



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM TAKİPTE KORONER
LEZYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammed YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM TAKİPTE KORONER
LEZYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammed YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Akın SERDAR

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
SUMMARY	III
GİRİŞ.....	1
Ateroskleroz.....	2
Statinler	19
GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
Etik Kurul İzni.....	23
Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi	23
Çalışmanın dahil edilme kriterleri	24
Çalışmanın dışlama kriterleri	24
Çalışmanın yöntemi.....	24
İstatistiksel Analiz	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	53
KISALTMALAR	61
TEŞEKKÜR	62
ÖZGEÇMİŞ	63

ÖZET

Hiperlipidemi tedavisinin koroner arter hastalığında veya kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azalttığı iyi bilinmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düşürmesinin yanında, statinlerin endotel fonksiyonunu geliştirmesi, inflamasyonu ve trombüs oluşumunu azaltması gibi pleiotropik etkileri de bulunmaktadır. Statinlerin vasküler sistem üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır, ancak çok az sayıda çalışmada bu etki perkütan koroner müdahale uygulanan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada iskemik kalp hastalığı için en az iki defa koroner anjiyografi uygulanan hastalarda koroner lezyonların varlığını ve şiddetini değerlendirmek, statin tedavisi ile koroner arter darlıklarının değişimleri incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmamız Ocak 2010-Mart 2020 tarihleri arasında iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan, en az bir yıl sonra tekrar kontrol anjiyografisi yapılan 125 hasta ile gerçekleştirildi. İki koroner anjiyografi arasındaki eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), monosit/HDL oranı, yaş, VKİ, lipid profili, tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, komorbid hastalık varlığı, statin tedavisi veya diğer medikal tedavi kullanımları kaydedildi. Koroner anjiyografi raporları değerlendirilerek, sol anterior inen arter (LAD), sağ koroner arter (RCA), sirkümfleks arter (CX), diagonal dal, obtus marjinalis (OM), sol ana koroner arterde (LMCA) izlenen patolojiler ve vasküler darlık derecesi analizlere dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm 9,8$ yıl ve iki koroner anjiyografi arasındaki ortalama süre $3,4 \pm 1,2$ yıldır. Hastaların %51,2'sinde (n=64) koroner anjiyografide izlenen patolojiler artış gösterirken, hastaların %48,8'inde (n=61) artış gözlenmedi. Son anjiyografi sırasındaki LDL-kolesterol ($p<0,001$) ve total kolesterol seviyesi ($p=0,025$) koroner arter patolojisi artanlarda artmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti. İlk koroner anjiyografi arasında patoloji izlenen koroner arterler sırasıyla LAD (%47,2), RCA (%32,8), CX (%22,4), diyagonal dal (%16,8), OM (%12) ve

LMCA'ydı (%1,6). Son koroner anjiyografide ise sırasıyla LAD (%57,6), RCA (%44,8), CX (%34,4), diyagonal dal (%23,2), OM (%17,6), LMCA'ydı (%4), İlk koroner anjiyografide LAD'de %62,1 ± 27,7, RCA'da %56,0 ± 27,4, CX'de %60,8 ± 24,9, diyagonal dalda %60,4 ± 23,9 darlık izlendi. Son koroner anjiyografide ise LAD'de %70,1 ± 26,7, RCA'da %62,5 ± 27,5, CX'de %66,7 ± 23,4, diyagonal dalda %63,2 ± 22,4, OM'de %72,5 ± 20,2, LMCA'da %58,0 ± 25,8 darlık izlendi. Hastaların son anjiyografisinde LAD, RCA ve CX'de görülen darlık yüzdesi ilk anjiyografiye göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p=0,019, p=0,019, p=0,044). Hastaların son anjiyografi sırasında LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ilk anjiyografide gözlenen düzeylerden daha yüksekti (sırasıyla p=0,037, p<0,011). Son anjiyografide CRP düzeyi daha yüksekti (p=0,011). Hem ilk anjiyografide hem de son anjiyografide gözlenen koroner arter darlığının derecesi lipid profili parametreleri ile korelasyon gösterdi. Son koroner anjiyografide LAD, RCA, CX veya diyagonal dalda patolojisi olan hastalarda total kolesterol düzeyi daha yüksekti. Statin tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalarda hem ilk hem de son koroner anjiyografide gözlenen koroner arterlerde görülen patoloji sıklığında anlamlı farklılık yoktu.

İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda statin kullanımına rağmen koroner damarlarda izlenen lezyonlar ve lezyon şiddeti LDL-kolesterol seviyesindeki artışa paralel olarak artabilir. Bulgularımız koroner lezyonlardaki artışın lipid profili ve inflamasyonla ilişkili olabileceğine işaret etmekteydi.

Anahtar kelimeler: iskemik kalp hastalığı, statin, koroner lezyon, anjiyografi, stenoz, lipid profili

SUMMARY

A Retrospective Examination : The Effects of Hyperlipidemia Treatment on Coronary Lesions on Long Term Follow-up

Hyperlipidemia treatment is very well known to reduce cardiovascular events and mortality in patients with coronary artery disease or at high risk of cardiovascular disease. Besides lowering low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, statins have pleiotropic effects such as improved endothelial function, reduced inflammation, and reduced thrombus formation. Statins have favourable effects on the vascular system. However, few data are available regarding the effect of these drugs on patients undergoing percutaneous coronary intervention. In this study, it was aimed to examine presence and severity of coronary lesions in patients who underwent coronary angiography at least twice for ischemic heart disease, and to evaluate the changes in coronary artery stenosis with statin therapy.

Our study was carried out with 125 patients who underwent coronary angiography for ischemic heart disease between January 2010 and March 2020 and had a control angiography at least 1 year follow up. Age, BMI, lipid profile, complete blood count, biochemical results, inflammatory markers such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein(CRP), monocyte/HDL ratio between two coronary angiography, comorbid diseases, statin treatments and medical treatments used other than statin were recorded. Coronary angiography reports were examined. The pathologies in main coronary arteries observed in left anterior descending artery (LAD), right coronary artery (RCA), circumflex artery (CX), diagonal branch, obtus marginalis (OM), left main coronary artery (LMCA) and the percentage of vascular stenosis were recorded.

The mean age of the patients was $65,8 \pm 9,8$ years and the mean time between two coronary angiographies was $3,4 \pm 1,2$ years. While the pathologies observed in coronary angiography increased in 51,2% of the patients (n = 64), no increase was observed in 48,8% (n = 61). LDL-cholesterol (p <0,001) and total cholesterol level (p = 0,025) during the last angiography

were significantly higher in those who had increased coronary artery pathology than those who did not. Coronary arteries with pathology during the first coronary angiography were LAD (47,2%), RCA (32,8%), CX (22,4%), diagonal branch (16,8%), OM (12%), and LMCA (1,6%), respectively. Coronary arteries with pathology in the last coronary angiography were LAD (57,6%), RCA (44,8%), CX (34,4%), diagonal branch (23,2%), OM (17,6%), LMCA (1,6%), respectively. In the first coronary angiography, $62,1 \pm 27,7\%$ stenosis in LAD, $56,0 \pm 27,4\%$ in RCA, $60,8 \pm 24,9\%$ in CX, $60,4 \pm 23,9\%$ in diagonal branch was observed. In the last coronary examinations, $70,1 \pm 26,7\%$ stenosis in LAD, $62,5 \pm 27,5\%$ in RCA, $66,7 \pm 23,4\%$ in CX, $63,2 \pm 22,4\%$ in diagonal branch, 72% in OM $72,5 \pm 20,2$, $58,0 \pm 25,8\%$ in LMCA was observed. The percentage of stenosis observed in LAD, RCA and CX in the last angiography of the patients was significantly higher than the first angiography ($p=0,019$, $p=0,019$, $p=0,044$, respectively). The LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels of the patients during the last angiography were significantly higher than LDL-cholesterol level observed in the first angiography ($p=0,037$, $p<0,011$, respectively). CRP level was observed higher during the last angiography ($p=0,011$). The degree of coronary artery stenosis observed in both the first angiography and the last angiography correlated with the lipid profile parameters. Total cholesterol level was higher in patients with LAD, RCA, CX or diagonal branch pathology in the last coronary angiography. There was no significant difference in the frequency of pathology observed in the main coronary arteries observed in both first and last coronary angiography in patients using and not using statin therapy.

In patients who underwent coronary angiography for ischemic heart disease, the lesions and lesion severity in the coronary vessels may increase in parallel with the increase in LDL-cholesterol level despite the use of statin. Our findings suggested that the increase in coronary lesions may be related to lipid profile and inflammation.

Key words: ischemic heart disease, statin, koronary lesions, angiography, stenosis, lipid profile.

GİRİŞ

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yavaş progresyon nedeniyle çoğu vaka yıllarca asemptomatik kalmaktadır (1,2)

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların ana nedeni olarak kabul edilir ve esas olarak kalbi ve beyni etkilemektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) tüm dünyada ölümlerin en yaygın nedenidir (1). İskemik kardiyak hastalıklar ve iskemik inme, sırasıyla ABD'de mortalitenin birinci ve beşinci en sık sebebidir (3).

Koroner arterlerde, darlığa yol açan ve kan akışını azaltan aterosklerotik plaklar, efor sırasında artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı nedeniyle angina pectoris semptomlarına neden olabilir. Miyokarda oksijen transferini tamamen engelleyen akut trombotik oklüzyon ise çoğunlukla aterosklerotik plakların rüptüründen kaynaklanmaktadır (1,2)

Hiperkolesterolemi, ateroskerozu tetikleyen majör etkidir. Bir arterin yıllar boyunca düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterole kümülatif maruz kalması, hastalığın başlamasının ve ilerlemesinin temel belirleyicisidir (4). İnflamasyon, ateroskleroz patogenezinin diğer önemli bir bileşenidir. İnflamasyon, arter duvarındaki hücreleri aterogenez yönünde indüklerken, hassas plak oluşumunda kritik rol oynar (1). Aterosklerotik plakta, inflamatuvar hücrelerden salgılanan mediatörler, özellikle matriks metalloproteazlar (MMP), fibröz çatıyı zayıflatır ve rüptür riskini artırır (5,6)

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin en önde gelen nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavide asıl hedef aterosklerotik kardiyovasküler olayların önlenmesi veya geciktirilmesidir. (7).

Aterosklerotik risk faktörlerinin kontrolünün sağlanması ve sağlıklı yaşam tarzı, inflamasyonu azaltır ve plak büyümesini, hassas plak oluşumunu engeller (5). LDL kolesterol (LDL-K) düzeyini düşüren ilaçlar farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır (8). Statinler, LDL kolesterolün düşürülmesi amacıyla en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Kullanılan diğer lipid düşürücü ilaçlar fibratlar, kolesterol emilim inhibitörleri ve Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleridir (9).

Statinler, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını kompetitif olarak inhibe eder (10). Bu basamağın inhibisyonu sonucunda hücre içindeki kolesterol miktarı azalır ve hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptör ekspresyonu artar. Sonuç olarak, LDL-K'nin kandan hepatositlere alımı artar, LDL-K ve trigliserit (TG) zengin partiküller gibi ApoB içeren lipoproteinlerin plazma düzeyleri azalır (11).

Statinler sadece kolesterol seviyelerini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda LDL-kolesterol oksidasyonunu azaltarak, aterom plağının stabilizasyonunu sağlayarak, endotel disfonksiyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu engelleyerek ve trombosit aktivitesini azaltarak kardiyovasküler koruma sağlar. Aynı zamanda, her biri kardiyovasküler olayların gelişimi ve tekrarlaması ile ilişkilendirilen C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), interlökinler ve adezyon molekülleri gibi inflamatuvar markerların üretimini azaltarak inflamasyonu inhibe eder. Bu pleiotropik etkiler yoluyla statinler, bilinen tüm ateroskleroz mekanizmalarını modüle eder ve kardiyovasküler sistemin ötesinde faydalı etkiler gösterir (12,13)

Statinler, dislipidemili hastalarda hem birincil hem de ikincil kardiyovasküler korunmada hayati bir tedaviyi temsil eder. Statinler kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltmasına rağmen, bu ajanlar yetersiz ve sıklıkla düşük dozda kullanılır. Statin tedavisinin bırakılma oranları kabul edilemez derecede yüksektir. Bu hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ele alınması gereken önemli bir konu olarak göze çarpmaktadır (14).

Statinlerin kullanımı ile koroner arter hastalığında kanıtlanmış sağkalım artışına rağmen, aterosklerotik plaklar üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bazı çalışmalar statinlerin plak hacmini azaltabileceğini düşündürse de, yüksek doz statinlerin kullanımında bile azalma minimaldir. Mevcut veriler, tedavi ile aterosklerotik plaklarda regresyon yerine stabilizasyon olasılığının daha yüksek olduğu yönündedir (15,16).

Çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında en az 1 yıl arayla iki kez koroner anjiyografi yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Statin tedavisi alan hastalarda koroner lezyonların değişimi üzerindeki etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

I. Ateroskleroz

I.A. Ateroskleroz Tanımı ve Epidemiyoloji

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında vasküler patolojilerin önde gelen nedenidir. Koroner arterler etkilendiğinde, miyokard enfarktüsü gibi akut koroner sendromlara veya stabil angina pectoris gibi kronik problemlere neden olabilir. Ateroskleroz iskemik inme ve geçici serebral iskemik ataklara neden olabilir. Abdominal aorta başta olmak üzere anevrizmaların oluşumuna yol açabilir. Periferik arterleri etkilediğinde intermittant kladikasyon, ülserasyon ve hatta gangrene neden olabilir (1).

Koroner arter hastalığı ve inme başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin en yaygın nedenidir. ABD’de, koroner arter hastalıkları (KAH) en sık mortalite sebebi iken, inme beşinci sırada yer almaktadır (3). 2015 yılında tüm dünyada yaklaşık 17 milyon insan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve bu tüm ölümlerin %31’ini oluşturmaktadır (1). ABD’de, 20 yaşın üzerindeki erkeklerin %37,4’ü ve kadınların %35,9’u KVH’ye sahiptir; erkeklerde ölümlerin %50,6’sı KVH kaynaklıdır (3).

Küresel olarak, KVH ölümlerinin %75’den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde, KVH’li bireylerin etkili sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi vardır, bu da KVH tanısını hastalık seyrinin geç dönemlerine kadar geciktirebilir ve KVH nedeniyle erken ölümleri artırabilir. KVH, özellikle gelişmekte olan ülkelerin ekonomilerine ağır bir yük getirmektedir (1) (17). İskemik kalp hastalığı, yetişkinlerde erken ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmesine rağmen, kardiyovasküler sağlıktaki ilerlemeler, hem erkeklerde hem de kadınlarda kalp hastalığı ve inmeden ölümlerde çarpıcı düşüslere yol açmıştır (18).

Risk faktörleri tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve yüksek alkol kullanımını içerir. Risk faktörlerine maruz kalmanın yaşam boyunca kümülatif bir etkisi vardır. Özellikle düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde artan obezite, KVH oranının azaltılmasında önemli bir engel oluşturmaktadır. Tütün kullanımını ve diyet tuzu alımını azaltmak ve temel sağlık hizmetlerinde KVH yönetimini

güçlendirmek, KVH sıklığını ve mortaliteyi azaltmak için alınan temel önlemlerdir (1).

I.B. Ateroskleroz Patogenezi ve Risk Faktörleri

Ateroskleroz, hiperlipidemi ve lipit oksidasyonunun bir sonucudur ve gelişmiş ülkelerde her zaman önemli bir mortalite nedeni olmuştur. Aorttan koroner arterlere kadar tüm vasküler sistemde görülebilir ve arterlerin intimal tabakasının kalınlaşması ve lipit birikimi ile karakterizedir. Lipid birikimi plağın merkezinde yer alır ve bu tabaka fibröz bir çatı ile çevrelenmiştir. Ateroskleroz terimi iki kısımdan oluşur; ateros (makrofajların eşlik ettiği yağ birikimi) ve skleroz (düz kas hücreleri (SMC), lökosit ve konnektif doku içeren fibroz tabaka) (19).

Hiperkolesterolemi, ateroskleroza tetikleyen majör etkidir. Plazma kolesterol seviyelerindeki artış, endotelial permeabilitenin artmasına neden olarak lipitlerin, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, arteriyel duvara göç etmesine yol açar. Aterosklerozun ilk aşaması intimal kalınlaşma ve yağlı çizgilerin oluşumudur. Sonrasında aterom oluşumu ve aterosklerotik plak oluşumu meydana gelir (19,20). Aterosklerotik plak giderek büyüyebilir ve yavaş yavaş lümeni daraltır. Stabil plaklar zaman içinde hassas plaklara dönüşebilir ve rüptüre olabilir. Bu süreç trombüs ile sonuçlanır ve lümen tıkanarak akut kardiyovasküler olaylar meydana gelebilir (5). Koroner arterlerdeki trombüsün çoğunluğu rüptür (%55-60) sonrası gelişir. Rüptür dışında erozyonlar (%30-35) ve daha az sıklıkta kalsifiye nodüller (%2-7) trombüse yol açabilir (20).

Aterosklerotik hastalıklardaki vasküler değişiklikler Tablo 1'de özetlemiştir (20).

Tablo-1: Aterosklerozda vasküler değişiklikler

Vasküler değişiklikler	Özellikler
İntimal kalınlaşma	SMC ve ekstrasellüler matriks katmanları Koroner arterler, karotiste, abdominal aort ve iliak arterlerde daha sık
Yağlı çizgilenme	SMC'ler ve proteoglikan açısından zengin intima ve bol makrofaj köpük hücreleri
Patolojik intimal kalınlaşma	Lümenin yakınında toplanmış proteoglikan-kollajen matriksinde SMC katmanları Altında uzanan lipid havuzu: lipid infiltratları, hyaluronan ve proteoglikanlardan zengin asellüler alan
Fibroaterom	Asellüler nekrotik çekirdek Nekrotik çekirdek kalın fibröz bir çatı ile kaplıdır.
Hassas plak	“İnce kapsüllü fibroaterom” Tip I kollajen, çok az / yok SMC Fibröz kapsül kalınlığı $\leq 65 \mu\text{m}$
Plak rüptürü	Rüptüre fibröz kapsül Luminal trombüs varlığı Daha büyük nekrotik çekirdek ve ince fibröz kapsülde artmış makrofaj infiltrasyonu

SMC: düz kas hücresi

Aterosklerozun kesin nedenleri ve risk faktörleri yeterince aydınlatılamamıştır; ancak, belirli bazı durumlar, kişisel özellikler veya alışkanlıklar ateroskleroz riskini artırabilir (Tablo 2). Yüksek kolesterol ve LDL, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, hipertansiyon, tütün kullanımı, diyabet, obezite, inaktif yaşam tarzı gibi risk faktörleri kontrol edilebilir veya gelişim süreci yavaşlatılabilir (19,21).

Tablo-2: Aterosklerozun risk faktörleri

Bozulmuş kan kolesterol ve lipoprotein düzeyleri	İdeal kolesterol ve lipoprotein düzeyleri: Total kolesterol \leq 5mmol/L Kolesterol/HDL oranı \leq 4 LDL kolesterol \leq 3 mmol/L HDL kolesterol \geq 1 mmol/L
Yüksek kan basıncı	\geq 140/90 mmHg üzerinde seyreden kan basıncı yüksek olarak kabul edilir. Eğer DM veya kronik böbrek yetmezliği mevcutsa \geq 130/80 mmHg ve üstü yüksek kabul edilir.
Tütün kullanımı	Sigara dokulara oksijenizasyonunu bozar. Ayrıca kan damarlarına hasar verir ve damarları sertleştirir. Kolesterolü ve kan basıncını yükseltir.
İnsülin direnci ve diyabet	Vücudun insüline yanıtında azalma veya insülin üretiminde azalma sonucunda kan glukozunda artış
Aşırı kilo veya obezite	Vücut kitle indeksinin yüksek olması, özellikle abdominal obezite varlığı ile risk artar.
Fiziksel inaktivite	Sedanterlik yüksek LDL kolesterol, yüksek kan basıncı, diyabet ve obezite gibi diğer risk faktörlerinde artışa neden olur.
Sağlıksız diyet	Doymuş ve trans yağ, kolesterol, sodyum ve şeker içeriği yüksek olan gıdalar riski arttırır.
İleri yaş	Erkeklerde 45 yaş sonrası, kadınlarda ise 55 yaş sonrası risk artışı daha fazladır.
Ailede erken kardiyak hastalık öyküsü	Ateroskleroz riski, baba ve erkek kardeşlerde 55 yaş öncesi; anne ve kız kardeşlerde 65 yaş öncesi tanı konan kardiyak hastalık durumunda artar.
İnflamasyon	Arter iç duvarındaki hasarlanma inflamasyonu tetikler ve bu durum plak büyümesini uyarır. Yüksek CRP düzeyleri ateroskleroz riskini arttırır.
Uyku apnesi	Tedavi edilmemiş uyku apnesi diyabet ve hipertansiyon riskini arttırır. Kalp krizi ve inmeye neden olabilir.
Stres	Kalp krizi için öfke de dahil olmak üzere en yaygın olarak bildirilen tetikleyicilerden biridir.
Alkol kullanımı	Diğer ateroskleroz risk faktörlerini arttırabilir. Aşırı alkol kullanımı kalp kasına hasar verebilir.

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** düşük yoğunluklu lipoprotein, **DM:** diyabetes mellitus , **CRP:** c-reaktif protein

I.C. Aterosklerozun Başlangıcında Lipidlerin ve İnflamasyonun Rolü

I.C.a. LDL Kolesterol

LDL partikülleri ateroskleroza neden olur. Kolesterol bakımından zengin bu sferoidal paketler, merkeze doğru kıvrımlar şeklinde uzanan apolipoprotein B ve fosfolipid bir tabaka ile kaplanmıştır ve bu sayede suda çözünmeyen kolesterol kan yoluyla taşınabilir. Aterosklerozun fizyolojik ihtiyaçları aşan LDL-K konsantrasyonlarının olmaması durumunda ortaya çıkmayacağı düşünülmektedir. Araştırmalardan elde edilen sonuçlar 20-30 mg/dL (yaklaşık 0,5-0,8 mmol/L) aralığında LDL-K konsantrasyonlarının yeterli olduğunu göstermektedir. Popülasyonların büyük çoğunluğunda kan kolesterol konsantrasyonları, organizmanın biyolojik ihtiyaçlarını fazlasıyla aşar ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar (1) (22). Bir arterin yıllar boyunca LDL-K'ye kümülatif maruz kalması, hastalığın başlaması ve ilerlemesinin temel belirleyicisi olmaya devam etmektedir (4). Ailesel hiperkolesterolemili hastaların erken yaşlarda bu kümülatif LDL-K yük eşiğine ulaştığı ve erken aterosklerotik KVH geliştirdiği gözlemi, aterosklerozda LDL'nin nedensel bir rolünü desteklemektedir (23).

Aşırı LDL-K'nin ateroskleroza nasıl neden olduğu konusunda kararsızlık mevcuttur. Uzun yıllar boyunca araştırmalar, oksitlenmiş LDL partiküllerinin aterogenezi teşvik edebileceği fikrini desteklemiştir. LDL partiküllerinin modifikasyonuna yol açabilecek diğer yollar, metal iyon katalizine (Fenton reaksiyonu) bağlı olarak intimada reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu içerir (1). LDL partikülleri için yüksek kapasiteli *scavenger* (çöpçü) reseptörlerinin ekspresyonu, yüksek afiniteli LDL reseptörünün ekspresyonu gibi hücrel kolesterol içeriği arttığında düşmez. Bu nedenle, bu çöpçü reseptörler, makrofajların kolesterol esterleri ile aşırı yüklenmesine izin verir ve erken aterosklerotik lezyonun ayırt edici özelliği olan köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar. Aterosklerozun başlatılmasında, köpük hücre oluşumunu kolaylaştıran çöpçü reseptörleri için ligand görevindeki oksitlenmiş LDL partikülleri nedensel bir rol oynar. Oksitlenmiş LDL partiküllerinin bileşenleri,

inflamasyona ve humoral ve adaptif bağıışıklığın uyarılmasına yol açabilir (24,25).

LDL-K, endotelin bozulmuş bariyer fonksiyonu sayesinde arter duvarında birikebilir ve ekstrasellüler matriks makromolekülleri ile intimal tabaka içinde tutulur (26). Aterogeneze üzerinde az durulan alternatif yolak, LDL partiküllerinin subendotelial boşlukta birikmesi ve intimal proteoglikanlara bağlanarak agregatlar oluşturabilmesidir. Bu koleksiyonlar daha sonra reseptörler aracılığıyla düz kas hücrelerine girebilir. Düz kas hücreleri ve makrofajlar lipid birikimi ile büyüyebilir ve lezyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir (1,27).

I.C.b. Endotelyum Boyunca LDL'nin Transitozu

Apolipoprotein B içeren lipoproteinler, ~70 nm çapa kadar, [yani şilomikron kalıntıları, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve VLDL kalıntıları, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), LDL ve Lp(a)] endoteli geçebilir (28). Plazmada en bol bulunan aterojenik lipoprotein olan LDL, kolesterolün arter duvarına ana taşıyıcısıdır. Birçok risk faktörü, LDL ve diğer aterojenik lipoproteinlerin endoteli geçme ve arteriyel intimaya girme eğilimini modüle eder (29). Aterogeneze sırasında LDL endotelial taşınmasının önemine rağmen, bu süreci kontrol eden moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır (30).

Son yıllarda önemli sayıda kanıt, LDL'nin hareketinin yüksek geçirgenliğe sahip sınırlı bir endotelyum bölgesi boyunca pasif filtrasyonla (yani partikül boyutu ve konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak) meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Çalışmalar, LDL transitozunun *caveolae*, *scavenger* reseptörü B1 (SR-B1), aktivin reseptör-benzeri kinaz 1 (ALK1) ve LDL reseptörünü içeren veziküler bir yolla gerçekleştiğini göstermiştir (31).

Östrojen, endotelial SR-B1'i down-regüle ederek LDL transitozunu önemli ölçüde inhibe eder. Bu down-regülasyon, G-protein bağlı östrojen reseptörüne bağlıdır ve fizyolojik östrojen seviyelerinin, arteriyel endotel hücrelerinde LDL transitozunu nasıl azalttığını açıklar. Bu bulgular, kadınların neden menopozdan önce ASKVH riskinin erkeklerden daha düşük olduğuna dair bir açıklama sunmaktadır (32,33).

I.C.c. LDL'nin Arter Duvarında Tutunmasını Etkileyen Faktörler

LDL'nin lezyona duyarlı arter bölgelerinde subendotelial birikimi, esas olarak intimada LDL'nin seçici tutulmasından kaynaklanmaktadır ve apoB100'deki spesifik pozitif yüklü amino asit kalıntılarının (arginin ve lizin), arteriyel duvar proteoglikanlarının negatif yüklü sülfat ve karboksilik asit grupları ile etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir. LDL'nin aterojenitesi, apoB100 parçasının arteriyel duvar proteoglikanları ile etkileşime girme yeteneği ile bağlantılıdır. Örneğin, insan LDL'sinin kolesterol ile zenginleştirilmesi, proteoglikan bağlanmasını ve aterojenezini artırır. Ek olarak, apoE, apoC-III ve serum amiloid A, LDL'nin arteriyel duvar proteoglikanları için afinitesini artırır (28,34).

Ateroskleroz geliştirme eğilimi, dolaşım sisteminin farklı bölgelerinde belirgin bir şekilde değişiklik gösterse de endotelin bozulmuş laminer kan akışına ve makaslama gerilimine maruz kaldığı dallarda ve çatallanmalarda dikkate değerdir. Bu mekanik kuvvetler gen ve protein ekspresyonunu modüle edebilir ve endotel disfonksiyonu ve intimal hiperplaziyi indükleyebilir (35).

I.C.d. HDL kolesterol, Trigliseritler ve Lipoprotein (a)

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) konsantrasyonları, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda tutarlı bir şekilde aterosklerotik olay riski ile ters orantılıdır. Ancak, mevcut genetik kanıtlar HDL-K'nin aterosklerozise karşı koruyucu rolünü desteklememektedir. Ayrıca, HDL-K'yi yükselten çok sayıda tedavi, kardiyovasküler sonuçları iyileştirmede başarısız olmuştur. Gözlemsel verilerdeki uyumsuzluğun nedeni HDL-K'nin trigliserit konsantrasyonları ile ters orantılı olmasından kaynaklanabilir (36). Sağlam genetik kanıtlar, aterosklerozda trigliserit-zengin lipoproteinlerin nedensel bir rolü olduğunu desteklemektedir (37). HDL'nin aksine, genetik kanıtlar lipoprotein (a) (Lp(a)) ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişkiyi desteklemektedir (38).

II. İnflamasyon

Aterogenezde rol oynayan diğer risk faktörleri arasında tütün kullanımı ve metabolik sendromun bileşenleri olan yüksek kan basıncı, visseral adipozite, insülin direnci ve trigliserit-zengin lipoproteinlerin yüksek kan konsantrasyonları bulunur. Bununla birlikte, LDL-K örneğinde olduğu gibi, bu risk faktörlerini aterogeneze bağlayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu risk faktörlerinin birçoğu inflamatuvar yolların aktivasyonu ile ilişkilidir. İnflamasyon, arter duvarındaki hücrelerin fonksiyonlarını aterogenez yönünde değiştirebilir (1). Örneğin, hipertansiyon patogenezinde rol alan anjiotensin II, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolağı gibi inflamatuvar yolları aktive edebilir. Benzer şekilde hipertansiyon patogenezindeki adaptif T hücre bağıışıklığı ve ateroskleroz arasında bir ilişki gösterilmiştir (39). Tütün kullanımı, solunum yollarında ve alveollerde inflamatuvar bir tepki ortaya çıkarabilir (1). Visseral adipoz doku, inflamatuvar hücreler ve inflamasyonla ilişkili birçok mediatör için kaynak görevi görür (40).

Ekstravasküler bölgelerdeki bu inflamatuvar alanlardan uzak arter duvarlarını etkileyen, intimadaki hücreleri aktive eden sitokinler gibi solubl inflamatuvar mediatörler salınır. İnflamasyon belirteçlerinden özellikle CRP (veya hs-CRP) kardiyovasküler riski öngörmede değerlidir (41,42). Aterosklerotik lezyonlar T lenfositleri de içerir. Bazı T hücresi alt tipleri (örneğin, tip 1 T-helper hücreleri) deneysel ateroskerozu indüklerken, regülatör T hücreleri aterogenezi yavaşlatmaktadır (43,44).

İnflamasyonun önemli klinik göstergelerinden biri, düşük düzeydeki sistemik inflamasyonu gösteren ve interlökin (IL)-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olan yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP)'dir. Koroner arter hastalığı ve miyokard iskemisi veya enfarktüsünde hs-CRP düzeyleri artmıştır. Ayrıca yükselmiş hs-CRP düzeylerinin, sağlıklı erişkinlerde artmış KAH riskini öngördüğü gösterilmiştir (45,46).

C-reaktif protein, aterosklerotik plaklarda lipoprotein birikimi ve kompleman sistem aktivasyonu ile ilişkili bir faktördür. Özellikle aterosklerozun

ilk adımlarında aterosklerotik hasarın gelişmesine ve ilerlemesine yol açabilecek olan kompleman sistem aktivasyonunu artırır. CRP'nin, aterom plaklarındaki modifiye LDL moleküllerine bağlanarak komplemanları aktive ettiği ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (19,47).

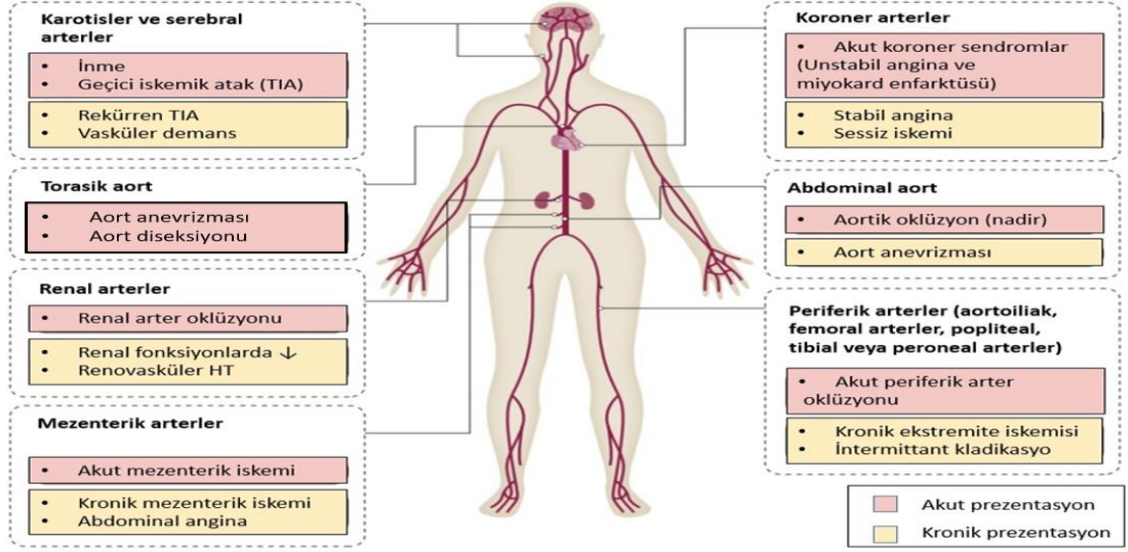
Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlarda, CRP düzeylerinin düşürülmesine de odaklanılmıştır (45).

II.A. Hassas Plak

Aterosklerotik bir plakta inflamasyon arttıkça yıkım da artar. İnflamatuar hücrelerden salgılanan mediatörler ve matriks metalloproteazlar (MMP) plağın çatısını zayıflatır. MMP'ler fibröz çatıyı sağlamlaştıran kollajeni yıkarak rüptür riskini artırır. SMC'ler ise kollajen üreterek çatıyı sağlamlaştırır. Bir aterom plağında SMC'ler ne kadar zenginse plak o derece stabildir; inflamatuar hücreler ne derece baskınsa plak o derece hassastır. Hassas plakların lipid içeriği zengin ve fibröz çatısı incedir. Endotel disfonksiyon ve oksidatif stres hassasiyeti artırır (5,6).

Risk faktörlerinin kontrolünün sağlanması, inflamasyonu azaltır ve plak büyümesini, hassas plak oluşumunu engeller. Egzersiz, doymuş yağdan fakir beslenmek, sağlıklı kiloda olmak ve sigarayı bırakmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri plak stabilizasyonuna yardımcı olur. Statinler hem lipid düşürücü etkileri hem de pleotropik etkileriyle plak stabilizasyonunda önemli rol oynar (5). Ayrıca, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, β -blokerler, klopidogrel ve fibratlarında da plak stabilizasyonuna katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (5,48).

Şekil 1'de aterosklerozun organ ve sistemlerde neden olduğu patolojiler şematize edilmiştir.



Şekil-1: Aterosklerozun klinik formları (5)

Aterosklerozun neden olduğu klinik sendromların kesin tanısı genellikle aterosklerozun doğrudan görüntülenmesine veya hedef organ iskemisinin gösterilmesine bağlıdır (Tablo 3) (1). Her görüntüleme yöntemi belirli bir klinik senaryoyu ele alır. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi tipik olarak çeşitli vasküler bölgelerde aterosklerozun non-invaziv araştırması için kullanılırken, invaziv anjiyografi veya intravasküler ultrasonografi gibi diğer daha invaziv prosedürler esas olarak girişimsel tedavilere rehberlik eder. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi teknolojilerin aterosklerozun değerlendirilmesi için kullanımı kısıtlıdır (1,49).

Tablo-3: Aterosklerotik plağın görüntülenmesi

Test	Görüntüleme özellikleri	Avantajları	Limitasyonları	Kullanım alanları
Aterosklerotik plağın direkt görüntülenmesi				
Doppler Ultrasonografi	Bazı plak komponentlerini n ayrımı yapılabilir	Non-invaziv, radyasyon maruziyeti yok	Sadece geniş kalibreli yüzeysel damarlarda kullanılabilir	Karotid arterler, intraserebral arterler (intrakranial Doppler ultrasonografi ile), alt ekstremitte arterleri
BT anjiyografi	Kalsifik ve non-kalsifik plak ayrımı yapılabilir	Non-invaziv	Kontrast madde gerekli, radyasyon maruziyeti dikkate alınmalıdır	Çoğu vasküler bölge
MR anjiyografi	Plak komponentlerini n değerlendirilmesi yok	Non-invaziv, radyasyon maruziyeti yok	Geniş kalibreli damarlarla sınırlı; koroner arterlerin değerlendirilmesinde potansiyel olarak yararlıdır	Karotid arterler ve aorta
İntravasküler ultrasonografi	Ultrason sinyalleri aracılığıyla plak dokusunun karakterizasyonu yapılabilir	Plak yükünün ve bileşiminin değerlendirilmesinde mükemmel	İnvaziv, kontrast madde ve radyasyon kullanımı gerekli (kateter pozisyonlama için), sınırlı erişilebilirlik	Koroner arterler
Optik kohorens tomografi	Plak özelliklerinin yüksek çözünürlüklü görüntülenmesi	İntimal morfolojinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesini sağlar	İnvaziv, kontrast madde ve radyasyon kullanımı gerekli (kateter pozisyonlama için), sınırlı erişilebilirlik,	Klinik kullanımı sınırlıdır, koroner arterlerin seçilmiş vakalarında

			plağın derin bölgelerinin değerlendirilmesinde kısıtlılık	
Aterosklerotik plağın indirekt görüntülenmesi				
PET	Plaktaki inflamatuvar hücreler ve diğer hücreler tarafından glikoz alımını değerlendirir	Plak metabolizmasını değerlendirir	Sadece geniş kalibreli damarlarda kullanılabilir, radyasyon maruziyeti dikkate alınmalıdır	Kullanımı çalışmalarla sınırlı
İnvaziv anjiyografi	Luminal stenozun değerlendirilmesi için standart	Yaygın kullanım, lümenin iyi değerlendirilmesi	İnvaziv, kontrast madde ve radyasyon kullanımı gerekli, plak direkt olarak görüntülenmez	Çoğu vasküler bölge

İskemik semptomlar ve arteriyel lümenin daralması arasındaki ilişkinin invaziv anjiyografisi ile ortaya konmasından sonra, lümenal darlık derecesi ile aterosklerozun klinik önemi arasındaki ilişki önem kazanmıştır (50).

III. Ateroskleroza Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Aterosklerotik KVVH tüm dünyada ölümlerin en önde gelen nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavide asıl hedef ASKVVH olaylarının önlenmesi veya geciktirilmesidir. Bu yaklaşımın birincil hedefi LDL kolesterolün düşürülmesidir (7).

Dislipidemi tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri dikkate alınmalıdır. Farmakolojik tedavi alsın veya almasın tüm hastalarda tedavinin ilk basamağını yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmalıdır (51). Diyetel trans yağ ve doymuş yağ tüketiminin azaltılması, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin azaltılmasında belirgin etkiye sahiptir. Alkol kullanımının azaltılması ve fazla kiloların verilmesi trigliserit düzeylerini en belirgin azaltan yaşam tarzı değişiklikleridir. Yine diyetteki trans yağ tüketiminin azaltılması ve

fiziksel aktivitenin artırılması HDL kolesterol düzeyini belirgin olarak arttırmaktadır (11).

Artmış LDL-K düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. LDL'nin aterosklerozun başlangıcında ve progresyonundaki rolü kritiktir. Bu nedenle LDL-K düzeyini düşüren ilaçlar farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır (8). Statinler bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Kullanılan diğer lipid düşürücü ilaçlar fibratlar, kolesterol emilim inhibitörleri ve Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleridir (9).

Statinlerin farklı risk gruplarındaki hastalarda etkinliğini göstermek için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Yüksek riskli KAH hastalarında, simvastatinin koroner mortaliteyi ve majör koroner olayları azalttığı gösterilmiştir. Düşük riskli gruplarda yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler olayların ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (9).

Statinler LDL-K'yi düşürme oranına göre yüksek, orta ve düşük yoğunluklu olarak 3 tedavi sınıfına ayrılabilir (Tablo 4). Hastanın risk durumuna göre elde edilmek istenen LDL düşüşü için uygun sınıftaki statin tedavilerinden biri seçilebilir (52).

Tablo-4: Statinlerin LDL-K düşürme oranına göre sınıflandırılması

	Yüksek yoğunluklu	Orta yoğunluklu	Düşük yoğunluklu
LDL-K düşüşü	≥ %50	%30 - %49	< %30
Statinler	Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40-80 mg Pitavastatin 1-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

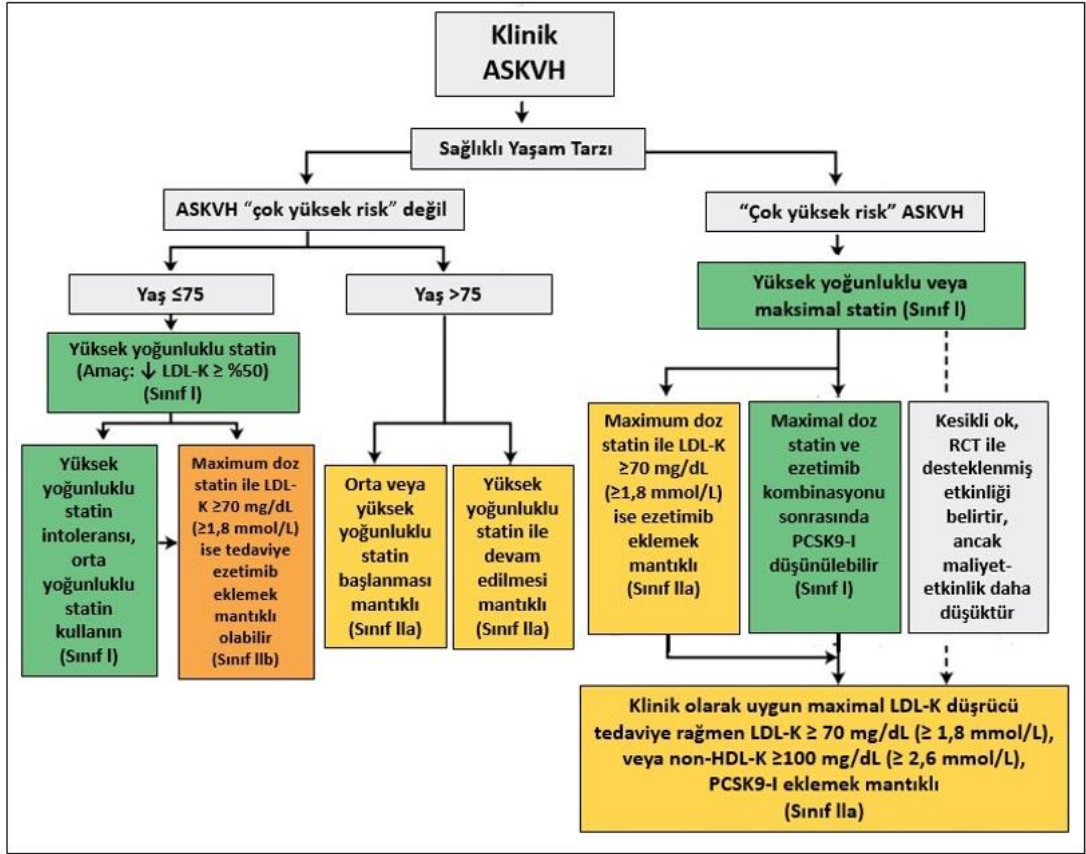
Klinik ASKVH hastalarında sekonder korunma söz konusudur. Bu hastalarda tedavi planlarken öncelikle hastanın gelecekteki KVH riskinin “çok

yüksek risk” olup olmadığı belirlenmelidir (Tablo 5). Sonrasında hastanın yaşına ve LDL-K düzeyine göre tedavi şekillendirilir. Klinik ASKVH hastalarında sekonder korunma tedavi şeması Şekil 2’de gösterilmiştir (52).

Tablo-5: Gelecekteki ASKVH için çok yüksek riskin belirlenmesi

Major aterosklerotik KVH olayları
Geçirilmiş akut koroner sendrom (son 12 ay içinde) Miyokard enfarktüsü öyküsü İskemik inme öyküsü Semptomatik periferik arter hastalığı
Yüksek riskli durumlar ve hastalıklar
Yaş ≥ 65 Heterozigot familyal hiperkolesterolemi Koroner by-pass cerrahisi veya perkutan koroner girişim öyküsü Diyabetes mellitus Hipertansiyon Kronik böbrek yetmezliği Mevcut sigara kullanımı Tedaviye rağmen persistan yükselmiş LDL-K düzeyi Konjestif kalp yetmezliği öyküsü

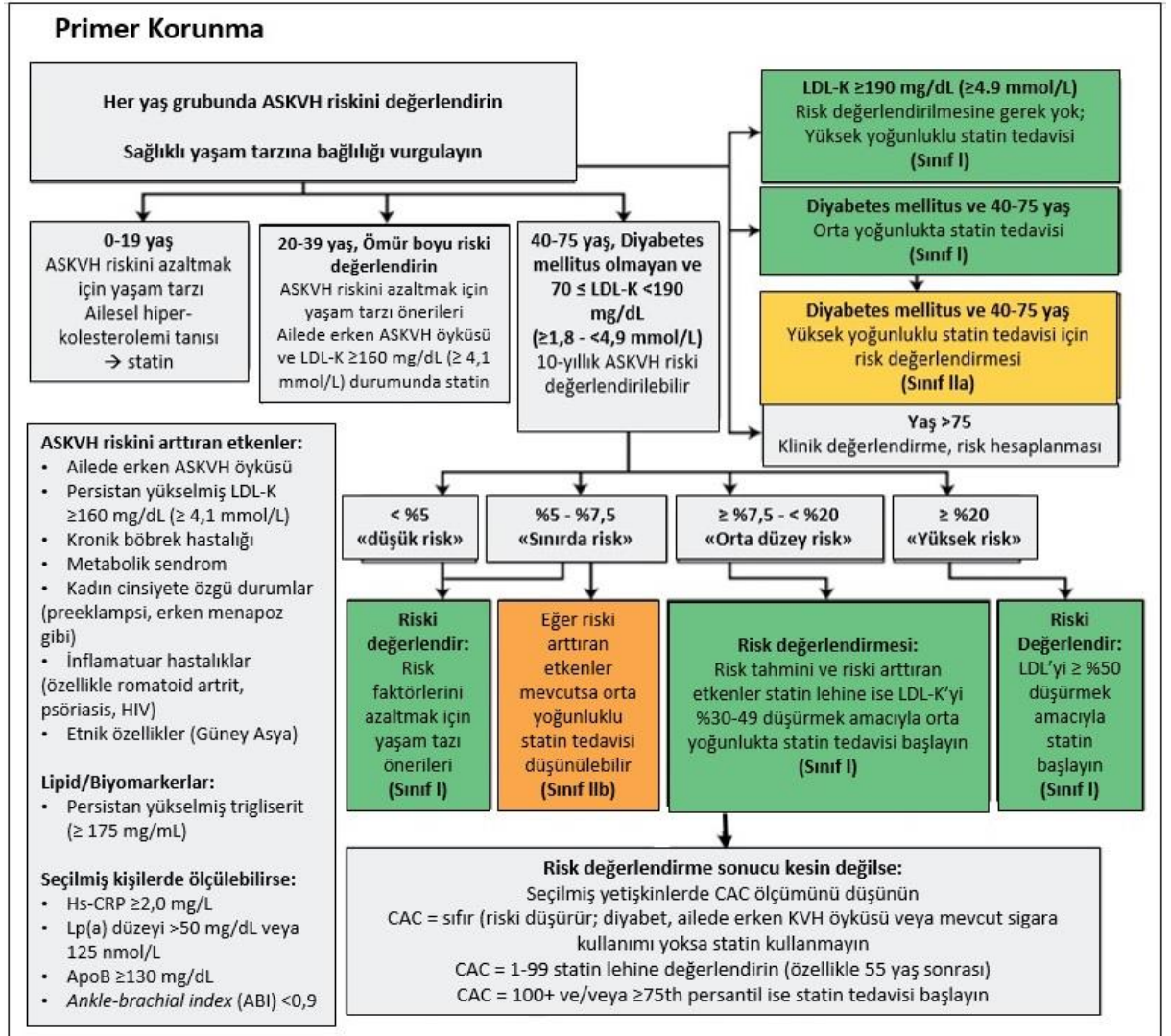
* **Çok yüksek risk:** çok sayıda major aterosklerotik KVH olayının veya bir major aterosklerotik KVH olayının ve çok sayıda yüksek riskli durumun varlığını içerir.



ASKVD: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, RCT: Randomize kontrollü çalışma, PCSK9-I: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörü

Şekil-2: Klinik ASKVD hastalarında sekonder korunma (52)

Statinlerin herhangi bir klinik belirtisi olmayan hastalarda primer korunmada da etkili olduğu gösterilmiştir. Statinlerin LDL-K'yi azaltmasının yanı sıra, koroner olayların riskini ve tüm kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölümleri azalttığı rapor edilmiştir. Her iki cinsiyette de ilk major koroner olay riskini azalttığı bildirilmiştir (9). Primer korunma her yaş için geçerlidir ve öncelikle sağlıklı bir yaşam stili desteklenmelidir. Hastalar ASKVD riski açısından değerlendirilmeli ve risk grubuna göre tedavi planlanmalıdır. Primer korunmada tedavi şeması Şekil 3'te gösterilmiştir (52).



ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, Lp(a): Lipoprotein (a), ApoB: Apolipoprotein B, CAC: Koroner arter kalsiyumu

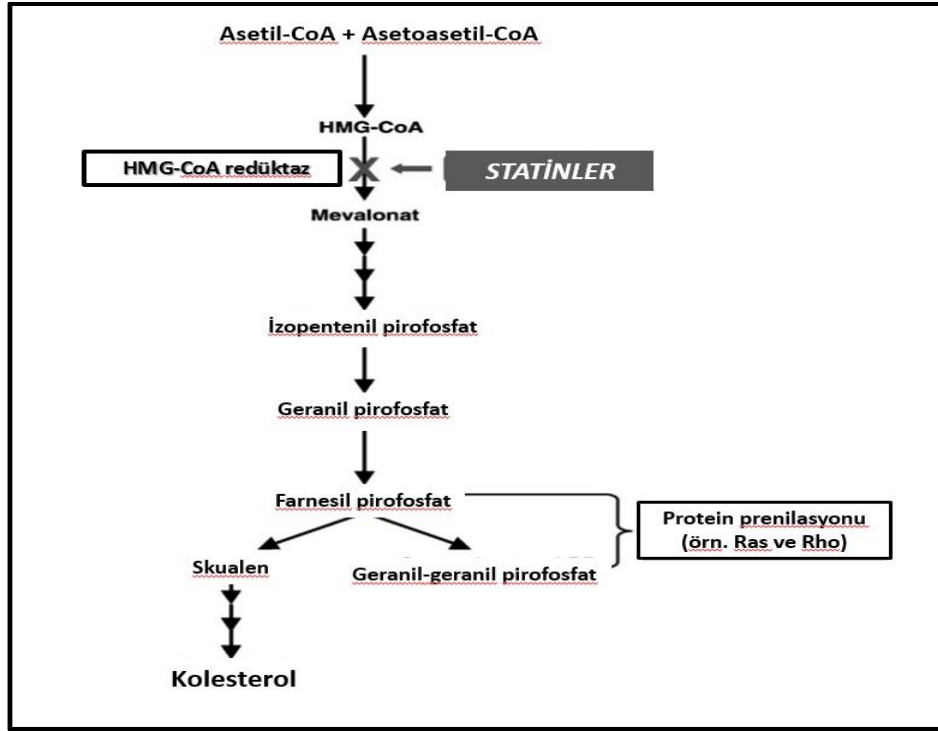
Şekil-3: ASKVH primer korunma (52)

Statinler, dislipidemili hastalarda hem birincil hem de ikincil kardiyovasküler korunmada hayati bir tedaviyi temsil eder. Statinler kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltmasına rağmen, bu ajanlar yetersiz ve sıklıkla düşük dozda kullanılır. Statin tedavisinin bırakılma oranları kabul edilemez derecede yüksektir. Bu hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ele alınması gereken acil bir konu olarak göze çarpmaktadır (14).

IV. Statinler

IV.A. Statinlerin Farmakolojisi ve Etki Mekanizması

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın (HMG-CoA) mevalonata dönüştürüldüğü, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında görev alan HMG-CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder (Şekil 4) (10). Bu basamağın inhibisyonu ile birlikte hücre içindeki kolesterol konsantrasyonu azalır ve hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptör ekspresyonu artar. Sonuç olarak LDL-K kandan daha fazla alınır ve LDL-K ve TG zengin partiküller dahil olmak üzere ApoB içeren lipoproteinlerin plazma düzeyleri azalır (11,14).



Şekil-4: Kolesterol biyosentezi . HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim- A (10)

IV.B. Statinlerin Etkileri

IV.B.a. Lipid Düşürücü Etki

Kardiyovasküler hastalıklar şu anda dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biridir ve tüm küresel ölümlerin üçte birine (yılda 17,3 milyon ölüm) neden olmaktadır. 20. yüzyılın başlarından itibaren KAH kaynaklı mortalite önemli oranda artmıştır ve bu hastaların koroner arterlerinde

kolesterol plakları bulunmuştur. İlerleyen yıllarda artmış LDL düzeylerinin KAH gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu ortaya konmuştur (53,54).

Statinler, LDL seviyelerinin düşürülmesinde daha önce mevcut olan yöntemlere göre daha etkili olduğu ve KVD'nin primer ve sekonder önlenmesinde olumlu etkileri gösterilmiştir (55). LDL düzeyindeki her bir mmol/L azalmanın, majör vasküler olayları %22, vasküler mortaliteyi %14 ve yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %10 oranında azalttığı tahmin edilmektedir. Örnek olarak, 40 mg atorvastatin LDL seviyelerini% 50'den fazla azaltabilir (örneğin >4 mmol / L → ≈2 mmol / L) (56). LDL düzeylerinin azalması hasta özelliklerinden bağımsızdır ve herhangi bir statin dozunun iki katına çıkarılması LDL düzeylerini ek olarak ortalama %6 oranında azaltır (12).

Statinler sadece kolesterol seviyelerini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda LDL-kolesterol oksidasyonunu azaltarak, ateroskleroz plağının stabilizasyonunu sağlayarak, endotel disfonksiyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu engelleyerek ve trombosit aktivitesini azaltarak kardiyovasküler koruma sağlar (12).

IV.B.b. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

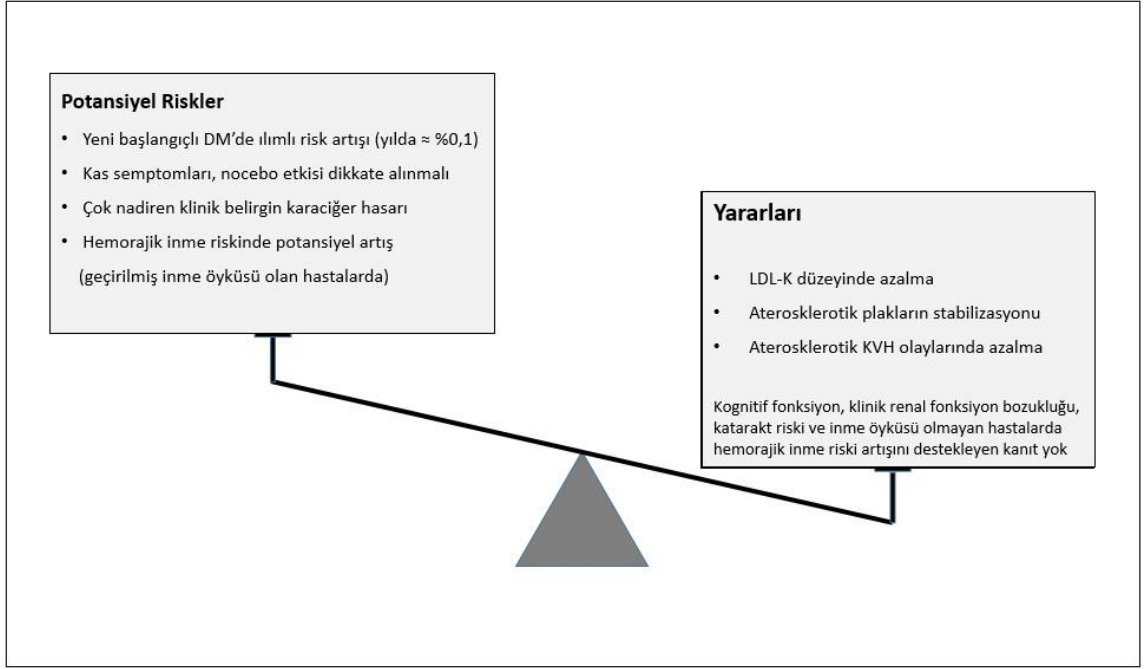
Ateroskleroz, endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve pıhtı oluşumunun hepsinin rol oynadığı karmaşık bir patojenik süreçtir. Statinler, kolesterol seviyelerini düşürmenin yanı sıra, mevalonat yolunun diğer ürünlerini inhibe ederek "pleiotropik" etkiler adı verilen LDL düşürücü etkisinden bağımsız kardiyovasküler koruyucu etkiler sağlarlar. Bu pleiotropik etkiler yoluyla statinler, bilinen tüm ateroskleroz mekanizmalarını modüle eder ve kardiyovasküler sistemin ötesinde faydalı etkiler gösterir (12). Bununla birlikte, statin pleiotropisinin klinik sonuçlara göreceli katkıları tartışma konusu olmaya devam etmektedir (57).

Bu mekanizmalar, statinlerin anti-inflamatuar / immünomodülasyon, aterosklerotik plak stabilizasyonu, oksidatif stresin azaltılması, endotel disfonksiyonun ve neovaskülarizasyonun önlenmesi ve anti-trombotik etkiler göstermesini sağlar (Tablo 6) (45).

Tablo-6: Statinlerin pleiotropik etkileri

İnflamasyon / İmmünomodülasyon	Nükleer faktör-κB supresyonu ↓ Kemokinler ve sitokinler (IL-1B, TNF, IL-6, IL-8) ↓ Adezyon molekülleri ↓ MHC sınıf II (IFN- aracılığıyla) ↓ T hücre aktivasyonu ↓ Monosit aktivasyonu ↓ CRP düzeyi ↓ Nitrik oksit düzeyi ↑ Anti-inflamatuar prostasiklin aktivasyonu ↑
Aterosklerotik plak stabilizasyonu	İnflamatuar hücre infiltrasyonu ↓ MMP sentezi ↓ Makrofaj birikimi ↓ Kollajen sentezi ↑ Vasküler düz kas hücre içeriği ↑
Oksidatif stres	NADPH oksidaz ve süperoksit oluşumu ↓ LDL oksidasyonu ↓ Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılması ↑
Endotelial fonksiyon ve anjiogenesis	eNOS üretimi ve aktivasyonu ↑ Endotelin-1 ↓ Endotelial progenitör hücreler ↑
Antitrombotik etkiler	Trombosit agregasyonu ↓ Trombosit aktivasyonu ↓ Doku tipi plazminojen aktivatörü ↑

Statinlerin sağladığı yararların yanında potansiyel riskleri de bulunmaktadır. Statin tedavisine başlarken yararları potansiyel risklerinden üstün olduğu için tedavide tercih edilmektedir (Şekil 5) (58).



Şekil-5: Statinlerin yararları ve potansiyel riskleri. **DM:** Diyabetes mellitus, **LDL-K:** LDL kolesterol, **KVH:** Kardiyovasküler hastalıklar (58)

GEREÇ ve YÖNTEM

I. Etik Kurul İzni

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/09/2020 tarihli 2020-16/12 numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

II. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı ve analitik bir çalışma şeklinde planlandı. Çalışmamız 01/06/2020 ile 01/08/2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızda Ocak 2010 ile Mart 2020 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde, iskemik kalp hastalığı tanısıyla (Stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü) koroner anjiyografi yapılan, takiplerinde ilk koroner anjiyografiden en az 1 yıl sonra koroner anjiyografisi tekrarlanan, en az iki tane koroner anjiyografi sonucu olan hastalar değerlendirildi. Belirtilen tarihler arasında çalışmamızın dahil edilme kriterlerini karşılayan 228 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Dışlanma kriterleri sonrasında 125 hasta ile analizler gerçekleştirildi.

Hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi, yaş, VKİ, iki koroner anjiyografi arası süre, komorbid hastalıkları, koroner anjiyografiler sırasındaki lipid profili, tam kan sayımı, biyokimyasal sonuçları, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP (C-reaktif protein), HDL/monosit oranı gibi inflamatuvar markerlar, Statin tedavileri, statin harici kullanılan medikal tedaviler kaydedildi. Koroner anjiyografi raporlarından LAD (left anterior descending artery), RCA (right coronary artery), CX (circumflex artery), diagonal dal, OM (obtus marginalis), LMCA (left main coronary artery) dallarında izlenen damar patolojileri ve izlenen damar tıkanıklarının yüzdesi kaydedildi.

III. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri

1. Ocak 2010 ile Mart 2020 tarihleri arasında en az bir yıl süre arayla, en az iki koroner anjiyografi uygulanan hastalar
2. 18 yaş üzeri olanlar

IV. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

1. Kontrol anjiyografisi bir yıl altında olanlar
2. Koroner anjiyografi, statin tedavisi ve laboratuvar sonuçlarına ulaşamayan hastalar

V. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, total kolesterol bilgileri kaydedildi. Statin tedavisi kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Hastaların lipid profili ile koroner arterlerdeki lezyonların ilişkisi analiz edildi. İki anjiyografi arasındaki patoloji varlığındaki farklılıklar ve koroner arter darlık yüzdeleri arasındaki fark incelendi. Statin tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalarda koroner lezyonların varlığı araştırıldı. İki koroner anjiyografi sırasında lipid profilinin değişimi incelendi. Ek olarak, komorbid hastalıklara göre koroner anjiyografiler arasındaki farklılıklar analiz edildi.

VI. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler grup içerisinde “eşlerde t testi”, iki grup arasında “bağımsız gruplarda t testi” kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler grup içerisinde “Wilcoxon signed testi”, iki grup arasında “Mann Whitney U testi” kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin

karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılan değişkenlerde “Pearson testi”, normal dağılmayanlarda “Spearman testi” tercih edildi. Korelasyon analizlerinde korelasyon katsayısı 0,05-0,30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0,30-0,40 arasında düşük-orta korelasyon, 0,40-0,60 arasında orta derecede korelasyon, 0,60-0,70 arasında iyi derecede korelasyon, 0,70-0,75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0,75-1,00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 9,8$ yıldır. Hastaların %4'ünde (n=1) anjiyo arası süre bir yıl, %32'sinde (n=40) iki yıl, %11,2'sinde (n=14) üç yıl, %25,6'sında (n=32) dört yıl, %27,2'sinde (n=34) beş yıldır (Tablo 7).

Tablo-7: Sosyodemografik özellikler

	n	Ortalama \pm SS	Median	Min	Max
Yaş	125	65,8 \pm 9,8	67	31	87
Anjiyo arası süre(yıl)	125	3,4 \pm 1,2	4	1	5

İlk değerlendirme sırasında hastaların %48,8'inde (n=61) HT, %36'sında (n=45) DM, %4'ünde (n=5) kalp yetmezliği vardı. Son değerlendirme sırasında ise hastaların %64'ünde (n=80) HT, %47,2'sinde (n=59) DM, %7,2'sinde (n=9) kalp yetmezliği mevcuttu. Son değerlendirme sırasında HT, DM ve kalp yetmezliği sıklığında anlamlı bir artış izlendi. Ek olarak ilk değerlendirmede hastaların %25,6'sı (n=32) sigara kullanmaktayken, son değerlendirmede sigara kullananların oranı artarak %35,2'ye (n=44) ulaşmıştı. İlk değerlendirme sırasında hastaların %38,4'ü (n=48) beta-bloker, %42,6'sı (n=52) ACE inhibitörü, %47,5'i (n=58) ASA, %9'u (n=11) nitrat kullanmaktayken, son değerlendirmede hastaların %50'si (n=60) beta-bloker, %53,3'ü (n=65) ACE inhibitörü, %57,4'ü (n=70) ASA, %17,2'si (n=21) nitrat kullanmaktaydı. Son değerlendirmede beta-bloker, ACE inhibitörü, ASA ve nitrat kullanan hasta oranlarında anlamlı artış izlenmişti ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Tablo-8: Komorbid hastalıklar

	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	p değeri
Komorbid hastalık			
HT (+)	61 (48,8)	80 (64)	<0,001
DM (+)	45 (36)	59 (47,2)	<0,001
Sigara (+)	32 (25,6)	44 (35,2)	<0,001
Kalp yetmezliği (+)	5 (4,0)	9 (7,2)	<0,001
Medikal tedaviler			
Beta-bloker (+)	48 (38,4)	61 (50)	<0,001
ACE inhibitörü (+)	52 (42,6)	65 (53,3)	<0,001
ASA (+)	58 (47,5)	70 (57,4)	<0,001
Nitrat (+)	11 (9,0)	21 (17,2)	<0,001

Hastaların ilk ve son koroner anjiyografi sırasındaki lipid profili Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo-9: Hastaların koroner anjiyografiler sırasında izlenen lipid profili

		n	Ortalama ± SS	Median
LDL(mg/dl)	İlk anjiyografi	125	118 ± 41	111
	Son anjiyografi	125	123 ± 44	115
HDL(mg/dl)	İlk anjiyografi	125	41 ± 10	40
	Son anjiyografi	125	44 ± 12	40
Trigliserid(mg/dl)	İlk anjiyografi	124	162 ± 79	148
	Son anjiyografi	124	166 ± 65	155
T.kolesterol(mg/dl)	İlk anjiyografi	125	194 ± 51	191
	Son anjiyografi	115	186 ± 46	180

Hastaların ilk ve son koroner anjiyografi sırasındaki biyokimya sonuçları Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo-10: Hastaların koroner anjiyografiler sırasında izlenen biyokimya sonuçları

		n	Ortalama ± SS	Median	Min-max
HbA1C	İlk anjiyografi	43	7,5 ± 1,3	7,2	6-11
	Son anjiyografi	42	7,2 ± 1,3	6,6	6-12
Hb(g/dl)	İlk anjiyografi	124	13,8 ± 1,5	13,9	10,1-16,9
	Son anjiyografi	124	13,4 ± 1,2	13,3	10,9-16,5
Lenfosit(K/μL)	İlk anjiyografi	124	2,4 ± 1,0	2,1	0,7-7,1
	Son anjiyografi	124	2,3 ± 0,7	2,2	0,8-4,8
Nötrofil(K/μL)	İlk anjiyografi	124	4,8 ± 2,1	4,5	1,0-18,4
	Son anjiyografi	124	4,5 ± 1,2	4,1	1,2-8,6
Monosit(K/μL)	İlk anjiyografi	124	0,6 ± 0,2	0,6	0,2-1,0
	Son anjiyografi	124	0,6 ± 0,1	0,6	0,2-1,0
Monosit/HDL	İlk anjiyografi	124	0,017 ± 0,007	0,017	0,01-0,04
	Son anjiyografi	124	0,015 ± 0,005	0,015	0,01-0,03
PLT(K/μL)	İlk anjiyografi	124	240 ± 60	237	116-405
	Son anjiyografi	124	236 ± 55	222	97-398
MPV(fL)	İlk anjiyografi	124	8,2 ± 1,0	8,3	6,4-11,1
	Son anjiyografi	124	7,7 ± 0,9	7,7	5,8-10,7
RDW(%)	İlk anjiyografi	124	14,6 ± 1,9	14,6	11,6-18,9
	Son anjiyografi	124	14,9 ± 2,0	14,5	10,9-19,3
ESH(mm/saat)	İlk anjiyografi	118	13,3 ± 9,4	12	2-41
	Son anjiyografi	120	16,0 ± 13,4	9	2-54
CRP(mg/L)	İlk anjiyografi	119	0,3 ± 0,4	0,1	0-3
	Son anjiyografi	120	1,2 ± 3,4	0,3	0-20

***HB:** hemoglobin, **PLT:** platelet, **MPV:** mean platelet volümü, **RDW:** red cell distribution, **ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein

Hastaların %53,2'si (n=66) statin tedavisi kullanmazken, %46,8'i (n=58) statin tedavisi altındaydı. Hastaların %8,1'i atorvastatin 10 mg, %24,2'si atorvastatin 20mg, %4'ü atorvastatin 40 mg, %3,2'si rosuvastatin 10 mg, %7,3'ü rosuvastatin 20 mg kullanmaktaydı Son değerlendirmede statin kullanan hastaların oranı anlamlı derecede artarak %90,3'e (n=112) yükselmişti (p<0,001) (Tablo 11). Daha önce statin kullanmayan 54 hastaya (%43,5) sonraki değerlendirme sırasında statin tedavisi başlandığı görüldü (Tablo 11).

İlk değerlendirmede statin kullanan hastaların (n=58) %69'unda (n=40) son değerlendirme sırasında statin dozu yükseltilmişken, %31'inde (n=18) yükseltilmemiştir.

Tablo-11: Hastaların kullandığı statin tedavileri ve dağılımı

	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	p değeri
Statin			
Kullanmayanlar	66 (53,2)	12 (9,7)	<0,001
Kullananlar	58 (46,8)	112 (90,3)	

İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirme statin kullananlar lipid profili açısından karşılaştırıldı. Sonradan statin başlanan hastalarla daha önceden kullanan hastalar arasında LDL-kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve total kolesterol açısından anlamlı farklılık izlenmedi (tüm analizlerde p>0,05) (Tablo 12)

Tablo-12: İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirmede statin kullananlarda lipid profilinin dağılımı ve analizi

		İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirmede statin kullananlar		p değeri
		Evet (n=54)	Hayır (n=70)	
LDL(mg/dl)	İlk değerlendirme	113 ± 37	123 ± 44	0,273
	Son değerlendirme	119 ± 40	127 ± 46	0,413
HDL-kol(mg/dl)	İlk değerlendirme	40 ± 11	41 ± 10	0,215
	Son değerlendirme	42 ± 10	44 ± 13	0,870
Trigliserid(mg/dl)	İlk değerlendirme	160 ± 78	163 ± 80	0,367
	Son değerlendirme	173 ± 71	161 ± 60	0,800
T.kolesterol(mg/dl)	İlk değerlendirme	198 ± 52	192 ± 49	0,862
	Son değerlendirme	186 ± 42	187 ± 49	0,193

Statin kullanan hastalarda iki koroner anjiyografi sırasında doz arttırımı yapılanlarla yapılmayanlar lipid profili açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında lipid profilinde anlamlı farklılık izlenmedi (tüm analizlerde $p>0,05$)(Tablo 13).

Tablo-13: Statin kullanan hastalarda doz arttırımı yapılanlarda lipid profilinin dağılımı ve analizi

		Statin dozu arttırılanlar		p değeri
		Evet (n=40)	Hayır (n=18)	
LDL(mg/dl)	İlk değerlendirme	123 ± 44	137 ± 52	0,347
	Son değerlendirme	131 ± 49	131 ± 47	0,993
HDL(mg/dl)	İlk değerlendirme	43 ± 10	42 ± 8	0,866
	Son değerlendirme	45 ± 15	45 ± 13	0,933
Trigliserid(mg/dl)	İlk değerlendirme	154 ± 80	186 ± 80	0,165
	Son değerlendirme	155 ± 64	175 ± 59	0,309
T.kolesterol(mg/dl)	İlk değerlendirme	192 ± 49	207 ± 59	0,454
	Son değerlendirme	189 ± 52	193 ± 55	0,977

İlk değerlendirmede statin kullanmazken, son değerlendirmede statin kullandığı görülen hastaların iki değerlendirme arasında LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde anlamlı bir değişme izlenmedi (tüm analizlerde $p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo-14: İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirmede statin kullananlarda lipid profilinin değişimi

	İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirmede statin kullananlar		p değeri
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	
LDL(mg/dl)	113 ± 37	119 ± 40	0,228
HDL(mg/dl)	40 ± 11	42 ± 10	0,051
Trigliserid(mg/dl)	160 ± 78	173 ± 71	0,261
T.kolesterol(mg/dl)	198 ± 52	186 ± 42	0,108

Statin doz arttırımı yapılan hastaların LDL- HDL, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde iki koroner anjiyografi arasında anlamlı değişme izlenmedi (tüm analizlerde $p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo-15: Statin kullanan hastalarda doz arttırımı yapılanlarda lipid profilindeki değişim

	Statin dozu arttırılanlar		p değeri
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	
LDL(mg/dl)	123 ± 44	131 ± 49	0,160
HDL(mg/dl)	43 ± 10	45 ± 15	0,086
Trigliserid(mg/dl)	154 ± 80	155 ± 64	0,567
T.kolesterol(mg/dl)	192 ± 49	189 ± 52	0,692

İlk koroner anjiyografi sırasında patoloji izlenen koroner arterler sırasıyla LAD (%47,2), RCA (%32,8), CX (%22,4), diagonal dal (%16,8), OM (%12) ve LMCA'ydı (%1,6). Son koroner anjiyografide koroner arterlerde izlenen patoloji sıklığı sırasıyla LAD (57,6), RCA (%44,8), CX (%34,4),

diagonal dal (%23,2), OM (%17,6), LMCA'ydı (%4). LAD, RCA, CX, Diagonal dal ve OM'de izlenen patoloji sıklığı son değerlendirmede anlamlı derecede artış göstermişti (tüm analizlerde $p < 0,001$) (Tablo 16).

Tablo-16: İlk ve son koroner anjiyografide patolojik sonuçlar ve analizi

Koroner arter		İlk koroner anjiyografi	Son koroner anjiyografi	p değeri
		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
LAD	Patoloji (+)	59 (47,2)	72 (57,6)	<0,001
	Patoloji (-)	66 (52,8)	53 (42,4)	
RCA	Patoloji (+)	41 (32,8)	56 (44,8)	<0,001
	Patoloji (-)	84 (67,2)	69 (55,2)	
CX	Patoloji (+)	28 (22,4)	43 (34,4)	<0,001
	Patoloji (-)	97 (77,6)	82 (65,6)	
Diagonal dal	Patoloji (+)	21 (16,8)	29 (23,2)	<0,001
	Patoloji (-)	104 (83,2)	96 (76,8)	
OM	Patoloji (+)	15 (12,0)	22 (17,6)	<0,001
	Patoloji (-)	110 (88,0)	103 (82,4)	
LMCA	Patoloji (+)	2 (1,6)	5 (4)	0,079
	Patoloji (-)	123 (98,4)	120 (96)	

***LAD:** left anterior descending artery, **RCA:** rihgt coronary artery, **LMCA:** left main coronary artery, **CX:** circumflex artery, **OM:** obtus marginalis

Hastaların LAD'de son anjiyografide izlenen darlık yüzdesi ilk anjiyografiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlendi ($p=0,019$). Hastaların RCA'da son anjiyografide izlenen darlık yüzdesi ilk anjiyografiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlendi ($p=0,019$). Hastaların CX'de son anjiyografide izlenen darlık yüzdesi ilk anjiyografiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlendi ($p=0,044$). Hastaların diagonal dalda izlenen darlık yüzdesi iki anjiyografi arasında benzer düzeydeydi ($p=0,661$). Hastaların OM'de izlenen darlık yüzdesi iki anjiyografi arasında benzer düzeydeydi ($p=0,075$). LMCA'da sadece iki hastada patoloji izlenmesi nedeniyle analizlere dahil edilemedi (Tablo 17).

Tablo-17: İki koroner anjiyografi arasında koroner damarlarda izlenen darlık yüzdelerinin karşılaştırılması

Koroner arter		İlk anjiyografi	Son anjiyografi	Değişim yüzdesi	p değeri
LAD	Patoloji (+)	62,1 ± 27,7	70,1 ± 26,7	+7,8	0,019*
RCA	Patoloji (+)	56,0 ± 27,4	62,5 ± 27,5	+9,0	0,019**
CX	Patoloji (+)	60,8 ± 24,9	66,7 ± 23,4	+7,2	0,044
Diagonal dal	Patoloji (+)	60,4 ± 23,9	63,2 ± 22,4	+2,8	0,661
OM	Patoloji (+)	63,3 ± 18,3	72,5 ± 20,2	+10,4	0,075
LMCA	Patoloji (+)	30	58,0 ± 25,8	-	-

Çalışmada hastaların %46,8'i (n=58) başlangıçta statin tedavisi almaktaydı. Hastaların %43,5'ine (n=54) ilk değerlendirme sonrasında statin tedavisi başlanmıştır. Toplamda hastaların %90,3'ü (n=112) statin kullanmaktaydı. Statin kullanan hastaların %64,3'ünde (n=72) LDL seviyesi artış gösterirken, %35,7'sinde (n=40) LDL seviyesi artmamıştı. LDL seviyesi artan hastaların %73,6'sında (n=53) koroner patolojilerde progresyon izlenirken, %26,4'ünde (n=19) koroner patolojilerde artış izlenmemiştir. LDL seviyesi artan hastalarda koroner patoloji progresyonu daha sık izlenmiştir (p<0,001). Bununla birlikte statin tedavisi alan hastaların %26,4'ünde (n=19) LDL seviyesi artmasına rağmen, koroner patoloji progresyonu izlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo-18: Statin tedavisi kullanan ancak LDL seviyesi artan veya artmayan hastalarda koroner patolojilerin değişimi

		Statin tedavisi alan LDL seviyesi artan (n=72)	Statin tedavisi alan LDL seviyesi artmayan (n=40)	p değeri
		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Koroner patoloji progresyonu	Hayır	19 (26,4)	34 (85,0)	<0,001
	Evet	53 (73,6)	6 (15,0)	

İlk değerlendirmede statin kullanmazken, son değerlendirmede statin kullandığı izlenen hastaların LAD ($p<0,001$), RCA ($p<0,001$), CX ($p=0,001$), diagonal dal ($p=0,006$) ve OM'de ($p=0,003$) izlenen koroner patolojilerin sıklığında anlamlı artış izlenmişti (Tablo 19).

Tablo-19: İlk değerlendirmede statin kullanmazken son değerlendirmede statin kullandığı izlenen hastalarda koroner lezyonlar sıklığı ve zaman içerisindeki değişimi

Koroner arter		İlk koroner anjiyografi	Son koroner anjiyografi	p değeri
		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
LAD	Patoloji (+)	23 (42,6)	31 (57,4)	<0,001
	Patoloji (-)	31 (57,4)	23 (42,6)	
RCA	Patoloji (+)	14 (25,9)	23 (42,6)	<0,001
	Patoloji (-)	40 (74,1)	31 (57,4)	
CX	Patoloji (+)	12 (22,2)	21 (38,9)	0,001
	Patoloji (-)	42 (77,8)	33 (61,1)	
Diagonal	Patoloji (+)	7 (13)	13 (24,1)	0,006
	Patoloji (-)	47 (87)	41 (75,9)	
OM	Patoloji (+)	8 (14,8)	10 (18,5)	0,003
	Patoloji (-)	46 (85,2)	44 (81,5)	
LMCA	Patoloji (+)	0	2 (3,7)	-
	Patoloji (-)	54 (100)	52 (96,3)	

***LAD:** left anterior descending artery, **RCA:** rihgt coronary artery, **LMCA:** left main coronary artery, **CX:** circumflex artery, **OM:** obtus marginalis

İlk değerlendirmede statin kullanmayan ancak son değerlendirmede statin kullandığı izlenen hastaların %61,1'inde ($n=33$) LDL kolesterol seviyesi artarken, %38,9'unda ($n=21$) artmamıştı. LDL kolesterol seviyesi artan hastalarda LAD ($p<0,001$), RCA ($p=0,008$), CX ($p=0,005$) ve OM'de ($p=0,010$) izlenen koroner patoloji sıklığı son değerlendirmede anlamlı artış göstermişti (Tablo 20).

Tablo-20: İlk değerlendirmede statin kullanmayan, son değerlendirmede statin kullanan hastalarda LDL düzeyi artan hastalarda koroner lezyonların sıklığı ve değişimi

Koroner arter		İlk koroner anjiyografi	Son koroner anjiyografi	p değeri
		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
LAD	Patoloji (+)	15 (45,5)	22 (66,7)	<0,001
	Patoloji (-)	18 (54,5)	11 (33,3)	
RCA	Patoloji (+)	10 (30,3)	18 (54,5)	0,008
	Patoloji (-)	23 (69,7)	15 (45,5)	
CX	Patoloji (+)	8 (24,2)	19 (57,6)	0,005
	Patoloji (-)	25 (75,8)	14 (42,4)	
Diagonal	Patoloji (+)	4 (12,1)	10 (30,3)	0,073
	Patoloji (-)	29 (87,9)	23 (69,7)	
OM	Patoloji (+)	3 (9,1)	8 (24,2)	0,010
	Patoloji (-)	30 (90,9)	25 (75,8)	
LMCA	Patoloji (+)	0	2 (6,1)	-
	Patoloji (-)	33 (100)	31 (93,9)	

***LAD:** left anterior descending artery, **RCA:** rihgt coronary artery, **LMCA:** left main coronary artery, **CX:** circumflex artery, **OM:** obtus marginalis

Statin dozu arttırılan hastalarda ilk ve son koroner anjiyografi sırasındaki koroner patoloji sıklıkları karşılaştırıldı. LAD ($p<0,001$), RCA ($p<0,001$), CX ($p=0,005$), diagonal dal ($p=0,001$) ve OM'de ($p=0,004$) izlenen patoloji sıklıkları statin doz arttırımına rağmen anlamlı artış göstermişti (Tablo 21)

Tablo-21: Statin dozu arttırılan hastalarda koroner lezyonların sıklığı ve zaman içerisindeki değişimi

Koroner arter		İlk koroner anjiyografi	Son koroner anjiyografi	p değeri
		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
LAD	Patoloji (+)	20 (50)	25 (62,5)	<0,001
	Patoloji (-)	20 (50)	15 (37,5)	
RCA	Patoloji (+)	16 (40)	19 (47,5)	<0,001
	Patoloji (-)	24 (60)	21 (52,5)	
CX	Patoloji (+)	12 (30)	16 (40)	0,005
	Patoloji (-)	28 (70)	24 (60)	
Diagonal	Patoloji (+)	6 (15)	9 (22,5)	0,001
	Patoloji (-)	34 (85)	31 (77,5)	
OM	Patoloji (+)	3 (7,5)	7 (17,5)	0,004
	Patoloji (-)	37 (92,5)	33 (82,5)	
LMCA	Patoloji (+)	1 (2,5)	1 (2,5)	-
	Patoloji (-)	39 (97,5)	39 (97,5)	

***LAD:** left anterior descending artery, **RCA:** right coronary artery, **LMCA:** left main coronary artery, **CX:** circumflex artery, **OM:** obtus marginalis

Koroner patolojisi artan ve artmayan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Koroner patoloji artan hastalarda HT, DM, sigara kullanımı, LDL ve total kolesterol seviyesi anlamlı olarak yüksek iken , koroner patolojisi artmayan hastalarda ACE inhibitörü, beta-blokör, statin, nitrat ve ASA kullanımı anlamlı olarak yüksekti (Tablo 22).

Tablo-22: Koroner arter patolojisi artan ve artmayan hastalarda risk faktörlerinin dağılımı

		Koroner patolojisi artanlar (n=64)	Koroner patolojisi artmayanlar (n=61)	p değeri
İki anjiyografi arası süre(yıl)	Ort ± SS	3,5 ± 1,2	3,2 ± 1,3	0,249
HT	N (%)	45 (73,8)	35 (54,7)	0,026
DM	N (%)	35 (57,4)	24 (37,5)	0,026
Kalp yetmezliği	N (%)	5 (7,8)	4 (6,6)	0,786
Sigara	N (%)	26 (40,6)	18 (29,5)	<0,001
Statin	N (%)	27 (42,9)	31 (50,8)	0,374
Beta-bloker	N (%)	29 (46,8)	32 (53,3)	0,294
ACE inhibitörü	N (%)	26 (41,9)	39 (65)	0,011
ASA	N (%)	31 (50)	39 (65)	0,094
Nitrat	N (%)	10 (16,1)	11 (18,3)	0,747
LDL(mg/dl)	Ort ± SS	141 ± 42	105 ± 37	<0,001
T.kolesterol(mg/dl)	Ort ± SS	196 ± 47	177 ± 43	0,025

Hastaların son anjiyografi sırasındaki LDL-kolesterol seviyesi ilk anjiyografide izlenen LDL-kolesterol seviyesinden anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,037$). Benzer şekilde son anjiyografi sırasındaki HDL-kolesterol seviyesi ilk anjiyografide izlenen HDL-kolesterol seviyesinden anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 23).

Tablo-23: İki koroner anjiyografi sırasında lipid profilinde izlenen değişimler

Lipid profili	İlk anjiyografi	Son anjiyografi	p
LDL(mg/dl)-kol	118 ± 41	123 ± 44	0,037*
HDL(mg/dl)	41 ± 10	44 ± 12	<0,001**
Trigliserid(mg/dl)	162 ± 79	166 ± 65	0,761*
T.kolesterol(mg/dl)	194 ± 51	186 ± 46	0,277*

İlk ve son anjiyografi sırasındaki biyokimyasal sonuçlar analiz edildi. Son anjiyografi sırasında izlenen Hb değeri (p=0,003) ve MPV seviyesi (p<0,001) ilk anjiyografi sırasındaki değerlerden anlamlı derecede daha düşüktü. Bununla birlikte son anjiyografi sırasındaki CRP seviyesi ilk anjiyografi sırasındaki CRP seviyesinden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,011) (Tablo 24).

Tablo-24: Koroner anjiyografi sırasındaki biyokimyasal analizler ve karşılaştırılması

Parametre	İlk anjiyografi	Son anjiyografi	p değeri
HbA1C	7,5 ± 1,3	7,2 ± 1,3	0,249*
Hb(g/dl)	13,8 ± 1,5	13,4 ± 1,2	0,003*
Lenfosit(K/μL)	2,4 ± 1,0	2,3 ± 0,7	0,487**
Nötrofil(K/μL)	4,8 ± 2,1	4,5 ± 1,2	0,119
Monosit(K/μL)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,349**
Monosit/HDL	0,017 ± 0,007	0,015 ± 0,005	0,089**
PLT(K/μL)	240 ± 60	236 ± 55	0,287*
MPV(fL)	8,2 ± 1,0	7,7 ± 0,9	<0,001*
RDW(%)	14,6 ± 1,9	14,9 ± 2,0	0,099*
ESH(mm/saat)	13,3 ± 9,4	16,0 ± 13,4	0,098**
CRP(mg/L)	0,3 ± 0,4	1,2 ± 3,4	0,011**

Hastaların %51,2'sinde (n=64) koroner anjiyografilerde izlenen patolojiler artış gösterirken, %48,8'inde (n=61) artış izlenmemiştir. Koroner arter patolojisi artan hastalar artmayanlarla lipid profili açısından karşılaştırıldı. İlk anjiyografi sırasındaki LDL seviyesi koroner arter patolojisi artanlarda artmayanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,013). Bununla birlikte HDL-kolesterol (p=0,859), trigliserid (p=0,992) ve total kolesterol (p=0,959) seviyeleri açısından farklılık izlenmedi. Son anjiyografi sırasındaki LDL seviyesi (p<0,001) ve total kolesterol seviyesi (p=0,025) koroner arter patolojisi artanlarda artmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti Bununla birlikte

HDL-kolesterol (p=0,799) ve trigliserid (p=0,380) seviyeleri açısından farklılık izlenmedi (Tablo 25).

Tablo-25: Koroner arter patolojisi artan ve artmayan hastaların ilk lipid profili değerlerinin karşılaştırılması

Lipid profili		Koroner patolojisi artanlar (n=64)	Koroner patolojisi artmayanlar (n=61)	p
LDL(mg/dl)	İlk değerlendirme	109 ± 35	128 ± 45	0,013*
	Son değerlendirme	141 ± 42	105 ± 37	<0,001*
HDL(mg/dl)	İlk değerlendirme	41 ± 11	41 ± 10	0,859**
	Son değerlendirme	44 ± 13	43 ± 11	0,799**
Trigliserid(mg/dl)	İlk değerlendirme	163 ± 82	161 ± 76	0,992*
	Son değerlendirme	173 ± 69	159 ± 60	0,380*
T.kolesterol(mg/dl)	İlk değerlendirme	195 ± 53	194 ± 48	0,959*
	Son değerlendirme	196 ± 47	177 ± 43	0,025*

İlk koroner anjiyografide LAD'de patoloji izlenen hastaların yaşı, patoloji izlenmeyenlerde anlamlı derecede daha büyüktü (p=0,043). Bununla birlikte diğer koroner arterlerde patoloji izlenen ve izlenmeyen hastalarda yaş açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 26).

Tablo-26: İlk koroner anjiyografide patoloji izlenen ve izlenmeyen hastaların yaş açısından analizi

Koroner arter		Yaş	p değeri
LAD	Patoloji (+)	67,4 ± 9,9	0,043
	Patoloji (-)	64,3 ± 9,6	
RCA	Patoloji (+)	67,8 ± 10,1	0,200
	Patoloji (-)	64,8 ± 9,6	
CX	Patoloji (+)	66,3 ± 9,3	0,687
	Patoloji (-)	65,6 ± 10,0	
Diagonal dal	Patoloji (+)	67,3 ± 9,3	0,599
	Patoloji (-)	65,5 ± 9,9	
OM	Patoloji (+)	65,0 ± 10,5	0,635
	Patoloji (-)	65,9 ± 9,7	
LMCA	Patoloji (+)	76,0 ± 12,7	-
	Patoloji (-)	65,6 ± 9,7	

Son koroner anjiyografide koroner damarlarda patoloji izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 27).

Tablo-27: Son koroner anjiyografide patoloji izlenen ve izlenmeyen hastaların yaş açısından analizi

Koroner arter		Yaş	p değeri
LAD	Patoloji (+)	67,0 ± 9,5	0,098
	Patoloji (-)	64,1 ± 9,9	
RCA	Patoloji (+)	66,5 ± 9,0	0,476
	Patoloji (-)	65,2 ± 10,4	
CX	Patoloji (+)	66,7 ± 8,4	0,375
	Patoloji (-)	65,3 ± 10,5	
Diagonal dal	Patoloji (+)	65,8 ± 10,0	0,960
	Patoloji (-)	65,8 ± 9,8	
OM	Patoloji (+)	66,0 ± 10,8	0,874
	Patoloji (-)	65,7 ± 9,6	
LMCA	Patoloji (+)	71,2 ± 5,2	0,173
	Patoloji (-)	65,5 ± 9,9	

İlk koroner anjiyografide izlenen koroner patolojilerle inflamatuvar markerların ilişkisi incelendi. ESH, CRP ve HDL/monosit düzeyi ile koroner arterlerdeki patolojiler arasında ilişki izlenmedi (Tablo 28).

Tablo-28: İlk koroner anjiyografideki inflamatuvar markerlar ile koroner lezyonlar ilişkisi

Koroner arter		ESH	CRP	Monosit/HDL
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
LAD				
	Patoloji (+)	12,8 ± 9,4	0,4 ± 0,5	0,017 ± 0,006
	Patoloji (-)	13,8 ± 9,4	0,3 ± 0,3	0,017 ± 0,007
	p değeri	0,587	0,445	0,944
RCA				
	Patoloji (+)	13,8 ± 11,6	0,3 ± 0,4	0,018 ± 0,007
	Patoloji (-)	13,1 ± 8,3	0,3 ± 0,4	0,016 ± 0,006
	p değeri	0,751	0,503	0,603
CX				
	Patoloji (+)	12,7 ± 9,3	0,4 ± 0,5	0,01 ± 0,006
	Patoloji (-)	13,5 ± 9,4	0,3 ± 0,4	0,017 ± 0,007
	p değeri	0,787	0,905	0,626
Diagonal				
	Patoloji (+)	15,4 ± 12,4	0,3 ± 0,4	0,015 ± 0,006
	Patoloji (-)	12,9 ± 8,7	0,3 ± 0,4	0,017 ± 0,007
	p değeri	0,692	0,819	0,363
OM				
	Patoloji (+)	11,0 ± 7,4	0,3 ± 0,5	0,019 ± 0,005
	Patoloji (-)	13,6 ± 9,6	0,3 ± 0,4	0,016 ± 0,007
	p değeri	0,421	0,077	0,122
LMCA				
	Patoloji (+)	11,0 ± 9,8	0,1 ± 0,0	0,013 ± 0,003
	Patoloji (-)	13,4 ± 9,4	0,3 ± 0,4	0,017 ± 0,007
	p değeri	-	-	-

Son koroner anjiyografide izlenen koroner patolojilerle inflamatuvar markerların ilişkisi incelendi. ESH, CRP ve Monosit/HDL düzeyi ile koroner arterlerdeki patolojiler arasında ilişki izlenmedi (Tablo 29).

Tablo-29: Son koroner anjiyografideki inflamatuvar markerlar ile koroner lezyonlar ilişkisi

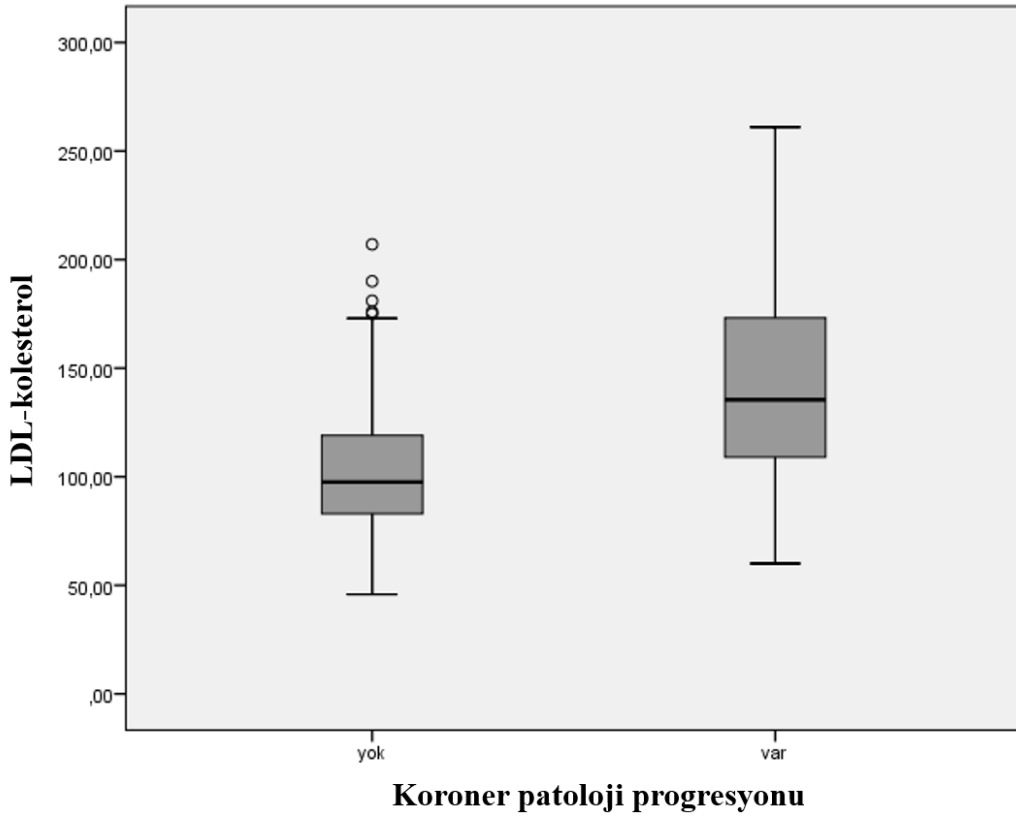
Koroner arter		ESH	CRP	Monosit/HDL
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
LAD				
	Patoloji (+)	16,9 ± 14,6	1,4 ± 3,8	0,017 ± 0,006
	Patoloji (-)	14,7 ± 11,6	0,9 ± 2,8	0,016 ± 0,007
	p değeri	0,505	0,923	0,555
RCA				
	Patoloji (+)	15,8 ± 13,1	1,5 ± 4,1	0,018 ± 0,007
	Patoloji (-)	16,2 ± 13,8	0,9 ± 2,7	0,016 ± 0,006
	p değeri	0,760	0,424	0,850
CX				
	Patoloji (+)	16,3 ± 14,2	2,1 ± 5,4	0,017 ± 0,006
	Patoloji (-)	15,8 ± 13,1	0,7 ± 1,4	0,019 ± 0,007
	p değeri	0,974	0,927	0,869
Diagonal				
	Patoloji (+)	21,1 ± 16,2	2,8 ± 5,7	0,015 ± 0,006
	Patoloji (-)	14,4 ± 12,2	0,7 ± 2,2	0,017 ± 0,007
	p değeri	0,143	0,647	0,268
OM				
	Patoloji (+)	13,9 ± 13,1	2,4 ± 5,7	0,020 ± 0,006
	Patoloji (-)	16,5 ± 13,5	0,9 ± 2,6	0,016 ± 0,007
	p değeri	0,386	0,570	0,094
LMCA				
	Patoloji (+)	30,8 ± 14,4	4,8 ± 8,5	0,018 ± 0,006
	Patoloji (-)	15,3 ± 13,1	1,1 ± 3,0	0,017 ± 0,007
	p değeri	-	-	-

TARTIŞMA ve SONUÇ

Statin tedavisi aterosklerotik plakların stabilizasyonunda en etkili tedavi yöntemleri arasındadır. Statinler etkilerini LDL kolesterol ve CRP düzeylerinde düşüş, HDL düzeylerinde kısmi artış ile sağlamaktadır. KAH hastaların sekonder korunmasında gereklidir (59-62). Statin tedavisinin KAH hastalarından elde edilen sonuçları iyileştirdiği gösterilmesine rağmen, plaklar üzerindeki ve koroner lezyonlardaki etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Anjiyografik çalışmaların bazılarında statinlerin lümen alanında minimal artış sağladığı gösterilmiştir (63). Bu nedenle koroner plak volümündeki gerilemenin ve plak hassasiyetinin azalmasının önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Bir meta-analizde statin tedavisi sonrasında plak büyüklüğünde anlamlı azalma görüldüğü ifade edilirken, statin kullanım süresi ve LDL kolesterol seviyesi ile ilişkili analizlerde plak genişliğinde anlamlı azalma izlenmemiştir (64). Bu nedenle statin tedavisinin koroner lezyonlar ve plak genişliği/volumü üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda ilk dikkat çeken bulgu, ikinci koroner anjiyografi sırasında değerlendirilen LDL-kolesterol seviyesinin artış gösterdiği (Şekil 6) ve buna paralel olarak ikinci koroner anjiyografide LAD, RCA ve CX'de izlenen darlık yüzdelerinin artmasıydı. Hastaların yaklaşık yarısında koroner arter patolojilerinin artış gösterdiği izlendi. Hastaların %46,8'i ilk değerlendirmede hiperlipidemi için statin tedavisi kullanmaktaydı. Buna rağmen LDL-kolesterol seviyesinde azalma sağlanamaması, izlenen koroner lezyonlarda artışla sonuçlanmıştır. Ayrıca özellikle LAD'de izlenen darlıkların LDL-kolesterol seviyesiyle korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Son anjiyografik değerlendirmede LAD, RCA veya CX'de patoloji izlenenlerde LDL-kolesterol veya total kolesterol seviyesinin daha yüksek olduğu izlendi. Çalışmamızın sonuçları koroner anjiyografide izlenen patolojilerin lipid profiliyle yakından ilişkili olduğuna işaret etmekteydi. Dislipideminin KAH için önemli bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Aterojenik lipoproteinlerin damar

duvarlarında birikim göstererek ateroskleroza neden olduğu ve koroner arter lümenlerinin progresif olarak daraldığı ve rüptüre olarak ani kardiyovasküler olaylara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle LDL-kolesterol seviyesinin yerleşmiş KAH, periferik arter hastalığı ve diyabeti olanlarda 70 mg/dl'in altında tutulması önerilmektedir (65). Ancak LDL-kolesterol seviyesi optimal kontrol edilse dahi %8,7-22,4 arasında kardiyovasküler olay riski devam ettiği bildirilmiştir (66-68).



Şekil 6: LDL-kolesterol ve koroner arter patolojisi arasındaki ilişki

Statin tedavisiyle lipid düşürücü etkinin gösterildiği çalışmalar olması yanında, statinlerin koroner lezyon varlığı veya şiddeti hakkında benzer sonuçlar bildiren anjiyografik değerlendirmenin tercih edildiği çalışmalar da mevcuttu. Cerit ve ark'ının (69) 2017 yılında yaptığı çalışmada perkütan koroner anjiyografi yapılan 80 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada en az 6 aydır statin tedavisi kullanan hastalar kullanmayanlarla karşılaştırılmıştır. Bulgularımıza benzer şekilde, statin kullanan ve kullanmayan grup arasında

patoloji olan damar varlığı ve/veya sayısı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Spesifik olarak değerlendirildiğinde, LAD, RCA ve CX'de patoloji varlığının statinin kullanan ve kullanmayanlar arasında benzer olduğu izlenmiştir. Ek olarak, iki grup arasında total kolesterol, LDL, HDL-kolesterol ve trigliserid seviyesi benzer bulunmuştur. Bu çalışmada da damar darlık oranları değerlendirilmiş ve iki grup arasında benzer bulunmuştur. Çalışmada statinlerin lipid düşürücü etkisinden farklı bir mekanizmayla (pleiotropik etki) etkisi olabileceği düşünülmüştür. Lee ve ark'ının (70) 2018 yılında yaptığı çok uluslu, prospektif "PARADIGM" çalışmasında koroner lezyonu olan hastalar değerlendirilmiştir. 1079 hastanın daha önce statin kullanmadığı, 781 hastanın statin kullandığı çalışmada koroner damarlarda %50'den fazla darlığa progrese olma oranlarının benzer olduğu izlenmiştir. Ancak bununla birlikte yeni ortaya çıkan yüksek riskli hassas plak görülmesi ve kalsifiye olmayan plak yüzdesinde statin kullanan hastalarda gerileme izlenmiştir. Çalışmada statinlerin kardiyovasküler olayları azaltmasındaki etkileri koroner damarlardaki darlığı azaltmasından ziyade, plak formasyonu ve morfolojisinde değişime yol açarak, plak stabilizasyonunun sağlanmasına bağlanmıştır. 2015 yılında (71) yapılan çok merkezli "CONFIRM" çalışmasında obstrüktif olmayan KAH'ı olan ve koroner BT anjiyografi çekilen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada 27,125 hasta plak olmayanlar ve %50'den az darlık olanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Çalışmada %50'den az darlık olan KAH hastalarında statin kullanımı daha sık izlenmiştir. Bu çalışma statinlerin hastalık şiddeti daha fazla olan hastalarda tercih edildiğine işaret etmekteydi. Bununla birlikte, statin kullananlarda mortalite oranları daha düşük izlenmiştir.

Svanteson ve ark'ının (72) 2019 yılında yaptığı çalışmada 68 hasta beş yıl süreyle takip edilmiştir. Çalışmada uzun süreli statin tedavisinin koroner ateroskleroz üzerindeki etkisi incelenmiştir. BT anjiyografi ile değerlendirilen hastalarda, bulgularımıza benzer şekilde beş yıl sonunda koroner arter kalsifikasyonunda ve total plak volümünde artış olduğu görülmüştür. Ancak LDL-kolesterol seviyesi 70 mg/dl'nin altında olanlarda hem koroner arter kalsifikasyonu hem de total plak volümünde azalma izlenmiştir. Çalışmada ayrıca koroner ateroskleroz progresyonunun LDL-kolesterol seviyesiyle korele

olduğu görülmüştür. Diğer taraftan bu çalışmada hassas/mikst tip plak volümünde azalma izlenmesi nedeniyle statin tedavisinin plak morfolojisini değiştirdiği düşünülmüştür. Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında koroner arter patolojilerinin progrese olduğu görüldü. Koroner arter patolojisi artan hastalarda ise LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyesinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları bu bulgularla örtüşmekteydi. Bulgularımız LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinin kontrol altına alınamamasının koroner arter patolojilerinde artışla ilişkili olduğuna işaret etmekteydi. Ek olarak koroner arter patolojilerinin progresyonu için komorbid hastalıkları, medikal tedaviler ve çeşitli klinik parametrelerden oluşan çok sayıda risk faktörü bir arada etki etmektedir.

Conkbayır ve ark'ı (73) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada tanısız koroner anjiyografi yapılan diyabeti olmayan 412 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada, koroner arter hastalığı şiddetinin değerlendirilmesinde, anjiyografi sonuçlarının "Friesinger İndeksi" ile analiz edilmesi kullanılmıştır. Çalışmada KAH şiddetinin TG ve TG/HDL-kolesterol seviyesi ile korele olduğu, HDL seviyesi ile ters yönde korele olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda başlangıçta statin tedavisi kullanan hastaların kullanmayanlardan koroner damarlarda patoloji varlığı ve şiddeti açısından farklı olmadığı görüldü. Statin tedavisinin etkinliği ile çelişen bir görüntüsü olmasına rağmen, bulgularımızın altında yatan çeşitli faktörlerin olduğunu düşünmekteyiz. Birincisi, ilk koroner anjiyografi sırasında statin kullanan hastaların tedavisinin ne zaman başlandığı bilinmemekteydi. İkinçisi, hastaların takipleri sırasında statin tedavilerinin değerştirilmesi, hastaların uyum sorunu nedeni ile statin tedavisini bırakması gibi nedenler mevcuttu. Hastaların statin tedavisi öncesindeki lipid profili ve iskemik kalp hastalığı/KAH durumu bilinmemekteydi. Diğer taraftan statin tedavisine rağmen özellikle lipid profilinde etkin bir kontrol sağlanamadığı düşünülebilir. KAH tedavisinde veya önlenmesinde statin tedavisi önemli olmasına rağmen, tek başına kullanım alanı bulamamaktadır. KAH tedavisindeki öneriler arasında fiziksel aktivite artışı, kilo yönetimi, sigaranın bırakılması, kan basıncı kontrolü, eşlik eden DM

veya HT gibi komorbid hastalıklarının tedavisi yer almaktadır. Bu nedenle tedavinin çok boyutlu olması sonuçlarımızın yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Statin tedavilerinin total kolesterol veya LDL -kolesterol düşürücü etkilerinin yanında pleiotropik etkileri de bulunmaktadır. Lipid düşürücü mekanizmadan farklı çalışan bu mekanizma sayesinde endotel fonksiyonları, inflamasyon yanıtları, plak stabilitesi ve trombüs formasyonunda modifikasyonlar gerçekleştirilerek kardiyoprotektif etki ortaya çıkmaktadır (74-76). Cerit ve ark'ının (69) çalışmasında perkütan koroner anjiyografi için hospitalize edilen stabil KAH hastalarında en az altı aydır statin kullananlarla kullanmayanlar arasında lipid parametrelerinin benzer olduğu, ancak statin tedavisi altındaki hastalarda koroner anjiyografi sonrasında epikardiyal perfüzyonun daha iyi olduğu izlenmiştir. Ek olarak statin tedavilerinin de sınırlılıkları bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde LDL-kolesterol seviyesinin düşürülmesinin kardiyovasküler olaylardaki yararının gösterilmesine rağmen, özellikle yüksek riskli hastaların %80'ine yakınında hedef LDL-kolesterol seviyelerinin yakalanamadığı bildirilmiştir (77). Bunun en önemli nedenleri içerisinde ise statinlerin yetersiz dozda başlanması, hasta uyumunun kötü olması, statinlerin yan etkileri ve statin intoleransı olduğu ifade edilmiştir (78,79). Çalışmamızda statin intoleransı nedeniyle statin başlanamayan hastalar, hastaların statin uyumu ve statin dozlarının uygunluğu değerlendirilmemiştir. Ancak tedavinin başlamasından 2-4 yıl sonra değerlendirilen hastaların yaklaşık %50'sinde statinlere uyumun istenen düzeyde olmadığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (80,81). En az iki farklı statinin semptomların varlığı veya laboratuvar anormallikleri nedeniyle tolere edilememesi şeklinde tanımlanan statin intoleransının sıklığı dikkat çekici düzeyde olduğu ifade edilmiştir (82). Saeed ve ark'ının (83) çalışmasında statin tedavisi için yüksek risk endikasyonu olan 18 yaş üzeri 63,624 hastada statin intoleransının %14,3 olduğu ifade edilmiştir. Statin intoleransı olan hastalarda ise optimal tedavi belirsizliğini korumaktadır. Statin intoleransı olan iskemik kalp hastalarının önemli bir kısmına alternatif olarak alternatif lipid düşürücü tedaviler, ezetimib, fibratlar ve niasin önerilmektedir (83). Diğer taraftan statin tedavisinin spesifik hastalarda daha düşük etkinlik

gösterdiği ifade edilmektedir. Sheng ve ark'ının (84) yaptığı çalışmada, kronik başka bir hastalığı olanlarda statin tedavisinin kronik ek hastalığı olmayanlara kıyasla lipid düşürücü etkisinin daha az olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler arasında CRP, ESH ve monosit/HDL oranının koroner damarlardaki patoloji varlığı ve şiddetiyle ilişkili olmadığı izlendi. Diğer taraftan ikinci koroner anjiyografide koroner patolojiler artış göstermiş, buna paralel olarak CRP seviyelerinde de artış görülmüştür. Benzer sonuçlar daha önceki çalışmalarda bildirilmişti. Su ve ark'ının (85) 2015 yılında yaptığı retrospektif çalışmada 566 hasta değerlendirilmiştir. Anjiyografik olarak değerlendirilen hastalarda anlamlı koroner lezyonu olanlarda CRP seviyesi anlamlı koroner lezyonu olmayanlardan daha yüksek izlenmiştir. Koroner arter hastalığı ve koroner lezyonların gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı daha çok çok sayıda çalışmaya konu olmuştur (86). İlişkilendirilen inflamatuvar markerlar içerisinde WBC, MCSF, IL-6, MCP-1TNF- α , osteoprotegerin, CRP, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 yer almaktadır. Bununla birlikte inflamatuvar markerların ateroskleroza spesifik olmadığı bilinmektedir. Aterosklerotik plak oluşumunda monosit ve doku makrofajları önemli rol oynamaktadır. Monosit/HDL oranı ise inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilceği, koroner ateroskleroz şiddetiyle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (87; 88). Kızıltunç ve ark'ının (89) 2017 yılında yaptıkları çalışmada koroner anjiyografi yapılan 760 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada koroner anjiyografide KAH'ın şiddetinin gösterilmesinde "Gensini" skorlaması kullanılmıştır. Gensini skoru düşük olan hastalarda monosit/HDL oranının daha düşük olduğu izlenmiştir. Kundi ve ark'ı (90) tarafından 2016 yılında yapılan benzer bir çalışmada da 428 hastada "SYNTAX" ile değerlendirilen koroner ateroskleroz şiddetinin monosit/HDL oranı ile korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda sadece patoloji varlığı ve darlık yüzdesinin tercih edilmesi böyle bir ilişkinin gösterilmesini engellemiş olabilir. SYNTAX veya Gensini skorlamalarında sadece darlık şiddeti dikkate alınmayıp, farklı katsayılar ve darlığın anatomik lokasyonu da dikkate alınmaktadır. Ek olarak çalışmamıza dahil edilen hastalar iskemik kalp

hastalığı için koroner anjiyografi ile müdahale edilen hastalardan oluşmaktaydı. Hastalarımız daha geniş bir spektrumunu temsil etmekteydi.

Çalışmamızda hastaların %64'ünde HT, %47,2'sinde DM, %35,2'sinde sigara kullanımı mevcuttu. Akut koroner sendrom için HT, DM ve sigara iyi bilinen risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Belirgin KAH olan hastaların önemli bir kısmına komorbid hastalıklar eşlik etmektedir. Gonzalez-Pacheco ve ark'ının (91) 2014 yılında yaptığı çalışmada 3447 AKS veya belirgin KAH'ı (anjiyografide %50'den fazla darlığı olan hastalar) olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %68'inde sigara kullanımı, %57,8 HT, %37,7 DM izlenmiştir. Bu bulgular çalışmamızdaki bulgularla örtüşmekteydi.

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 65'in üzerindeydi ve ilk koroner anjiyografide LAD'de patoloji izlenen hastaların daha yaşlı oldukları izlendi. Yaşın KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KAH sıklığı ileri yaşlarda dramatik olarak artış göstermektedir. Mack ve Blankenhorn (92) tarafından yapılan çalışmada yeni koroner lezyonların oluşmasına etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Bu faktörler içerisinde ön sırada ileri yaş, kan basıncı ve kolesterol seviyesindeki yükselmenin yer aldığı görülmüştür. Zhang ve ark'ının 2016 (93) yılındaki çalışmasında, koroner anjiyografide en az bir majör koroner arterde %50'den fazla darlığı olan 462 KAH olgusu değerlendirilmiştir. Çalışmada damarlardaki patoloji şiddeti "SYNTAX skoru" ile değerlendirilmiştir. SYNTAX skorunda belirleyici olan faktörler içerisinde yaş, HT, DM ve hiperlipideminin yer aldığı ifade edilmiştir. Hastalarımızın önemli bir kısmında HT, DM ve sigara kullanımı bulunmaktaydı. DM'si olanlarda ilk koroner anjiyografide LAD ve OM'de daha sık patoloji izlenmişti. Ek olarak HT'si olanlarda OM'de, DM'si olanlarda OM ve CX'de izlenen darlık yüzdesi daha yüksekti. Benzer şekilde HT'si olanlarda ilk ve son koroner anjiyografi değerlendirmede LAD'de daha sık patoloji izlenmişti. Sigara kullananlarda ise LAD'de izlenen darlık yüzdesi daha yüksekti. KAH ve koroner lezyonlarla HT, DM varlığının ve sigara kullanımının etkisi literatürde iyi tanımlanmıştır ve hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır (94). Nadeem ve ark'ının (94) çalışmasında 45 yaş altı hastalarda dahi KAH için sigara

kullanımı, HT ve DM'nin yaygın bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Sun ve ark'ının (95) 2015 yılındaki çalışmasında sigara kullanımında kalsifiye olmayan plak yüzdesinde belirgin artış olduğu ve koroner arterlerdeki darlık şiddetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. KAH, tip 2 DM hastaların uzun dönem prognozunda majör bir belirleyicidir. DM hastalarında kalp hastalığı kaynaklı mortalite 2-4 kat artış göstermektedir (96). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde sistolik kan basıncının 90-114 mmHg, diastolik kan basıncının 60-74 mmHg arasında olmasının KAH gelişiminde riski belirgin derecede düşürdüğü ifade edilmiştir (97). Bu nedenle DM ve HT gibi komorbid hastalıklarda KAH ve risk faktörleri daha yoğun veya agresif tedavi edilmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, iskemik kalp hastalığı nedeniyle en az iki defa koroner anjiyografi yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak incelenmişti. Bu nedenle, hastalarımız heterojen bir grup oluşturmaktaydı. İkincisi; hastaların ikinci koroner anjiyografi yapılma süreleri hastaların klinik durumları, semptom ve bulguları dikkate alındığı için değişkenlik göstermekteydi. Hastaların koroner anjiyografi öncesindeki lipid profili ve statin kullanımları hakkında yeterli veri olmadığı için bulgularımız iki koroner anjiyografi arasındaki değişimleri dikkate almaktaydı. Yapılacak olan prospektif çalışmalarla, koroner lezyon varlığı ve şiddeti ile hiperlipidemi tedavisi arasındaki ilişki anjiyografik olarak daha kapsamlı gösterilebilir.

İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda LDL-kolesterol seviyesindeki artışa paralel şekilde koroner damarlardaki lezyonlar ve lezyon şiddeti artış göstermektedir. İnflamatuvar belirteçler arasında olan CRP seviyelerinde koroner patolojilerin daha sık izlendiği ikinci koroner anjiyografi değerlendirme sırasında artış izlenmiştir. Bulgularımız koroner lezyonlardaki artışın lipid profili ve inflamasyonla ilişkili olabileceği yönündeydi. Çalışmamızda çoğu çalışmadan farklı olarak BT anjiyografi veya kardiyak USG'nin aksine koroner lezyonlar iki defa anjiyografik olarak değerlendirilmişti. Koroner lezyonlarda patoloji varlığı, patolojilerin etkilediği koroner damarlar ve etkilenen damarlardaki darlık derecesi çalışmamızda incelenen veriler arasındaydı.

Çalışmamızda statin tedavisi altındaki hastalarda total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde farklılık izlenmemesi nedeniyle, bu hastalarda statin tedavisinin tek başına yeterli olmadığına, eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı, sigara kullanımı veya diğer risk faktörlerinin de tedavi planında dikkate alınması gerektiğine işaret etmekteydi. Statin kullanan hastalarda statinlerin yan etkileri nedeniyle tolere edilebilirliği, tolere edilemediğinde alternatif tedavi yöntemleri gündeme alınabilir. İskemik kalp hastalıklarında hastaların tedaviye uyumları hasta takiplerinde monitorize edilebilir. Lipid kontrolü sağlanamayan hastalarda koroner lezyonların ve şiddetinin artış gösterebileceği için, bu hastalara primer korunma amacıyla gerekli ve erken müdahale önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56-61
2. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
5. Tokgözoğlu L. Dyslipidemia, atherosclerosis, and vulnerable plaques: The effect of atorvastatin on atherosclerosis and plaque structure. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 Suppl 2:11-16.
6. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque?. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(3):183-94.
7. Wayne TF Jr. Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. *Int J Angiol*. 2011;20(4):213-22 .
8. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):196–206.
9. Gupta KK, Ali S, Sanghera RS. Pharmacological Options in Atherosclerosis: A Review of the Existing Evidence. *Cardiol Ther*. 2019;8(1):5-20.
10. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
12. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: Pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398-402.
13. Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98-108.
14. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019;15(1):23-31.
15. Bittencourt MS, Cerci RJ. Statin effects on atherosclerotic plaques: Regression or healing?. *BMC Med*. 2015;13:260.

16. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):451-55.
17. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
18. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
19. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-46.
20. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-42.
21. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17:1410–22.
22. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72.
23. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
24. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004;45(6):993-1007.
25. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-80.
26. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: A triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(5):473-83.
27. Llorente-Cortés V, Martínez-González J, Badimon L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1572-79.
28. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.

29. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res.* 2018;114(1):35-52.
30. Zanoni P, Velagapudi S, Yalcinkaya M, Rohrer L, von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2018;275:273-95.
31. Zhang X, Sessa WC, Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:130-34
32. Sessa WC. Estrogen Reduces LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(10):2276-77.
33. Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG, Lee WL. Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein-Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(10):2283-94.
34. Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2658-64.
35. Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):242-50.
36. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):579-85.
37. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-63.
38. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):619-27.
39. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116(6):1022-33.
40. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(6):399-409.
41. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071-81.
42. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):712-23.
43. Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78.

44. Nus M, Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(11):1217-37.
45. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(3):209-16.
46. Tousoulis D, Koniari K, Antoniades C, et al. Combined effects of atorvastatin and metformin on glucose-induced variations of inflammatory process in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2011;149(1):46-49.
47. Gharipour M, Ramezani MA, Sadeghi M, et al. Sex based levels of C-reactive protein and white blood cell count in subjects with metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *J Res Med Sci.* 2013;18(6):467-72.
48. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):5543-45
49. Doukky R, Diemer G, Medina A, et al. Promoting Appropriate Use of Cardiac Imaging: No Longer an Academic Exercise. *Ann Intern Med.* 2017;166(6):438-40.
50. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48-55.
51. Kılınçarslan MG, Şahin EM. Güncel kılavuzlar ışığında dislipidemi yönetiminin ilk basamağı: Yaşam tarzı değişiklikleri. *Türk Aile Hek Derg* 2019; 23 (1): 31-40.
52. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209.
53. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2:23-25.
54. Wong ND, Levy D. Legacy of the framingham heart study: Rationale, design, initial findings, and implications. *Glob Heart.* 2013;8:3–9.
55. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78.
56. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
57. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.

58. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-39.
59. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.
60. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.
61. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175–82.
62. Scott G, Diane B, Luther C, et al. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001;285:2486–97.
63. Simoons L, Saelman M. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) *Lancet*. 1994;344:633–38.
64. Rodriguez-Granillo GA, Agostoni P, Garcia-Garcia HM, et al. Meta-analysis of the studies assessing temporal changes in coronary plaque volume using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2007;99:5–10.
65. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116-19.
66. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.
67. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
68. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
69. Cerit L, Duygu H, Gulsen K, Gunsel A. Effect of statins on coronary blood flow after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2017;25(4):258-63.

70. Lee S-E, Chang H-J, Sung JM, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1475-84.
71. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes. An International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):981-89.
72. Svanteson M, Rollefstad S, Kløw NE, et al. Effects of long-term statin-treatment on coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *PLoS One*. 2019 Dec 12;14(12):126-33
73. Conkbayir C, Ayça B, Ökçün EB. Lipid Variables Related to the Extent and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Turkish Cypriots. *Iran J Public Health*. 2015;44(9):1196-203.
74. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712–19.
75. Swenne CA. Beyond lipid lowering: pleiotropic effects of statins in heart failure. *Neth Heart J*. 2013;21:406–07.
76. On behalf of the CCR Study Investigators. Yetgin T, van der Linden MM, de Vries AG, et al. Current discharge management of acute coronary syndromes: data from the Rijnmond Collective Cardiology Research (CCR) study. *Neth Heart J*. 2014;22:20–27.
77. Piepoli M, Hoes A, Agewall S et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2016; 37: 2315-81.
78. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1153-58.
79. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):207-15.
80. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med*, 2004; 19: 638-45.
81. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk W. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*, 2005; 21: 485-88.
82. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. ASCOR investigators Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering. Arm (ASCOT-

- LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 2017; 389: 2473-81.
83. Saeed B, Wright E, Evans M, Lewis M, Steinhubl S. PS1-45: Prevalence of Statin Intolerance in a High Risk Cohort and Management Strategies in Contemporary Cardiology. *Clin Med Res*. 2013;11(3):136-38.
84. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, Wei L. The comparative effectiveness of statin therapy in selected chronic diseases compared with the remaining population. *BMC Public Health*. 2012;12:712-13
85. Su CS, Chen KJ, Sheu WH, et al. Lack of Association between High-Density Lipoprotein Cholesterol and Angiographic Coronary Lesion Severity in Chinese Patients with Low Background Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Acta Cardiol Sin*. 2015;31(6):528-35.
86. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Parissis J, Paraskevaïdis I, Ntai K, Papadakis I, Anastasiou-Nana M, Lekakis J. Inflammatory markers in coronary artery disease. *Biofactors*. 2012 Sep-Oct;38(5):320-28.
87. Mehmet K, Yalcin S, Hilmi U, Yasemin GK, Mahmut G , Hakki C. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1619-25.
88. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:476-82.
89. Kızıltunç E, Alsancak Y, Sezenöz B, et al. Relationship Between Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Angiographic Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Koşuyolu Heart J* 2017;20(1):30-35.
90. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz* 2016;41:523-29.
91. González-Pacheco H, Vargas-Barrón J, Vallejo M, et al. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:815-23.
92. Mack WJ, Blankenhorn DH. Factors influencing the formation of new human coronary lesions: age, blood pressure, and blood cholesterol. *Am J Public Health*. 1991;81(9):1180-84.
93. Zhang JX, Dong HZ, Chen BW, Cong HL, Xu J. Characteristics of coronary arterial lesions in patients with coronary heart disease and hypertension. *Springerplus*. 2016;5(1):1208-11.
94. Nadeem M, Ahmed SS, Mansoor S, Farooq S. Risk factors for coronary heart disease in patients below 45 years of age. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):91-96.

95. Sun Y, Yu X, Zhi Y, et al. Influence of Cigarette Smoking on Burden and Characteristics of Coronary Artery Plaques in Chinese Men. *Acta Cardiol Sin.* 2015;31(5):398-405.
96. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin.* 2014;32(3):439-55.
97. Weber T, Lang I, Zweiker R, et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations . A joint scientific statement from the Austrian Society of Cardiology and the Austrian Society of Hypertension. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Jul;128(13-14):467-79.

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ALT	:	Alanin aminotransferaz
ASA	:	Asetil salisilik asit
ASKVH	:	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar
AST	:	Aspartat aminotransferaz
AT1	:	Anjiotensin II tip 1
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CK	:	Kreatinin kinaz
CRP	:	C-reaktif protein
CX	:	Sirkümfleks arter
DM	:	Diyabetes mellitus
EAS	:	Avrupa Ateroskleroz Derneği
eNOS	:	Endotelyal nitrik oksit sentetaz,
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
Hb	:	Hemoglobin
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HMG-CoA	:	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
HT	:	Hipertansiyon
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
LAD	:	Sol anterior inen arter
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	:	Sol ana koroner arter
MHC	:	Majör histokompatibilite kompleksi
MMP	:	Metalloproteaz
MPV	:	Ortalama platelet hacmi
MR	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF-κB	:	Nükleer faktör-κB
NK	:	Naturel killer
NO	:	Nitrit oksit
NÜS	:	Normalin üst sınırı
OM	:	Obtus marjinalis
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCKSK9	:	Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
PLT	:	Platelet
PPAR	:	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör
RCA	:	Sağ koroner arter
RDW	:	Kırmızı hücre dağılım genişliği
SAA	:	Serum amiloid A
SAMS	:	Statin ile ilişkili kas semptomları
SMC	:	Düz kas hücreleri
TG	:	Trigliserid
t-PA	:	Doku plazminojen aktivatörü
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan, bana her zaman desteklerini hissettiren, iyi bir hekim olabilmem için fedakarlıklarını asla esirgemeyen sevgili eşime ve aileme,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik adına attığım her adımda ve öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan ve desteklerini asla esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar'a, 7 gün 24 saat tez danışmanlığı yapan Prof. Dr. Osman Akın Serdar'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. Mustafa Yılmaz, Prof. Dr. Alparlan Birdane, Prof. Dr. Bülent Özdemir, Prof. Dr. Tunay Şentürk'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, zor günlerimi olduğu kadar güzel günlerimi de paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen tüm Kardiyoloji Anabilimdalı çalışanlarına,

En içten dileklerle...

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1988 tarihinde Ordu'da doğdum. İlköğrenimimi 1994-1999 yılları arasında, orta-lise öğrenimimi ise Samsun'da tamamladım.2006 yılında tıp eğitimim için Hacettepe Tıp Fakültesi'ne başladım.2014 yılında fakülteyi bitirerek Nallıhan Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ardından 2014 Eylül tarihli Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda, Ocak 2015 tarihinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başladım. Toplam 15 ay eğitim aldım. Daha sonra 2014 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı Yeniden Yerleştirme sonucu, Nisan 2016 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.