaları gösterilmiştir.

-
- **Plazmada artan lipid fraksiyonuna göre:**
 - Hiperkolesterolemi
 - Hipertrigliseridemi
 - Mikst hiperlipidemi
 - **Lipoproteinlerin elektroforetik mobilitesine göre:**
 - Tip I, Tip IIa, Tip IIb, Tip III, Tip IV, Tip V
 - **Patofizyolojik özelliklere göre:**
 - Yapım artışı
 - Plazma klirens defekti
 - Yapım artışı + Plazma klirens defekti
 - **Altta yatan hastalık veya nedene göre:**
 - Primer, Sekonder (diyet, DM, obesite, gebelik, kortikosteroid, hipotiroidi, nefrotik sendrom vb)
 - **Etyolojinin familial olup olmamasına göre:**
 - Familiyal (genetik): monogenetik / poligenetik
 - Sporadik
-

Tablo 3: Lipoproteinlerin çeşitli özelliklerine göre sınıflaması

Tablo 3'deki sınıflamalardan en sık kullanılan, lipoproteinlerin elektroforetik mobilitesine göre olanıdır. Bu sınıflama 1967 yılında Fredrickson ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş ve lipoproteinleri elektroforetik mobilitesine göre 5 farklı fenotipe ayrılmıştı. Ancak daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1970 yılında bu sınıflamaya bir fenotip daha eklenmiş ve Tip II'yi IIa ve IIb olarak ikiye ayırmıştır [103].

Fredrickson fenotip I : Serumda şilomikron konsantrasyonu artmıştır. Trigliserid konsantrasyonu 99 persentilin üzerindedir. Total kolesterol <200 mg/dl, trigliserid 900-2600 mg/dl arasındadır.

Fredrickson fenotip IIa : Serumda LDL kolesterol seviyesi artmıştır. Total kolesterol konsantrasyonu 90 persentilden fazladır. Total kolesterol >250 mg/dl, trigliserid <200 mg/dl'dir.

Fredrickson fenotip IIb : Serum LDL ve VLDL kolesterol konsantrasyonu artmıştır. Total kolesterol konsantrasyonu 90 persentilden fazladır. Trigliserid konsantrasyonu ve/veya apo-B 90 persentil seviyesinde veya fazladır. Total kolesterol 250-500 mg/dl, trigliserid 200-750 mg/dl arasındadır.

Fredrickson fenotip III : Serum VLDL artıkları ve şilomikron konsantrasyonu artmıştır. Total kolesterol ve trigliserid seviyesi 90 persentilin

üzerindedir. Total kolesterol 350-500 mg/dl, trigliserid 800-1200 mg/dl arasındadır.

Fredrickson fenotip IV : Serum VLDL konsantrasyonu artmıştır. Total kolesterol seviyesi 90 persentilin üzerindedir ve trigliserid konsantrasyonu 90 persentilin üzerinde veya düşük HDL saptanır. Total kolesterol 250-500 mg/dl, trigliserid 900-2600 mg/dl arasındadır.

Fredrickson fenotip V : Serumda şilomikron ve VLDL konsantrasyonu yüksektir. Trigliserid 99 persentilin üzerindedir. Total kolesterol <250 mg/dl, trigliserid 900-2600 mg/dl arasındadır.

b) Hiperlipidemide Tedavi:

Gerek erişkin insanlarda gerekse çocukluk döneminde hiperlipideminin yaşam için önemli bir risk oluşturduğu iyi bilinmektedir. Özellikle aterosklerotik koroner kalp hastalığı, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı ile pankreatit atakları yaşamı tehdit edici, sınırlayıcı ve sonlandırıcı olabilmektedir. Ayrıca ksantomalar da estetik, fiziksel ve psikolojik sorunlar yaratabilmektedir.

Hiperlipidemi ile mücadelede erken tanı ve henüz hayatı tehdit edici etkilenmeler ortaya çıkmadan önce doğru tedavinin planlanması önemlidir. Böylece, koroner kalp hastalığından primer korunma sağlanabilecektir. Aksi halde, oluşmuş aterosklerotik vasküler hastalığın ilerlemesine engel olmayı hedefleyen, sekonder ve tersiyer korunmalar hedeflenecektir.

b-1) Hiperlipidemide İlaç Dışı Tedavi:

İlaçsız tedavinin amacı, sadece LDL-kolesterol seviyelerini azaltmak değil, ayrıca diğer KAH risk faktörlerini de değiştirmektir. Anormal lipoprotein seviyelerinin ilaçsız tedavisindeki temel ilkeler; beslenme değişiklikleri, kilo kontrolü, düzenli fizik aktivite ve sigaranın bırakılmasıdır [104-106].

Beslenme ile ilgili stratejiler: Doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri, diyetteki toplam kaloringin her %1'lik oranı için serum LDL kolesterol seviyesini yaklaşık 2 mg/dl yükseltir. Doymuş yağ asitlerinin ana kaynağı hayvansal yağlardır (özellikle süt yağı ve et yağı). Tropikal yağlar (hurma ağacı, hindistan cevizi) ve pamuk çekirdeği yağı da doymuş yağ asitlerinden zengindir [107].

Doymuş yağ asitleri, günlük total kaloringin %7'sinden daha fazla katkıda bulunmaktadır. Fazla yağ içeren bileşikleri, düşük yağlı veya yağsız et ve süt ürünleriyle değiştirerek doymuş yağlarda kolayca azalma elde edilebilir. Çoklu doymamış bitkisel yağların, margarin ve pasta ürünleri için karıştırılmaları amacıyla, hidrojenizasyonu sırasında, trans yağ asitleri oluşturulur. Süt yağı da bazı trans yağ asitlerini içerir. Katı margarin, yumuşak margarininden daha fazla yağ asitleri içerir. Trans yağ asitleri de, doymuş yağ asitleri gibi, LDL-kolesterol seviyelerini yükseltirler. Risk altındaki hastalar, bu ürünlerin tüketimini yarıya indirmelidirler [108].

Ortalama Amerikan diyeti 300-400 mg/günlük diyet kolesterolü sağlar. Ortalama olarak, diyet kolesterolünün her 200 mg/gün'ü LDL kolesterol seviyesini 6 mg/dl yükseltir. Önerilen kolesterol alımına ulaşmak için (<300 mg/gün), insanlar hayvan yağı, et ve yumurta alımlarını daha da azaltmalıdırlar. Fazla tuz alımı, genel popülasyondaki ortalama kan basıncını yükseltmeye ve tuza hassas bireylerde, hipertansiyon oluşturmaya belirgin şekilde katkıda bulunur. Tuz alımını günde 5 gr sodyum klorürün altına düşürmenin, genel popülasyondaki KAH riskini, belirgin şekilde azaltacağı düşünülmektedir [106, 107].

Kilo kontrolü: Obesite, VLDL ve LDL kolesterol seviyelerini yükseltir, HDL kolesterolünü düşürür, kan basıncını yükseltir, insülin direncini artırır ve Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus) için predispozandır. Obesitenin aynı zamanda serum fibrinojen düzeyini, kan viskozitesini, plazma aktivatör inhibitör-I (PAI-I)'i, faktör VII ve VIIIc'i arttırdığı ve eritrosit deformabilitesini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar vardır [109-115]. Obesite bu hemoreolojik ve plazma lipid düzeyine etkisiyle KAH riskini artırır

Yaşlandıkça kilo alma olasılığı artar. Çünkü istirahatta metabolizma hızı düşer, fiziksel aktivitelere daha az zaman ayrılır ve muhtemelen daha fazla yemek yenilmektedir. Aşırı kilolu hastalar, kalori alımlarını orta derecede kısıtlayarak ve fiziksel aktivitelerini arttırarak, yavaşça ve kalıcı bir şekilde uygun vücut ağırlığına ulaşmaya çalışırlar. Hızlı kilo kaybına yönelik çabalar, uzun süreli kilo kontrolü sağlamada nadiren başarılıdır.

Fiziksel aktivite: Düzenli fiziksel aktivite kardiovasküler uyumluluğu sağlayarak ve metabolik uyumluluğu düzelterek KAH riskini azaltır. Egzersizin kardiovasküler fonksiyon üzerindeki faydalı etkileri, kan basıncını düşürmek, kalp hızını yavaşlatmak ve muhtemelen kalbin kollateral dolaşımını artırıp miyokard infarktüsü riskini azaltmaktır. Egzersiz kilo vermeyi sağlar ve insülin direncini azaltır. Bunun sonucu olarak, VLDL seviyeleri düşer, HDL artar, kan basıncı düşer ve glikoz toleransını düzelir [106, 116, 117].

Haftada 3 defa sadece aerobik egzersiz, kardiovasküler uyumluluk sağlayabilir, fakat metabolik uyumluluk geliştirmek için günlük egzersiz gereklidir. Tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme ve bir yürür bant üzerinde yürümek iyi seçimlerdir.

Antioksidanlar ve diğer fitokoruyucular: E ve C vitaminlerinin, LDL oksidasyonunu gerilettikleri gösterilmiştir. Her iki vitaminin de yüksek miktarlarda alımı, KAH riskinde azalmayla ilişkilidir. Ancak bu epidemiyolojik ilişkinin nedensel olup olmadığı veya diğer koruyucu etkiler için bir belirteç olup olmadığı bilinmemektedir. LDL oksidasyonunu belirgin şekilde azaltmak için yüksek miktarlarda E ve C vitamini (500-1000 mg/gün) alımı gereklidir. Bu etkileri için gerekli olan miktar, tek başına sebze ve meyve ile elde edilebilenlerden daha büyüktür ve sıklıkla destek gerekir. Ancak hala sebze ve meyve serisi önerilmektedir. Bunun nedeni, sebze ve meyvelerin düşük kalorili yiyecekler olmasıdır [107, 108].

Meyveler ve sebzeler, KAH riskini daha da fazla azaltabilecek değişik maddeler içermektedir. Bazen fitokoruyucular olarak da adlandırılan bu maddeler, folik asid, eriyebilen lif, fitoöstrojenler, organosülfür bileşikleridir.

Sigara bırakılması: Sigara içimi KAH riskini en azından 2 kat artırır. 65 yaşından önce KAH gelişen çoğu hasta sigara içicisidir. KAH riski sigara bırakılmasını takiben hızla düşer. Çoğu, adölesan devrede veya erken erişkin evresinde sigaraya başladığından, genç erişkinler sigara bırakma programlarına yönelmelidir. Sigarayı bırakmak isteyenler bir uzman yardımına ihtiyaç duyabilir.

b-2) Hiperlipidemide İlaç Tedavisi:

Hiperlipidemi tedavisinde farmakolojik maddelerin kullanılmasının amacı, aterosklerotik vasküler hastalığın primer, sekonder ve tersiyer önlenmesi, serebrovasküler ve periferik arter hastalıklarının önlenmesi, pankreatit riskinin azaltılması ve ksantomaların geriletilmesidir.

Hiperlipidemi tedavisinde ilaçlar giderek artan oranda kullanılmaktadır. İlk olarak 1985 yılında kolestiramin ile yapılmış olan ve bir primer önleme çalışması olan "Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial"ın sonuçlarında total kolesterol ile LDL kolesterolün düşürülmesi ile miyokard infarktüsü riskinin azaltıldığına gösterilmesinden sonra ilaçların kullanılması ivme kazanmıştır. ABD'de 1988 ve 1993'de hiperlipidemi tedavisindeki ilkeler paneller ile belirlenmiştir (Adult Treatment Panel Guidelines For the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). Bu ilkeler 1994 de yayınlanmış ve dünya genelinde kabul görmüştür. Tedavide primer hedef kolesterolün, özellikle LDL kolesterolün azaltılması iken, HDL kolesterolün yükseltilmesi sekonder, trigliserid seviyesinin azaltılması ise tersiyer hedeftir [10, 107].

LDL kolesterol seviyesine göre ilaç tedavisinin ilkeleri, primer ve sekonder önleme hedeflerinde değişiklik göstermektedir. ABD'de "National Cholesterol Education" programın (NCEP) önerileri pekçok ülkede de uygulanmaktadır [10].

	LDL kolesterol mg/dl (mmol/L)	
	İlaça başlama	Tedavinin hedefi
Sekonder Önleme	> 130 (3,3)	< 100 (2,6)
Primer Önleme		
- Risk faktörü var (2 >)	> 160 (4,1)	<130 (3,3)
- Risk faktörü yok	> 190 (4,9)	<160 (4,1)

Tablo 4: LDL-kolesterole ilaç tedavisi kılavuzu

Buna göre, koroner kalp hastalığı, trombotik veya geçici iskemik atak, abdominal aort anevrizması olan veya periferik arter hastalığı klinik belirtileri olan bütün hastalarda sekonder önleme için, LDL kolesterol 130 mg/dl ve üzerinde ise, ilaç tedavisi başlatılmalı ve LDL 100 mg/dl altına çekilmeye çalışılmalıdır. Primer önlemede ise ilaç tedavisine başlama sınırları, LDL kolesterol dışında diğer risk faktörlerinden en az ikisinin varlığına veya

olmamasına göre değişmektedir. Risk faktörleri varsa LDL 160 mg/dl ve üzerinde ise tedaviye başlanıp, 130 mg/dl altına düşürülmeye çalışılırken, risk faktörleri yoksa tedaviye 190 mg/dl ve üzerindeki seviyede başlanıp, 160 mg/dl düzeyine düşürülmelidir. Koroner kalp hastalığı için LDL kolesterol dışındaki risk faktörleri aşağıdaki tabloda verilmiştir [10, 107, 118, 119].

- **Pozitif Risk Faktörleri**

- Yaş
 - Erkek > 45
 - Kadın > 55 veya erken menapoz
- KKH aile öyküsü
 - Baba tarafında 55 yaş öncesi ani ölüm
 - Anne tarafında 65 yaş öncesi ani ölüm
- Sigara
- Hipertansiyon
- Düşük HDL kolesterol (< 35 mg/dl, 0,9 mmol/L)
- Diabetes Mellitus
- Obesite
- Sedanter yaşam biçimi
- Renal hastalık
- Mikroalbuminüri

- **Negatif risk faktörü**

- Yüksek HDL kolesterol (> 60 mg/dl, 1.7 mmol/L)
-

Tablo 5:KKH için LDL Dışındaki Risk Tablosu (WHO, 1993)

Hiperlipideminin ilaçlar ile tedavisinde, HDL kolesterolün en az 45 mg/dl (1,2 mmol/L) seviyesine yükseltilmesi hedeflenmelidir. Özellikle yaşam stilinin değiştirilmesine rağmen düşük HDL'i olan, koroner kalp hastalığı için diğer risk faktörlerine sahip, diyabetik veya kronik renal yetmezlikli hastalarda bu amaç için çaba gösterilmeli ve özellikle LDL'i düşürüp, HDL'i yükselten ilaçlar tercih edilmelidir [119].

Trigliserid seviyesi 200-400 mg/dl (2,2-4,5 mmol/L) olan bireylerde koroner kalp hastalığı, 1000 mg/dl (11,2 mmol/L) olanlarda akut pankreatit gelişme riski yüksektir. Bu nedenle, farmakolojik tedavi ile trigliserid seviyesi 200 mg/dl (2,2 mmol/L) altına çekilmeye çalışılmalıdır. Diabetes Mellitus'lu hastalarda trigliserid düzeyi 150 mg/dl (1,7 mmol/L) altına düşürülmelidir [107, 119].

Hiperlipidemi tedavisinin temeli diyetdir. Farmakolojik tedavi sırasında da diyetle uyum ve devam gereklidir. İlaç tedavisine başlamadan önce en az 3 ay, genellikle de 6-12 ay diyet uygulanmalıdır. Diyetle rağmen hiperlipidemi kontrol altına alınamıyorsa, en uygun ilaç seçilerek tedaviye başlanmalıdır. Ancak trigliserid seviyesi başlangıçtan itibaren 500 mg/dl üzerindeyse, akut pankreatit riskini azaltmak için derhal farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.

İlaçların hepsinin pekçok lipoprotein fraksiyonuna etkileri olmaktadır. İlaç seçiminde, hastanın bireysel lipoprotein fenotipi ve kliniği dikkate alınmalıdır. İlaçların etki mekanizması, primer etkisi, yan etkileri, dozu, verililiş

özellikleri, diğer ilaçlarla etkileşimleri ve birbiriyle kombinasyonda nasıl uygulanacakları iyi bilinmelidir. Hastalara beklenen etkiler ve olası yan etkiler anlatılmalıdır. Yaşam boyu sürecek bu tedavide kronik tedavinin gerekliliği anlatılmalı ve periodik kontroller yapılmalıdır.

Hiperlipidemide kullanılan ilaçlar 3 grupta toplanabilir:

1- Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, fibrik asit türevleri, nikotinik asit ve probukol.

2- Lipoprotein katabolizmasını arttıran ilaçlar: Safra asidi bağlayan reçineler (kolestiramin, kolestipol) ve neomisin

3- Diğerleri

Bu ilaçların ayrıntılarına geçmeden önce ilaçların lipid parametreleri üzerine ortalama etkilerini gözden geçirelim (tablo 6).

İlaç sınıfı	LDL (%)	HDL (%)	TG (%)
Safra asit sekestranları	15 – 30 ↓	0 – 5 ↑	0 – 15* ↑
Nikotinik asit	10 – 25 ↓	10 – 35 ↑	25 – 30 ↓
Statinler	20 – 40 ↓	5 – 15 ↑	10 – 20* ↓
Fibratlar	5 – 25 ↓	10 – 33 ↑	41 – 51 ↓
Probukol	10 – 15 ↓	20 – 25 ↓	-
Neomicin	20 – 25 ↓	-	-

Tablo 6: Hipolipidemik ilaçların lipid parametreleri üzerine ortalama etkisi

*Daha önce hipertrigliseridemi varsa trigliserid seviyeleri daha artabilir

* Atorvastatin daha etkilidir

1- Lipoprotein Sentezini Azaltan İlaçlar:

a) HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler):

HMG-KoA (3-hidroksi-3metilglutaril-koenzim A) redüktaz, insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonat'a dönüşmesi olayını katalize eder. Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, serivastatin bu grup ilaçlardır ve HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif bir şekilde inhibe ederler. Bu olay sonucu, karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein seviyesinin düşmesi, bu hücrelerin yüzeyindeki LDL reseptörlerinin dansitesinde artmaya yol açarlar. Böylece söz konusu ilaçlar, hem lipoprotein sentezini azaltmak, hem de apo-B içeren lipoproteinlerin (başta aterojenik olmak üzere) karaciğere girişini ve orada yıkımını arttırmak suretiyle kolesterolemiyi düşürürler. Diğer yandan antiaterojenik HDL düzeyinde artma yaparlar.

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin etkinliklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeniyle, belirgin bir uyum sorunu yaratmamaları, bu ilaçlara üstünlük sağlayabilecek özelliklerdir.

Kolesterol biyosentezinin gece artması nedeniyle akşam dozları daha etkilidir. Tek doz yada bölünmüş iki doz olarak lovastatin 20 mg/g, simvastatin 10 mg/g, pravastatin 20 mg/g, fluvastatin 40 mg/g, atorvastatin 10 mg/g serivastatin 0,2-0,3 mg/g dozlarında kullanılmaktadırlar.

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, serum LDL-kolesterol düzeyi diyetle rağmen yüksek kalmayı sürdüren (hiperkolesteroleminin ağır formları dahil) ve kombine hiperlipidemili hastalarda ilk tedavi seçeneklerinden birini oluşturur. KAH'lı yada KAH açısından birden fazla risk faktörü bulunan hastalarda, LDL kolesterol düzeyinin maksimum düzeyde düşürülmesi için idealdir. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemide (Tip IIa ve IIb) ilk seçilecek ilaçtır ve dislipidemi ve nefrotik sendromda en çok umut vaat eden ilaç grubudur [120-122].

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini karşılaştırırken ilaç gücü ve etkinliğini değerlendirmek gerekir. İlacın gücü, HMG-KoA redüktaz etkinliğini inhibe etmek için (%50 inhibisyon) gereken ilaç miktarı olarak tanımlanabilir; etkinlik ise, ilacın önerilen en yüksek dozunda sağlanan en yüksek LDL-kolesterol düşüşü olarak tanımlanabilir [121-125].

Statinler, LDL seviyesini %20-60 arasında düşürürler [126-128]. Fluvastatin bu grup ilaçlar arasında etkisi en az olan ilaçtır. Fluvastatinin maksimum dozlarında LDL kolesterol seviyesinde %20-25 oranında düşme görülmektedir [127, 129]. Atorvastatin bu grubun en yeni ve en etkili ilacıdır. Atorvastatinin günlük 5 mg ile 80 mg arasında kullanımı ile LDL kolesterol seviyesinde %29-61 oranında düşme gözlenmiştir [130]. Atorvastatinin diğer statinlere göre trigliseridler üzerine de daha etkili olduğu (%14-33) saptanmıştır [131, 132] (tablo 7).

	Doz	LDL-K	T Kol	TG	Apo B
Atorvastatin	10 mg	- 37	- 29	- 23	- 34
Simvastatin	10 mg	- 30	- 24	- 15	- 30
Lovastatin	20 mg	- 27	- 19	- 6	- 20
Pravastatin	20 mg	- 23	- 17	- 9	- 16

Tablo 7: Statinlerin 16 haftalık tedavi sonrası lipid parametrelerindeki değişim yüzdeleri [133]

Tablo 8'de statinlerin farmakokinetik özellikleri gösterilmiştir. Tabloya göre, sadece lovastatin ve simvastatin prodrugdır. Yine tabloda gösterildiği gibi sadece pravastatinin hem renal hem de hepatik atılımı mevcuttur. En uzun yarılanma ömrü atorvastatinindir.

	Şekil	Proteine bağlanma (%)	Solubilite	Ekskresyon	Yarılma ömrü (saat)
Lovastatin	Prodrug	> 95	Lipofilik	Hepatik (%70)	3
Simvastatin	Prodrug	> 95	Lipofilik	Hepatik (%87)	2
Pravastatin	Parent	~ 45	Hidrofilik	Renal (%50) Hepatik (%50)	1,9
Fluvastatin	Parent	> 95	Hidrofilik	Hepatik (%95)	1,2
Atorvastatin	Parent	> 95	Lipofilik	Hepatik (%98)	14
Serivastatin	Parent	> 99	Hidrofilik	Hepatik (%98)	2

Tablo 8: Statinlerin farmakokinetik özellikleri

Birincil ve ikincil korunma çalışmaları, statinlerin, koroner morbidite, ve/veya mortalite üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin klinik etkisi, LDL reseptörlerinin varlığına bağlı olduğundan, bu ajanlar genelde yalnız homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer lipid düşürücü tedavilere (özellikle LDL aferezi) adjuvan olarak endikedir [120, 121].

Bir çalışmada, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin, serum kolesterol düzeylerini düşürmelerine sekonder olarak, damar duvarlarında endotelial NO (nitrik oksit) sentaz aktivitesini artırarak, endotel fonksiyonlarını düzenlediklerini ve buna bağlı olarak ateroskleroz gelişimini ikincil bir yoldan olumlu yönde etkilediklerini bildirmişlerdir [134].

Statinlerle yapılan bir kısım çalışmada, statinlerin, hiperkolesterolemili hastalarda fibrinojen düzeylerini düşürüp, vizkositeyi azalttığı ve eritrosit deformabilite özelliğini olumlu yönde etkilediğini gösteren yayınlar olduğu gibi [18, 19, 22, 135], başka çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir [14, 136, 137]. Lovastatin ile yapılan bir çalışmada, 260 hiperkolesterolemili hastanın 1 yıllık takip sonucunda, lovastatinin fibrinojen düzeyinde %5 lik artış yaptığı gözlenmiştir [138]. Pravastatin ile yapılan birkaç çalışmada, serum fibrinojen düzeyinin düştüğü ve kan vizkositesinin azaldığı gösterilmiştir.[18, 19, 22, 139]. Fluvastatin hakkında bu konuda henüz yeterli yayın yoktur. Atorvastatin ile fibrinojen arasındaki ilişki ile ilgili birbiriyle çelişkili az sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada, atorvastatinin doza bağımlı olarak, artan düzeylerde fibrinojen düzeyini arttırdığı gösterilmiştir [137]. Başka bir çalışmada da atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda fibrinojenin arttığı saptanmıştır [136]. Dujovne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atorvastatinin, fibrinojen düzeylerini değiştirmediği ve plazma viskozitesini azalttığı saptanmıştır [23]. Bu örneklerden de anlaşılacağı üzere, statinlerin antihiperlipidemik etkileri benzer olmasına rağmen, hemoreolojik parametreler üzerine etkileri konusunda görüşbirliği yoktur. Hemoreolojik parametrelerden fibrinojen düzeyine etkilerinin benzer olmaması, birkaç olası mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır;

- Fibrinojeni düzenleyen sitokinlerin farklı olması [140],
- Çalışma popülasyonunun, fibrinojen gen lokusu açısından farklılığa sahip olmaları [141],

- Ölçüm farklılıkları ve hatalı ölçümler olması [142],
- Yaşla fibrinojen düzeylerinin ayarlanmamasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür [143].

Lipofilik özelliği olan fluvastatin ve simvastatin'in kültürdeki insan makrofajlarında doku faktör ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiş ve bunun sonucu olarak doku faktör yolu inhibisyonunu (TEPI) aktive ettikleri saptanmıştır [144]. Pravastatinin, hasarlanmış arterlerde, trombositlerin trombüs oluşturmalarını inhibe ettiği ve bu özelliğinin LDL kolesterol düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [145, 146]. Simvastatinde böyle bir özellik görülmemiştir [147].

Statinlerde yan etkiler yüksek dozlarda oluşur ve doz azaltılması ile geriye döner. En sık görülen yan etkileri, olguların yaklaşık %15'inde mide bağırsak tahrişine bağlı olarak ortaya çıkan konstipasyon, diyare, dispepsi, flatulens, abdominal ağrı ve bulantıdır. Hepatotoksik etkileri vardır. Transaminaz düzeylerinde belirgin yükselme yapabilirler. Diffüz kas ağrısı ve kreatinin fosfokinazın artışı ile birlikte myopati, aksemetöz döküntü ve eritem, baş ağrısı, artralji yapabilirler [120, 148, 149]. Yüksek dozda kullanılırlarsa, CY3A4 inhibitörü ilaçlarla (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, nifedipin, diltiazem gibi) yada fibratlar veya nikotinik asitle birlikte alınırlarsa çizgili kaslar üzerine olan toksik etkileri şiddetlenir ve rabdomiyoliz meydana gelir. Pravastatinin hem hepatik hem de renal atılımından dolayı, CY3A4 inhibitörü ilaçlardan eliminasyonu etkilenmez. Statinler, teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte, kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle de emziren kadınlarda kontrendikedir.

b) Fibrik Asit Türevleri (Fibratlar):

Lipoprotein Lipaz (LPL) enzim aktivitesini ve hepatik yağ oksidasyonunu arttırıp, hepatik VLDL üretimini azaltırlar. Ayrıca LDL reseptör aktivitesini arttırıp, adipöz dokuda lipolizi azaltırlar.

Fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat/mikronize fenofibrat, siprofibrat ve bezafibrat) trigliserid düzeyinin düşürülmesinde etkilidir. Ayrıca VLDL-kolesterol düzeyini düşürüp, HDL kolesterol düzeyini arttırlar. Bu ajanların trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri üzerindeki etkileri, statinlerden daha fazladır. Ancak LDL-kolesterol düzeyinin düşürülmesinde, nikotinik asit, safra asidi sekestranları veya statinler kadar etkili değildirler [123, 150]. Fibrik asit türevleri içinde fenofibratın trigliseridi düşürme etkisi en fazla olduğu gibi, LDL kolesterolü de düşürücü etkisi aynı gruptaki diğer ilaçlardan daha fazladır (tablo 9).

İlaç	LDL (%)	HDL (%)	TG (%)
Gemfibrozil	% 10 – 15 ↓	% 15 – 25 ↑	% 35 – 50 ↓
Fenofibrat	% 6 – 20 ↓	% 10 – 33 ↑	% 41 – 53 ↓

Tablo 9:İki fibrik asit türevinin lipid fraksiyonları üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Fibratlar, hipertrigliseridemili hastaların tedavisinde önem taşır ve tip IV hipertrigliseridemili hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar ayrıca tip IIa, tip IIb yada tip III hiperlipidemili hastalarda da yararlıdır.

Serum trigliserid düzeyi çok yükselmiş olan hastalarda, ilk seçilecek ilaç gemfibrozildir. Bu ilaç ayrıca Tip 2 DM'lu hastalarda ve trigliserid düzeyi yüksek olan hastalarda da yararlıdır. Gemfibrozil ile KAH insidansının düştüğü gösterilmiştir. Diğer fibratlarla benzer veriler mevcut değildir.

Fibratlar, karaciğerden safraya kolesterol salgılanmasını artırırlar; aynı zamanda karaciğer hücrelerinde kolesterolün safra asitlerine dönüşmesini azaltırlar. Bu iki olay sonucu, safranın doygunluğunu artırıp, safra kesesinde kolesterol taşı oluşmasına eğilim yaratırlar [148].

Fibratların proteine bağlanması yüksektir. Primer olarak böbrekle atılırlar. Kullanımı kolay ve diğer ilaçlarla etkileşimleri azdır. Bulantı, gaz, karın ağrısı, diyare gibi yan etkilerinden başka miyopati ve kolelitiazis yapıcı etkileri olabilir. Klorfibrat günde 2-4 kez 0,5 gr, gemfibrozil günde 2 kez 600 mg, fenofibrat tek veya bölünmüş dozda 300-600 mg olarak verilebilir. Bu grupta yeni çıkan mikronize olan fenofibratin 67 mg'ı eski formda 100 mg'a eşittir. Yeni form günde bir defa verilmektedir.

c) Nikotinik Asit:

Nikotinik asit, niasin olarak da bilinir. Total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmede ve HDL-kolesterol düzeyini arttırmada etkilidir. Bu nedenle, bu ilaç total serum kolesterol düzeyi yüksek, HDL-kolesterol düzeyi düşük olan hastalarla, kombine hiperlipidemili hastaların tedavisinde değer taşır. Primer etkisi, karaciğerde VLDL sentezinin azaltılmasıdır. Lipid bozukluklarının çoğunda ilk tedavi seçeneği olarak verilebilir [123, 149].

İkincil koruma çalışmalarında, nikotinik asidin uzun süreli tedaviden sonra, toplam mortaliteyi düşürdüğünü gösteren kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, şiddetli istenmeyen etkiler (tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kandaki glikoz düzeyini kontrol altında tutulamaması dahil) bazı hastalarda kullanımı sınırlamaktadır.

d) Probukol:

Hiperkolesterolemi tedavisi için onaylanmış olsa da, LDL-kolesterol düzeyi üzerindeki etkisi azdır. HDL-kolesterol düzeyini düşürmesine rağmen aterosklerozun gelişmesini antioksidan etkisiyle geciktirdiği deneysel olarak gösterilmiştir [151]; fakat klinik incelemelerde doğrulanmamıştır. QT aralığını uzattığı için bu ilacı kullanırken dikkat etmek gerekir [152].

2- Lipoprotein Katabolizmasını Arttıran İlaçlar:

a) Safra Asidi Bağlayan Reçineler:

Kolestiramin ve kolestipol bağırsakta safra asitleri ile kompleks yaparak onları bağlarlar, böylece safra asidlerinin enterohepatik dolaşımını keserler ve feçeste atılımını arttırırlar. Safra asitlerinin kaybının hızlandırılması, karaciğerde kolesterolün büyük bir kısmının LDL-kolesterol sentezi yerine, safra asidi sentezinde kullanılmasına neden olur. Bu durum, plazmada LDL-kolesterol düzeylerinde düşmeye yol açar [148, 149].

Bu ajanların güvenliği kanıtlanmış olsa da, ağızdan alınması kolay değildir. Gastrointestinal yan etki insidansı yüksektir. Çok sayıda ilaçla etkileşime girerler. En sık görülen yan etkileri konstipasyondur. Ayrıca serum trigliserid düzeyini de yükseltebilirler.

b) Neomisin:

Neomisin, aminoglikozid yapılı geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilir. Antibiyotik olarak kalın bağırsak antisepsisi yapmak için kullanılan dozuna oranla, çok düşük dozda ağızdan verildiğinde plazma kolesterol düzeyini düşürür.

Plazma kolesterol düzeyinde belirgin (%20-30) bir oranda düşme oluşturabilir. Trigliserid düzeyini genellikle etkilemez. Primer etki mekanizması, bağırsakta safra asitleri ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturmaya dayanır.

3-) Diğer İlaçlar:

Diğer hipolipidemik ilaçlar arasında, dekstrotiroksin, östrojenler, bazı projestinler, bitkisel ürünler olan sistosterol, aspir yağı (safflower oil) ve balık yağı konsentratı bulunur.

Östrojen replasman tedavisinin, özellikle daha önceden KAH ve osteoporozu olan kadınlarda, menapoz sonrası kardiovasküler olay riskini azaltabileceğini düşündüren kanıtlar vardır. Bu tedavi, menapoz sonrası LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan kadınlarda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmeye başlanmıştır [123, 149].

b-3) Kombine İlaç Tedavisi:

Başlangıçtaki tek ilaçlı tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda, özellikle ağır hiperlipidemili yada kombine hiperlipidemisi olanlarda, kombinasyon tedavisi (başlangıçta düşük dozlarda) akılcı bir seçenek oluşturur. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, fibrik asit türevleri ile kombinasyon halinde uygulandığında miyopati (rabdomiyoliz dahil) meydana gelebilir. Bu nedenle bu kombinasyon dikkatli ve düşük dozlarda uygulanmalıdır. HMG-KoA redüktaz inhibitörleriyle, nikotinik asit bir arada uygulandığında da bu reaksiyon görülebilir [121, 149].

b-4) Hiperlipidemide Cerrahi Tedavi:

Hiperlipideminin tedavisi amacıyla uygulanan parsiyel ileal bypass cerrahisi ile agresif sonuçlar elde edildiği yayınlarda bildirilmektedir [104, 153]. POSCH çalışmasında ileal bypass yapılan hastaların, KAH yönünden invaziv girişimlere gereksinimlerinde anlamlı oranda azalma saptanmıştır [117].

Homozigot familial hiperkolesterolemili hastalarda portokaval şant yapılarak hepatik lipoprotein üretimi azaltılmaya çalışılır [154]. Bu operasyon LDL-kolesterolü ortalama %18 ile %34 oranında düşürmektedir. Total kolesterolü çok nadir 450 mg/dl altına düşürür. Ksantomatalarda gerileme görülmüştür ancak KAH ve buna bağlı mortalitede değişiklik yapmamıştır. Karaciğer nakli ve LDL aferezis sonrası bu operasyonlar artık yapılmamaktadır.

Homozigot familial hiperkolesterolemili bir hastaya ilk defa 1984 de ABD'de karaciğer nakli yapılmıştır [155]. Bu operasyonla LDL reseptörüne sahip, normal karaciğer sayesinde plazmadaki LDL kolesterol temizlenmiştir.

b-5) Başka Tedaviler:

Şiddetli heterozigot veya homozigot familial hiperkolesterolemili hastaların dolaşımlarındaki LDL'nin temizlenmesi için, çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemler 1975'de plazma değişimiyle başlamış ve 1993'de selektif LDL aferezisse kadar gelmiştir. Artık aferezde apoprotein-B içeren lipoproteinler selektif olarak tutulurken, HDL partikülleri hastaya geri verilmektedir [156]. Haftada iki defa uygulanmasıyla LDL kolesterolde %40-50 oranında düşme gözlenmiştir. Uzun süre bu yöntemlerin kullanılması ksantomataların gerilemesine, koroner aterosklerotik plaklarda iyileşme ve ömrün uzamasına yol açmıştır. Ancak bu yöntemler çok pahalıdır ve özel merkezlerde uygulanabilmektedir.

Avrupa'da HELP (Heparin Extracorporeal LDL Precipitation) sistemi adı verilen yeni bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte plazma pH'ı düşürülerek LDL presipite edilmektedir. Filtreler aracılığı ile presipitat ayrılmaktadır. Bu işlem sonrası plazma pH'ı tekrar eski durumuna getirilmektedir. Bu teknikte LDL ile birlikte fibrinojen ve lipoprotein(a) da plazmadan uzaklaştırılmaktadır [157].

Bir başka yöntem de gen tedavisidir. Bu yöntemin uygulanması özellikle homozigot familial hiperkolesterolemili hastalarda düşünülmüştür. Çünkü bu hastalarda daha önce anlatılan tedavi yöntemleri başarısızdır ve hastaların prognozu kötüdür. Bu tedavide, ABD'deki protokole, hastaya ilk önce parsiyel hepatektomi yapılmaktadır. Hepatik hücrelere laboratuvarda LDL reseptörü için DNA taşıyan retrovirüslerin transfeksiyonu yapılmaktadır. Daha sonra bu hücreler portal sistemden enjekte edilmektedir. Bu yöntemin uygulandığı ilk hastada LDL'de %17 düşüş saptanmıştır [158]. Gen transferi teknikleri hızla ilerlemektedir ve gelecekte daha iyi sonuçların alınacağı açıktır.

ERİTROSİT REOLOJİSİ

Dolaşımda eritrositlerin akım sırasındaki özellikleri büyük önem taşımaktadır. Hagen-Poiseulle kanununa göre, rijid borudaki akım şu şekilde formüle edilebilir ;

$$\text{Akım} = (\text{Vizkosite})^{-1} \times (\text{basınç farkı}) \times (\text{yarıçap})^4 \times (\text{uzunluk})^{-1}$$

Kan vizkositesi, damarlardaki akıma karşı koymaktadır. Hematokrit artışına paralel olarak kan vizkositesi artmaktadır. Kan, non-Newtonian bir sıvı özelliğindedir. Yüksek akımda eritrositlerin deformasyonu nedeniyle kan vizkositesi azalırken, düşük akım hızında eritrosit agregasyonu nedeniyle kan vizkositesinde artış görülebilmektedir [159].

Mikrosirkülasyonda oksijen sağlanması, eritrositlerin akım farklılıklarında gösterdikleri değişiklikler ve intraselüler hemoglobinin oksijen ile olan ilişkisine bağlıdır. Yeterli oksijenlenmenin sağlanması, eritrositlerin kendilerinden daha ince olan kapiller damarlardan geçebilmeleriyle mümkündür. Akım hızı düştüğü anda, plazma içeriğine bağlı olarak eritrositlerde agregasyona eğilim ortaya çıkar. Bu yüzden kapiller hematokrit kadar, eritrosit deformabilite ve agregasyon özellikleri de kapiller pasaj ve dokulara oksijen sağlanmasında önem taşımaktadır [159].

Eritrositlerin mekanik özellikleri, membran değişikliklerinden etkilenmektedir. Membran yapısının sürdürülmesi ise hücre iskelet yapısı ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlıdır [159].

Memeli eritrositlerinin en önemli özelliklerinden biri, protein sentezleyememeleridir. Fonksiyonel proteinler, eritrositlerde yaşam süreleri boyunca yavaş yavaş denatüre olmaktadır. Hücre yaşlanması eritrosit yapısını da etkilemekte, biyokimyasal bozulma ve morfolojik değişiklikler ile hücre deformabilitesi azalmaktadır [159].

a) Eritrosit Membranının Kimyasal Yapısı:

Eritrosit membranı, moleküler olarak ince, trilaminar kompozisyonundadır. Bu yapı, yüzeyel iki kat ve altta rijid bir ağ tabaka ile desteklenmektedir [160]. Membranın fosfolipid katında, lateral olarak hareket eden kolesterol ve çeşitli membran proteinleri yer almaktadır. Bazı proteinlerin yüzeylerinde oligo veya polisakkaridler bulunur. Eritrosit membranı, yapısı en iyi bilinen biyomembranlardan birisidir. Eritrositlerin plazmaları proteinden zengindir. Bu proteinlerden esas olarak en yüksek oranda olanı hemoglobindir [161, 162].

Eritrosit membranının mekanik özelliklerini belirleyen, hücre iskeletindeki protein ağ olmakla beraber, fosfolipid katın önemi de göz ardı edilemez [161, 162].

Membran transport aktivitesi lipid tabakaya bağlıdır [163]. Lipid tabaka, mekanik ve reolojik özellikleri ve membran yapı dinamiğini etkilemektedir. Bu etkisini, membran içindeki moleküler hareketi keserek, yani membran

akışkanlığını etkileyerek gösterdiği düşünülmektedir [164, 165]. Kolesterol ise lipid katında iki etki göstermektedir: Membranın, üzerinde bulunduğu bölgede kaymasını sağlarken, bir yandan da üzerindeki bölüme bağlanmasını kolaylaştırır.

Lipid katın altında yer alan hücre iskelet ağı, hücrenin mekanik özelliklerinin sürdürülmesinden sorumlu olduğu gibi, aynı zamanda hücre yapısının devamına da yardımcı olur. Bu ağı oluşturan çeşitli proteinler bulunmaktadır. Hücre iskeletinin esas komponenti spektrindir. Spektrin, aynı zamanda lipid katı ile de ilişki içindedir [161, 162, 166].

b) Eritrosit Deformabilitesi

Kapiller damar çaplarının eritrosit çaplarından daha küçük olduğu bölgeler vardır ve hücrelerin buradan geçebilmeleri deformasyonlarıyla mümkündür. Büyük damarlarda ise deformasyon, hemodinamik direnci azalttığı için önem kazanır. Eritrosit deformasyonunun analizinde iki model kullanılabilir. İlk modelde tüm membran üzerinde kayma stresinin uniform dağıldığı düşünülürken [167, 168], mikrokapsül modelinde ise stresin bir noktadan diğerine farklı olduğu kabul edilmektedir [169]. Her iki modelde de, membran sitoplazma çevresinde rotasyona uğramakta ve hücre içi süreklilik gösteren bir sıvı olarak düşünülmektedir [169].

Eritrositler üzerinde dışarıdan bir kuvvet uygulandığında, eritrosit deformasyonu kolayca izlenmektedir. Uniform bir kayma stresinde konkav disk şeklindeki hücreler elongasyona uğrar ve elipsoid şeklini alır. Uygulanan kuvvetin aniden kesilmesi, hücre yapısının kısa süre içinde eski haline dönmesine neden olur [170].

c) Eritrosit Deformabilitesinin Ölçülmesi

Eritrosit deformabilitesi ölçüm yöntemleri üç ana grupta toplanabilir:

- 1) Uniform bir kayma kuvveti ile akıma karşı deformasyon ölçümü [171]
- 2) Hücrelerin küçük porlu filtrelerden geçişi
- 3) Hücre membranının fiziksel özelliklerinin incelenmesi

Bu metodların ilk ikisi hücrenin tümüyle ilgili, üçüncü yöntem ise eritrosit membran vizkoelastisitesi ile ilgili bilgi verir. Zamana bağlı eritrosit deformasyon değişikliklerini gösteren metodlar da geliştirilmektedir [159].

En sık kullanılan metod mikroporlardan filtrasyon yöntemidir. Kullanılan nükleopor membran filtreleri, 5 µm çapındaki porlardan oluşmuştur. Yöntem, sabit basınç altında belirli bir hacmin filtrasyon özelliğine dayanır [172, 173].

Filtrasyon metodu, diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanabilen bir metoddur ve birçok varyasyonları geliştirilmiştir. Membran porlarının çapları 3-5 µm arasında değişebilirken, uygulanan basınç farkı araştırmacı tarafından belirlenebilir.

Bugün kullanılan filtrasyon metodları ise, tek eritrositin pordan geçişi ile data analizinin yapıldığı sistemlerdir.

d) Tek Eritrositin Pordan Geçişinin Analizinde Kullanılan Metodlar ve Cell Transit Analyzer (CTA):

Bu yöntemin avantajı, özellikle eritrositler içinde istatistiksel olarak farklı popülasyonları ayrı ayrı belirleyebilmesidir. Tek eritrosit rijidometrisi [174], rezistif puls spektroskopisi [175] ve CTA [176] olarak adlandırılan cihazlar aynı amaç için kullanılırlar. CTA'da kullanılan filtreler 5 µm çapında porları olan, 21 µm uzunluğunda 30 pora sahip polikarbonat membranlardır. 100 Khz AC akım ve hidrostatik basınç farkı altında kayıt alınmaktadır. Porlardan eritrositlerin geçişi ile filtrede oluşan elektriksel akım değişikliği sayesinde, her bir hücrenin geçiş zamanı belirlenerek, hücre popülasyonlarını çıkan grafiklerde ayırmak mümkün olmaktadır.

e) Eritrositlerin Deformabilitesini Belirleyen Faktörler:

Hücre deformasyonunun saptanmasında kullanılan değişik yöntemler olsa da, bu yöntemlerle alınan sonuçlar eritrositlerin benzer özelliklerine dayanmaktadır [159].

- Hücre biçimi veya yüzey alanının hücre hacmine oranı
- İntraselüler vizkozite ve Hb konsantrasyonu
- Membranın sertliği ve elastikiyeti

Tüm bu faktörler, hücrenin yaşına göre değişiklik göstermektedir. Deformabilite özelliğinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi için, eritrositlerin bikonkav disk yapısında olmaları gerekmektedir. Bikonkav disk yapısında, yüzey alanı/hacim oranı küreden daha yüksektir. Küre biçimindeki bir hücre kendi üzerine bükülemez, katlanamaz. Ancak bikonkav disk şeklindeki eritrositler bu özellikleri gösterebilir [159].

Eritrositler içinde en yoğun bulunan protein hemoglobin olduğu için, deformabilite açısından bu proteinin konsantrasyonu çok önemlidir. Normal koşullar altında, deformasyon sırasında eritrositler vizküz bir sıvı damlacığı halini alırlar [159].

Eritrositlerin mekanik özellikleri, membran yapısının degradasyonu veya polimerizasyonu ile bozulabilir. Malondialdehid'e (MDA) maruz bırakılmış eritrositlerde bu tip değişiklikler söz konusudur [177]. MDA, araşidonik asit ve oksidatif maddelerin parçalanma ürünüdür [167]. MDA, membrandaki amino gruplarıyla etkileşerek, proteinlerde çapraz bağlanmaya neden olur.

Hemoglobinde de benzer etkiler yaparak çözünmeyen agregatlar oluşturmaktadır [167].

Proteinlerdeki bu çapraz bağlanmalar, protein lipid ilişkisini değiştirmektedir. Bu şekilde, integral membran proteinlerinin yanındaki membran lipidlerinin moleküler hareketleri azalır. Bunun sonucunda, iskelet proteinleri ile membran proteinleri arasında yeni bağlar oluşabilir [159].

İnsan eritrositlerinin fonksiyonu ve yaşamı, onların yeterince elastik, dayanıklı ve deforme olabilmeleriyle sağlanır. Böylece eritrositler, kapiller damarlardan geçebilir [178]. Bu süre boyunca her bir hücre 255×10^6 kilometre uzunluğunda yol almaktadır [179]. Eritrositlerin deformabilite özelliklerini sürdürebilmeleri, bikonkav disk yapılarını korumaları, intrasellüler içeriğin vizkositesinin artmaması, hücrenin yeterli enerjiye sahip olması ve membranın vizkoelastik özelliklerini korumasına bağlıdır. Tüm bu özellikler birbiriyle ilişki içindedir [180]. Hücre membranı fragmentasyona bağlı olarak kayba uğrarsa, hacim aynı kaldığından sferosit halini alacak ve deformabilitesi azalacaktır. Hücre dehidrate olmadığı sürece eritrosit içindeki hemoglobin, düşük vizkositeli sıvı olma özelliğini korur. Ancak, ortalama hemoglobin konsantrasyonunda artma internal vizkositeyi de artırır. Hasara uğramış veya modifiye olmuş membran nedeniyle gelişen hücre deformabilitesindeki azalma, membran iskelet proteinlerinde meydana gelen değişikliklere bağlıdır [166].

Membran yapısındaki lipid kompozisyonu, membran deformabilitesi, dolayısıyla da eritrosit deformabilitesi için önemlidir [53].

HİPERLİPİDEMİ ve ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ

Gelişmiş ülkelerde, bir çok epidemiyolojik çalışmada aterosklerotik damar hastalıklarının plazma kolesterol seviyeleri ile ilgisi olduğu gösterilmiştir [1, 10, 181-184]. Total ve LDL kolesterol seviyesini düşüren, aynı zamanda HDL-kolesterol seviyesini arttıran tedavilerin, KAH riskini azalttığı yaygın bir görüştür [3, 5, 183]. Ancak lipid teorisi, çok sayıda başka faktörlerin de yer aldığı aterosklerotik süreçte her şeyi açıklamada yetersiz kalmaktadır [185]. Kolesterolün direkt olarak aterosklerotik plak içine depolanmasıyla anatomik olarak koroner arterde daralma meydana gelmektedir [40]. Buna ilave olarak hiperkolesteroleminin, insanlarda ve hayvanlarda endotel hasarı yaptığı gösterilmiştir. Bunun sonucu, endotelden salınan vazodilatatör maddelerin salınımı engellenmektedir ve koroner perfüzyon bozulmaktadır [186-190]. Hiperlipidemisinin bu etkileri yanında hemoreolojik değişiklikler de bir arada olabilir [7, 185, 191].

Kan vizkositesi daha çok eritrosit, lökosit, trombosit konsantrasyonları ile ilgilidir. Lökosit ve trombositler, eritrositlere göre sayı olarak daha az veya küçük oldukları için vizkositeye etkileri gözardı edilebilir [61]. Kan vizkositesi ile hematokrit arasında lineer bir ilişki vardır.

Plazma vizkositesinden, temel olarak non-sferik ve yüksek moleküler ağırlığı olan proteinler sorumludur. Bu proteinler fibrinojen, alfa-2 makroglobulinler, IgM'dir. Eritrosit agregasyonu, plazmadaki makromoleküller tarafından oluşturulan geri dönüşümlü bir olaydır. Bu olay biraz komplekstir ve tam anlaşılamamıştır. Büyük damarlarda makromoleküller eritrositleri biraraya toplayarak damarın ortasına çeker, böylece kan akışkanlığını ve oksijen transportunu sağlar. Düşük akımlı durumlarda eritrosit agregasyonu lokal olarak eritrositlerin damar duvarını geçmesine ve O₂'ni dokuya vermesine neden olur [53].

Eritrosit membranının, deformabilite şeklinde tanımlanan şekil değiştirme yeteneği mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyonda önemi büyüktür [8]. Mikrosirkülasyonda 7µm çapındaki eritrositlerin 5µm çapındaki porlardan geçerek, kılcal dolaşımda dokuya oksijen bırakmaları ya da makrosirkülasyonda elonge olan (uzayan) eritrositlerin kan vizkositesini düşürebilmeleri bu özellikleriyle mümkündür [8]. Deformabiliteyi etkileyen faktörler, intrinsek ve ekstrinsek olarak iki ana gruba ayrılır. Ekstrinsek faktörler, yüzey alanı/hacim oranını ve hücre morfolojisini, intrinsek faktörler ise hücre içeriğinin vizkositesi ve membranın mekanik özelliğini içerir. Çift tabaka membranın lipid içeriği, membran deformabilitesi ve kan hücre deformabilitesinin en önemli etkenidir [53].

Mikrosirkülasyonda eritrosit deformabilitesi ve plazma vizkositesi kan akımına karşı direncin en önemli bileşenleridir [53].

Eritrosit deformabilitesi ve fibrinojen diğer hemoreolojik faktörlerden farklı olarak çevresel faktörlerden belirgin etkilenmez, aynı zamanda bu iki parametre tekrarlanabilir, hassas, güvenilir yöntemlerle ölçülebilmektedirler [12].

Değişik hiperlipidemi tipleri ile hemoreolojik değişiklikler arasında ilişki olduğuna dair çeşitli çalışmalar vardır [192-197]. Bu çalışmalarda kan kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda benzer nitelikteki gruplara göre kan fibrinojen düzeyinin ve plazma vizkositesinin yüksek, eritrosit deformabilite özelliğinin bozuk olduğu saptanmıştır [6, 22, 86, 135, 193]. Bir çalışmada, familial hiperkolesterolemisi olan hasta grubu ile kontrol grubunu, tedavi vermeden önceki bazal hemoreolojik değerleriyle karşılaştırıldığında, hiperkolesterolemili hastaların eritrositlerinin membranında, kolesterol/fosfolipid oranının, kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, hiperkolesterolemili hastalarda eritrosit deformabilitesindeki farklılığın mekanizmasını açıklayabilir [19]. Yüksek makaslama kuvvetlerinde eritrosit deformabilitesi eritrositin yüzey alanı/hacim oranına bağlıyken, düşük makaslama kuvvetlerindeki eritrosit membranının vizkoelastik özelliklerini yansıtır. Bir başka çalışmada, hiperkolesterolemili hastalarda hemoreolojik parametreleri, yüksek ve düşük makaslama kuvvetlerinde eritrosit deformabilitesi şeklinde çalışmışlardır. Çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düşük makaslama kuvvetlerinde, eritrosit deformabilite özelliğinin hiperkolesterolemili hastalarda bozulduğu, yüksek makaslama kuvvetlerinde iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır [18].

Sonuçta, hiperlipidemi tedavisinin klasik risk faktörleri üzerine kanıtlanmış bulunan olumlu etkilerinin yanı sıra, hemoreolojik parametreler üzerinden de olumlu etkilerinin olabileceği tahmin edilebilir. Bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmalarda, genelde statinlerden pravastatin, simvastatin, lovastatin ve atorvastatin kullanılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında statinlerin hiperkolesterolemili hastalarda fibrinojen düzeyini düşürüp, viskoziteyi azalttığı ve eritrosit deformabilite özelliğini arttırdığı saptanırken [18, 19, 22, 135], diğer sayılı çalışmalarda bu bulguların tersi saptanmıştır [14, 136, 137]. Bir grup çalışmada da yalnız hemoreolojik parametrelerde iyileşme saptanırken, kan fibrinojen düzeyinde değişiklik saptanmamıştır [20, 23].

Bir çalışmada, familial hiperlipoproteinemili hastaların, lovastatin tedavisiyle lipid profillerindeki düşmeyle birlikte, hastaların eritrositin membranında kolesterol/fosfolipid oranının azaldığı ve eritrosit deformabilitesinin olumlu değiştiği saptanmıştır [19]. Yeni çıkan statinlerden atorvastatinin hemoreoloji ile ilgili yapılan çalışmaları sayıca az olduğu gibi birbirine uymamaktadır. Bir çalışmada atorvastatin ile plazma vizkositesi azalıp fibrinojen düzeyi değişmezken [23], başka çalışmalarda fibrinojen düzeyi artmaktadır [136] [198]. Bu çalışmaların bir kısmında atorvastatin 80 mg/gün gibi suprafizyolojik dozlarda kullanılırken diğerlerinde daha düşük dozlarda kullanılmıştır.

Statinler gibi fibrat türevlerinin de hemoreolojiye etkileri konusunda bazı çalışmalar vardır. İlk çıkan fibrat türevi olan gemfibrozilin, fibrinojen düzeylerinde değişiklik yapmadığını gösteren bir çalışma [199] vardır. Buna karşılık yeni çıkan bir fibrat türevi olan fenofibratin fibrinojen düzeyini düşürdüğü, eritrosit deformabilitesini arttırdığı, plazma ve kan vizkositesini azalttığı çalışmalarda görülmüştür [17, 21, 200].

Klinik kullanıma ilk dönemde giren statinlerin esas etkileri total ve LDL kolesterol düşürücü olup, trigliseridler üzerine minör etkileri söz konusudur [2, 25]. Yeni jenerasyon statin moleküllerinin kolesterol düşürücü etkileri daha yüksek olduğu gibi anlamlı trigliserid düşürücü etkileri de vardır [26, 27]. Fenofibratın trigliseridler üzerine olan etkisi daha fazla olmak üzere kolesterol düşürücü etkisi de vardır [28]. Eski ve yeni jenerasyon statin türevleri ile fenofibrat tip IIa ve IIb hiperlipidemili hastalarda kullanılabilecek tedavi seçenekleridir. Bu ajanların klasik lipid düşürücü etkinlikleri çok iyi bilinmekle birlikte hemoreolojik değişiklikler üzerine olası etkileri bugün için iyi bilinmemektedir.



İLAÇLAR ve HEMOREOLOJİ

Hemoreolojiyi sadece antihiperlipidemik ilaçlar etkilememektedir. Antianginal ilaçlardan nitratlar, beta-blokerler ve kalsiyum kanal antagonistlerinin de hemoreolojik parametreler üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir [201, 202]. Bu ilaçların hemoreolojik parametreler üzerine olumlu etkileri, kardiyak, periferik arterler ve venler üzerine dilatatör etkilerine ek olarak görülmektedir.

Kalsiyum kanal antagonistlerinin hemoreoloji üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [201-203]. Bu ilaçların, iskemik alanlarda ATP'ye bağlı kalsiyum pompaları yetersiz kaldığında, kalsiyumun hücre içine girmesini yavaşlatarak ve hücre içinde Ca birikimini engelleyerek olumlu etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir [202].

Nitratların da hemoreolojiye olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir [201, 204]. Bu etkilerini, internal hemodilüsyon yoluyla, kan vizkositesini azaltarak göstermektedirler [204].

Beta-blokerlerin, hemoreolojiye etkileri konusunda görüş birliği yoktur. Bu ilaçların, direkt eritrositler üzerine olan etkileriyle eritrosit vizkositesini azalttığı ve eritrosit deformabilitesini olumlu etkilediğini bildiren yayınlar vardır [205, 206].

Hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojen preparatlarının, düşük dozlarda kan lipid, fibrinojen düzeyi ve eritrosit deformabilitesine etkisi saptanmamıştır. Plazma vizkositesini arttırdığı bulunmuştur. Ancak yüksek dozlarda oral kontraseptif ilaçların, kan lipid ve hemoreolojik parametrelerini etkileyerek kan akışkanlığında sınırlamalar getirdiğini gösteren sayılı çalışmalar vardır [207-209].

Bir ksantin türevi olan pentoksifillin periferik arter hastalıklarında kullanılan bir ilaçtır [210, 211]. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda kan vizkositesini, fibrinojen düzeyini azalttığı ve eritrosit deformabilitesini olumlu etkilediği gösterilmiştir [212, 213].

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya DEÜTF Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2000 ile Haziran 2000 tarihlerinde başvuran ve tetkikleri sonucu Fredrickson fenotip sınıflamasına göre tip IIa ve tip IIb hiperlipidemi saptanan 35-60 yaşları arasında toplam 21 hasta alındı. Tip IIa için LDL kolesterol >160mg/dl, trigliserid <200mg olması, tip IIb (miks hiperlipidemi) için LDL kolesterol >160 mg/dl ve trigliserid >200 veya <650 mg/dl, olma şartı arandı.

Hastalardan sigara içenler, diabetes mellitusu, belirgin obezitesi olanlar (BMI >28.5 kg/m²), hipertansiyonu (SB >180 mmHg, DB >100 mmHg), kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dL), hipotiroidisi (TSH >4,0 µU/L veya T4 <5 µU/L), kronik alkol kullanımı, anstabil angina pectorisi ve özgeçmişinde miyokard ve serebral enfarktüsü olanlar, son üç ay içinde antihiperlipidemik ilaç alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışma boyunca hastaların lipid düzeylerini etkileyen ilaç (β-bloker, tiazid, kortikosteroid veya östrojen, ...) kullanımlarına izin verilmedi. Tüm olgular çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve gerekli izinleri alındı.

Diyet kompozisyonu lipid düzeylerini etkilediği gibi hemoreolojik parametreleri de etkileyebileceği için, yaşam tarzlarında ve diyetlerinde olabildiğince benzerlik sağlayabilmek amacıyla, hastalara diyet verildi. Hastalar bu diyeti ilaç verilmeden 6 hafta öncesinden uygulamaya başladılar. Bunun için her hasta aynı diyetisyen tarafından konsülte edildi. Diyetisyen tarafından Amerikan Kalp Derneğinin önerdiği 1.kademe diyeti verildi. Diyet içeriği; enerji ihtiyacının %30'u yağ, %50'si karbonhidratlar olacak şekilde düzenlendi ve günlük kolesterol alımı 300 mg'ın altında tutuldu.

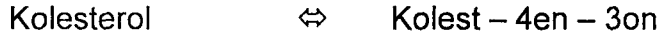
Polikliniklere başvuran hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılarak pravastatin, atorvastatin ve fenofibrattan bir tanesi verildi. Gruplara pravastatin 20 mg 1x1 (Pravachol 20 mg tablet), atorvastatin 10mg 1x1 (Lipitor 10 mg tablet) ve fenofibrat 250mg 1x1 (Lipofen-SR 250 mg mikropelet kapsül) 2 ay boyunca verildi. Bu süre içinde ilaçlarda doz değişikliği yapılmadı.

Hastalar 0, 4, 8.haftalarda görüldü ve eritrosit deformabilitesi, hemogram, fibrinojen, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), glikoz, AST, ALT, GGT, CPK için kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri 12 saatlik gece boyunca açlık sonrası sabah saatlerinde brakiyal venden alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden hemoreolojik çalışmalar ve biyokimyasal incelemeler için kullanıldı. Eritrosit deformabilitesi için heparinle yıkanmış tüplere, fibrinojen tayini için sitratlı, hemogram için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve diğer biyokimyasal testler için düz kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal İncelemeler:

Kan Şekeri: SIGMA-glukoz enzimatik PAP kiti ile HITACHI otoanalizöründe 505 nm'de absorbans ölçümü yapılarak kan şekeri belirlendi. Açlık kan şekeri için normal değer <110 mg/dl'dir.

Total Kolesterol: SIGMA enzimatik PAP kiti ile enzimatik yöntemle HITACHI otoanalizöründe şu reaksiyona göre belirlendi:



700 nm'de absorbans ölçüldü. Normal değer 40-165 mg/dl

Trigliserid: SIGMA–trigliserid enzimatik PAP kiti ile enzimatik yöntemle HITACHI otoanalizöründe şu reaksiyona göre belirlendi:



HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) : SIGMA Diagnostik HDL-kolesterol kiti ile doğrudan enzimatik yöntemle ölçüldü. Serum, önce anti-human β -lipoprotein antikorlarıyla işleme sokularak, HDL dışındaki lipoproteinler, antijen-antikor kompleksi oluşturularak ayrıldı. Daha sonra kalan serumda aşağıdaki enzimatik işlemler uygulandı.

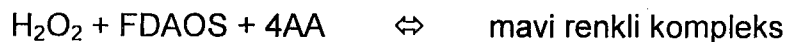


Mavi renkli kompleksin 700 nm de absobansı ölçülerek HDL-kolesterol tayini yapıldı. Süpernatanda, yukarıda belirtilen enzimatik kolesterol tayini yöntemiyle kolesterol düzeyi belirlenerek, HDL kolesterol düzeyi tayin edildi. Normal değerler: Erkekler için 35-59 mg/dl ; bayanlar için 38-75 mg/dl.

LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein) : 400 mg/dl'nin altındaki trigliserid düzeylerinde LDL değeri Friedwald formülüyle hesaplandı:

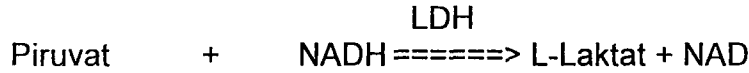
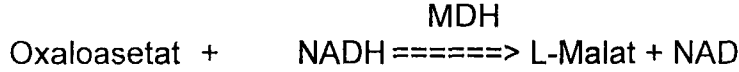
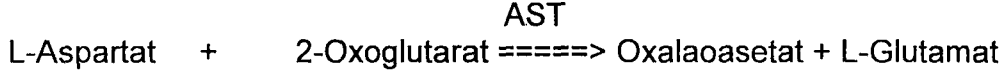
$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{TG}/5 + \text{HDL})$$

400 mg/dl'nin üzerindeki trigliserid düzeylerinde ise; Biomrieux Diagnostik LDL kolesterol kiti ile HDL-kolesterol gibi, doğrudan enzimatik yol ile ölçüldü. Anti-human α -lipoprotein antikorları kullanılarak HDL-kolesterol ayrıldı ve süpernatant CHE ve CO enzimleri ile işleme sokuldu.

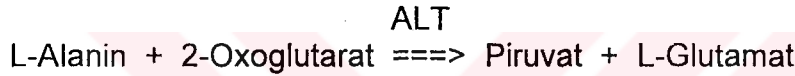


Reaksiyon sonucu oluşan mavi renkli kompleksin 700 nm'de absorbansı ölçülerek LDL-kolesterol tayini yapıldı. Normal değer <150 mg/dl.

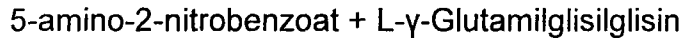
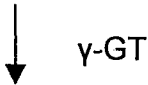
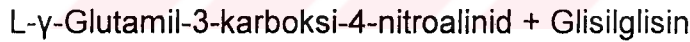
AST (Aspartat Aminotransferaz): SIGMA-Infinity AST kiti ile aşağıdaki reaksiyon sonucu NADH NAD'a yükseltgenirken ortamda NAD artmaktadır. NADH'nin ortamda azalmasıyla 340 nm'de ışık absorbansının azalması birbiriyle orantılıdır. Normal değeri 5-34 IU/dl'dir.



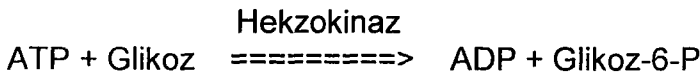
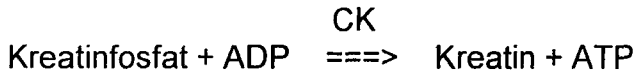
ALT (Alanin Aminotransferaz): SIGMA-(ALT/GPT) kiti ile aşağıdaki reaksiyona göre 340 nm'de absorbans azalması ölçülerek saptandı. Normal değeri 10-35 IU/dl'dir.



GGT (Gama-Glutamil Transferaz): SIGMA-GGT kiti ile HITACHI otoanalizöründe aşağıdaki reaksiyona göre 5-amino-2-nitrobenzoat oluşması ve 405 nm'de absorbans artışı ölçülerek GGT düzeyi saptandı.



CK (Kreatin Kinaz): SIGMA-CK kiti HITACHI otoanalizöründe ölçüldü. Aşağıdaki reaksiyonlar sonucu oluşan ortamdaki NADH artışı, 340 nm'de absorbans artışıyla doğru orantılıdır. Bu artış da CK enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.



Hemoreolojik İncelemeler:

Eritrosit Deformabilitesi: Eritrosit deformabilitesi ölçümünde "Cell Transit Analyzer (CTA)" cihazı kullanıldı. Bu cihaz, tek bir eritrositin mikroporlardan geçişini sağlarken, o anda oluşan direncin analizini yapmaktadır [214]. CTA ile bu direnç eritrosit rijiditesi olarak ölçülmektedir. Bilgisayar aracılığı ile kullanılan CTA, basit ve hızlı olması nedeniyle güncelliğini korumakta, kısa sürede çok sayıda eritrositin mekanik özelliklerini belirleyebilmektedir. CTA'da kullanılacak kanın hazırlığı da son derece basit olup, sistem lökosit kontaminasyonuna sensitif değildir [215]. CTA içerisinde bir oligopor filtre bulunmaktadır. 15 µm çapında olan filtrede 30 tane 5 µm çapında por bulunmaktadır. İki rezervuara sahip olan araç, bir alternatif akım iletkenlik ölçere (conductimer-CM) bağlanmaktadır. CM, 100 Khz hızında çalışmakta ve her bir rezervuarda yer alan elektrotlar arasındaki iletkenliği ölçmektedir. Oluşan sinyal, dijital (sayısal) sinyal haline dönüştürülerek analiz için bilgisayara aktarılmaktadır. Bu çalışmada 486 SX-25 Mhz hızında, 640 KB hard disk ve 4 MB RAM içeren bir PC kullanılmıştır. Bilgisayar programı Turbo Pascal dilinde yazılmış bir programdır. Bu program sayesinde analizlenen pulslar ayırt edilebilmekte, interferans veren sinyaller (aynı anda birden çok eritrositin pora girişi, elektriksel gürültü gibi) değerlendirmeye alınmamaktadır. Eritrositlerin mikroporlardan geçişleri sonunda elde edilen data içinde yalnızca "transit time (TT)" denilen porlardan geçiş süreleri bulunmamaktadır. TT dışında Fisher ve arkadaşlarının 1992 senesinde geliştirdikleri yazılım programı ile CTA'da oluşan direncin yapısı üzerinden de yeni data elde edilebilmektedir. Bu rezistif puls yapısının değerlendirilmesi ile eritrosit deformabilite ölçüm sonuçlarından Transit Time değerinin yeterince sensitif olsa bile en sensitif parametre olmadığı belirlenmiştir [216]. Bilgisayar programı aracılığı ile eritrositlerin porlara giriş ve çıkışları ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu parametreler sırasıyla Transit Time (TT), Rise Time (RT), Fall Time (FT), amplitude (AMP), Treshold Width (TW), Rise Rate (RR), Fall Rate (FR) ve Peak Time (PTT) olarak isimlendirilmektedir. TT sinyalin total genişliğini göstermektedir. RT ve FT, sinyalin çıkan ve inen kolunda, sinyal yüksekliğinin %10 ve %90'ında belirlenen eşik değerleri arasında geçen süredir. TW pulsun yüksekliğinin %55'inin aşıldığı noktaya gelene kadar geçen süre, RR ve FR pulsun inen ve çıkan bölümlerinde meydana gelen en yüksek gradientler, PTT ise RR ve FR'nin ölçüldüğü noktalar arasında kalan süreyi ifade etmektedir. TT, RT, FT, TW ve PTT milisaniye cinsinden ifade edilirken, AMP least-significant bits (LSB), RR ve FR lsb/µsaniye cinsinden ifade edilmektedir. Her bir örnekte 1000 eritrosit işleme alınmakta, sonuç ortalama değerler ve standart sapmalarla beraber 5 den 95 persentile kadar saptanmaktadır. Tüm ölçümler 25°C'de sürdürülmektedir.

Cell Transit Analyzer (CTA) da insanlar için 5 µm ilk porları olan filtreler, 3 cmH₂O basıncında kullanılmaktadır [214]. Yöntemin varyasyon katsayısı bu çalışmada da test edilerek % 2,51 olarak belirlenmiştir.

Heparinize alınan kan 3 kez, pH'ı ayarlanmış 10 mmol PBS (fosfat tamponu) kullanılarak yıkanmış ve lökosit tabakası (buffy coat) uzaklaştırılmıştır. CTA'nın bir koluna yalnız PBS konulurken, diğer bölümüne %0,02'lik eritrosit paketi içeren eritrosit+PBS konulmuştur. Kullanılan PBS'de

önceden 0,45 µm'lik porları olan filtrelerden geçirilerek karışma ihtimali olan yabancı cisimlerden uzaklaştırılmıştır.

Hemogram: GENS hemocounter ile çalışılmıştır.

Fibrinojen: Fibrinojen Clauss metodu ile çalışıldı. Bu yöntemde plazma büyük miktarda trombin ile pıhtılaştırılmaktadır. Buradaki pıhtılaşma zamanı büyük oranda fibrinojen içeriğine bağlıdır. Kanda 2 U/ml'ye kadar heparin veya hirudin bulunması testi etkilememektedir. Bu teste Multifibren U kiti kullanılmıştır (normal değerleri 1,8 – 3,5 g/L dir) [118, 217, 218]

İstatistiksel Çalışma: İstatistiksel çalışmalar SPSS 8.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki parametreler için nonparametrik testler (Mann-Whitney, Wilcoxon Signed Ranks, Kruskal-Wallis) kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

A-) Başlangıç özellikleri:

Çalışmaya toplam 21 hasta alındı. Bu hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplarda hasta sayıları ve E/K oranları tablo 10'da verilmiştir. Söz konusu 3 gruba ayrılan hastalar arasında yaş, cins, VKİ bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları pravastatin grubunda $51,7 \pm 8,8$, atorvastatin grubunda $51,7 \pm 7,3$, fenofibrat grubunda $51,6 \pm 11,3$ yıl bulundu. VKİ ortalamaları ilaç öncesi pravastatin, atorvastatin ve fenofibrat gruplarında sırasıyla $24,8 \pm 2,2$, $25,9 \pm 1,5$, $25,6 \pm 1,9$ kg/m^2 saptandı. Hastalar ilaç başlamadan önce 6 haftalık diet programına alındı. Ardından ilaç tedavisi için randomize edildi. Çalışma sürecinde her hasta grubunda anlamlı düzeyde vücut ağırlığında azalma olmuş olmakla birlikte bu değişim bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10'da görüldüğü gibi tedavi öncesi gruplar arasında lipid parameterleri karşılaştırılan hastaların total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL kolesterol parameterleri bakımından aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların tedavi öncesi fibrinojen ve eritrosit deformabilitesi ortalamaları her üç grupta benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 10: Grupların başlangıçtaki genel özellikleri

	Pravastatin	Atorvastatin	Fenofibrat	P-değeri
Sayı	7	7	7	0,54
E/K	1/6	2/5	1/6	0,75
Yaş (yıl)	$51,7 \pm 8,8$	$51,7 \pm 7,3$	$51,6 \pm 11,3$	0,97
VKİ (kg/m^2)	$24,8 \pm 2,2$	$25,9 \pm 1,5$	$25,6 \pm 1,9$	0,80
Kolesterol (mg/dl)				
Total	271 ± 45	262 ± 26	251 ± 37	0,49
LDL	186 ± 36	174 ± 10	172 ± 32	0,31
HDL	59 ± 15	51 ± 3	44 ± 15	0,17
Trigliserid (mg/dl)	144 ± 77	189 ± 94	178 ± 95	0,49
Fibrinojen (gr/dl)	$3,65 \pm 0,75$	$3,38 \pm 0,84$	$3,31 \pm 0,60$	0,65
Eritrosit Deformabilitesi (milisaniye/hücre)	$3,07 \pm 0,157$	$2,93 \pm 0,224$	$3,02 \pm 0,154$	0,51

B-) Lipid düzeylerindeki değişiklikler:

Tablo 11'de pravastatin grubunda ilaç öncesi ve sonrası lipid parametrelerindeki ortalamalar görülmektedir. Bu grupta total ve LDL kolesterol değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). İlaç tedavisinden sonra HDL-kolesterolde artış ve trigliseridde düşüş saptandı ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$).

	Tedavi Öncesi (mg/dl)	Tedavi Sonrası (mg/dl)	P-değeri
T.Kolestrol	271 ± 45	262 ± 26	0,018
LDL	186 ± 36	141 ± 35	0,018
HDL	59 ± 15	61 ± 12	0,462
Trigliserid	144 ± 77	109 ± 50	0,176

Tablo 11: Pravastatin grubunda ilaç öncesi ve sonrası lipid parametrelerindeki ortalamalar

Tablo 12'de atorvastatin grubundaki lipid parametrelerin değişimi görülmektedir. Total kolesterol, LDL, trigliserid parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). HDL kolesterolde artış saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$).

	Tedavi Öncesi (mg/dl)	Tedavi Sonrası (mg/dl)	P-değeri
T. Kolesterol	262 ± 26	187 ± 32	0,018
LDL	174 ± 10	104 ± 20	0,018
HDL	51 ± 3	56 ± 9	0,075
Trigliserid	189 ± 94	151 ± 78	0,028

Tablo 12: Atorvastatin grubunda ilaç öncesi ve sonrası lipid parametrelerindeki ortalamalar

Tablo 13'de fenofibrat grubundaki hastaların lipid parametrelerinin değişimleri görülmektedir. Total kolesterol, LDL, trigliserid parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme ve HDL değerlerinde ise anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).

	Tedavi Öncesi (mg/dl)	Tedavi Sonrası (mg/dl)	P-değeri
T. Kolesterol	251 ± 37	225 ± 45	0,028
LDL	172 ± 32	140 ± 35	0,018
HDL	44 ± 14	60 ± 16	0,018
Trigliserid	178 ± 95	123 ± 66	0,018

Tablo 13: Fenofibrat grubunda ilaç öncesi ve sonrası lipid parametrelerindeki ortalamalar

Üç grup tedavi öncesi dönemde total ve LDL kolesterol düzeyleri bakımından benzer bulundu ($p>0,05$). Tedavi sonrası bu parametreleri düşürme bakımından karşılaştırıldığında, pravastatinle fenofibrat arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atorvastatinin gerek pravastatin, gerekse fenofibrata göre total ve LDL kolesterol değerlerini anlamlı daha fazla düşürdüğü saptandı ($p<0,05$).

Tedavi öncesi HDL-kolesterol düzeyleri bakımından benzer bulunan üç grupta, tedavi sırasında HDL-kolesterol düzeylerinde artış saptandı. Ancak fenofibrat tedavisi sırasında gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$) diğer ajanlarla olan artış anlamlı düzeyde bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavi öncesi, trigliserid düzeyleri bakımından benzer bulunan hastaların, atorvastatin ve fenofibrat alanlarda, trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken ($p < 0,05$), pravastatin grubunda anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$).

B-) Hemoreolojik parametrelerdeki değişiklikler:

I-) Fibrinojen düzeyleri:

Tablo 14'de ve Şekil 4'de görüldüğü gibi fibrinojen değerleri tedavi öncesi benzer düzeylerde iken tedavi sırasında pravastatin ve atorvastatin alan gruplarda istatistiksel düzeyde anlamlı olmayan hafif bir artış gözlemlendi ($p > 0,05$). Buna karşın fenofibrat grubunda fibrinojen düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşme olduğu saptandı ($p < 0,05$).

İlaç	Tedavi Öncesi (gr/dl)	Tedavi Sonrası (gr/dl)	P-değeri
Pravastatin	3,65 ± 0,75	4,26 ± 0,74	0,128
Atorvastatin	3,38 ± 0,84	3,39 ± 0,51	0,612
Fenofibrat	3,31 ± 0,60	3,19 ± 0,62	0,037

Tablo 14: Gruplardaki ilaç öncesi ve sonrası fibrinojen ortalama düzeyleri

II-) Eritrosit deformabilitesi:

Tablo 15'de ve Şekil 4'de görüldüğü gibi, her üç ilaçta, eritrosit deformabilitesinde olumlu değişikliklere yol açmıştır. Eritrosit deformabilitesindeki bu değişim her grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Ancak üç grup bu parametre yönünden birbiriyle karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Fenofibrat grubunda korelasyon analizinde fibrinojeninin azalması ile eritrosit deformabilite indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ($p = 0,021$, $r = -0,829$); yani fibrinojen değerlerindeki düşmeyle birlikte eritrosit deformabilitesinde iyileşme olduğu saptandı. Diğer gruplarda böyle bir korelasyon bulunmadı.

İlaç	Tedavi Öncesi (msn/hücre)	Tedavi Sonrası (msn/hücre)	P-değeri
Pravastatin	3,07 ± 0,157	2,70 ± 0,257	0,028
Atorvastatin	2,93 ± 0,224	2,58 ± 0,122	0,018
Fenofibrat	3,02 ± 0,154	2,62 ± 0,135	0,018

Tablo 15: Gruplardaki ilaç öncesi ve sonrası eritrosit deformabilitesi ortalama değerleri

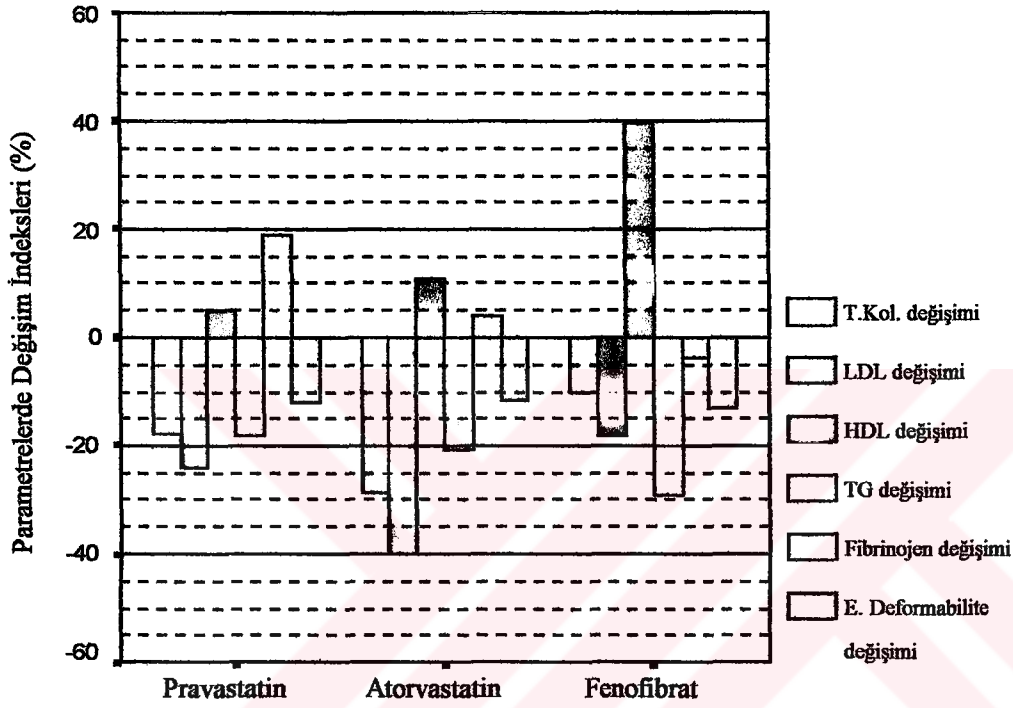
C-) Diğer parametrelerdeki değişiklikler:

I-) Vücut kitle indeksi (VKİ) ;

Tablo 16'de ve Şekil 4'de görüldüğü gibi üç grupta izlem sırasında ortalama VKİ değerlerinde azalma görüldü. VKİ'deki bu değişim her grup için istatistiksel anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Bu parametre yönünden üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

İlaç	Tedavi Öncesi (kg/m ²)	Tedavi Sonrası (kg/m ²)	P-değeri
Pravastatin	24,8 ± 2,2	23,9 ± 2,3	0,034
Atorvastatin	25,9 ± 1,5	25,06 ± 1,4	0,027
Fenofibrat	25,6 ± 1,9	25,1 ± 2,0	0,041

Tablo 16: Gruplardaki ilaç öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi ortalama değerleri



Şekil 4: Çalışmadaki gruplarda lipid parametreleri ile hemoreolojik parametrelerin değişim indeksleri görülmektedir.

TARTIŞMA

Ateroskleroz sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenleri arasındadır [1]. Neoplastik hastalıklara göre iki kat daha fazla oranda ölümlerden sorumludur. Gelişmiş ülkelerdeki istatistikler toplam ölümlerin yaklaşık 1/3'ünün KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir [1, 29]. Ateroskleroza bağlı KAH ve diğer damar hastalıkları, çeşitli risk faktörlerinin bir arada ortaya çıkmaya başlaması sonucu genellikle orta yaşlarda belirir ve yaşlanmayla doğru orantılı artar.

Ateroskleroz ile hiperkolesterolemi arasında, yakın ilişki olduğu bilinmektedir [30-33]. Ancak lipid teorisi, çok sayıda başka faktörlerin de yer aldığı aterosklerotik süreçte, her şeyi açıklığa kavuşturacak düzeyde yeterli görünmemektedir [19]. Bir diğer taraftan, önceki çalışmalarda, aterosklerotik hastalarda ve ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörleri bulunan hastalarda, hemoreolojik değişikliklerin daha sık görüldüğü bilinmektedir [6]. Hemoreolojik parametrelerin, plasma lipid düzeylerinden etkilenebildiği gösterilmiştir [6, 7]. Ancak antihiperlipidemik ajanların, henüz mekanizmaları çok iyi aydınlatılamamış olmakla birlikte, hemoreolojik parametreler üzerine de olumlu etkileri olduğu sanılmaktadır. Hipolipidemik tedavinin uzun süreli kullanılması ile aterosklerotik plaklarda gerileme olduğu gözlenmiştir. Ancak bazı yayınlarda, bu tedavinin başlanmasından sonraki birkaç aylık dönemde, anginal semptomların azaldığı saptanmıştır. Bunun sebebi, antihiperlipidemik tedavinin eritrosit deformabilitesi, kan viskozitesi ve trombosit aktivasyonu gibi hemoreolojik parametrelerde de olumlu gelişme yapmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [219-221]. Hiperlipidemi için günümüzde kullanılan ilaçların lipid düşürücü etkileri çok iyi bilinmesine rağmen, bu ilaçların hemoreolojiye (fibrinojen ve eritrosit deformabilitesi) etkisi konusunda tam bir görüş birliği yoktur [14, 18-20, 22, 23, 132, 135-137, 222-224]. Bizim çalışmamızda, randomize edilen üç grupta, üç ilacın (atorvastatin, pravastatin, fenofibrat) lipid profili, fibrinojen düzeyi ve eritrosit deformabilitesine etkilerini karşılaştırdık. Atorvastatin 10 mg/gün, pravastatin 20 mg/gün, fenofibrat 250 mg/gün verildi. Her üç grup hastaya, ilaç öncesi ve sonrası Amerikan Kalp Derneğinin önerdiği 1. kademe diet uygulandı.

Çalışmamızda, her üç grupta, total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi ($p<0,05$). Özellikle atorvastatin grubundaki düşüş, diğer gruplara göre daha dikkat çekiciydi. Bu sonuç, daha önce atorvastatini diğer hipolipidemik ilaçlarla karşılaştıran çalışmalarda da gözlenmiştir [126, 127, 129-131, 133]. Bu çalışmaların sonucu, atorvastatinin ve metabolitlerinin uzun süre plazmada kaldığı saptanmıştır. Atorvastatin ve metabolitleri, bu özelliklerinden dolayı, karaciğerde HMG-CoA redüktazı uzun süre inhibe ederler. Bu nedenle, atorvastatinin kolesterol düzeylerine, diğer ilaçlara göre daha etkili olduğu ileri sürülmektedir [225].

Her üç grupta, ilaç sonrası HDL-kolesterol değerlerinde artış saptandı. Ancak, bunlardan sadece fenofibrattaki artış istatistiksel anlamlı idi ($p<0,05$). Fibratların niasinden sonra, HDL-kolesterolü en fazla yükselten ilaç grubu olduğu bilinmektedir [28, 123, 128, 131, 133, 198, 224, 226, 227]. Daha önce

yapılan çalışmalarda, fibratların HDL'yi %15-25 oranında arttırdıkları gösterilmiştir [227, 228]. Bizim çalışmamızda, fenofibrat kullanan grupta, %40 oranında HDL-kolesterol değerinde artış saptandı. Çalışmaya alınan vakalardaki bu gözlemimiz olumlu olarak değerlendirilmekle birlikte daha geniş sayıdaki hasta gruplarında kontrol edilmesi gerekli görünmektedir. Fibratların bu olumlu etkileri, üç olası mekanizmayla açıklanmaktadır.

1. Apo A-I sentezini uyarak HDL sentezini arttırdığı,
2. HDL'den VLDL'ye kolesterol transferini azalttığı, apo A-I ve diğer yüzey bileşiklerinin transferini arttırdığı,
3. Hormon duyarlı lipazı inhibe ederek karaciğere yağ asidi gelişini inhibe eder ve bununla VLDL sentezini azalttığı ileri sürülmektedir. Aynı zamanda VLDL'nin apo A-I sentezi üzerindeki inhibisyonunu azaltması ile HDL-kolesterol düzeyini arttırdığı düşünülmektedir [228-230].

Çalışmadaki her üç grupta, trigliserid değerlerinde düşme gözlemlendi. Ancak, atorvastatin ve fenofibrat gruplarında, trigliserid değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Statinlerin, bilinen klasik etki mekanizması göz önüne alındığında, trigliserid düzeylerine önemli ölçüde etkilerinin olmayacağı düşünülebilir. Buna karşın, yeni jenerasyon statinlerle (atorvastatin ve serivastatin) yapılan çalışmalarda, LDL-kolesterol yanında, trigliseridlerde de belirgin düşüş saptandı [131, 231, 232]. İlk çıkan statinlerle yapılan çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmalardaki hastalarda hipertrigliseridemi olsun veya olmasın, statinlerin kullanılmasından sonra, ilaç dozundan bağımsız, sabit bir trigliserid/LDL-kolesterol oranı saptandı [232]. Bunun sonucunda statinlerin dozdan bağımsız trigliseride etkisi olduğu ve özellikle trigliserid 250 mg/dl'nin üzerinde ise bu etkilerinin farkedildiği görüldü [232]. Bizim çalışmamızda, statinlerden atorvastatin grubunda trigliserid düzeylerindeki düşüş anlamlı bulunmasına rağmen ($p<0,05$), pravastatin grubundaki düşüş anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Statinlerin trigliserid düşürücü etkileri iki mekanizmayla açıklanmaktadır.

- Statinler, karaciğerde serbest kolesterol veya kolesterol esterlerinin lipoproteinlerce alınmasını engelleyerek VLDL salınımını inhibe ederler [233-236].
- Statinler, LDL reseptörlerini stimüle edip VLDL ve IDL'nin doğrudan katabolize edilmesini sağlarlar [237]

Atorvastatin lipofilik özellikte bir statin olmasına rağmen karaciğerden ilk geçişinde yoğun bir metabolizmaya uğradığı için diğer statinlere göre karaciğere afinitesi fazladır [27, 238]. Bununla beraber atorvastatin ve metabolitlerinin etkilerinin uzun olması nedeniyle karaciğerden trigliserid salınımını azaltıcı ve katabolizmalarını artırıcı etkileri de uzamıştır. Statinlerin trigliseridlere etki mekanizmaları net olamamakla birlikte, atorvastatinin diğer statinlere göre trigliserid düşürücü etkisinin fazla olması bu nedene bağlanabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda, her üç gruptaki hipolipidemik tedavi ile eritrosit deformabilitesinde olumlu değişiklikler gözlemlendi ($p<0,05$). Bu ilaçların, eritrosit deformabilitesine etkileri yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Eritrosit deformabilitesinin mikro- ve makrosirkülasyondaki önemi büyüktür [8]. Mikrosirkülasyonda, $7\mu\text{m}$ çapındaki eritrositlerin, $5\mu\text{m}$ çapındaki porlardan geçerek, kılcak dolaşımında dokuya oksijen bırakmaları ya da makrosirkülasyonda elonge olan (uzayan) eritrositlerin, kan viskozitesini düşürebilmeleri bu özellikleriyle mümkündür [8]. Mikrosirkülasyonda eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesi, kan akımına karşı direncin en önemli bileşenleridir [53]. Deformabiliteyi etkileyen faktörler, intrinsek ve ekstrinsek olarak iki ana gruba ayrılır. Ekstrinsek faktörler, yüzey alanı/hacim oranını ve hücre morfolojisini içerir. Intrinsek faktörler ise hücre içeriğinin viskozitesi ve membranın mekanik özelliğidir. Yüksek makaslama (shear) kuvvetlerinde eritrosit deformabilitesi, eritrositin yüzey alanı/hacim oranına bağlı olarak, düşük makaslama kuvvetlerinde eritrosit membranının viskoelastik özelliklerine bağlıdır [239]. Daha önce yapılan bir çalışmada, yüksek ve düşük makaslama kuvvetlerinde eritrosit deformabilitesi çalışılmıştır [18]. Çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düşük makaslama kuvvetlerinde, eritrosit deformabilite özelliğinin hiperkolesterolemili hastalarda bozulduğu, yüksek makaslama kuvvetlerinde kontrol grubuyla aralarında fark olmadığı saptanmıştır [18]. Eritrosit membranının mekanik özelliğinin, yani deformabilitesinin en önemli etkeni membranın lipid içeriğidir [53]. Plazma lipidleri, değişik kan hücrelerinin membranlarıyla dinamik bir eşitlik içindedir. Bundan dolayı plazma lipidlerindeki değişiklikler eritrosit membranının lipid kompozisyonunu etkiler [19, 240, 241]. Eritrosit membranında serbest kolesterol/fosfolipid oranı azaldıkça deformabilite özelliği de olumlu etkilenmektedir [13, 20, 53]. Deneysel çalışmaların birinde, kolesterolle beslenen hayvanlarda, serum kolesterol düzeyi yükseldikçe eritrosit deformabilitesinin olumsuz etkilendiği saptanmıştır [15]. Eritrosit membranının, kolesterol içeriğinin artması ile eritrosit deformabilite özelliğinin olumsuz etkilenmesinin nedeni, birkaç olası mekanizma ile açıklanabilir.

- Bunlardan olası bir tanesi, membran kolesterol içeriği artınca (Na^+/K^+)-ATPaz ve (Ca^{2+} , Mg^{2+})-adenozin trifosfataz aktivitesi azalır ve bunun sonucu hücre içi Na^+ ve Ca^{2+} konsantrasyonu artması ile eritrosit deformabilite özelliği azalır [24, 242].
- Bir başka olası mekanizma da eritrosit membranının kolesterol içeriği artınca, membranda büyük bir tahrifata yol açar ve membranın deformabilite özelliği olumsuz etkilenir [243].

Hipolipidemik tedavi ile plazma kolesterol içeriği düşürülürken, aynı zamanda eritrosit membranının kolesterol içeriği düşer. Böylece, eritrosit içindeki katyon dengesi yeniden sağlanmış olur. Bunların sonucu, eritrosit membranının deformabilitesi düzelir. Bizim çalışmamızda, gruplarda total ve LDL kolesterol düzeylerinde düşüş ($p<0,05$) ile eritrosit deformabilitelerinde olumlu değişiklik ($p<0,05$) gözlemlendiği halde, korelasyon testlerinde aralarında doğrudan lineer bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, atorvastatin ve pravastatinde, fibrinojen düzeylerinde değişiklik saptanmazken, fenofibrat grubunda fibrinojen düzeyinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). Fenofibrat grubunda fibrinojen değerlerindeki düşmeyle birlikte, eritrosit deformabilitelerinde olumlu değişim gözlemlendi ($p=0,021$, $r:-0,829$). Bu bulgu, daha önce fibrat türevleri ile yapılan üç çalışmayla paralel bulunmuştur [17, 21, 198]. Daha önce yapılan çalışmalarda, statin türevleriyle yapılan tedavilerin fibrinojen düzeyine etkileri incelenmiş ve bu etkilerinin benzer olmadığı saptanmıştır [14, 18, 19, 22, 23, 135-137]. Bunun nedeni olarak birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Çalışmalarda oluşturulan popülasyonların, fibrinojen gen lokusu açısından farklılığa sahip olması [141], fibrinojeni düzenleyen sitokinlerin farklı olması [140], ilaçların fibrinojen düzeyine etkilerinin farklı olmasını açıklayabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda, fibrinojenin ölçüm tekniği de farklı sonuçların bulunmasına neden olabilir. Örneğin fibrinojen immünolojik yol ile ölçüldüğünde fibrinojen yıkım ürünleri de yanlışlıkla fibrinojen gibi ölçülecek ve fibrinojen düzeyi yüksek bulunacaktır [142]. Bizim çalışmamızda fibrinojen Clauss yöntemiyle çalışılmıştır. Bu yöntemde fibrinojen yıkım ürünleri sonucu etkilememektedir. Olası bir başka mekanizma çalışmalardaki hasta gruplarının fibrinojen düzeylerinin yaşa göre ayarlanmaması olduğu ileri sürülmüştür [143]. Bizim çalışmamızda, gruplar arasında diğer özellikler gibi yaş yönünden de anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bu mekanizmaların yanı sıra, statin türevlerinin, solubilité ve dokulara afinite özelliklerinin farklılığından dolayı da fibrinojen düzeylerine etkileri farklı olabilir [244]. Örneğin, proteine bağlanma oranı % 45-55 olan pravastatin ile %95 olan lovastatin ve simvastatin'in sırasıyla plazmadaki serbest formlarının oranları % 45, %5 dir. Pravastatin'in lovastatin ve simvastatine göre doku seçici özelliğinin daha fazla olduğu da gösterilmiştir [244]. Lipofilik özelliği olan fluvastatin ve simvastatin'in kültürdeki insan makrofajlarında doku faktör ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir [144]. Pravastatin'in hasarlanmış arterlerde trombositlerin trombüs oluşturmalarını inhibe ettiği ve bu özelliğinin LDL kolesterol düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [146, 147]. Statinler arasında bu farklılıkların olmasından dolayı hemoreolojik parametrelere etkilerinin de farklı olacağı düşünülebilir.

Fibrinojen, aterosklerozun risk faktörleriyle hemoreolojik anormallikler arasında baş rolü oynamaktadır. Fibrinojen, prospektif çalışmalardan çıkan sonuçlara göre koroner olayları plazma kolesterolü kadar etkilemektedir [43, 46, 47]. Fibrinojen, plazma vizkositesini etkileyen büyük moleküllü proteinlerden biridir ve plazma vizkositesiyle doğru orantılıdır. Trombüs oluşmasındaki rolü dışında fibrinojen aterotrombüs lezyonlarında arter duvarı içinde lipoproteinlere bağlı bulunur. Aterogenez modellerinde trombositlerin, özellikle de büyüme faktörlerinin salınımında önemli rolleri vardır. Fibrinojen, trombositlerin ve eritrositlerin agregasyonuna yol açar [40, 245]. Fibrinojenin plazmada artmasıyla plazma vizkositesi artar. Özellikle fibrinojen, düşük makaslama kuvvetlerinde, kan içindeki aterojenik bileşiklerin endotel ile temasını arttırarak yeni prematür aterom plakları için zemin hazırlar. Bizim çalışmamızda, statin türevlerinin kullanıldığı gruplarda fibrinojen düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı, ancak teknik yetersizlikten dolayı plazma vizkositesindeki değişiklikleri saptayamadık. Fibrinojen düzeyi ile plazma vizkositesinin doğru orantılı olduğu bilinmektedir [246]. Ancak, hipolipidemik

tedavi sırasında, lipoproteinlerin azalması ile de plazmadaki büyük moleküllü bileşiklerin azaldığı ve bu sayede plazma vizkositesinde iyileşme saptandığı ileri sürülmektedir [20, 22, 135, 193, 224, 247].

Antihiperlipidemik ajanların hemoreolojik değişiklikler üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılmasını güçleştiren bir faktör de her bir çalışmada tek bir ilacın çalışılmış olması [14,19,20,21,23,28] ve az sayıda birkaç çalışmada [17,22,135] iki ilacın birbiriyle karşılaştırılmış olmasıdır. Oysa ki bizim çalışmamızda bazal özellikleri birbirine benzer hastalarda üç ayrı kategoride ele alınabilecek ilaçlarla yapılan tedavide hemoreolojik değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmamız bu yönüyle orijinal olup rasyonel değerlendirme imkanı vermiştir.

Sonuç olarak, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan üç ilacın, lipid düzeylerine olan olumlu etkileri yanında, eritrosit deformabilitesinde olumlu değişiklik yaptığı saptandı. Yalnız fenofibrat grubunda, bu etkileri yanında, fibrinojen düzeyini düşürmeleriyle, hemoreolojiye daha fazla katkısı olduğu görüldü.



TİP IIa VE IIb HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARDA PRAVASTATİN, ATORVASTATİN VE FENOFİBRATIN PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYİ İLE ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tip IIa ve IIb hiperlipoproteinemisi olan 21 hasta (4 erkek, 17 bayan) 3 gruba randomize edildikten sonra gruplara pravastatin (20 mg/gün), atorvastatin (10 mg/gün) ve fenofibrat (250 mg/gün) 8 hafta süreyle verildi. Gruplardaki 7'şer hasta, yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzerdi. Grupların başlangıçtaki ortalama VKİ'i, lipid profili, fibrinogen düzeyi ve eritrosit deformabilite indeksleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$).

Bütün gruplarda total ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki en belirgin düşüş atorvastatin grubunda izlendi. Atorvastatin ve fenofibrat grubunda trigliserid düzeylerinde de anlamlı düşüş saptanırken ($p<0,05$), pravastatin grubundaki düşüş anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Statin verilen gruplarda HDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik olmazken ($p>0,05$), fenofibrat grubunda anlamlı yükselme saptandı ($p<0,05$). Eritrosit deformabilite indekslerinde bütün gruplarda olumlu değişiklik gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi değişim indeksi yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atorvastatin ve pravastatin gruplarında fibrinogen düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Fenofibrat verilen hastalarda lipid parametrelerindeki iyileşmeyle birlikte fibrinogen düzeylerinde de anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak, üç ilaç da kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra eritrosit deformabilitesinde olumlu değişikliklere yol açmıştır. Fenofibrat grubunda bu olumlu etkilere ilave olarak önemli bir kardiovasküler risk faktörü olan fibrinogen düzeylerinde de azalma olmuştur.

THE COMPARATION OF THE EFFECTS OF PRAVASTATIN, ATORVASTATIN AND FENOFIBRATE ON PLASMA FIBRINOGEN LEVEL AND ERYTHROCYTE DEFORMABILITY IN TYPE IIa AND IIb HYPERLIPIDEMIA

Twenty one patients (11 male, 10 female) with type IIa and IIb hyperlipidemia randomised to three groups and one of the drugs given (pravastatin 20 mg/day, atorvastatin 10 mg/day, fenofibrate 250 mg/day) for 8 weeks. In each group there were sex and age matched 7 patients. There was no significant difference in body mass index, lipid profile, fibrinogen level, erythrocyte deformability index values between the groups before treatment ($p > 0,05$).

In all groups there were statistically significant reductions in total, LDL-cholesterol levels ($p < 0,05$). The most prominent total and LDL cholesterol lowering effect was due to atorvastatin treatment. The triglyceride levels were significantly reduced in atorvastatin and fenofibrate groups ($p < 0,05$), but not in pravastatin group ($p > 0,05$). There was no significant change in HDL-cholesterol levels during the treatment with statins (pravastatin, atorvastatin), but there was a significant increase in fenofibrate group ($p < 0,05$). Mean erythrocyte deformability index was improved in all the groups ($p < 0,05$). There was no significant difference in the degree of erythrocyte deformability index improvement between the three drugs ($p > 0,05$). There was no significant change in fibrinogen levels during the treatment of atorvastatin and pravastatin group patients ($p > 0,05$). However there was beneficial effects of fenofibrate on fibrinogen levels beyond lipid lowering effect.

These data show that these three groups of antihyperlipidemic drugs have beneficial effects on erythrocyte deformability index beyond their lipid lowering effects. In addition fenofibrate has significant beneficial effects on fibrinogen levels which is one of the important cardiovascular risk factor.

KAYNAKLAR

1. Lerner, D.J. and W.B. Kannel, *Patterns of coronary heart disease morbidity and in the sexes: a 25 year follow up of the Framingham population*. Am. Heart J., 1986. **111**: p. 383-390.
2. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group, *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 1994. **344**: p. 1383-1389.
3. Shepherd, J., et al., *For the West of Scotland coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N. Eng. J. Med., 1995. **333**: p. 1301-1307.
4. Program., L.R.C., *The lipid research clinics coronary prevention trial results. 1 Reduction in incidence of coronary heart disease*. JAMA, 1984. **251**: p. 358-364.
5. Manninen, V., *Clinical results with gemfibrozil and background for the Helsinki Heart Study*. Am. J. Cardiol, 1983. **52**: p. 35-86.
6. Vaya, A., et al., *Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors*. Haemostasis, 1996. **26(Suppl 4)**: p. 166-170.
7. Lowe, G.D.O., et al., *Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia*. Lancet, 1982. **1**: p. 472-475.
8. Shiga, T., N. Maeda, and Kuzunori, *Erythrocyte Rheology*. Clinical Reviews in Oncology/Hematology, 1990. **10(1)**: p. 9-48.
9. Chien, S., et al., *Application in cardiovascular and hemorheological disease, diabetes, surgery and gynecology*. Clinical Hemorheology, 1987: p. 60-63.
10. NCEP Expert Panel (NCEPT II): *Summary of the second report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II)*. 1993, National Heart, Lung and Blood Institute. p. 3015-3023.
11. Rosenson, R.S. and G.D.O. Lowe, *Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology*. Atherosclerosis, 1998. **140**: p. 271-280.
12. Otto, C., et al., *Seasonal variations of hemorheological and lipid parameters in middle-aged healthy subjects*. Clin. Chem., 1996. **256**: p. 87-94.
13. Levy, Y., et al., *Reduction of plasma cholesterol by lovastatin normalizes erythrocyte membrane fluidity in patients with severe hypercholesterolemia*. Br. J. Clin. Pharmacol., 1992. **34(5)**: p. 427-430.
14. Beigel, Y., et al., *Lovastatin therapy in heterozygous familial hypercholesterolemic patients: Effect on blood rheology and fibrinogen levels*. J. Intern. Med., 1991. **230**: p. 23-27.
15. Murakawa, K., M. Kohno, and T. Takeda, *Effect of high-cholesterol diet on erythrocyte deformability in rats with a laser diffractometry*. Jpn. J. Atheroscler. Thromb., 1992. **20**: p. 891-895.
16. Hayashi, J., et al., *Effect of beraprost, a stable prostacyclin analogue, on red blood cell deformability in the presence of hypercholesterolemia in rabbits*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996. **27(4)**: p. 527-531.

17. Otto, C., et al., *Effects of n-3 fatty acids and fenofibrate on lipid and hemorrheological parameters in familial dysbetalipoproteinemia and familial hypertriglyceridemia*. Metabolism, 1996. **45(10)**: p. 1305-1311.
18. Kohno, M., et al., *Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients*. Metabolism, 1997. **46(3)**: p. 287-291.
19. Martinez, M., et al., *Effect of HMG-CoA Reductase inhibitors on red blood cell membrane lipids and haemorheological parameters, in patients affected by familial hypercholesterolemia*. Haemostasis, 1996. **26(Suppl 4)**: p. 171-176.
20. Koppensteiner, R., E. Minar, and H. Ehringer, *Effect of lovastatin on hemorrheology in type II hyperlipoproteinemia*. Atherosclerosis, 1990. **83**: p. 53-58.
21. Labios, M., et al., *Effect of a modified fibrate (Biniwas Retard) on Hemorrheological alterations in hyperlipemic patients*. 1999. **21**: p. 79-85.
22. Tsuda, Y., et al., *Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia*. Atherosclerosis, 1996. **122**: p. 225-233.
23. Dujovne, C.A., et al., *Effect of Atorvastatin on hemorrheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients*. Am. J. Cardiol., 2000. **85**: p. 350-353.
24. Miossec, P., et al., *Effect of pravastatin on erythrocyte rheological and biochemical properties in poorly controlled Type 2 diabetic patients*. Diabetic Medicine, 1999. **16**: p. 424-430.
25. Plehn, J.F., et al., *Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The Cholesterol and Recurrent events (CARE) study*. Circulation, 1999. **99**: p. 216-220.
26. Dart, A. and et al, *A multicenter, double-blind, one year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia*. Am. J. Cardiol., 1997. **80**: p. 39-42.
27. Lea, A.P. and D. McTavish, *Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias*. Drugs, 1997. **53**: p. 828-831.
28. Balfour, J.A., D. McTavish, and R.C. Heel, *Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidemia*. Drugs, 1990. **40**: p. 260-90.
29. *Heart and Stroke Facts:1994 Statistical Supplement Dallas*. 1995, American Heart Association.
30. Kuo, P.T., *Plasma lipids-lipoproteins in coronary disease*. Chest, 1980. **78**: p. 679-682.
31. Investigators, C.o.P., *WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow up*. Lancet, 1980. **1**: p. 379-384.
32. Editorial., *Low cholesterol and increased risk*. Lancet, 1989. **1**: p. 1423-1425.
33. Ginsberg, H.N., *Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis*. Med. Clin. N. Am., 1994. **78(1)**: p. 1-20.
34. Assmann, G. and et al, *Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease*

- (The Procain Experience). *Prospective cardiovascular munster study*. Am. J. Cardiol., 1992. **70**: p. 733-738.
35. Graber, A.M. and A.L. Avins, *Triglyceride concentration and coronary heart disease*. BMJ, 1994. **3**: p. 309-313.
 36. Gordon, D.J. and B.M. Rifkind, *High-density lipoprotein. The clinical implications of recent studies*. N. Eng. J. Med., 1989. **321**: p. 1311-1320.
 37. Slyper, A.H., *Low-dansity lipoprotein and atherosclerosis*. JAMA, 1994. **272**: p. 305-309.
 38. Spinler, S.A. and M.J. Cairaky, *Lipoprotein (a); Physiologic function, association with atherosclerosis and effects of lipid-lowering drug therapy*. Ann. Pharmacother., 1994. **28**: p. 343-346.
 39. Ross, R., *Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components*. Atherosclerosis, 1981. **1**: p. 293-297.
 40. Ross, R., *Medical Progress: The pathogenesis of atherosclerosis-an update*. N. Eng. J. Med., 1986. **314**: p. 488-491.
 41. Steinberg, D., *Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis*. Circulation, 1989. **80**: p. 719-723.
 42. Alexandeur, R.W., *Inflammation and coronary artery disease*. N. Eng. J. Med., 1994. **331**: p. 468-475.
 43. Wilhelmsen, L., et al., *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. N. Eng. J. Med., 1984. **311**: p. 501-505.
 44. Hamsten, A., *Plasminogen activator inhibitor in plasma risk factor for recurrent myocardial infarction*. Lancet, 1987. **2**: p. 3-7.
 45. Stone, M.C. and J.M. Thorp, *Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor*. J. R. Coll. Gen. Pract., 1985. **12**: p. 565-568.
 46. Meade, T.W., et al., *Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study*. Lancet, 1986. **ii**: p. 533-540.
 47. Kannel, W.B., et al., *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study*. JAMA, 1987. **258**: p. 1183-1192.
 48. Balleisen, L., et al., *Coagulation factors and the progress of coronary heart disease*. Lancet, 1987. **i**: p. 461-470.
 49. Yarnell, J.W.G.; et al., *Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative heart Disease Studies*. Circulation, 1991. **83**: p. 836-839.
 50. Meade, T.W., et al., *Fibrinolytic activity, clotting factors and longterm incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study*. Lancet, 1993. **342**: p. 1076-1079.
 51. Dormandy, J.A., et al., *Prognostic significance of rheological and biochemical findings in patients with intermittent claudication*. Br. Heart J., 1973. **8**: p. 581-590.
 52. Dormandy, J.A., *Cardiovascular diseases*, in *Clinical Hemorheology*, S. Chien, et al., Editors. 1987, M. Nijhoff, Dordrecht. p. 165-194.
 53. Koenig, W. and E. Ernest, *The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis*. Atherosclerosis, 1992. **94**: p. 93-107.
 54. McMillan, D.E., *Changes in blood, blood-related cells and control of local blood flow in diabetes*, in *The Diabetes Annual 3*, K.G.M.M. Alberti

- and L.P. Krall, Editors. 1987, Elsevier Science Publishers: Amsterdam. p. 354-362.
55. Ernst, E., et al., *Cardiovascular risk factors and hemorheology. Atherosclerosis*, 1986. **59**: p. 263-270.
 56. Caro, C.C., J.M. FitzGerald, and R.C. Schroter, *Atheroma and arterial wall shear: Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis*. Proc. R. Soc. London.(Biol.), 1971. **117**: p. 109-115.
 57. Nees, S., *Neuere Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie des Gefäßendothels, vor allem im Rahmen der Atherogenese*. Internist, 1987. **28**: p. 699-703.
 58. Lee, A.J., et al., *Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburg Artery Study*. Circulation, 1998. **97**: p. 1467-1473.
 59. Lowe, G.D.O., *Thrombosis and hemorheology*, in *Clinical Hemorheology*, S. Chien, et al., Editors. 1987, M. Nijhoff, Dordrecht. p. 195-226.
 60. Smith, E.B. and E.M. Staples, *Haemostatic factors in the human aortic intima*. Lancet, 1981. **i**: p. 1171-1175.
 61. Turitto, V.T. and H.J. Weiss, *Platelets and red cell involvement in mural thrombogenesis*. Ann. N. Y. Acad., 1983. **416**: p. 363-367.
 62. Cornhill, J.F. and M.R. Roach, *Quantitative study of localization of atherosclerotic lesions in rabbit aorta*. Atherosclerosis, 1976. **23**: p. 489-495.
 63. Davies, P.F., et al., *Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986. **83**: p. 2114-2121.
 64. Fry, D.L., *Hemodynamic forces in atherogenesis*, in *Cerebrovascular Diseases*, P. Steinberg, Editor. 1976, Raven Press. p. 77-95.
 65. Nerem, R.M., M.J. Levesque, and J.F. Cornhill, *Vascular endothelial morphology as an indicator of blood flow*, ASME. J. Biomech. Eng., 1981. **103**: p. 172-177.
 66. Moravec, S. and D. Liepsch, *Flow investigations in a model of a three-dimensional human artery with Newtonian and non-Newtonian fluids. Part I*. Biorheology, 1983. **20**: p. 745-748.
 67. Schwartz, C.J., et al., *The pathogenesis of atherosclerosis: an overview*. Clin. Cardiol., 1991. **14**: p. 1-5.
 68. Liepsch, D. and S. Moravec, *Pulsatile flow of non-Newtonian fluid in distensible models of human arteries*. Biorheology, 1984. **21**: p. 571-577.
 69. Stonebridge, P.A. and C.M. Brophy, *Spiral laminar flow in arteries*. Lancet, 1991. **338**: p. 1360-1365.
 70. Ernst, E., et al., *Leukocytes and the risk of ischemic disease*. JAMA, 1987. **257**: p. 2318.
 71. Parmentier, E.M., W.A. Morton, and H.E. Petschek, *Platelet aggregate formation in a region of separated blood flow*. Phys. Fluids, 1981. **20**: p. 2012-2015.
 72. Ross, R., et al., *A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974. **71**: p. 1207-1210.

73. Adams, P.C., et al., *Platelet/vessel wall interactions, rheologic factors and thrombogenic substrate in acute coronary syndromes: preventive strategies*. Am. J. Cardiol, 1987. **60**: p. 9G-14G.
74. Schmid Schönhein, H., H. Rieger, and T. Fischer, *Blood fluidity as a consequence of red cell fluidity: Flow properties of blood and flow behavior of blood in vascular diseases*. Angiology, 1980. **31**: p. 301-306.
75. Born, G.V.R., *Fluid-mechanical and biochemical interactions in haemostasis*. Br. Med. Bull., 1977. **33**: p. 193-203.
76. Dintenfass, L., D.G. Julian, and G.E. Miller, *Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. An in vitro study in the absence of anticoagulants, by means of a rotational cone-in-cone trolley viscometer*. Am. Heart J., 1966. **71**: p. 587-593.
77. Fuster, V., P.M. Steele, and J.H. Chesebro, *Role of platelet and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death*. J. Am. Coll. Cardiol., 1985. **5 (Suppl.6)**: p. 175B-182B.
78. Turitto, V.T. and H.J. Weiss, *Red blood cells, their dual role in thrombus formation*. Science, 1980. **207**: p. 541-545.
79. Aarts, P.A.M.M., et al., *Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendotelium*. Blood, 1983. **62**: p. 214-218.
80. Aarts, P.A.M.M., R.M. Heethaar, and J.J. Sixma, *Red blood cell deformability influences platelets-vessel wall interaction in flowing blood*. Blood, 1984. **64**: p. 1228-1235.
81. Meade, T.W., et al., *the effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation*. Thromb. Res., 1985. **38**: p. 527-530.
82. Schmid Schönhein, H., *Haemorheology and thrombosis*, in *The Thromboembolic disorders*, J. van de Loo, C.R.M. Prentice, and F.K. Beller, Editors. 1983, Schattauer: Stuttgart. p. 45-64.
83. Kloner, R.A., C.E. Ganote, and R.B. Jennings, *The "no reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog*. J. Clin. Invest., 1974. **54**: p. 1496-1500.
84. Nicolaides, A.N., et al., *Blood viscosity, red cell flexibility, hematocrit and plasma fibrinogen in patients with angina*. Lancet, 1977. **ii**: p. 943-947.
85. Rainer, C., et al., *Changes in blood rheology in patients with stable angina pectoris as a result of coronary artery disease*. Circulation, 1987. **76**: p. 44.
86. Lowe, G.D.O., et al., *Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity*. Br. Heart J., 1980. **280**: p. 673-677.
87. Leschke, M., et al., *Hyperfibrinogenämie und pathologische Plasmaphysik*. Dtsch. Med. Wschr., 1988. **113**: p. 1175-1178.
88. Berk, B.C., W.S. Weintraub, and R.W. Alexander, *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease*. Am. J. Cardiol, 1990. **65**: p. 168.
89. Keatinge, W.R., et al., *Increased platelet and red cell counts, blood viscosity and plasma cholesterol levels during heat stress and mortality from coronary and cerebral thrombosis*. Am. J. Med., 1986. **81**: p. 795-799.

90. Turton, M.B. and T. Deegan, *Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects*. Clin. Chim. Acta, 1974. **55**: p. 389-393.
91. Tofler, G.H., et al., *Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death*. N Eng J Med, 1987. **316**: p. 1514-1518.
92. Andreotti, F., et al., *Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke*. Am. J. Cardiol, 1988. **62**: p. 635-641.
93. Tohgi, H., H. Yamanouchi, and M. Kameyama, *Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction*. Stroke, 1978. **9**: p. 369-374.
94. Prentice, R.L., et al., *Leukocyte counts and cerebrovascular disease*. J. Chron. Dis., 1982. **35**: p. 703-706.
95. McKeone, B.J., J.R. Patsch, and H.J. Pownall, *Plasma triglycerides determine low density lipoprotein composition, physical properties and cell-specific binding on cultured cells*. J. Clin. Invest., 1993. **91**: p. 1926-1933.
96. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Lipid Metabolism, ed. A.C. Guyton. 1996, Philadelphia: W.B.Saunders Co. 865-875.
97. Bierman, E.L. and J.A. Gomset, *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Disorders of lipid metabolism, ed. E.L. Bierman and J.A. Gomset. 1992, Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1367-1395.
98. Patel, S.B., et al., *Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption: The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21*. J. Clin. Invest., 1998. **102**: p. 1041-1045.
99. *The Expert Panel: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults*. 1993, NIH Publication: Washington, DC. p. 93-3095.
100. Monolio, T.A., et al., *Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop*. Ann. Epidemiol., 1992. **2**: p. 161-165.
101. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**: p. 2823-2827.
102. Gould, A.L., et al., *Cholesterol reduction yields clinical benefit impact of statin trials*. Circulation, 1998. **97**: p. 946-951.
103. Fredrickson, B.S., R.I. Levy, and R.S. Lees, *Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders*. N. Eng. J. Med., 1967. **276**: p. 34-44.
104. Dalessandri, K. and C.H. Organ, *Lifestyles and hyperlipidemia*. The American J. Surg., 1995. **169**: p. 374-378.
105. Fletcher, G.F., et al., *Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans; a statement for health professionals by the committee on exercise and cardiac rehabilitation of the council on clinical cardiology American Heart Association*. Circulation, 1992. **86**: p. 340-347.

106. Schuler, G., et al., *Regular physical exercise and low-fat diet: effect on progression of coronary artery disease*. Circulation, 1992. **86**: p. 1-6.
107. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. National cholesterol education program: second report of the expert panel on detection, treatment of high blood cholesterol (Adult treatment panel II). Circulation, 1994. **89**: p. 1329-1445.
108. Katan, M.B., S.M. Grundy, and W.C. Willett, *Beyond low-fat diets*. N. Eng. J. Med., 1997. **337**: p. 563-566.
109. Engström, K.G. and B. Taljedal, *Decreased deformability of erythrocyte in hyperglycemic non-inbred ob/ob mice*. Diabetologia, 1986. **29**: p. 661-666.
110. Gelmini, G., et al., *Whole blood filterability in elderly obese women*. Acta-Diabetol-Lat., 1987. **24**(3): p. 199-203.
111. Rillaerts, E., et al., *Blood viscosity in human obesity: relation to glucose tolerance and insulin status*. Int. J. Obes., 1989. **13**(6): p. 739-745.
112. Kannel, W.B., R.B. D'Agostino, and A. Belanger, *Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor*. Annuals of Epidemiology, 1992. **2**: p. 457-466.
113. Ditschuneit, H., M. Flechtner-Mors, and G. Adler, *Fibrinogen in obesity before and after weight reduction*. Obesity Research, 1995. **3**: p. 43-48.
114. Meade, T.W., et al., *Hemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study*. Lancet, 1980. **17**: p. 1050-1053.
115. Lundgren, C., et al., *Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenic link between obesity and cardiovascular disease*. Circulation, 1996. **93**: p. 106-110.
116. Wood, P.D., et al., *The effects on plasma lipoproteins of prudent weight-reducing diet with or without exercise, in overweight men and women*. N. Eng. J. Med., 1991. **325**: p. 461-466.
117. Buchwald, H. and C.T. Campos, for the POSCH Group., *Program on the surgical control of the hyperlipidemias: 1994 Report*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995. **25**(Suppl 4): p. S3-S10.
118. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 1993, Center for Disease Control/National Institutes of Health.
119. Hunninghake, D.B., *Diagnosis and treatment of lipid disorders*. Med. Clin. of North Am., 1994. **78-1**: p. 248-259.
120. Rackley, C.E., *Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease*. Clin. Cardiol., 1996. **19**: p. 683-689.
121. Betteridge, I. and et al., *Use of statins: Sheffield tables have shortcomings*. BMJ, 1997. **315**: p. 1619-1625.
122. Bernard, R.J., S.C. DiLauro, and S.B. Inkeles, *Effects of intensive diet and exercise intervention in patients taking cholesterol-lowering drugs*. Am. J. Cardiol., 1997. **79**: p. 1112-1114.
123. Cobbe, S.M. and J. Shepherd, *Cholesterol reduction in the prevention of coronary heart disease: therapeutic rationale and guidelines*. Br. Heart J., 1993. **Suppl 69**: p. S63-S69.
124. Cacciapuoti, F., *A new HMG-CoA reductase inhibitor*. J. Cardiovasc. Diag. Proc., 1997. **14**: p. 43-46.

125. Lorena, M., et al., *Fluvastatin and tissue factor pathway inhibitor in type IIa and IIb hyperlipidemia and in acute myocardial infarction*. Thrombosis Research, 1997. **87**: p. 397-403.
126. Larsen, M.L. and D.R. Illingworth, *Drug treatment of dyslipoproteinemia*. Med. Clin. N. Am., 1994. **78**: p. 225-229.
127. Levy, R.I., *A quarter century of drug treatment of dyslipoproteinemia with a focus on the new HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin*. Circulation, 1993. **87(4 Suppl)**: p. III45-III49.
128. Illingworth, D.R., et al., *Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial*. Arch. Intern. Med., 1994. **154**: p. 1586-1592.
129. Sprecher, D.L., et al., *Lowe-dose combined therapy with fluvastatin and cholestyramine in hyperlipidemic patients*. Ann. Intern. Med., 1994. **120**: p. 537-541.
130. Jones, P., et al., *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)*. Am. J. Cardiol, 1998. **81**: p. 582-589.
131. Bakker-Arkema, R.G., et al., *Efficacy and safety of a new HMG CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia*. JAMA, 1996. **276**: p. 128-135.
132. Davidson, M.H., et al., *Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia*. Am. J. Cardiol, 1997. **79**: p. 1475.
133. Illingworth, D.R. and J.A. Tobert, *A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors*. Clin. Ther., 1994. **16**: p. 366-371.
134. Laufs, U., et al., *Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors*. Circulation, 1998. **97**: p. 1129-1135.
135. Jay, R.H., M.W. Rampling, and D.J. Betteridge, *Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment*. Atherosclerosis, 1990. **85**: p. 249-256.
136. Wierzbicki, A.S., et al., *Effect of Atorvastatin on plasma fibrinogen*. Lancet, 1998. **351**: p. 569-570.
137. Davignon, J., *Advances in drug treatment of dyslipidemia: focus on atorvastatin*. Can. J. Cardiol., 1998. **14 Suppl. B**: p. 28B-38B.
138. Koenig, W., et al., *Lovastatin alters blood rheology in primary hyperlipoproteinemia: dependence on lipoprotein(a)*. J. Clin. Pharmacol., 1992. **32**: p. 539-545.
139. Rumley, A., et al., *Blood rheology and outcome in one West of Scotland Coronary Prevention Study: is the benefit of lipoprotein reduction partly due to lower viscosity?* Br. J. Haematol., 1997. **97 Suppl. 1**: p. 78-81.
140. Green, P. and S. Humphries, *Control of plasma fibrinogen levels*. Baillieres Clin. Haematol., 1989. **2**: p. 945-949.
141. Behague, I., et al., *Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction*. Circulation, 1996. **93**: p. 440-444.
142. Ernst, E. and K.L. Resch, *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: meta-analysis and review of the literature*. Ann. Intern. Med., 1993. **118**: p. 956-963.

143. Lee, A.J., et al., *Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, the menopause and hormone replacement therapy*. Br. J. Haematol., 1993. **83**(3): p. 616-621.
144. Colli, S., et al., *Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997. **17**: p. 265-272.
145. Lacoste, L., et al., *Hyperlipidemia and coronary disease correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction*. Circulation, 1995. **92**: p. 3172-3177.
146. Kaesemeyer, W.H., et al., *Pravastatin activates endothelial nitric oxide synthase independent of its lipid lowering actions*. J. Am. Coll. Cardiol., 1988. **31**: p. 53A (Abstract).
147. Lacoste, L. and J.Y.T. Lam, *Comparative effect of pravastatin and simvastatin on platelet-thrombus formation in hypercholesterolemic coronary patients*. J. Am. Coll. Cardiol., 1996. **27**: p. 413A.
148. Kayaalp, S.O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 6 ed. Hipolipidemik ilaçlar, ed. S.O. Kayaalp. Vol. 2. 1992, Ankara: Hacettepe-TAŞ. 1350-1385.
149. Dujovne, C.A. and P.M. Moriarty, *Clinical pharmacologic concepts for the rational selection and use of drugs for the management of dislipidemia*. Clin. Ther., 1996. **18**: p. 392-410.
150. Saku, K., et al., *Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism*. J. Clin. Invest., 1985. **75**: p. 1702-1705.
151. Olsson, A.G. and X.M. Yuan, *Antioxidants in the prevention of atherosclerosis*. Curr. Opin. Lipidol., 1996. **7**: p. 374-380.
152. Zimetbaum, P., H. Eder, and W. Frishman, *Probucol: pharmacology and clinical application*. J. Clin. Pharmacol., 1990. **30**: p. 3-9.
153. Lyte, B. and D. Cosgrove, *Coronary artery bypass surgery*. Curr. Probl. Surg., 1992. **29**: p. 737-804.
154. Starzl, T.E., et al., *Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia*. Ann. Surg., 1983. **198**: p. 273-283.
155. Starzl, T.E., et al., *Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia*. Lancet, 1984. **i**: p. 1382-1383.
156. Richter, W., et al., *Three year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies*. Metabolism, 1993. **42**: p. 888-894.
157. Thiery, Y. and D. Seidel, *LDL apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolaemia*. Transfus. Sci., 1993. **14**: p. 249-259.
158. Grossman, M., et al., *Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia*. Nature Genet., 1994. **6**: p. 335-341.
159. Takeshi, S., M. Nobuji, and Kazurori, *Critical reviews in oncology hematology*. 1990. **10**: p. 9-48.
160. Fleisher, F. and B. Fleisher, *Biomembrane Part transcellular and subcellular transport: Eukaryotic(nonepithelial) cells*, in *Methodes in enzymology*, E.A. Evans, Editor. 1989, Academic Press. p. 3-35.
161. Bennet, V., *The membrane skeleton of human erythrocytes and its implications for more complex cells*. Ann. Rev. Biochem., 1985. **54**: p. 273-280.

162. Liu, S.C., L.H. Derick, and J. Palek, *Visualization of the hexagonal lattice in the erythrocyte membrane skeleton*. J. Cell Biol., 1987. **104**: p. 527-530.
163. Deuticke, B. and C.W.N. Haest, *Lipid modulation of transport proteins in vertebrate cell membranes*. Ann. Rev. Physiol., 1987. **49**: p. 221-230.
164. Quinn, P.J. and D. Chapman, *The dynamics of membrane structure*. Crit. Rev. Biochem., 1980. **8**: p. 1-3.
165. Schwartz, R.S., D.T.Y. Chiu, and B. Lubin, *Plasma membrane phospholipid organization in human erythrocytes*. Curr. Top. Hematol., 1985. **5**: p. 63-66.
166. Marchesi, V.T., *Stabilizing infrastructure of cell membranes*. Ann. Rev. Cell. Biol., 1985. **1**: p. 153-158.
167. Fischer, T.M., et al., *Selective alteration of erythrocyte deformability by SH reagent, evidence for an involvement of spectrin in membrane shear elasticity*. Biochem. Biophys. Acta., 1978. **510**: p. 270-278.
168. Goldsmith, H.L. and J. Marloww, *Flow behavior of erythrocytes: Rotation and deformation in dilute suspensions*. Proc. R. Soc. London Ser. B., 1972. **182**: p. 351-362.
169. Barthes Biesel, D., *Motion of a spherical microcapsule freely suspended in a linear shear flow*. J. Fluid. Mech., 1982. **120**: p. 27-34.
170. Suda, T., et al., *Decreased viscosity of human erythrocyte suspension due to drug induced spheromatocytosis*. Biorheology, 1982. **19**: p. 555-559.
171. Hanss, M., *Erythrocyte deformability measurement by the initial flow rate method*. Biorheology, 1983. **20**: p. 199-205.
172. Gregersen, M.I., et al., *Flow characteristics of human erythrocytes through polycarbonate sleeves*. Science, 1967. **157**: p. 825-830.
173. Lingard, P., *Capillary pore rheology of erythrocytes in microscopic pores*. Microvasc, 1974. **8**: p. 53-58.
174. Keisewetter, H., et al., *The single erythrocyte rigidometre (SER) as a referens for RBC deformability*. Biorheology, 1982. **19**: p. 200-206.
175. Richieri, G.V., S.P. Akeson, and H.C. Mel, *Measurement of biophysical properties of red blood cells by resistive pulse spectroscopy: volume, shape, surface area and deformability*. J. Biochem. Biophys. Methods, 1985. **11**: p. 323-324.
176. Koutsouris, D., et al., *Individual red blood cell transit times during flow through clindrical micropores*. Clin. Hemorheol., 1988. **8**: p. 453-459.
177. Pfafferoth, C.; H.J. Meiselman, and D. Hochstein, *The effect of malonyldialdehyde on erythrocyte deformability*. Blood, 1982. **59**: p. 12-15.
178. Mohandas, N., J.A. Chassis, and S.B. Shohet, *The influence of the membrane skeleton on red cell deformability, membrane material proteins and shape*. Semin. Haematol., 1983. **20**: p. 225-242.
179. Lux, S. and S.B. Shohet, *The erythrocyte membrane*. Biochem. Hosp. Pract., 1984. **19(10)**: p. 77-83.
180. Lacelle, P.L., *Alteration in membrane deformability in hemolytic anemias*. Semin. Haematol., 1970. **7**: p. 355-371.

181. Holme, I., *An analysis of randomised trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease indice*. Circulation, 1990. **82**(6): p. 1916-1924.
182. Kannel, W.B., H.E. Thomas, and M.P. Kjelberg, *Overall and coronary heart disease normality rates in relation to major risk factors in 325348 men screened for the MFRIT*. Am. Heart J., 1986. **112**: p. 825-826.
183. *Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary prevention trial results: 1. Reduction in incidence of coronary heart disease*. JAMA, 1984. **251**: p. 358-364.
184. The Pooling Project Research Group, *Relationship between blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events; final report of the pooling project*. J. Chron. Dis., 1978. **31**: p. 95-98.
185. Stehbens, W.E., *Hemodynamics and atherosclerosis*. Biorheology, 1982. **19**: p. 95-99.
186. Lücher, T.F., et al., *Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries*. J. Am. Coll. Cardiol., 1990. **15**: p. 512-527.
187. Zeiher, A.M., et al., *Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension: Endothelium - mediated coronary blood flow modulation in humans*. J. Clin. Invest., 1993. **92**: p. 652-662.
188. Egashira, K., et al., *Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions*. J. Clin. Invest., 1993. **91**: p. 29-37.
189. Selke, F.W., M.I. Armstrong, and D.G. Harrison, *Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates*. Circulation, 1990. **81**: p. 1586-1593.
190. Egashira, K., et al., *Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia*. Circulation, 1994. **89**: p. 2519-2524.
191. Aviram, M. and G. Brook, *Platelet activation by plasma lipoproteins*. Prog. Cardiovasc. Dis., 1987. **30**: p. 61-72.
192. Mayer, G.A., et al., *Plasma components and blood viscosity*. Biorheology, 1966. **3**: p. 177-179.
193. Leonhardt, H., H.R. Arntz, and U.H. Klemens, *Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia*. Atherosclerosis, 1977. **28**: p. 29-33.
194. Korstan-Bengtsen, K., L. Wilhelmsen, and G. Tibblin, *Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of variables to risk factors for myocardial infarction*. Thromb. Diath. Haemorrh., 1972. **28**: p. 99-105.
195. Simpson, H.C.R., et al., *Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability*. Lancet, 1983: p. 786-789.
196. Lowe, G.D.O., et al., *Increased plasma fibrinogen and platelet aggregates in type II hyperlipoproteinemia*. Thromb. Haemostas., 1979. **42**: p. 1503-1508.
197. Khachadurian, A.K. and S.M. Uthman, *Experience with the homozygous cases of familial hypercholesteroaemia*. Nurtr. Metab., 1973. **15**: p. 132-138.

198. Bairaktari, E.T., et al., *Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia*. J. Cardiovasc. Risk, 1999. **6**(2): p. 113-116.
199. Avellone, G., et al., *Effects of gemfibrozil treatment on fibrinolytic system in patients with hypertriglyceridemia*. Curr Ther Res, 1992. **52**: p. 338-342.
200. Genest, J., Jr., et al., *Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein level and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patient with low levels of high-density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000 Jan. **35**(1): p. 164-172.
201. Weinberger, I., et al., *The acute effect of sublingual nifedipine and isosorbide dinitrate on plasma viscosity in patients with acute myocardial infarction*. Clin. Cardiol., 1986. **9**(11): p. 556-560.
202. Koenig, W. and E. Ernest, *The effects of calcium channel blockers on blood fluidity*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990. **16 Suppl. 6**: p. S40-44.
203. Stoltz, J.F., et al., *Influence of a calcium antagonist on blood rheology and arterial compliance in hypertension: comparison with a thiazide diuretic*. Clin. Hemorheol. Microcirc., 1999. **21** (3-4): p. 201-208.
204. Brugger, W., et al., *Effect of nitroglycerin on blood rheology in healthy subjects*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985. **29**(3): p. 331-336.
205. Reinhart, W., M. Staubli, and P.W. Straub, *The effect of a single dose of propranolol on human erythrocytes in vivo*. Eur. J. Clin. Invest., 1981. **11**(1): p. 65-68.
206. Boogaerts, M.A., et al., *Effect of beta-blocking drugs on red cell adhesive and rheological properties*. J. Lab. Clin. Med., 1983. **102**(6): p. 899-908.
207. Rosenson, R.S., C.C. Tangney, and L.J. Mosca, *Hormone replacement therapy improves cardiovascular risk by lowering plasma viscosity in post menopausal women*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998. **18**(12): p. 1902-1905.
208. Coata, G., et al., *Effect of low-dose oral triphasic contraceptives on blood viscosity, coagulation and lipid metabolism*. Contraception, 1995. **52**(3): p. 151-157.
209. Ernst, E., et al., *Hemorheological effects of oral contraceptives*. Contraception, 1989. **40**(5): p. 571-580.
210. Reich, T., et al., *Pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication of the lower limbs*. Angiology, 1984. **35**(7): p. 389-395.
211. Rossner, M. and R. Muller, *On the assessment of the efficacy of pentoxifylline*. J. Med., 1987. **18**(1): p. 1-15.
212. Porter, J.M., et al., *Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients*. Am. Heart J., 1982. **104**(1): p. 66-72.
213. Hood, S.C., D. Moher, and G.G. Barber, *Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials*. CMAJ, 1996. **155**(8): p. 1053-1059.
214. Schwartz, R.S., et al., *Oxidation of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes*. Diabetes, 1991. **40**: p. 701-708.

215. Solerte, S.B., et al., *Acute phase protein reactans pattern and alpha 2 macroglobulin in diabetes pathophysiological aspects in diabetic microangiopathy*. Ric. Clin. Lab., 1984. **14**: p. 574-578.
216. Solerte, S.B., et al., *Blood rheology changes and proteinuria in complicated Diabetes Mellitus*. Giorn. Ital. Diabetol., 1984. **4**: p. 245-249.
217. Cooper, J. and A.S. Douglas, *Fibrinogen level as a predictor or mortality in survivors of myocardial infarction*. Fibrinolysis, 1991. **5**: p. 105-108.
218. Cook, N.S. and D. Ubben, *Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease*. TIPS, 1990. **11**: p. 444-451.
219. Brown, B.C., et al., *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B*. N. Engl. J. Med., 1990. **339**: p. 1289-1298.
220. Watts, G.F., et al., *Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS)*. Lancet, 1992. **339**: p. 563-569.
221. Ornish, D., et al., *Can life style changes reverse coronary heart disease?* Lancet, 1990. **336**: p. 129-133.
222. Marais, A.D., et al., *An effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997. **17**: p. 1527-1531.
223. Avellone, G., et al., *Changes induced by gemfibrozil on lipidic, coagulative and fibrinolytic pattern in patients with type IV hyperlipoproteinemia*. Intern. Ang., 1988. **7**: p. 270-279.
224. Avellone, G., et al., *Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type II hyperlipoproteinemia*. Curr Ther Res, 1994. **55**: p. 1335-1344.
225. Naoumova, R.P., *Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis, 1996. **119**: p. 203-213.
226. Grundy, S.M., et al., *Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man*. J. Lipid Res., 1981. **22**(1): p. 24-36.
227. Fruchart, J.C., H.B. Brewer, and E. Leitersdorf, *Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease*. Am. J. Cardiol., 1998. **81**: p. 912-919.
228. Staels, B., et al., *Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism*. Circulation, 1998. **98**: p. 2088-2093.
229. Berthou, L., et al., *Opposite regulation of human versus mouse apoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice*. J. Clin. Invest., 1996. **97**: p. 2408-2412.
230. Jin, F.Y., et al., *Gemfibrozil stimulates apolipoprotein A-I synthesis and secretion by stabilization of mRNA transcripts in human hepatoblastoma cell line (Hep G2)*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996. **16**: p. 1052-1055.
231. Stein, E.A., et al., *Efficacy and tolerability of low-dose simvastatin and niacin, alone and in combination, in patients with combined*

- hyperlipidemia: a prospective trial.* J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 1996. **1**: p. 107-116.
232. Stein, E.A., M. Lane, and P. Laskarzewski, *Comparison of statins in hypertriglyceridemia.* Am. J. Cardiol, 1998. **81**(4A): p. 66B-69B.
 233. Burnett, J.R., et al., *Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997. **17**: p. 2589-2600.
 234. Cainflone, K., et al., *Regulation of apoB secretion from HepG2 cells: evidence for a critical role for cholesteryl ester synthesis in the response to a fatty acid challenge.* J. Lipid Res., 1990. **31**: p. 2045-2055.
 235. Qin, W., et al., *regulation of HMG-CoA reductase, apoprotein B and LDL reseptor gene expression by the hypocholesterolemic drugs simvastatin and ciprofibrate in HepG2 human and rat hepatocytes.* Biochim. Biophys. Acta., 1992. **1127**: p. 57-66.
 236. Kasim, S.E., et al., *Effect of lovastatin on the secretion of very low density lipoprotein lipids and apolipoprotein B in the hypertriglyceridemic Zucker obese rat.* Atherosclerosis, 1993. **104**: p. 147-152.
 237. Gaw, A., et al., *Effects of simvastatin on apo B metabolism and LDL subfraction distribution.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1993. **13**: p. 170-89.
 238. Lennernas, H. and G. Fager, *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences.* Clin. Pharmacokinet., 1997. **32**: p. 403-425.
 239. Bull, B.S., et al., *Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability.* Clin. Hemorheol., 1986. **6**: p. 439-453.
 240. Lijnen, P., et al., *Erythrocyte membrane lipids and cationic transport systems in men.* J. Hypertens, 1992. **10**: p. 1205-1211.
 241. Kazumichi, K. and S. Ohnishi, *Phosphatidylcholine transfer activity in human erythrocyte hemolysate.* J. Biochem., 1983. **94**: p. 1809-1819.
 242. Kanakaraj, P. and M. Singh, *Influence of hypercholesterolemia on morphological and rheological characteristics of erythrocytes.* Atherosclerosis, 1989. **76**: p. 209-218.
 243. Cooper, R.A., et al., *Modification of red cell membrane structure by cholesterol rich lipid dispersions.* J. Clin. Invest., 1975. **55**: p. 115-126.
 244. Scott, W.A., *Hydrophilicity and differential pharmacology of pravastatin.* In: *Lipid Management. Pravastatin and the differential pharmacology of HMG-CoA reductase Inhibitors.* Royal Soc. Med. Services. Round Table Series, 1989. **16**: p. 17-25.
 245. Marguerie, G.A. and E.F. Plow, *The fibrinogen-dependent pathway of platelet aggregation.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983: p. 408-556.
 246. Sweetnam, P.M., et al., *Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease.* Eur. Heart J., 1996. **17**: p. 1814-1820.
 247. Sepowitz, A.H., S. Chien, and E.B. Smith, *Effects of lipoproteins on plazma viscosity.* Atherosclerosis, 1981. **38**: p. 89-95.

TC YÖNETİM KURULU
BAŞKANLIĞI