



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN LENFOSİT ALT GRUPLARI
VE MONOSİTLER İLE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL BEKTAŞ UYSAL

DANIŞMAN

Doç. Dr. V. GÜRHAN KADIKÖYLÜ

AYDIN-2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN LENFOSİT ALT GRUPLARI
VE MONOSİTLER İLE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL BEKTAŞ UYSAL

DANIŞMAN

Doç. Dr. V. GÜRHAN KADIKÖYLÜ

AYDIN-2008

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından TF-07005 sayı ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık tezi çalışmalarım süresince maddi ve manevi çok büyük katkıları olan değerli ve saygıdeğer hocam Doç Dr. V.Gürhan Kadıköylü'ye, ayrıca tüm İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri bulunan değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Taşkın SENTÜRK, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. M.Hadi YAŞA, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr. Engin GÜNEY, Doç. Dr. Sabri BARUTCA, Doç. Dr. Nezih MEYDAN, Doç. Dr. Harun AKAR, Doç. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. A.Vahit YÜKSELEN ve Yrd. Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL

Aydın,2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	Sayfa I
İÇİNDEKİLER	Sayfa II
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	Sayfa III
KISALTMALAR DİZİNİ	Sayfa IV
GENEL BİLGİLER	
I. GİRİŞ VE AMAÇ	Sayfa 01
II. LİPİD METABOLİZMASI VE HİPERLİPİDEMİ	Sayfa 02
III. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON	Sayfa 07
IV. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ	Sayfa 11
V. STATİNLER	Sayfa 15
GEREÇ VE YÖNTEM	Sayfa 30
BULGULAR	Sayfa 33
TARTIŞMA	Sayfa 37
SONUÇ VE ÖNERİLER	Sayfa 46
ÖZET	Sayfa 47
SUMMARY	Sayfa 49
KAYNAKLAR	Sayfa 51

TABLO DİZİNİ

Tablo I.	Hiperlipidemide Fredericson sınıflaması	Sayfa:06
Tablo II.	TKD KKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması	Sayfa:12
Tablo III.	Sekonder hiperlipidemi nedenleri	Sayfa:13
Tablo IV.	DDL-K dışında koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri...	Sayfa:14
Tablo V.	Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi sonrası tedavi önerileri	Sayfa:14
Tablo VI.	NCEP ATP III yaşam tarzı değişikliği önerilerinde günlük kalori dağılımı	Sayfa:15
Tablo VII.	Yapı ve tiplerine göre statinler	Sayfa:16
Tablo VIII.	Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri	Sayfa:16
Tablo IX.	Hastaların özellikleri	Sayfa:33
Tablo X.	Biokimyasal parametreler	Sayfa:34
Tablo XI.	Hematolojik parametreler	Sayfa:35
Tablo XII.	İnflamatuar parametreler	Sayfa:36
Tablo XIII.	Yan etkiler	Sayfa:36

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Kolesterol sentezi.....	Sayfa:03
Şekil 2.	Aterosklerotik endotelial değişiklikler.....	Sayfa:22
Şekil 3.	Aterosklerozda inflamatuvar değişiklikler.....	Sayfa:25

KISALMALAR DİZİNİ

KKH	: Koroner kalp hastalığı
ÇDDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
DDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
ODL-K	: Orta dansiteli lipoprotein-kolesterol
YDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
TG	: Trigliserid
HMG CoA	: Hidroksimetilglutaril Coenzim A
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
IFNγ	: İnterferon-gama
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
IL	: İnterlökin
CRP	: C-reaktif protein
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
CD	: Cluster of Differentiation
sCD40	: Soluble Cluster of Differentiation-40
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
REGRESS	: Regression Growth Evaluation Statin Study
WOSCOPS	: West of Scotland Coronary Prevention Study
TKD KKHK	: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma
NCEP ATP-III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
4S	: The Scandinavian Simvastatin Survival Group
LIPID	: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
NO	: Nitrik oksit
TM	: Trombomodülin
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
vWF	: von Willebrand faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
CURVES	: Comperative Dose Efficacy of Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin

GENEL BİLGİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığı (KKH), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir (1-3). KKH'nın temelinde öncelikle uzun yıllara yayılan aterosklerotik yapısal değişim süreci yatar. Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaş erişkin dönemde klinik belirtilerini gösteren, plazma kökenli aterojenik lipoproteinlerin damar duvarının intima tabakasında yerleşmesine yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar ve fibroproliferatif bir olaydır. İlerleyici ve ölümcül komplikasyonlara yol açmaktadır (4-6). Ateroskleroz gelişiminde hiperlipidemi en önemli risk faktörüdür. Deneysel çalışmalarla, lipid ve özellikle düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (DDL-K) düzeyleri ile ateroskleroz arasındaki ilişki ve tedavi ile geri dönüşümün saptanması hiperlipidemi tedavisini çok önemli bir konuma getirmiştir (7-9). Yapılan araştırmalarda, serum kolesterol (özellikle DDL-K) düzeyleri ile aterosklerotik hastalığın yaygınlığı arasında direkt korelasyon bulunmuştur. Multipl Risk Factor Intervantion Trial (MRFIT) çalışmasında KKH'na bağlı mortalitenin kolesterol düzeyi 180-220 mg/dl arasında olan hastalarda, kolesterol düzeyi <180 mg/dl olan hastalara göre %30-70 daha fazla olduğu saptanmıştır (10). Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) ve West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmalarında kan kolesterol düzeylerinde ortalama %25-35 oranında düşürülmenin KKH riskini %31, KKH'na bağlı mortaliteyi veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü %24 oranında azalttığı saptanmıştır (11-13).

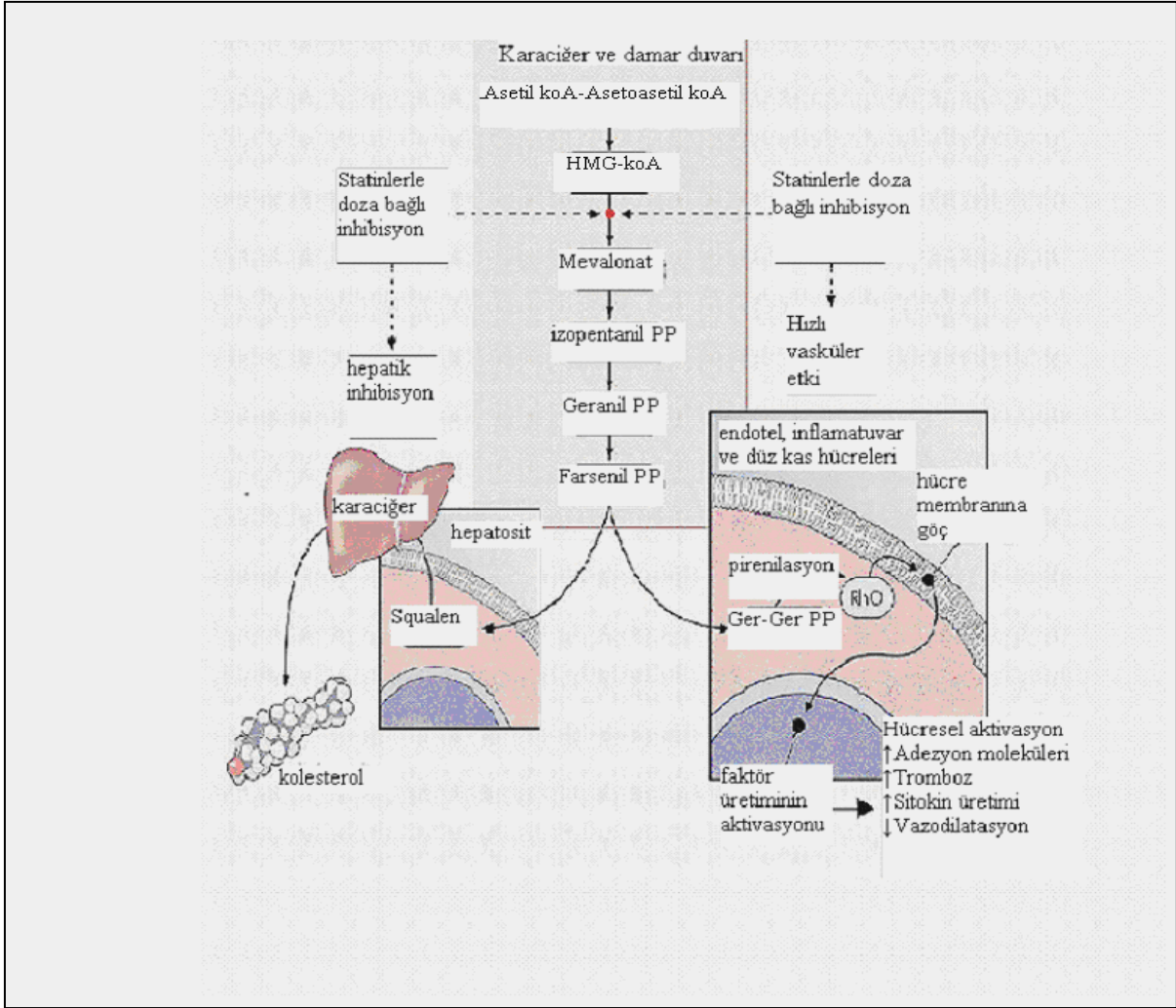
Türkiye'de KKH riski her onlu yaşlarda ortalama erkeklerde iki, kadınlarda da iki-ikibuçuk kat artmaktadır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında halkımızın genellikle total kolesterol düzeyleri nispeten düşük iken trigliserid (TG) düzeylerinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada total kolesterol düzeyleri yaklaşık olarak sekiz milyon kişinin 200 mg/dl'den, iki milyon kişinin de 240 mg/dl'den yüksek saptanmıştır (14).

AMAÇ

Bu tezin amacı primer hiperkolesterolemili hastalarda bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü atorvastatinin lipid parametreleri üzerindeki etkileri yanı sıra, lenfosit alt gurupları ve monositler üzerindeki etkilerini akım sitometride CD3, CD4, CD5, CD8, CD14, CD16/56, CD19, CD40, CD45 ile anti-inflamatuar etkilerini ise İFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, ICAM-1, VCAM-1, soluble sCD40, (high sensitive) hs-CRP, fibrinojen ve sedimentasyon hızı ile değerlendirilmesiydi.

II. LİPİD METABOLİZMASI VE HİPERLİPİDEMI

Plazmada bulunan temel lipidler; kolesterol, TG ve fosfolipidlerdir. Kolesterol plazmada proteinlere bağlı olarak lipoproteinler şeklinde taşınır. Kolesterol, vücutta başlıca yapım yeri karaciğer olan, hücre duvarı stabilitesi ve transmembran madde taşınmasında, steroid hormon sentezinde ve safra asidi oluşumunda önemli rol oynayan, hidrofobik özellikte bir biyolojik moleküldür. Yapısını, karbonları sırayla numaralanmış olan dört adet birleşik halka ve dördüncü halkaya tutunmuş sekiz üyeli dallanmış hidrokarbon zinciri oluşturur. İnsan vücudundaki kolesterol temel olarak asetat molekülünden oluşur. İki mol asetil CoA birleşerek asetoasetil CoA 'yı ardından da 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'yı meydana getirir. Oluşan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'dan hidrosimetilglutaril CoA (HMG CoA) redüktaz enzimi aracılığı ile kolesterolün öncül maddesi olan mevalonat meydana gelir. Burada 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'dan mevalonat oluşumu hız kısıtlayıcı basamak ve bu reaksiyonu katalizleyen enzim HMG CoA redüktaz da hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar (15-18). Şekil 1'de kolesterol metabolizması gösterilmektedir.



Şekil 1: Kolesterol sentezi

Lipoproteinler; plazma lipidleri (kolesterol, TG ve fosfolipidler) ile apolipoproteinlerin oluşturdukları makromoleküllerdir. Dansitelerine ve elektroforetik ortamda hareket özelliklerine göre lipoproteinler; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (ÇDDL-K), orta dansiteli lipoprotein-kolesterol (ODL-K), DDL-K ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-K) olarak beşe ayrılır. Lipid metabolizması bozuklukları bu beş tip lipoprotein yapısında, sentez ve yıkımındaki sorunlara bağlı olarak ortaya çıkar (7,19).

Şilomikronlar en büyük moleküllü plazma lipoproteinleridir. Besinlerle dışarıdan alınan yağları organizmanın gereksinimleri doğrultusunda değişik dokulara taşır. %98- 99.5'i lipid ve %0,5-2'si proteinden meydana gelir. Başlıca apoproteini yalnızca şilomikronlara özgü Apo-B48'dir. Yemekten sonra ince barsak epitel hücreleri tarafından emilen TG'ler apo-B48 ile birleşerek şilomikronları oluşturur. Temel işlevleri; besinlerle alınan TG'lerin içerdiği serbest yağ asitlerinin çevresel dokulara bırakılmasıdır (7,20-22).

ÇDDL-K ekzojen lipid transportundaki şilomikronlara göre çok küçük olmakla beraber 400-700 Angstrom çapıyla endojen lipid transport sisteminin en büyük elemanıdır. Sentez yeri karaciğerdir. %85-90'ı lipid (%55'i TG, %15'i fosfolipid), %10-15'i proteinden oluşur. Belirgin apolipoprotein içerikleri Apo-B'nin hepatik formu olan Apo-B100'dür (7,23,24)

ODL-K, ÇDDL-K kalıntıları olarak da adlandırılırlar. DDL-K prekürsörüdürler. Karaciğerden kana salınan ÇDDL-K'lerin dokulara kapillerlerden geçerken lipolizi sonucu ÇDDL-K dönüşümü sırasında oluşurlar. ÇDDL-K'ün yaklaşık yarısı ODL-K şeklinde karaciğerden alınarak plazmadan temizlenir, diğer yarısı da ÇDDL-K'e dönüşür. ODL-K arter duvarına daha kolay infiltre olmalarını sağlayan küçülmüş çapı ve kolesterolden zengin içeriği ile aterojenik bir niteliğe sahiptir (7,20,25).

DDL-K total plazma kolesterolünün %70'ini taşıması nedeni ile major kolesterol taşıyan lipoproteindir. Apolipoproteini Apo-B100'dür. %75'i lipid (%35'i kolesterol ester, %10'u serbest kolesterol, %10'u TG, %20'si fosfolipid) ve %25'i proteinden oluşur (7,26). %75'i karaciğer tarafından, %25'i ekstrahepatik dokular tarafından dolaşımdan temizlenir. Hücreler doku sıvısındaki DDL-K'ün bağlanabileceği doku yüzeyine göç eden özelleşmiş bir reseptör sentezler. Bu reseptör DDL-K reseptörü olarak adlandırılır (23). DDL-K'e düşük ve yüksek afinite ile bağlanan olmak üzere iki çeşit DDL-K reseptörü vardır. Normal şartlarda, DDL-K karaciğer, böbreküstü bezleri gibi organlarda yüksek afiniteli reseptörler tarafından kandan uzaklaştırılırlar. Ancak DDL-K'deki proteinler ve lipidler okside olarak değişime uğramışlar ise düşük afinite ile bağlayan reseptörler ile alım özellikle makrofajlar tarafından artırılır. Bu olayın ateroskleroz oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (27).

YDL-K lipid taşıma sisteminin en küçük boyutlu elemanı olup çapı 75–100 Angstromdur. Yaklaşık %50'si lipid ve %50'si proteinden oluşur. Major apolipoproteinleri Apo-A1 ve Apo-A2 ve daha az oranda Apo-C ve Apo-E'dir. Kandan TG'lerin ve kolesterolün temizlenmesinde ve kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynar (7,25).

Organizmada kolesterol yalnızca karaciğer tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, hücrelerde biriken kolesterolden kurtulmanın ilk koşulu, onun karaciğere taşınabilmesidir. Yalnızca YDL-K parçacıkları, kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzey tabakalarından toplayıp, onu esterleştirerek gövdelerinde biriktirir ve karaciğere taşırlar. Buna “ters yönde kolesterol taşınması” adı verilir (28). Gerçekte, ters yönde kolesterol transportu için organizmada iki yol vardır. Birincisi, YDL-K parçacıklarının, periferden topladıkları ve esterleştirdikleri kolesterolü ÇDDL-K parçacıklarına aktararak, kolesterolü dolaylı yoldan karaciğere gönderdikleri yol, ikincisi ise YDL-K parçacıklarının kolesterolü karaciğere doğrudan taşıdıkları yoldur. Sonuç olarak, bu mekanizmalarla YDL-K organizmayı kolesterolün zararlı etkilerden koruma yönünde etki göstermektedir (21).

Hiperlipidemi plazma lipoproteinlerinin konsantrasyonunda artışa bağlıdır. Artmış yapım veya salınım, ya da azalmış klirens nedeni ile bir veya daha fazla lipoprotein kanda birikimidir. Ailesel olarak primer ortaya çıkabildiği gibi endokrinolojik ve metabolik durumlar nedeniyle sekonder olarak da görülebilir (29-32). Fredericson ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören hiperlipidemi sınıflaması temelde basit kolesterol ve TG ölçümleri ve lipoprotein elektroforezine dayanır (33). Tablo I'de bu sınıflama görülmektedir.

Tablo I. Hiperlipidemide Fredericson sınıflaması

Fenotip	Yükselen lipoproteinler	Sonuç	Aterojenisite	Genetik ilişkisi
I	Şilomikronlar	Çok yüksek TG	?	Apo CII eksikliği Ailesel şilomikronemi
IIa	DDL-K	Yüksek kolesterol	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi Ailesel defektif Apo B
IIb	DDL-K ve DDL-K	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi
III	ODL-K	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel disbetalipoproteinemi
IV	ÇDDL-K	Yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel endojen hipertrigliseridemi Ailesel kombine hiperlipidemi
V	ÇDDL-K ve şilomikron	Çok yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel karışık hipertrigliseridemi

Tip I Hiperlipoproteinemi (Hiperşilomikronemi): Lipoprotein lipaz veya apolipoprotein C2'inin eksikliğine bağlı olarak gelişen ve nadir görülen bir lipid metabolizma bozukluğudur. KKH insidansında bu tip hiperlipoproteinemilerde artış gözlenmez (34,35).

Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hiperkolesterolemi): Homozigot ve heterozigot olmak üzere iki tipi mevcuttur. Homozigot hastalarda DDL-K reseptörü bulunmaz. Nadir görülür ve en tehlikeli hiperkolesterolemi türüdür. Bu hastalar iyi tedavi edilmez ise, 20'li yaşlara ulaşmadan ağır ateroskleroza bağlı KKH sonucu ölüm görülür. Heterozigot türü daha sık görülür (%40). Bu hastalarda DDL-K reseptör sayısı az olduğu için DDL-K yıkımı yetersizdir (31,36,37).

Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi): Apolipoprotein E'nin mutasyonu sonucu ODL-K aşırı üretilir ve yıkımı azalır. Erken yaşta ksantomalar görülmesine ve KKH'na neden olur. Palmar ksantomalar sıktır (38,39).

Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi): ÇDDL-K artışı sonucu yüksek plazma TG seviyeleri görülür. DDL-K düzeyleri normal veya düşüktür. ÇDDL-K sentezi artmış ve plazmadan temizlenmesi azalmıştır. %45 oranda diğerlerine göre daha sık görülür (31,40).

Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipidemi): Kolesterolle birlikte özellikle triaçilgliserol düzeylerinde artış görülür (41).

III. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON

Ateroskleroz belirli bir genetik altyapı ve riske sahip olan bireylerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkmaktadır (42).

Plazmada DDL-K düzeyi arttıkça, daha fazla kolesterol endoteli geçerek intima tabakasında birikir. Bu birikim, özellikle endotel geçirgenliğinin artmış olduğu arteriyel sistemin dallanma noktalarında daha hızlı olmaktadır. İntimadan DDL-K temizlenmesi, bu bölgede mikrovasküler yapı olmaması nedeni ile sınırlıdır. Bu nedenle DDL-K kolesterol, ekstrasellüler matrikste hızla yerleşir ve DDL-K'e karşı yüksek afinitesi olan proteoglikanlarla tutulur (43). İntimada DDL-K molekülleri makrofajlar tarafından oluşturulan serbest radikallerin oksidatif saldırısı ile değişirler. DDL-K oksidasyonu sonucu modifiye olan lipidlerin salınımı, endotelial hücrelerin aktive olması için bir sinyaldir. Bu sinyal lökosit adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi monosit ve T hücre adezyonu için gerekli olan reseptörlerin hücre yüzeyinde belirmesini sağlar. Monosit ve T lenfositler yüzeylerindeki very late activation molecule-4 (VLA-4) ile VCAM-1'e sıkıca bağlanır ve lipid birikiminin olduğu endotelial yüzeyde yoğunlaşırlar. Makrofajların, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin ürettiği kemotaktik sitokinlerin yanı sıra, okside kolesterolün kompleman sistemini aktive ederek oluşturduğu kemotaktik sinyaller, kandaki mononükleer hücreleri intimaya çekmekle görevlidirler. Aktive olmuş vasküler hücreler tarafından salınan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF), monositlerin dokuda makrofajlara dönüşmesini sağlayan en önemli faktördür. Monosit koloni uyarıcı faktör eksikliği olan farelerde, hiperkolesterolemi oluşturulmasına rağmen ateroskleroz görülmemesi, bu faktörün rolünü daha iyi göstermektedir (44).

Makrofajlar fagositoz fonksiyonları sayesinde okside lipoproteinleri depo ederek köpük hücreleri haline dönüşürler. Makrofajlar, doğal DDL-K molekülünden çok okside DDL-K molekülünü depo ederler. Lizozomlar içindeki okside DDL-K' lerede bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur ve serbest kolesterol olarak sitoplazmaya geçer, burada tekrar esterleşirler ve büyük damlacıklar şeklinde hücre içinde kalırlar. Yağlı çizgilenme sitoplazmasında kolesterol esterleri taşıyan köpük hücreleri, bazı T hücreleri ve ekstrasellüler kolesterolün endotel altında birikmesi ile oluşur. Klinik olarak önemli olmasa da bu lezyon zaman içinde aterosklerotik fibröz plağa dönüşebilir. Bu dönüşüm endotel zedelenmesi sırasında damar duvarına yapışan trombositlerden salınan, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF) tarafından uyarılan fibroblast ve düz kas hücrelerinin bölünmesi ile başlar. Lipid birikiminin devamı ve düz kas hücre proliferasyonu lümen çapının ilerleyici bir şekilde daralmasına ve klinik bulgulara yol açar (45).

Akut koroner sendromdan sorumlu lezyonların incelenmesi ile saptanan aktive makrofajlar, T hücreleri ve mast hücreleri, plağı örten fibröz kapsülün parçalanmasından inflamatuvar mekanizmaların sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bu değerlendirme, dolaşımdaki sitokin ve aktive T hücrelerinin varlığı ile de desteklenmektedir. Buna göre plakta yer alan inflamatuvar hücreler, proinflamatuvar lipidler, sitokinler, antijenler ya da mikroorganizmalar ile aktive olur. Bu aktivasyon makrofajların aktif hale gelmesine ve fibröz örtüyü eritebilecek metalloproteinazları salgılamasına neden olur. Ortamdaki diğer sitokinler interferon gama (IFN- γ) ve tumor necrosis factor alfa (TNF- α) yeni kollagen yapımını engelleyerek, fibröz örtünün gerilim gücünün azalmasına, sonunda da yırtılmasına neden olur. Yırtılmış plaktaki subendoteliyal matriks ile karşılaşan kandaki trombositler, yüzeye glikoprotein IIb/IIIa aracılığı ile yapışır ve diğer trombositlerin birikimine neden olur (43,45,46).

Yapılan çalışmalarda makrofajlardan salgılanan TNF- α , interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 ve IL-18'in de arttığı saptanmıştır. Bu faktörler antikoagülan özellikteki endotelin pretrombotik bir duruma geçmesine yol açmaktadır (47-52).

Aktif aterosklerotik hastalıklarda C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen de artmaktadır. CRP'in lökosit adezyon moleküllerini, doku faktörlerini, damar duvarına monosit adezyonunu ve kompleman aktivasyonunu uyarıcı etkileri yanında

makrofajların kolesterol uptake'ini arttırdığı da gösterilmiştir (47,53,54). CRP karaciğerden sentez edilen, pentamerik yapıda akut faz reaktanı bir proteindir. Pnömonok C polisakariti ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak sentezlenir (55). İnflamasyonun ortaya çıkmasından yaklaşık altı saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. En yüksek düzeyde bile katabolizması sabit kaldığı için, serum CRP düzeyini belirleyen tek şey, hepatositlerden sentez hızıdır.

Akut koroner sendromlu hastalarda CRP düzeyleri kararlı KKH olan veya KKH için risk faktörleri bulunan hastalardan çok daha yüksek bulunmuştur (56). Akut koroner sendromda CRP düzeyi ilk 24 saat içinde yükselmeye başlar, yaklaşık 72 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve yedinci günden itibaren düşmeye başlar (57). CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren bir inflamasyon belirtisi olarak yaygın kullanımdadır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemi bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (45,58). Erken dönem plak şekillenmesinde bile damar duvarında CRP'nin varlığı, endotel üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir (59).

CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etkiler yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye DDL-K'ün tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir. Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotel fonksiyonu arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur (60).

Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) ölçümü ile kronik ve hafif inflamasyon varlığı saptanabilmektedir. Ateroskleroz patogenezindeki rolünün yanı sıra, akut koroner sendromda kötü prognoz kriteri olarak da değerlendirilmektedir. İnflamasyon ve akut faz reaksiyonu aterogenez patogenezinde olduğu kadar akut koroner sendromun başlangıcında da rol almaktadır (61). Ridker ve ark. (62) yaptıkları çalışmada, yirmiyedibin sağlıklı kadında CRP ve iyi bilinen bir risk faktörü olan DDL-K ölçümleri yapılmış, daha sonra hastalar sekiz yıl boyunca koroner olaylar açısından incelenmiştir. Her iki parametrenin başlangıç değerleri ile kardiyovasküler olayların sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Veriler, CRP'nin DDL-K'e nazaran kardiyovasküler olayı belirlemede daha güçlü bir risk göstergesi olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Framingham risk skorlamasında bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine göre CRP ayarlaması

yapıldığında CRP'nin risk belirlemede diğer faktörlerden bağımsız etkileri olduğu gözlenmiştir (63).

Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) çalışmasında sağlıklı kişilerde CRP düzeyi en yüksek olan grupta 2.6 kat daha fazla miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm görülmesi önceki çalışmaları desteklemekte ve koroner aterosklerozun inflamasyon ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir (64).

Fibrinojen karaciğerde yapılan, üç farklı polipeptit zincirinden oluşan bir pıhtılaşma proteini olup aynı zamanda akut faz reaktanı olarak bazı hastalıkların takibinde ve yara iyileşmesinde önemlidir. Fibrinojen pıhtılaşma olayında trombinin etkisi ile fibrine dönüşerek görev yapar.

Fibrinojen bağımsız bir ateroskleroz belirteci olup serum viskozitesinin temel belirleyicisidir. Serum fibrinojen seviyeleri yüksek olan hiperkolesterolemili hastalarda (DDL-K > 163 mg/dl), bu düzeyden düşük olanlara göre gelişebilecek kardiyovasküler olayların tahmininde altı kat daha fazla öneme sahiptir. Her ne kadar yüksek plazma fibrinojenine, yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile birlikte rastlanırsa da fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PROCAM (The Prospective Cardiovascular Münster Study) çalışmasında 2116 erkeğin altı yıl izlenmiş ve ortalama plazma fibrinojen düzeyinin, koroner olay yaşamış olan erkeklerde, bu tür olay yaşamamış olanlara göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır.

CD-40, TNF ailesinin bir üyesidir (65). CD-40'ın ligandı olan CD-154 temelde T lenfositlerde ve trombositler, vasküler endotel, düz kas, makrofaj ve astrositler tarafından eksprese edilirler. T lenfositlere bağımlı humoral immünitedeki CD-154 işlevi B lenfositlerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını sağlamaktır. Makrofaj, endotel, düz kas hücrelerinin aktivasyonu CD-40 aracılığı ile adezyon molekülleri ekspresyonu, proinflamatuvar sitokin, metaloproteinaz, kemokin ve doku faktörünün sekresyonu ile inflamatuvar yanıt da meydana getirebilmektedir. CD-40, CD-154 sistemi inflamasyon yanı sıra aterosklerozis ve trombozda rol oynamaktadır (66,67).

CD-40 ve CD-154 akut koroner sendrom ve serebral iskemide önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir. Trombosit ve monositlerde artmış düzeyleri çeşitli inflamatuvar ve prokoagülan faktörlerin uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Ateromatöz plak ve taze pıhtı oluşturan trombositlerde ekspresyonu da arttırmaktadır (68-70).

IV. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yaşamsal bir molekül ise de yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (71,72).

Kolesterol düzeyleri ile KKH mortalitesi arasındaki ilişki doğrusal bir beraberlik gösterir. Öyle ki serum total kolesterolündeki her 20 mg/dl artış KKH mortalitesinde %12'lik artış ortaya çıkarmaktadır (73). Yapılan çalışmalarda, total kolesteroldeki her %1'lik artışın KKH riskinde %2'lik bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (74).

DDL-K'un aterojenik özellikte olduğu birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Bununla birlikte başka kardiyovasküler risk faktörü olmayan homozigot/heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda KKH riski belirgin şekilde artmaktadır (71).

Kontrollü randomize çalışmalarda DDL-K'un ilaç tedavisiyle düşürülmesi KKH riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (75,76). Bu nedenle, hem Amerikan hem de ulusal kılavuzlarda DDL-K'un düşürülmesi temel tedavi hedefi olarak gösterilmektedir (71,77,78).

Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma (TKD KKHK) Kılavuzu ve National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) kılavuzu, 20 yaş ve üzerindeki bireylerde kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her beş yılda bir serum total kolesterol, YDDL-K, DDL-K ve TG düzeylerini içeren açlık lipid profilinin araştırılmasını önermektedir (77,79).

Bir bireyin KKH riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken, serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır (80). NCEP ATP III ve TKD KKHK kılavuzlarında bireyler, sahip oldukları kolesterol fraksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır (77,79)

Tablo II'de TKD KKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması görülmektedir. TG ve DDL-K'un kolesterol düzeyleri elde edildikten sonra ilk yapılması gereken hiperlipideminin sekonder nedenlerinin araştırılmasıdır. Hem hiperkolesterolemi hem de hipertrigliseridemi yapan sekonder nedenlerin

saptanması, primer hiperlipidemi tedavisinden farklı olarak nedene yönelik tedavilerin uygulanmasını gerektirir (81).

Tablo II. TKD KKH ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl)	Sınıflama
DDL-K	
<100	Normal
100-129	Normale yakın veya hafif yüksek
130-159	Sınırdaki yüksek
160-189	Yüksek
≥ 190	Çok yüksek
Total kolesterol	
<200	Normal
200-239	Sınırdaki yüksek
≥240	Yüksek
YDL-K	
40	Düşük
≥60	Yüksek
TG	
<150	Normal
150-199	Sınırdaki yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

Sekonder hiperkolesterolemi nedenleri dışlandıktan sonra hastanın KKH riski değerlendirilmelidir. Serum DDL-K düzeyi hedeflerini belirlemede kullanılan, KKH majör risk faktörleri; yaş, sigara, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü ve ailede erken KKH bulunmasıdır Tablo III'de sekonder hiperkolesterolemi nedenleri belirtilmiştir. (71).

Tablo III. Sekonder hiperlipidemi nedenleri

Hiperkolesterolemi ile ilişkili	Hipertrigliseridemi ile ilişkili
<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidi• Nefrotik sendrom• Kronik karaciğer hastalığı• Cushing sendromu• Hiperparatiroidi• Glukokortikoid kullanımı• Beta bloker kullanımı• Diüretik kullanımı• Pankreatit	<ul style="list-style-type: none">• Diyabetes mellitus• Östrojen kullanımı• Kronik böbrek yetmezliği• Gebelik• Alkolizm• Akut intermittan porfiri• Lipodistrofi

Genel olarak yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme, fiziksel aktiviteyi arttırma, günlük 200 mg düzeyinin altında kolesterol almak ve doymuş yağların günlük alınan toplam kalorinin %7'sinden azını oluşturması şeklinde özetlenebilir. Bunun yanı sıra günlük ortalama 2 gr bitkisel sterol tüketimi ile 10-25 gr lif alımı önerilmektedir. Tablo VI'da NCEP ATP III kılavuzuna göre kolesterolü kontrol altına almak için ideal bir diyeti özetlemiştir (71). Tüm bu yaşam biçimi değişiklikleri, total ve DDL-K kolesterol seviyelerinde ortalama %15-30 arasında düşüşler sağlar (82).

Sadece DDL-K düzeylerindeki düşüşün yanı sıra, özellikle kilo kaybı, düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılmasıyla sağlanan YDL-K seviyesindeki artış da kardiyovasküler riskin azaltılmasında anahtar rol oynar. Yapılmış, prospektif, beş yıl izlemli bir çalışmada, kalıcı kilo kaybının YDL-K'ü erkeklerde %4, kadınlarda ise %6,3 oranında arttırdığı gösterilmiştir (83).

Tablo IV'de KKH için major risk faktörleri gösterilmiştir. Bu risk faktörleri eşliğinde, hastanın 10 yıllık KKH riski hesaplanarak, yüksek riskli gruplarda daha düşük DDL-K düzeyleri hedeflenmesi yayınlanan NCEP ATP III kılavuzunda belirlenmiştir.

Tablo IV. DDL-K dışında KKH için majör risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Yaş (erkek ≥ 45, kadın ≥ 55)• Aile hikayesi (<55 yaş birinci derece erkek ,<65 yaş birinci derece kadın akrabalarda myokard enfarktüsü veya ani ölüm bulunması)• Düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl)*• Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak)• Sigara
*NCEP ATP III'e göre HDL kolesterol ≥ 60 mg/dl olduğunda negatif bir risk faktörü olarak kabul edilir

Tablo V'de görüldüğü gibi en son 2004 yılında güncellenen bu kılavuzda, klinik uygulamalarda DDL-K hedefleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi ölçütleri belirlenmiştir (78).

Tablo V.Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi ve tedavi

Risk sınıfı	DDL-K hedefi (mg/dl)	YTD* için DDL-K sınırı (mg/dl)	İlaç için DDL-K sınırı (mg/dl)
Yüksek risk: KKH veya eşdeğeri* (10 yıllık risk > %20)	<100 (opsiyonel<70)	≥ 100	≥ 100 (<100 ilaç opsiyonel)
Orta-yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk >%10-20)	<130	≥ 130	≥ 130 (100-129 ilaç opsiyonel)
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk <%10)	<130	≥ 130	≥ 160
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160	≥ 160	≥ 190 (160-189 ilaç opsiyonel)
<p>*KKH eşdeğeri: Diğer aterosklerotik hastalıklar (periferik arter hastalığı, abdominal aort nevrizması, semptomatik karotis hastalığı), Diabetes mellitus, %20'nin üzerinde 10 yıllık risk yaratan risk faktörü kombinasyonu</p> <p>*YTD: Yaşam tarzı değişikliği</p>			

Bunun yanı sıra, düzenli egzersiz yapanlarda, sedanter yaşayanlara oranla YDL-K düzeylerinin en az %20 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımı YDL-K düzeylerini belirgin şekilde düşürmektedir. Ancak tüm bu yaşam tarzı değişiklikleri çoğu zaman hedeflenen DDL-K düzeylerine erişmede yetersiz kalmakta, bu nedenle hastaların ilaç tedavisi almaları gerekli olabilmektedir. Günümüz kılavuzlarında tedavi hedefi temel olarak DDL-K'dür. Genel olarak, DDL-K'ü düşüren ilaçlar içinde en etkili sınıf olmaları, tedavi uygulamasında kolaylık ve hastalar tarafından kolay tolere edilmesi gibi avantajları nedeni ile en çok tercih edilen lipid düşürücü ilaçlar statinlerdir.

Tablo VI. NCEP ATP III'e göre günlük kalori dağılımı

	Günlük toplam kalori oranı
Toplam yağ	%25-35
Poliansatüre yağ	%10
Monoansatüre yağ	%20
Karbonhidrat	%50-60
Protein	%15
Bitkisel sterol	2 gr/gün
Eriyebilir lif	10-25 gr/gün (en az 5-10 gr/gün)

V. STATİNLER

Yapılan kontrollü çalışmalarda HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler ile KKH'nın morbidite ve mortalitesini azaldığı göstermiştir (84).

Statinler 1980'lerin sonlarına doğru klinik kullanıma girmişlerdir. Statinlerin ilk jenerasyonları olan lovastatin ve pravastatin mantar metabolitlerinden doğal olarak üretilmiştir. Daha sonra yarı sentetik olan simvastatin, tamamen sentetik olan fluvastatinin, daha yeni olan serivastatin, atorvastatin ve en son olarak da rosuvastatin üretilmiştir. Tablo VII'de statin tipleri gösterilmiştir (85).

Tablo VII. Yapı ve tiplerine göre statinler

Doğal	Sentetik	Hidrofilik	Lipofilik
Mevastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Lovastatin
Pravastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Lovastatin	Serivastatin		Atorvastatin
Simvastatin	Dalvastatin		Fluvastatin
	Rosuvastatin		

Statinlerin serum lipidleri üzerine etki dereceleri aynı değildir. Aynı statinin dozundaki iki kat artış, total kolesterolde %5'lik, LDL kolesterolde ise %7'lik ek düşüş yapar (86). Tablo VIII'de görüldüğü gibi atorvastatin eşdeğer dozlarda diğer statinlerden daha fazla DDL-K düşüşüne yol açar. Atorvastatin etkisiyle total kolesterol %17-46, DDL-K %35-61 arasında azalır. Ayrıca atorvastatinin TG'ler üzerine olan etkisi de diğer statinlere oranla çok daha belirgindir. TG düzeylerinde %10-45 oranında azalma gösterilmiştir.

Tablo VIII. Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri

Statin tipi (mg/gün)					Lipid ve lipoprotein düzeylerinde değişim		
Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Total	LDL	HDL
5	10	20	20	40	-%22	-%27	+%4-8
10	20	40	40	80	-%27	-%34	+%4-8
20	40	80			-%32	-%41	+%4-8
40	80				-%37	-%48	+%4-8
80	160				-%42	-%55	+%4-8

Statinlerin etki mekanizmaları: Kolesterol sentezinin aşamalarında HMG CoA'nın mevalonata dönüşümünü HMG CoA Redüktaz enzimi sağlar. Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoic acid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur (**Şekil 1**) Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan DDL-K ve ÇDDL-K reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan DDL-K ve ÇDDL-K'ü yakalayıp

karaciğer hücrelerine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki DDL-K'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir. Vücuttaki kolesterolün 3/4'ü endojen kaynaklı olup, bunun 2/3'ü karaciğer hücrelerinde üretilir. Statinler de etkilerini özellikle karaciğer hücrelerinde gösterirler. Statinlerin apolipoprotein B-100 ve TG'den zengin lipoproteinlerin sentez ve sekresyonunda da azalma sağladığı bildirilmiştir (84,87).

Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoic asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir (88). Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için, enzimin aktif kısmına olan afinitesinin ve karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek, sistemik dolaşıma geçme oranının düşük ve yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (89).

Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin gibi statinlerin hepatik HMG-CoA redüktaz inhibisyon etkileri sirkadiyen değişkenlik gösterir. Yani bu statinler sabah alındıklarında akşam alınmış kadar etki göstermezler. Oysa rosuvastatin ve atorvastatinin sabah ya da akşam alınması inhibisyon derecesini etkilememektedir. Bunun nedeninin bağlanma farklılıklarına ek olarak sahip oldukları uzun yarılanma ömürleri olduğu düşünülmektedir (90).

Statinlerin metabolizması: Atorvastatin, fluvastatin ve pravastatine benzer bir biçimde aktif hidroksi asit formunda uygulanırken, lovastatin ve simvastatin in vivo aktif formlarına dönüşmeleri gereken ön ilaçlar şeklinde uygulanır. Atorvastatinin oral dozunun yaklaşık % 30'u emilir ve karaciğerden yaygın ilk geçiş metabolizmasına tabi tutulur. Atorvastatinin biyoyararlanımı yaklaşık % 14'tür ve plazmada < %98'i proteine bağlıdır. Atorvastatinin besin alımından 30 dakika sonra uygulanması emilim hızını azaltsa da emilim oranını azaltmaz (90,91).

Atorvastatinin sitokrom P450 CYP 3A4'le metabolize olması orto ve para hidroksillenmiş türevler ve çeşitli beta oksidasyon ürünleri üretir. Atorvastatinin HMG Coa redüktazı inhibe edici etkisinin % 70'i ana ilaçla eşdeğer güce sahip olan orto ve

parahidroksillenmiş türevlerine, aktif metabolitlerine atfedilir. İdrarla yok sayılabilecek miktarda atorvastatin atılır (92).

Lovastatin, pravastatin, simvastatin ve fluvastatin gibi moleküllerin yarılanma ömrü 1-2 saat civarındayken atorvastatinin yarılanma ömrü 14 saattir (93). Daha uzun süreli yarılanma ömrü etkinliği artıran bir parametre olarak kabul edilmektedir.

Mevcut statinlerin sistemik dolaşımda bulunma oranları düşüktür. Sistemik dolaşımdaki miktar etkinlikten ziyade yan etki için bir kriter olarak ele alınabilir. Örneğin yüksek oranda sistemik dolaşımda bulunan serivastatin kas toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir (94) .

Statinlerin yan etkileri: Karaciğer ve kas toksisitesi, statinlerle birlikte sitokrom p-450 enzim sistemi ile metabolize olan ilaçların kullanıldığı hastalarda daha sıktır. Fibrik asit türevleri, immunsupresif ilaçlar, eritromisin, azol türevi antifungaller, simetidin, metotreksat, proteaz inhibitörleri P-450 sistemi ile metabolize olan statinlerin kan düzeyini yükseltirken, barbitürat ve karbamazepin statin düzeylerini düşürürler. Statinle birlikte fibrat kullanan, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalardamiyopati riski yüksektir. Genel olarak fibrat kullanan hastalarda yüksek doz statin kullanımı önerilmez (84,95).

Atorvastatin alüminyum/magnezyum hidroksit içeren antiasit süspansiyonları ile eş zamanlı uygulandığında, atorvastatinin Cmax'ı (ulaşılabilir en yüksek kan konsantrasyonu) yaklaşık %35 azalmış ve tmax (maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmak için gereken zaman) ise iki katına çıkmıştır. Bununla birlikte, DDL-K'deki azalma değişmemiştir (92).

Greylfurt suyu olasılıkla ince barsakta atorvastatinin CYP 3A4 aracılığı ile gerçekleşen ilk geçiş metabolizmasını azaltarak ilacın biyoyararlılığını anlamlı biçimde 2.5 kat artırmıştır. Bu nedenle, atorvastatin tedavisi uygulanan hastalar greylfurt suyu içmekten kaçınmalıdır (96).

Plasebo kontrollü çalışmalarda 80 mg/gün'e kadar atorvastatin alan 1122 hastadaki istenmeyen olayların insidansı (%18) plasebo alanlar ile aynı bulunmuştur. Genel olarak en sık bildirilen istenmeyen olaylar; konstipasyon, gaz, dispepsi, karın ağrısı, baş ağrısı ve miyalji olup hafif ve geçicidir. Atorvastatin alan hastaların % 2'den azı tedavi ile ilgili istenmeyen etkiler nedeni ile ilacı bırakmıştır (97).

Statinlere bağlı, klinik açıdan en önemli yan etkiler hepatotoksisite, myopati, rabdomyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Bunların dışında gastrointestinal bozukluklar, baőaęrısı, döküntü, periferik nöropati ve uyku bozuklukları da görülebilmektedir. Konstipasyon, flatulans, dispepsi ve karın ağrısı gibi hafif gastrointestinal semptomlar statinlerin gözlenen en sık gözlenen yan etkileridir.

Hepatik transaminazlarda artış vakaların % 0,5-2'sinde görülmekte olup doza bağımlıdır ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirir (98). Atorvastatin için bu oran % 0.7 olarak bildirilmiştir (97). Hastaların büyük kısmı asemptomatik olup, sarılık, kolestaz veya karaciğer hastalığına bağlı başka klinik bulgu görülmez. Büyük klinik çalışmalarda, normalin st sınırının üç katını aşan anlamlı transaminaz yksekliei plasebo ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle statinlere bağlı transaminazlardaki yükselmenin gerçek hepatotoksisiteyi gösterip göstermediği kesin değildir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında ya da doz ayarlaması döneminde rastlanır. Transaminaz yksekliei sıklıkla dozun azaltılması bazen de kullanılan statinin aynı dozda devamı ile bile düzelebilmektedir. Ancak statin kullanımı esnasında transaminazlarda yükselme gözlendiğinde, bu bulgunun güvenilirliği diğer karaciğer fonksiyon testleri ile doğrulanmalı, anormallikler düzelinceye kadar sık karaciğer fonksiyon testleri ile hasta değerlendirilmelidir. Yüksek doz alkol tüketimi hepatotoksisiteyi arttırmaktadır. Alanin transaminaz ve aspartat transaminaz düzeylerinde normalin st sınırının üç katını aşan yükselmeler gözlendiğinde tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Statin tedavisinin kesilmesi durumunda, aynı statin tekrar baslandığında ya da başka bir statin kullanıldığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi tekrar etmez (99).

Normalin üç katını aşan orta dereceli transaminaz yükselmesi durumlarında statin tedavisine ara verilmelidir. Kolestaz veya aktif karaciğer hastalığı varlığı statinler için kontrendikasyon oluőturmaktadır. Hepatit B veya C'ye bağlı kronik transaminaz yksekliei bulunanlarda, statinlerin hastalık seyrini olumsuz etkileyip etkilemedikleri bilinmemektedir. Bu nedenle zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir. Obeziteye bağlı hepatosteatoz tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (100).

Bu nedenlerle karaciğer fonksiyon testleri, statin tedavisine başlamadan hemen önce ve altıncı-sekizinci haftada mutlaka değerlendirilmeli, sonrasında takipler sık aralıklarla yapılmalıdır.

Miyalji, kreatin kinaz yüksekliği olmaksızın kas ağrısı veya hassasiyetini, miyozit ise kas semptomları olmaksızın kreatin kinaz yüksekliğini, miyopati ise kreatin kinaz yükselmesi ile birlikte kas semptomlarının varlığını tanımlanmaktadır. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırınının 10 katını aşan kreatin kinaz yükselmesi ile birlikte kas ağrısı ve hassasiyetinin bulunduğu ciddi bir miyopatidir. Sıklıkla miyoglobülinürinin sebep olduğu kahverengi idrar ile birlikte. Statinlerin miyopatiye yol açması doza bağlıdır. Bu nedenle, hiperkolesterolemisi nedeniyle statin alacak hastalarda, NCEP ATP III kılavuzlarının işaret ettiği tedavi hedeflerini yakalamak için yeterli olan dozların üzerine çıkılmamalıdır. Yaşlı, zayıf hastalarda daha dikkatli kullanılmalı, daha sık aralıklarla takip edilmelidir. Kronik renal yetersizlikle kombine diyabeti bulananlarda ve çoklu ilaç kullanmakta olan hastalarda da sıkı klinik ve biyokimyasal takiplerle miyopati ve rabdomiyoliz riski azaltılabilir. Kreatin kinaz yükselmesi statine bağlı miyopatinin en iyi göstergesidir. Plasebo kontrollü çalışmalarda miyopati sıklığı plasebo ile benzer oranlardadır. Ancak miyopati fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, vücut yüzey alanının küçük olması, enfeksiyonlar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi metabolik bozukluklar, kollagen doku hastalıkları, travma, hipertermi, hipotermi, toksinler ve statinlerin fibrik asit deriveleri, makrolid grubu antibiyotikler, amiodoron, verapamil ve nikotinik asitle birlikte kullanımındır (99,101,102,103).

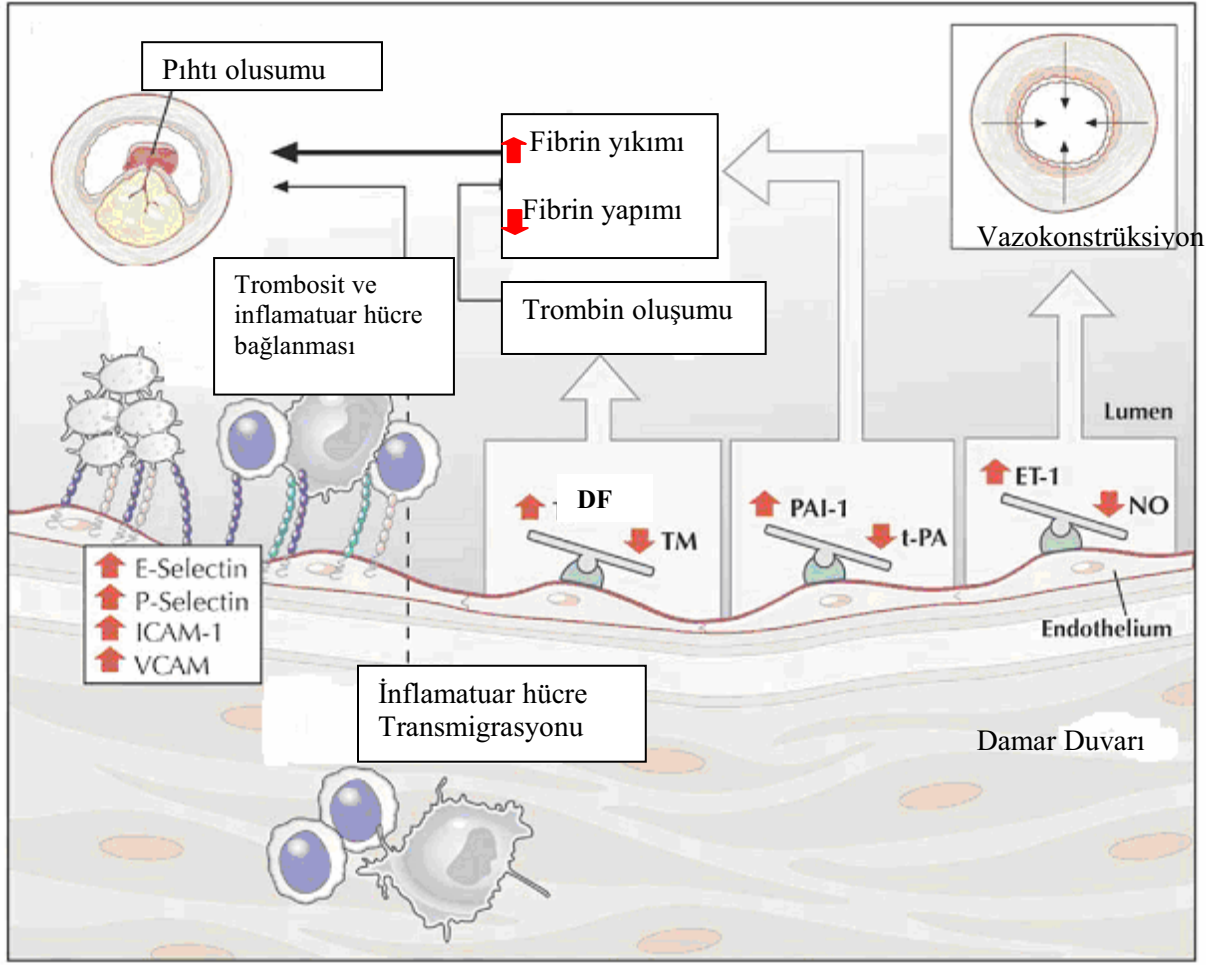
Statinlerin miyopatiye yol açma mekanizması açık değildir. Ancak, kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan, kas hücresi mitokondrisinde bulunan intrasellüler enerji elemanı olarak tanımlanan koenzim Q 10 diğer adıyla ubikinon molekülünün sentezini inhibe ediyor olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizma invitro çalışmalarla desteklense de klinik çalışmalarla tam olarak gösterilememiştir (104,105). Bunun yanısıra sitokrom P450 hepatik enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabilir (106).

Transaminazlar gibi kreatin kinaz aktivitesi de tedavinin ilk yılı içinde rutin olarak iki-dört kez, takip eden zamanda herhangi bir problem gelişmediği takdirde

yılda bir-iki kez izlenmelidir. Statinler kolesterol sentezi üzerindeki inhibitör etkileri üzerinden endojen steroid hormon sentezini baskılayabilirler. Ancak, adrenokortikal (kortizol, aldosteron) ve gonadal (testesteron, progesteron, dihidroepiandrestenedion, östradiol) hormon sentezinde lovastatin, pravastatin, simvastatin ve fluvastatin ile uzun dönem tedavi sırasında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (107-110).

Statinlerin Pleiotropik Etkileri: Statinlerin amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkileridir. Statinler mevalonat üzerinden farklı pek çok hücreyel fonksiyonu etkileyebilmektedir. HMG CoA redüktazın statinler tarafından inhibisyonu sonucunda izoproteinoidlerin (Geranyl-geranyl pirofosfat ve farnesyl pirofosfat) oluşumu vasküler hücrelerde inhibe olur. İzoproteinoidlerin Rho ve Ras gibi bazı sinyalizasyon proteinlerine bağlanması sonucunda çeşitli inflamatuvar yollar aktive olur (**Şekil 2**). Rho, vasküler hastalıklarda koruyucu faktör olarak görev alan endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltır ve birçok inflamatuvar cevabı başlatan nükleer faktör kappa B'yi aktive eder (111).

Statin tedavisinin değerlendirildiği REGRESS, 4S, WOSCOPS, LIPID (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) gibi büyük çalışmalarda DDL-K düzeylerindeki azalma ile KKH'dan ölüm ve risk azalması arasında, beklenenden farklı bir ilişki vardır. REGRESS çalışmasında pravastatinin ortalama koroner arter segment çapında, minimum obstrüksiyon çapında ve klinik olaylarda gözlenen değişiklikler üzerindeki etkilerinin bazal DDL-K'den bağımsız olduğu bulunmuştur (11).



Şekil 2. Aterosklerotik endotelial değişiklikler

4S çalışmasında, bazal DDL-K düzeyleri ne olursa olsun, major koroner olaylarda benzer miktarda azalma olduğu görülmüştür (112). Kardiyovasküler olaylardaki azalmanın DDL-K'deki düşme ile ilişkisinin zayıf olması üzerine bunu etkileyen başka mekanizmaların olabileceği düşünülerek birçok yeni laboratuvar ve klinik çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmalarda, klinik etkilerin 1-3 ay gibi kısa sürelerde ortaya çıkması da kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bazı etkilerin olduğunu ortaya koymuştur (9,111).

Statinlerin başlıca pleiotropik etkileri;

1. DDL-K oksidasyonu üzerine etki,
2. Endotel üzerine direk etki,
3. Anti-inflammatuar etki,
4. Plak stabilizasyonu,

5. İmmun sistem üzerine etki,
6. Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etki,
7. Trombotik faktörlere etki,
8. Kemik yapımı üzerine etkidir (85,113)

Statinlerin DDL-K oksidasyonu üzerine etkisi: Aterosklerotik plak içinde bulunan DDL-K bir alt grubu olan DDL-B daha küçük çaplıdır ve daha aterojenik olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni bu tipin oksidasyona daha yatkın oluşu ve total antioksidan savunmasına daha dirençli olmasıdır. Buna paralel olarak DDL-B, endotelden daha kolay geçen ve komplike plak oluşumunu arttıran bağımsız bir faktör olarak kabul edilmektedir (114).

Kuopio ve ark. (115) ateroskleroz çalışmasında üç yıllık pravastatin tedavisi ile DDL-K'in oksidatif direncinin arttığı gösterilmiştir. Daha kısa süreli çalışmalarda, lovastatin ve simvastatinin DDL-K oksidasyonunu ve DDL-K 'ün makrofajlar tarafından fagosite edilmesini azalttığı gösterilmiştir. Genel olarak veriler statinlerin doku antioksidan kapasitesini değiştirmedikleri, ancak plazma antioksidan kapasitesini arttırdıkları yönündedir (116,117).

DDL-K düzeyleri yüksek olan hastalarda hepatik reseptörlerin doygunluğu nedeni ile kandaki DDL-K'ün temizlenmesi daha uzun zaman almaktadır. Statinler, hepatosit üzerindeki DDL-K reseptörlerini aktive ederek, DDL-K'ün dolaşımda daha hızlı temizlenmesini, böylece daha az oksidatif strese maruz kalmasını sağlarlar (118).

Statinlerin endotel üzerine direk etkisi: Endotel vazodilatatör ve antitrombotik etkileri olan nitrik oksit (NO) sentezler. Dinlenme durumunda, endotelde E-Selektin ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu minimaldir ve adezyonu önler. Ayrıca yüksek miktarda trombomodülin (TM) ve az miktarda doku faktörü ekspresyonu ile non-trombotik ortaya çıkar (119).

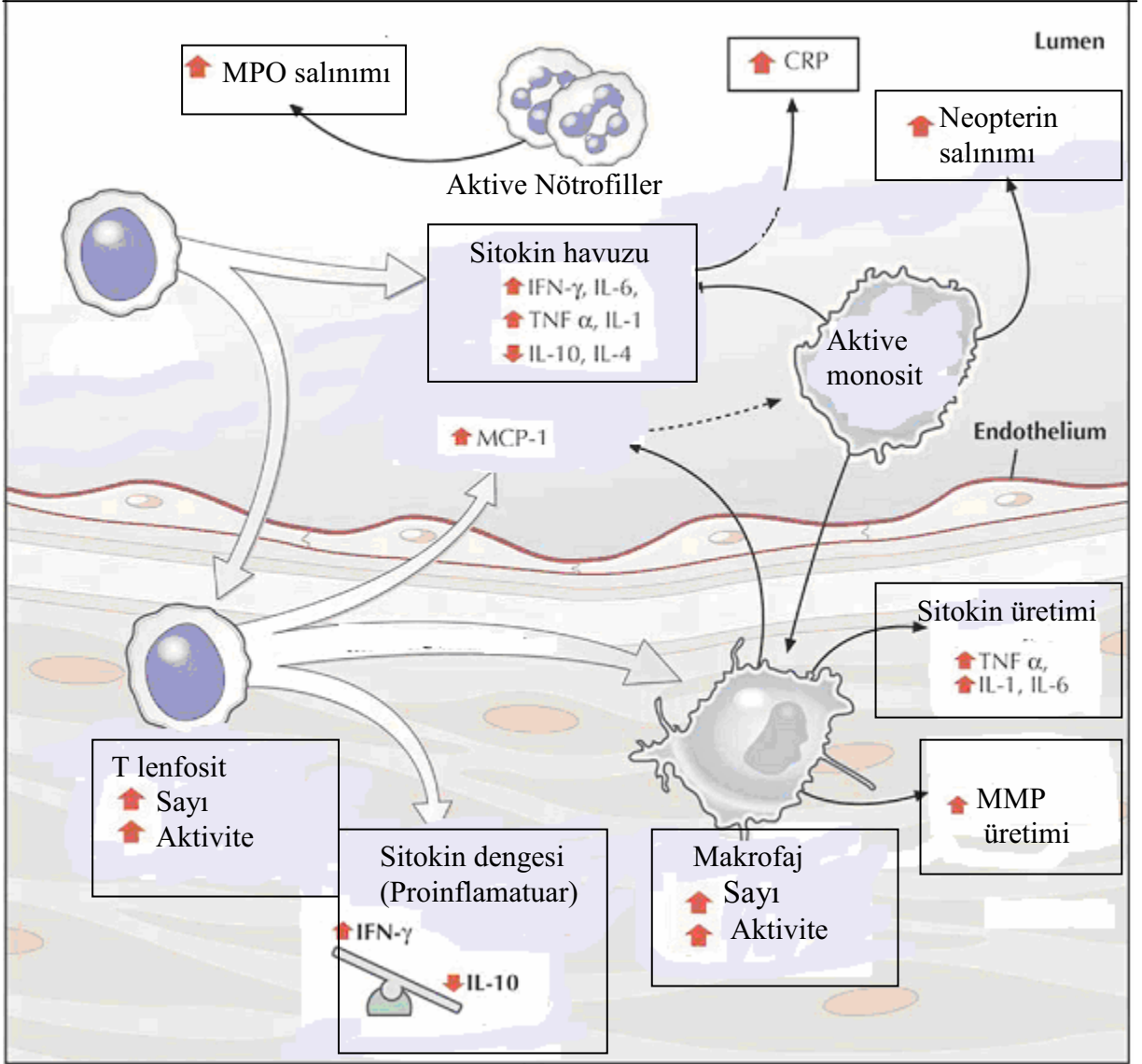
Ateroskleroz sürecinde inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endotel, TM'i down-regüle ederken doku faktörü yapımını artırır. NO salınımında azalma ve doku plazminojen aktivatörü (tPA)/plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) oranındaki azalma sonucunda vazokonstrüksiyon ve tromboza yatkınlık oluşur. Aynı zamanda adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde lokal ekspresyonlarında ve

kemoatraktanların (monosit kemoatraktan protein-1, MCP-1) lokal seviyelerinde artış inflamatuvar hücrelerin defektif damar duvarı sahalarına transmigrasyonu ve adezyonuna yol açar. Bu durum **Şekil 3**'de gösterilmektedir (120,121).

Endotelial disfonksiyon KKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperkolesterolemi ve aterosklerozda artan oksidatif strese bağlı olarak endotel hücre disfonksiyonu gelişir. Okside DDL-K'den salınan serbest radikaller endotel kaynaklı NO oluşumunu azaltır ve vazokonstriksiyon meydana gelir. Trombosit ve lökosit adezyonu artar, tromboz kolaylaşır. Yapılan çalışmalarda statinlerin endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği göstermektedir (122,123).

Statinler, E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin çeşitli stimülasyonlara cevap olarak endotel hücresi yüzeyinde gen transkripsiyonu seviyesinde ekspresyonlarını azaltır; böylece daha az inflamatuvar hücre aktive endotele yapışır ve hassas plakların stabilitesi artar (124).

Statinlerin anti-inflamatuvar etkisi: . İnflamasyon, aterosklerozun başlamasından ve progresyonundan sorumlu bir diğer bağımsız risk faktörüdür. Aterosklerotik plakta mevcut T-lenfositler, vasküler düz kas hücreleri tarafından kollajen üretimini baskılayan IFN- γ 'yı da içeren birçok inflamatuvar sitokin üretirler. Aktive makrofajlar, kollajen ve elastini degrade ederek fibröz başlığın zayıflamasına neden olan matriks metalloproteinaz ve elastaz enzimlerini sentezlerler. Endotelial disfonksiyon sonucu monositlerin endotele yapışır ve subendotelial boşluğa penetre olur. Ayrıca salınan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-18) ve TNF- α aracılığı ile hepatositlerden yoğun miktarda CRP üretimi uyarılır (**Şekil 3**) (125-127).



Şekil 3. Aterosklerozda İnflamatuar Değişiklikler

Statinler plak rüptüründen sonra oluşan tromboz riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte direkt olarak lenfosit hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak endotelial yüzeydeki karışit reseptörlerin (ICAM-1) lenfosit yüzeyine bağlanmasını, monositlerin proinflammatuar aktivitelerini ve damar duvarına yapışmasını, monosit/makrofaj sistemi aktivasyonunu azaltarak matris metalloproteinaz ve IL-6, IL-8, TNF- α , CD40 L salınımını, endotelial yüzeyde ICAM-1 ekspresyonunu ve monosit üzerindeki karışit ligandının (CD11a/CD18) ekspresyonunu ve damar duvarında da MCP-1 sentezini baskırlar. Bu direkt anti-inflamatuar etkiler DDL-K

üzerine olan etkilerden bağımsızdır ve plaktaki inflamatuvar hücre sayısında net bir azalmaya yol açarlar (128-132).

Statinlerin plak stabilizasyonu üzerine etkisi: KKH olan kişilerdeki akut olaylar çoğunlukla kararsız aterosklerotik plağın rüptürü ile ortaya çıkar. Kemokinler tarafından vasküler lezyona çekilen inflamatuvar hücreler de plak rüptürü sürecine katılırlar. Plak stabilitesini stenoz değil vasküler biyoloji etkilemektedir. Plakta bulunan kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen önemli bir faktördür. Plakta lipid içeriğinin azalması ile plak rüptüre dayanıklı hale gelmektedir. Statinler, serumdaki DDL-K'ü azaltarak, plak içine giren DDL-K düzeylerini düşürürken YDL-K'ü artırır. Kolesterol esterlerinin makrofajlarda birikimini önlerler, intima ve mediada makrofaj miktarını azaltırlar ve kollajen miktarını artırırlar. Kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümünü hızlandırarak plağın daha kararlı ve rüptüre dayanıklı hale gelmesine katkıda bulunur. Statinler lezyonların anjiyografik boyutlarında küçük bir azalma, aterosklerotik plak etrafında oluşan inflamatuvar ve diğer metabolik olaylarda önemli değişiklikler meydana getirir. Böylelikle, kolesterol düşüşü ile lezyon büyüklüğündeki değişikliklerden bağımsız şekilde, aterosklerotik plak niteliği değişir, klinik olay gelişme riski azaltılabilir (116,133).

Statinler ve immun sistem: Statinler özellikle doza bağımlı olarak, doğal öldürücü hücrelerin sitolitik aktivite gösterebilmeleri için gereksinim duydukları mevalonik asit aracılığı ile sellüler immunité üzerinde rol oynarlar (85)

İn vitro olarak farmakolojik dozlarda lenfosit proliferasyonunu ve lenfositlerin sitotoksik etkilerini engellediği de görülmüştür. Bu bulgular, 1995'te Kobeshigawa ve ark. (134) tarafından kalp transplantasyonu yapılan hastalarda pravastatin kullanımının, transplant vaskülopatisini ve doku reddini azalttığı gösterilmiştir.

Statinler özellikle T lenfositlerde inflamasyon öncüsü olan T helper-1 alt grubunu inhibe ederken, anti-inflamatuvar etkilere öncülük eden T helper-2 alt gruplarını stimule ederler. Böylece T hücrelerden sitokin salınımı, İFN- γ gibi pro-inflamatuvar sitokin üretiminden IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokin üretimine kayar. Sonuç olarak net etki plak stabilizasyonu ortaya çıkar (135–137).

Bununla birlikte statinlerin, makrofaj içinde kolesterol sentezini engelledikleri ve aktivasyonlarını inhibe ettikleri, Aterosklerotik plak içinde inflamatuvar hücre miktarını da azalttıkları gösterilmiştir (118, 138).

Vasküler hastalıklardaki yararlı etkilerinin yanı sıra statinlerin, inflamatuvar etiyolojiye sahip non-vasküler hastalıklarda da yararlı etkileri saptanmıştır. Tekrarlayan multipl sklerozda, yüksek doz statin tedavisinin Magnetik Rezonans görüntüleme gadolinyum tutan lezyonlarda gerileme sağladığı gösterilmiştir (139).

Hayvan modellerinde tekrarlayan ensefalomyelitte, statin tedavisinin kronik ve tekrarlayan paralizi önlediği ve geri çevirdiği gösterilmiştir (140).

Tüm bu etkileri statinlerin sitokin sentezini antiinflamatuvar yöne kaydırması sayesinde immunmodülatuar etkileri ile sağladığı düşünülmektedir.

Statinlerin düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkileri: Ateroskleroz arter duvarına zarar veren çeşitli uyarılara cevap olarak gelişen, inflamatuvar, fibroproliferatif, kompleks ve multifaktöriyel bir olaydır. Bu olayda temel olay lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyondur. Statinlerin düz kas hücreleri ve plak stabilizasyonu üzerine yararlı etkileri vardır. Fibröz kapsülü kalınlaştırırlar ve shear-stres'in burada yarattığı enerji yükünü azaltırlar. Düz kas hücrelerinin fazla yapımının stenoza, fazla yıkımının ise rüptüre yol açtığı bilinmektedir (141,142). Düz kas hücreleri için mekanik stres stimulan bir etki yaratmaktadır. Normal iyileşme fizyolojisinde, düz kas hücreleri önemli yer tutar (143). Plak ülserasyonundan sonra normal iyileşme süreci için düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ihtiyaç vardır. Düz kas hücreleri trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve tümör büyüme faktörü (TGF) ile kollagen sentezini artırır. Bu artış interferon gama aracılığı ile baskılanır (144).

Statinlerin lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak düz kas hücre proliferasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda simvastatin, lovastatin, fluvastatin ve atorvastatinin hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu % 70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir (145). Düz kas hücre proliferasyonu üzerine olan inhibitör etki ise plazma statin seviyesi ile yakından ilişkili bulunmuştur (146).

Statinlerin aterosklerozda trombotik faktörler üzerine etkileri:

İnflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endotelde TM salınımı baskılanırken doku faktörü artar. Bu durum aynı zamanda von Willebrand faktör (vWF) salınımının artmasına ve tPA/PAI1 oranının azalmasına neden olur. NO sentezinin de azalmasıyla birlikte pıhtı ve damar büzüşmesi meydana gelir (121).

Kan elemanları subendoteliyal yüzeyle karşılaştığında, trombositler hemen aktive olur, yüzeye yapışır ve kümeleşmeye başlarlar. Yüzey reseptörleri olan glikoprotein IIb-IIIa ve glikoprotein Ib aracılığı ile trombosit ve doku arasındaki bağlanmayı düzenler. Trombositlerden salınan adenosin difosfat ve diğer faktörler trombositlerin aktivasyonunu uyarır. Trombosit membran yapılarının ortaya çıkması humoral pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu başlatır. Humoral pıhtılaşma kaskadı, protein doku faktörü (tromboplastin) açığa çıktığında başlar. Makrofajlarda, endotel ve düz kas hücrelerinde, proinflamatuvar sitokinler ve CD40 sistemi tetiklenebilir. Böylece inflamatuvar ve immun aktivasyon trombozu, plak yırtılmasına neden olarak ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyerek iki yolla başlatmış olur. Humoral pıhtılaşma için doku faktörüne ek olarak, membran fosfolipidleri ve vWF-FVIII kompleksi gibi faktörler de gereklidir. Sonuçta, trombüsü çevreleyen ve stabilize eden fibrin pıhtısı oluşur (43).

Doku faktörü akut koroner sendromda yüksek düzeylerde bulunmuştur (147). Ayrıca yüksek fibrinojen ve faktör VII seviyeleri, stabil ve unstabil KKH'nda artan kardiyovasküler risk ile birliktelik göstermiştir (148).

Trombotik faktörler akut koroner olaylarda rol oynayan en önemli unsurlardır. Başlıca trombotik faktörler, trombosit agregasyonu, doku faktörü, fibrinojen, kan viskozitesi ve fibrinolitik dengedir. Hiperkolesterolemik kişilerin trombositleri normokolesterolemik kişilere göre agregasyona karşı daha hassastır (149). DDL-K'ün trombositlerdeki Na-H pompasını inhibe etmesi ile intrasellüler asidifikasyon olur ve trombositler agreganlara karşı daha kolay cevap verirler (150).

Tüm bu nedenlerle prokoagülan faktörleri azaltan veya doğal antikoagülanları artıran tedaviler KKH'da etkili bulunmuştur. Statinler ile 4-12 haftalık tedaviden sonra trombositlerin agregasyonu ve tromboksan yapımının azaldığı gösterilmiştir (151). Pravastatin, trombosit agregasyonunu azaltırken sitozolik Ca^{+2} birikimini de azaltır. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini azaltır ve

membran akışkanlığını artırır, böylelikle trombosit aggregasyonunu azaltır. Statinlere bağlı bu etki, lipid düşürücü etkiden daha kısa sürede ortaya çıkar (152).

Statinler, endotelial yüzeyde TM ekspresyonunu artırırken endotelial hücrelerde direk olarak Rho/Rho kinaz yolağını inhibe ederek doku faktörü ekspresyonunu azaltırlar (153). Buna ek dolaşan vWF düzeylerinin azaldığı ve tPA/PAI-1 oranının fibrinolizis yönüne deđiştirđi gösterilmiştir (154).

Statin tedavisi ile CD 40L, CRP ve monosit/makrofaj sistemi aracılıklı doku faktöründe indirek azalma meydana gelmektedir (155).

Endotel bağımlı etkilerine ek olarak statinler, koagülasyon üzerinde, faktör VII antijen seviyesinde düşüş sağlamak, protrombin aktivasyonu, FVa oluşumu, F XIII aktivasyonu gibi sistemik ve endotelden bağımsız etkilere de sahiptir (156).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu 12 haftalık tek kol çalışmaya NCEP ATP-III ölçütlerine göre statin kullanması gereken (statin tedavi endikasyonu olan) ardışık 40 primer hiperkolesterolemili hasta alındı (78). Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda yapıldı. Hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.04.2006 tarih ve 010-54 sayılı, Sağlık Bakanlığı'ndan da 29.03.2006 tarih ve 016638 sayılı kararları uyarınca Lokal ve genel etik kurul onayları alındı. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi tarafından TF-07005 sayılı proje ile kısmen desteklenmiştir.

Çalışmaya hasta kabul kriterleri;

1-Hasta yaşı 18-60 yaş arasında olmak,

2-Atorvastatin tedavisi öncesinde dört hafta süre ile step-1 diyetine yanıt elde edilememesi (71),

3-KKH için risk faktörleri daha önce de belirtildiği üzere NCEP ATP-III ölçütlerine göre (78); sigara içimi, hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg ya da antihipertansif ilaç kullanımı), YDL-K düzeyinin < 40 m/dl, KKH için aile öyküsü (birinci derecede akrabalar için erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaş ve altında KKH varlığı), yaş (erkekler için 45, kadınlar için 55 yaş ve üzeri) olarak belirlendi. Buna göre 4 hafta süre ile step-I tedavisine yanıt vermeyen hastalarda;

A-KKH için risk faktörü 0-1 arasında ise DDL-K \geq 160 mg/dl, ya da

B- KKH için risk faktörü \geq 2 ise DDL-K \geq 130 mg/dl, ya da

C-KKH veya eşdeğeri var ise DDL-K \geq 100 mg/dl idi.

Statin tedavisi olarak atorvastatin (Lipitor, Pfizer, Türkiye veya Colastin-L, Deva, Türkiye, 20 mg tablet) hastalara akşamları tok karına başlandı.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1- Sekonder hiperkolesterolemi,

2- Hipotirodi,

3- Gebelik, laktasyon,

- 4- Akut koroner sendrom,
- 5- Malignite,
- 6- TG düzeyi > 400 mg/dl,
- 7- Kolestaz,
- 8- Nefrotik sendrom,
- 9- Böbrek yetersizliği,
- 10-Vücut kitle indeksi > 35 kg/m²,
- 11-Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı uzunluğu,
- 12-Hipofibrinojenemi, hiperfibrinojenemi,
- 13-Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm³), trombositoz (> 400.000/mm³),
- 14-Kanamaya yatkınlık,
- 15-Akut ve kronik hepatit,
- 16-Karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu,
- 17-Alkol kullanımı,
- 18-Statinlere aşırı duyarlılık,
- 19-Akut ve kronik infeksiyonlar,
- 21-Kronik inflamatuvar hastalılar,
- 22-Fibrat, immunsupresif, eritromisin, oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi, sistemik steroid kullanımı, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi ilaçların kullanımı,
- 23-CRP düzeyinin ve sedimentasyon hızının normal olması,
- 24- Kreatin kinaz enziminin yüksek olması,
- 25-Son 8 hafta içerisinde statin kullanımı idi.

Fizik muayene ve elektrokardiografi (EKG)

Atorvastatin tedavisi öncesinde ve 12 haftalık izlem sonunda fizik muayene ve EKG çekilmesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m² olarak hesaplandı ve çalışma sonunda tekrar bakıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Laboratuvarında; lipid parametreleri (total kolesterol, YDL-K, TG,ÇDDL-K,DDL-K), tam idrar, açlık kan şekeri, kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz, alanin transaminaz, total protein, albumin, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, gama glutamik transpeptidaz, bilirubin düzeyleri), böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin), tiroid fonksiyonları (tiroid stimulan hormon, T₄, T₃ hormonları), IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, ICAM-1, VCAM-1, soluble CD40 (sCD40) ve hsCRP araştırıldı. ÇDDL-K TG/5 formülüne göre, DDL-K değerleri ise Friedewald formülüne göre hesaplandı. Biokimyasal parametreler Abbott kitleri (Illinois, ABD) ve Architect Abbott cihazı (Illinois, ABD) ile spektrofotometrik yöntemle incelendi. Tiroid fonksiyonları Immulite 2000 kitleri (New York, ABD) ve Siemens Immulite 2000 cihazı (New York, ABD) ile chemiluminescence yöntemle bakıldı. Sitokinler ise BioSource kitleri (California, ABD) ve Bio-TEK EL-X800 cihazı kullanılarak ELISA yöntemiyle araştırıldı.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında tam kan incelemesi, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları, fibrinojen, sedimentasyon hızı, akım sitometri ile CD3, CD4, CD5, CD8, CD14, CD16/56, CD-19, CD40 ve CD-45 çalışıldı. Akım sitometrik olarak periferik kan çalışıldı. Lenfosit ve monositler kapılanarak CD ekspresyonları hesaplandı. %20'den fazla ekspresyonlar pozitif kabul edildi. Koagülasyon parametreleri immunonephelometrik sentrifugal yöntem ile using ACL Futur kitleri ve cihazı (Atlanta, ABD).kullanılarak incelendi. Tam kan tetkikleri Coulter Gene-S cihazı ve kitleri (California, ABD), akım sitometrik incelemeler de Coulter Epics XL-MCL cihazı ve kitleri (California, ABD) ile yapıldı.

Tedavinin 12. haftası sonunda fizik muayene, lipid parametreleri, kreatin kinaz, alanin ve aspartat transaminazlar, tam kan, sedimentasyon, fibrinojen, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, ICAM-1, VCAM-1, sCD40, hsCRP, CD3, CD4, CD5, CD8, CD14, CD16/56, CD19, CD40 ve CD45 tekrarlandı.

Yan etkiler

Hastalara ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. Hastalarda ortaya çıkan yan etkiler kayıt edildi. Alanin transaminaz değerleri normal değerlerin üç, kreatin kinaz düzeyleri ise beş katına çıktığında statin tedavisinin kesilmesi planlandı.

İstatistiksel değerlendirme

Tüm sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası tüm sayısal parametrelerin karşılaştırılması SPSS 13.0 for Windows ortamında two-paired student-t testi ile karşılaştırıldı. P <0.05 değerler anlamlı kabul edildi. Atorvastatin tedavisi sonunda NCEP ATP-III ölçütlerine göre DDL-K için hedef değerlerine ulaşıp ulaşmadığı değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalar

Çalışmaya alınan 40 hastanın 14'ü erkek, 26'sı kadındı ve yaş ortalamaları 47 ± 9 yıldır. Başlangıç VKİ ortalamaları 28.2 ± 3.2 kg/m² iken 12 haftalık tedavi sonunda anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). KKH için ortanca risk faktörü 2 iken hastaların 24'ünde (%60) KKH için risk faktörü sayısı ≥ 2 idi. Hastaların 17'sinde (%43) hipertansiyon mevcuttu ya da antihipertansif ilaç kullanıyordu. Hastaların başlangıç sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla 123.2 ± 10.5 mmHg ve 117 ± 7.2 mmHg idi. Çalışma sonunda sistolik kan basıncında azalma istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) iken diastolik kan basıncında farklılık yoktu (p>0.05). Tablo IX'da hastaların genel özellikleri görülmektedir.

Tablo IX. Hastaların özellikleri

	Toplam (n=40)
Cinsiyet (E/K)	14/26
Yaş ortalaması (yıl)	47 \pm 9
Obezite (VKİ ≥ 30 kg/m²)	16 (%40)
Hipertansiyon	17 (%43)
KKH için risk faktörü sayısı (ortanca)	2
KKH için risk faktörü sayısı ≥ 2	24 (%60)

Lipid parametreleri

Atorvastatin tedavisi ile total kolesterol değerleri 257.7 ± 33.5 mg/dl'den 200.2 ± 45.3 mg/dl'ye düştü (p<0.001). Çalışma sonunda hastaların DDL-K düzeyleri 174.3 ± 27.1 mg/dl'den 129.6 ± 37.7 mg/dl'ye (p<0.001), YDL-K düzeyleri 49.8 ± 8.9

mg'den 43.7±9.6 mg/dl'ye (p<0.001) indi. Atorvastatin TG düzeylerini 171.7±74.1 mg/dl'den 135.7±59.1 mg/dl'ye (p=0.006), ÇDDL-K düzeylerini de 33.4±15.1 mg/dl'den 27±11.7 mg/dl'ye azalttı (p=0.012). Hastaların 23'ü (%58) ATP NCEP ölçütlerine göre hedef DDL-K değerlerine ulaştı. Hedefe ulaşamayan hastalarda 40 mg/gün dozuna çıkıldı. Tablo X.da lipid parametreleri özetlenmiştir.

Tablo X. Biokimyasal parametreler

Parametreler	Atorvastatin öncesi	Atorvastatin sonrası	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	257.7 ± 33.5	200.2 ± 45.3	<0.001
DDL-K (mg/dl)	174.3 ± 27.1	129.6 ± 37.7	<0.001
TG (mg/dl)	171.7 ± 74.1	135.7 ± 59.1	0.006
ÇDDL-K (mg/dl)	33.4 ± 15.1	27 ± 11.7	0.012
YDL-K (mg/dl)	49.8 ± 8.9	43.7 ± 9.6	<0.001
AST (IU/L)	21±5.3	21.5±6.4	>0.05
ALT (IU/L)	21.5±8	25.2±13	0.041
CK (IU/L)	97±39	104±70.3	>0.05

Hematolojik parametreler

Atorvastatin lökosit sayısı, fibrinojen ve hemoglobin düzeyleri ile sedimantasyon hızına bir etkide bulunmaz iken (p>0.05), trombosit sayılarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdü (p<0.001). Bunun yanında hastaların mutlak lenfosit (p=0.003) ve monosit (p=0.002) sayıları da tedavi ile azaldı.

Akım sitometrik olarak CD3, CD4, CD5, CD8, CD16/56, CD40 ve CD45 ekspresyonları tedavi ile etkilenmezken (p>0.05), yalnızca lenfositlerdeki CD14 (p=0.015) ve CD19 (p=0.039) ekspresyonları azalmıştı. Tablo XI.de hematolojik parametreler görülmektedir.

İnflamatuvar parametreler

Çalışma sonunda IL-18 (p=0.024), TNF-α (p<0.001), sCD40 (p<0.001) ve ICAM-1 (p<0.001) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken, hs-CRP, IL-1, IL-6, IFN-γ ve VCAM-1 düzeylerinde bir değişiklik ortaya çıkmadı (p>0.05). Tablo XII'de bu değerler verildi

Tablo XI. Hematolojik parametreler

Parametreler	Atorvastatin öncesi	Atorvastatin sonrası	p değeri
Hemoglobin düzeyi (g/dl)	13.9 ± 1.5	13.7 ± 1.5	>0.05
Lenfosit sayısı (/mm ³)	2620 ± 713	2318 ± 777	0.003
Monosit sayısı (/mm ³)	398 ± 149	468 ± 162	0.002
Lökosit sayısı (/mm ³)	7732 ± 2056	7513 ± 1642	>0.05
Trombosit sayısı (/mm ³)	283.000 ± 64534	260.050 ± 6052	0.001
CD-3 (%)	68±15	63±20	>0.05
CD-4 (%)	41±11	39±12	>0.05
CD-5 (%)	63±20	64±18	>0.05
CD-8 (%)	27±9	28±9	>0.05
Lenfosit CD-14 (%)	3.8±3	2.8±2.5	0.015
Monosit CD-14 (%)	89±9	87±10	>0.05
CD-16 (%)	24±7	24±10	>0.05
CD-19 (%)	14±8	11±5	0.039
Lenfosit CD-40 (%)	47±12	45±17	>0.05
Monosit CD-40 (%)	88±8	86±15	>0.05
Lenfosit CD-45 (%)	97±10	98±5	>0.05
Monosit CD-45 (%)	99±3	98±4	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	311.3±75	316±72	>0.05
Sedimentasyon hızı (mm/s)	24±9	24.4±10.4	>0.05

Yan etkiler

Hastaların yedisinde (%17.5) atorvastatine bağlı yan etki ortaya çıktı. Bunların birisi hasta yakınması olarak baş ağrısı olup diğerleri enzim düzeylerindeki yüksekliklerdi. Baş ağrısı parasetamole yanıt verdi ve ilaca devam edildi. AST ve kreatin kinaz değerleri tedavi sonunda değişiklik göstermez iken ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı (p=0.041). AST değerleri tedavi sonundan normal değerleri aşmaz iken, toplam bir (%2.5) hastada ALT değerleri normal değerlerinden yüksek (72 IU/l) saptandı. Kreatin kinaz enzimi ise beş (%12.5) hastada normal değerlerinden yüksek idi. Bir hastada iki kat kadar (374 IU/L) yükselirken diğer hastalarda 1.5 kattan az idi (sırasıyla 170, 188, 226 ve 267 IU/l) Enzim değişiklikleri Tablo XIII.de belirtilmiştir. Ancak hastaların hiçbirinde enzim

yüksekliği nedeniyle ilaca ara verilmedi ya da ilaç kesilmedi. Tablo XIII.de yan etkiler görülmektedir.

Tablo XII. İnflamatuvar parametreler

Parametreler	Atorvastatin öncesi	Atorvastatin sonrası	P değeri
hs-CRP (mg/dl)	0.35±0.3	0.33±0.3	>0.05
IL-1 (pg/ml)	12±7	17±36	>0.05
IL-6 (pg/ml)	7±4.4	5.4±6.2	>0.05
IL-18 (pg/ml)	643.3±657	408±110	0.024
IFN- γ (pg/ml)	6±3.3	5±5.4	>0.05
TNF- α (pg/ml)	34.07±12.1	23.7±12	<0.001
sCD-40 (ng/ml)	7.06±2.4	4.63±1.9	<0.001
ICAM-1 (ng/ml)	517.2±87.1	428.2±100.8	<0.001
VCAM-1 (ng/ml)	971.7±261.5	954.7±351	>0.05

Tablo XIII. Yan etkiler

	Toplam (n=40)
Baş ağrısı	1 (%2.5)
ALT artışı	1 (%2.5)
ALT > normalin 3 katı	0
ALT normalin 1.3 katı	1(%2.5)
Kreatin kinaz artışı	5 (%12.5)
CK > normalin 5 katı	0
CK normalin 1-1.3 katı	4(%10)
CK normalin 2.2 katı	1(%2.5)
Toplam	7 (%17.5)

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda tüm statinlerin etkin ve güvenilir bir şekilde kan lipidlerini düşürdükleri ve lipid düzeylerindeki etkilerinden çok kardiyovasküler olay riskini azalttıkları gösterilmiştir (157).

Sekonder koruma çalışmaları içinde ilk sonuçlanan 4S çalışmasında kolesterol düzeyi yüksek 4444 koroner arter hastası plasebo ve simvastatin gruplarına randomize edilerek ortalama 5.4 yıl izlenmiştir. Simvastatin etkisi ile DDL-K düzeylerinde %35 azalma gözlenirken total mortalitede %30, KKH mortalitesinde %42 azalma sağlanmıştır (112). CURVES (Comperative Dose Efficacy of Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin) çalışmasında 10, 20 ve 40 mg/gün dozlarda kullanılan atorvastatinin tedavisi ile eşdeğer dozlarda diğer statinlere göre total kolesterol ve DDL-K düzeylerinde daha fazla düşme sağladığı gösterilmiştir. 10 mg atorvastatin ile 10 mg simvastatin karşılaştırıldığında ise DDL-K düzeylerinde atorvastatin %38, simvastatin%28 düşüş gözlenmiştir. Ayrıca total kolesterol (%28 atorvastatin ile %21 simvastatinle) ve TG düzeylerinde (%13 atorvastatin ile %12 simvastatinle) benzer sonuçlar elde edilmiştir (158).

Primer korunma amacı ile yapılmış olan WOSCOPS çalışmasında daha önceden myokard enfarktüsü geçirmemiş 45-64 yaş arası hiperkolesterolemik erkeklerde pravastatin kullanımı ile DDL-K düzeylerinde %26 düşme sağlanırken, koroner morbidite ve mortalitede %31 oranında anlamlı risk azalması ortaya çıkmıştır (13). Atorvastatin ile yapılmış diğer çalışmalarda hiperkolesterolemili hastalara 10-80 mg/gün dozunda verilen atorvastatin ile DDL-K düzeylerinde %35 ile %61 arasında düşüşler gözlenmiştir (159,160).

Bizim çalışmamızda 12. haftanın sonunda total kolesterol, DDL-K, TG ve ÇDDL-K değerlerinde başlangıç değerlerine göre ölçümlerde 20 mg/gün atorvastatin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşüş gözlenmiştir.

CURVES çalışmasında (158), YDL-K düzeylerinde tüm statinler ile %3- 9.9 oranında artışlar gözlenmiştir. Atorvastatin ve diğer statinler arasında YDL-K düzeylerini yükseltmeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak 40 mg/gün simvastatin ile eşdeğer doz atorvastatine oranla anlamlı artış gözlenirken, 80mg/gün dozunda atorvastatin tedavisi ile YDL-K düzeylerinde %0.1 düşüş gösterilmiştir (158).

Diğer bir çalışmada 124 sağlıklı gönüllü ve 60 hiperlipidemili hastada 10 mg/g atorvastatin total kolesterol, DDL-K, ÇDDL-K, TG düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürürken YDL-K düzeylerini etkilememiştir (161). Bolaman ve ark. (162) 44 primer hiperkolesterolemili hastada 10 mg/gün atorvastatin ile yaptığı bir çalışmada YDL-K düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır.

Çalışmamızda 20 mg/gün atorvastatin ile serum YDL-K değerlerinde düşüş gözlemlendi. Düşük YDL-K seviyelerinin KKH için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında YDL-K seviyelerindeki düşüşün istenmeyen bir sonuç olduğu düşünülmüştür.

SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP III goals with Rosuvastatin) çalışmasında yüksek riskli 1634 hastaya altı hafta süre başlangıç dozu olarak 10 mg/g atorvastatin, 10 mg/g rosuvastatin, 20 mg/g simvastatin tedavisinden birisi uygulanmıştır. NCEP ATP III verilerine göre değerlendirildiğinde hastaların tedavi sonrası DDL-K hedef değerleri < 100 mg/dL olarak kabul edilmiş ve altı hafta sonunda rosuvastatin alan hastaların %65'i, atorvastatin alan hastaların %41'i, simvastatin alan hastaların %39'unda hedef DDL-K değerlerine ulaşılmıştır. Altı hafta sonunda hedef değerlere ulaşamayan hastalarda doz ikiye katına çıkılmış ve altı hafta daha tedaviye devam edilmiştir. 12 hafta sonunda rosuvastatin ile hastaların %76'sı, atorvastatin ile %58'i, simvastatin ile %53'ü hedef değerlere ulaşmıştır (163).

ACTFAST-2 (Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration) çalışmasında sekiz Avrupa ülkesinde çeşitli merkezlere başvuran 610 yüksek riskli hiperlipidemili hastaya başvuru DDL-K düzeylerine göre 10,20,40 ve 80 mg/gün atorvastatin tedavisi başlanmış ve altı hafta sonunda gerekli görülürse dozlar tekrar düzenlenmiştir. 12 haftalık tedavi sonrasında hastaların %68'inde hedef DDL-K düzeylerine ulaşılmıştır (164).

3T (The Treat-to-Target) çalışmasında ise simvastatin ve atorvastatin tedavisi ile hastaların NCEP ATP III klavuzuna göre hedef değerlere ulaşması açısından farklılıkları araştırılmıştır. Çok merkezli, çif kör randomize bu çalışmada 552 hastaya 20 mg/gün atorvastatin, 532 KKH bulunan dislipidemik hastaya 20 mg/gün simvastatin tedavisi başlanmıştır. Dozlar hedef değerlere ulaşamayan hastalarda 12. haftada ikiye katlanarak artırıldı. Sekiz hafta tedavi sonrasında atorvastatin tedavisi ile hastaların %45'i, simvastatin tedavisi ile hastaların %24'ü

hedef değerlere ılaşmıştır. 52 haftalık tedavi sonrasında atorvastatin grubunun %61'i, simvastatin grubunun %41'i hedef DDL-K değerlerine ulaşmıştır ve atorvastatin grubunda daha az hastada dozlar arttırılmıştır (165).

Bizim alışmamızda da literatürler ile uyumlu şekilde hastaların %58'inde NCEP ATP III kriterlerine göre hedef DDL-K değerlerine ulaşıldı. Tüm hastalarda hedef değerlere ulaşılamaması düşük doz atorvastatin kullanımına bağlandı ve bu hastalarda doz 40 mg/gün olarak arttırıldı.

Statinlerin fibrinojen düzeyleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır (166-168). Bazı çalışmalarda fibrinojen düzeylerini azaltırken bazılarında ise olumsuz şekilde yükselttiği gösterilmiştir (166).

Joukhadar ve ark. (167) hiperlipidemik hastalarda üç aylık tedavi sonrasında fibrinojen düzeylerinde atorvastatin ile %2, simvastatin ile %9, pravastatin ile %2 oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme saptamışlardır. Athyros ve ark. (168) atorvastatin ve simvastatinin fibrinojen düzeylerine olan etkisini araştırdıkları çalışmada 16 haftalık tedavi sonrasında yalnızca atorvastatin ile %20'lik anlamlı düşme sağlanmıştır. Bolaman ve ark. (162) 44 primer hiperkolesterolemili hastada 24 haftalık atorvastatin tedavisinin fibrinojen düzeylerini %23 arttırdığını saptamışlardır. 900 hastanın verilerinin toplandığı bir meta-analizde atorvastatinin fibrinojen düzeylerine anlamlı etki göstermediği gösterilmiştir (169).

Yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin, ateroskleroz oluşumu ve progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi sonrasında birçok statin içerikli çalışmada fibrinojen düzeyleri üzerine yoğunlaşılmıştır (170,171). 10-80 mg/gün atorvastatin ile yapılan birçok çalışmada fibrinojen düzeylerinde %12-44 arasında değişen değerlerde yükselmeler saptanmıştır (170,172). Bu farklılıklar fibrinojen ölçümünde immunnefalometrik veya Clauss yöntemi kullanılmasından, protein bağlama kapasitesinden, statinlerin hidrofilik veya lipofilik özelliklerinden veya hafif karaciğer disfonksiyonu sebebi ile olabilir (170,172-174).

Bizim alışmamızda atorvastatinin fibrinojen düzeyleri üzerine anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Son yıllarda statinlerin immün sistem ve lenfositler üzerinde etkileri ilgi konusu olmaktadır. In vitro olarak hücre kültürlerine statin eklenmesi, doğal öldürücü

lenfosit fonksiyonlarında, mitojen ile uyarılmış B ve T lenfosit proliferasyonunda azalmaya neden olduğu görülmüştür (175-177).

Hillyard ve ark. (178) 13 sağlıklı ve 17 KKH olan kişilere uygulanan 12 haftalık 40 mg/gün simvastatinin KKH bulunanlarda T lenfosit proliferasyonunda ve doğal öldürücü hücre sitotoksitesinde anlamlı azalma saptamışlardır. Doğal öldürücü hücreler ve lenfositlerin ateroskleroz patogenezinde rol aldıkları düşünüldüğünde statinlerin kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki rolü giderek artmaktadır (45). Kröger ve ark. (179) akım sitometrik bir çalışmada altı haftalık 20mg/gün atorvastatinin mutlak lenfosit granülosit ve monosit sayıları ile lenfosit alt gurupları üzerine etkisini araştırmış ancak mutlak sayı ve hücre aktivasyonları açısından bir fark saptamamıştır.

Leibovitz ark. (180) primer hiperkolesterolemili hastalarda atorvastatin tedavisinin dört hafta sonunda hastaların fibrinojen düzeylerini anlamlı düşürürken hemoglobin düzeyleri, lökosit ve trombosit sayılarını etkilemediği saptanmıştır. Bolaman ve ark. (162) atorvastatinin trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş saptanmıştır. Kadıköylü ve ark. (181) KKH olmayan hiperkolesterolemili hastalarda hem atorvastatinin hem de simvastatinin 24 haftalık tedavi sonrasında trombosit sayılarında anlamlı olmayan düşüş gözlemişlerdir. Ayrıca hastaların fibrinojen düzeylerinde de her iki grupta düşüş gözlenmiş ancak sadece simvastatin grubundaki anlamlı bulunmuştur.

Statinlerin özellikle T lenfositlerde inflamasyon öncüsü olan T helper-1 alt grubunu inhibe ederken, anti-inflamatuar etkilere öncülük eden T helper-2 alt gruplarını stimule ettikleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (136,137). Serivastatin, simvastatin, lovastatin ve atorvastatinin Th1 alt gruplarının oluşumunu inhibe ederken, Th2 alt gruplarını stimule ettikleri ortaya konurken serivastatinin bu grupta en güçlü etkiyi göstermiştir (136). Diğer bir çalışmada da unstabil anjina pektorisli hastalarda atorvastatin ile Th1/Th2 oranını azaltmıştır (137). Hiperkolesterolemili hastalarda lovastatinin doğal öldürücü hücre, CD3+ T lenfosit ve CD19+ B lenfosit sayıları ile lenfosit proliferasyonu üzerine bir etkisi ise bir çalışmada gösterilememiştir (176).

Statinler monositler üzerindeki CD11b ve CD14 ekspresyonunu azaltabilmektedir. Dobreanu ark. (182) KKH (stabil ve unstabil angina pektorisli) bulunan hastalarda atorvastatinin akım sitometrik inceleme ile monositlerdeki CD11b, CD11c ve CD14 ile T lenfositlerdeki CD11b ekspresyonları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada atorvastatin tedavisi sonrasında unstabil anjina pektorisli hastalarda monosit CD14, CD11b ve CD11c ekspresyonlarını belirgin olarak azaltmıştır. Diğer bir çalışmada ise 20-40 mg/gün simvastatinin 8-10 haftalık tedavi sonrasında akım sitometrik yöntem ile ölçülen CD11b ve CD14 ekspresyonlarında her iki dozda da anlamlı düşüş gözlenmiştir (183). Rothe G ve ark. (184) fluvastatin ve diyet kombinasyonunun periferik kanda monositlerdeki CD14 ekspresyonunda %40.7'lik bir azalma saptamışlardır.

Bir çalışmada kalp transplantasyonu yapılmış ve beklenen kardiyovasküler risk durumu esas alınarak atorvastatin veya pravastatin tedavisi başlanan hastalarda akım sitometrik olarak Cd11c, CD14,CD16, CD49d, CD80 ve CD195 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Her iki statinin de tedavi sonrasında monosit sayısını azalttığı ancak atorvastatinin CD14 ekspresyonunu pravastatin gurubuna göre daha fazla düşürdüğü gözlenmiştir. Pravastatinin ise atorvastatine göre CD16 ekspresyonunu daha anlamlı düşürdüğü saptanmıştır (185).

Bizim çalışmamızda atorvastatinin hemoglobin düzeyleri ve lökosit sayıları üzerine bir etkisi saptanmazken, trombosit, mutlak lenfosit ve monosit sayılarını anlamlı derecede azalttığı gözlendi. Akım sitometrik olarak lenfosit ve monositlerdeki CD3, CD4, CD5, CD8, CD16/56, CD40 ve CD45 ekspresyonları atorvastatin tedavisi ile değişmezken, lenfositlerdeki CD14 ve CD19 ekspresyonlarının azaldığı saptandı. Trombosit, monosit ve lenfosit sayılarında azalma ile birlikte lenfositlerdeki ekspresyonları azalmasının atorvastatinin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ateroskleroz üzerine olumlu etkisi olarak değerlendirildi.

Kronik inflamasyon, aterosklerozis ve komplikasyonlarının gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır (45). Hiperkolesterolemide kronik bir inflamasyon söz konusu olup çeşitli kemokin ve sitokinlerin uyarılması, endotelial adezyon moleküllerinin artışı, lipoproteinler üzerindeki okside maddelere karşı ortaya çıkan immün reaksiyonlar ile birliktelik vardır. Sonuçta inflamatuvar ve kemotaktik faktörlerin etkisi ile aterosklerotik plak gelişimi meydana gelmektedir (47,186).

Yapılan çalışmalarda makrofajlardan salgılanan TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler yanında IL-6, IL-8 ve IL-18'in de arttığı saptanmıştır. Bu faktörler antikoagülan özellikteki endotelin pretrombotik bir duruma geçmesine yol açabilmektedir (47-52).

Yapılan bazı çalışmalarda yüksek plazma ICAM-1 düzeylerinin koroner olay gelişim riski ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. İn vitro ve klinik çalışmalarda statinlerin anti-inflamatuvar etkinliklerini , IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra ICAM-I, VCAM-I, P-selektin gibi adezyon moleküllerini inhibe ederek sağladığı görülmüştür (47,128,131,132, 187-195).

Blanco-Colio ve ark. (196) 2117 KKH bulunan hastaya 12 hafta süreyle 10-80 mg/gün atorvastatin tedavisi sonrasında yalnızca 10 ve 80 mg/gün verilen hastalarda plazma ICAM-1 düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Diğer bir çalışmada ise primer hiperkolesterolemili 74 hastada atorvastatinin ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, IL-6 üzerine etkileri incelenmiştir. ICAM-1 düzeyleri tedavinin ikinci haftasında düşüş gösterirken üçüncü ve dokuzuncu aylarında da düşüşün devam ettiği gösterilmiştir. IL-6 seviyeleri tedavinin üçüncü ayında düşmüş ve dokuzuncu ayda da düşüşün devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile atorvastatinin primer hiperkolesterolemili hastalarda endotelial disfonksiyonu yansıtan yüksek ICAM-1 ve IL-6 düzeylerini düşürerek, endotelial fonksiyonların progresif geri kazanılmasını sağladığı ortaya konmuştur (197).

Nawawi ve ark. (198) üç ay süre ile düşük doz 10 mg/gün atorvastatinin ICAM-1, VCAM-1 ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüslere yol açtığını saptamışlardır. Ascer ve ark. (199) sekiz haftalık 20-40 mg/gün atorvastatin ve diyet tedavisi ile yalnız diyet verilen hastaları karşılaştırdığında atorvastatin gurubunda ICAM-1, IL-1 IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı düşüşler ortaya koymuşlardır. Bir yıl süre uygulanan atorvastatin ve simvastatinin ICAM-1 düzeylerinde düşüşe, VCAM-1 düzeylerinde yükselmeye yol açtığı başka bir çalışmada gözlenmiştir (200).

ICAM-1 ve TNF- α düzeylerinin yüksekliği ile gelecekte myokard enfarktüsü geçirme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle serum ICAM-1 ve TNF- α düzeylerinin düşürülmesinin KKH'ndan primer koruma açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir (54,201).

KKH bulunan hastalarda IL-18'in kardiyak ölümün bağımsız risk belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir (202). IL-18 hızlanmış aterosklerozis ve plak kırılabilirliğine neden olan sitokin kaskadını yönetir. Makrofajlardaki IL-18 sekresyonu, makrofaj ve endotel hücrelerin her ikisi tarafından üretilen IFN- γ 'nın sebep olduğu, TNF- α ve IL-1 β ile uyarılır. IL-18, Th 1 immun cevabını artırır ve Th 1 hücreler IFN- γ salgırlar. TNF- α , IL 1- β ve IFN- γ karışımı IL-18 reseptör ekspresyonunu artırır ki bu da plak içinde pozitif inflamatuvar feedback döngüye neden olur. IL-18 aynı zamanda endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak plak stabilitesinin bozulmasına neden olur (203,204).

Mallat ve arkadaşları, IL18 sinyalizasyon kaskadının in vivo inhibisyonunun plak gelişimini geriletği ve stabil bir plak fenotipine doğru şekil değiştirdiğini göstermişlerdir (205).

Statinler IL-18 düzeylerini düşürebilmektedir. Leu ve ark. (206) 12 haftalık fluvastatin tedavisi ile IL-18 düzeylerinde anlamlı düzeylerde düşüş saptamışlardır. Diğer bir çalışmada hem simvastatinin hem de atorvastatinin 12 aylık tedavi sonrasında serum IL-18 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (207).

Bizim çalışmamızda ICAM-1, TNF- α ve IL-18 düzeyleri 12 haftalık atorvastatin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Ancak IL-1, IL-6, IFN γ ve VCAM-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmadı.

Makrofaj, endotel, düz kas hücrelerinin aktivasyonu CD-40 aracılığı ile adezyon molekülleri ekspresyonu, proinflamatuvar sitokin, metaloproteinaz, kemokin ve doku faktörünün sekresyonu ile inflamatuvar yanıt meydana getirebilmektedir. CD-40, CD-154 sistemi inflamasyon yanı sıra aterosklerozis ve trombozda da rol oynamaktadır (66,67).

Son yıllarda statinlerle tedavinin CD-40, CD-154 sistemini inhibe ettiği ve aterosklerozis üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Akım sitometrik bir çalışmada hiperkolesterolemili 15 hastada monositlerde CD-40 ekspresyonu kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve üç haftalık serivastatin tedavisi ile bu ekspresyonlar anlamlı derecede azalmıştır. Ancak bu ekspresyonlar TNF- α ve IL-1 ile etkilenmemiş, trombositlerdeki CD154 ile paralellik göstermemiştir. Bununla birlikte serivastatinin P-selektin ve CD-154 üzerinde etkisi de saptanmamıştır (68).

İn vivo bir çalışmada simvastatinin, lovastatin, pravastatin ve atorvastatinden daha güçlü olarak IFN- γ 'nın uyardığı CD-40 ekspresyonunu endotel hücrelerinde inhibe ettiği görülmüştür (208). Cipollone ve ark. (209) pravastatin ve serivastatinin hiperkolesterolemili hastalarda soluble CD-154 düzeylerini azalttığı ve bunun da protrombotik durumu önleyebileceğini bildirmiştir.

CD-40 ve CD-154 akut koroner sendrom ve serebral iskemide önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir. Trombosit ve monositlerde artmış düzeyleri çeşitli inflamatuvar ve prokoagülan faktörlerin uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Ateromatöz plak ve taze pıhtı oluşturan trombositlerde ekspresyonu da arttığı saptanmıştır (68-70).

Tüm bu çalışmalarda statinlerin CD-40, CD-154 sistemini inhibisyonunun lipid düşürücü etkinliğinden bağımsız olarak inflamasyonu ve protrombotik olayları önleyici etkinliklerinden ortaya çıktığını bunun da endotel hücreleri ve monositlerdeki sinyal iletimini bozarak sağladığı öneri sürülmektedir (67,68,208,209).

Çalışmamızda atorvastatin sCD40 düzeylerinde IFN- γ 'dan bağımsız olarak anlamlı düşüş sağlamıştır.

Bir akut faz reaktanı olan CRP inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren hassas bir belirteçtir. İnflamasyonun, plak stabilitesini belirleyen kritik bir rolde yer almasının anlaşılmasından sonra, klasik risk faktörlerinin prediktif değerini artırmak için kullanılabilir (210). Yapılan çalışmalarda CRP'nin klasik risk göstergelerinin üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüş ve artmış CRP düzeyleri ile mortalitenin de arttığı görülmüştür (62,63,210-212). Bu nedenle NCEP ATP III klavuzunda yer almasa bile birçok yazar tarafından klasik tetkiklerin yanı sıra serum CRP düzeyinin kullanımı önerilmektedir(210) .

Statinlerin CRP düzeylerini uzun dönemde azalttığı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma sağladıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Jialal ve ark. (213) simvastatin, pravastatin ve atorvastatinin ile tedavi sonrasında her üç statinle de benzer şekilde serum CRP düzeylerinde anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise atorvastatin ve simvastatinin CRP değerlerinde anlamlı derecede düşürürken pravastatinin bu yönde bir etkisi saptanmamıştır(167).

Akut koroner sendromlu 3086 hastada yapılan MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) çalışmasında 80 mg atorvastatin ile plasebo karşılaştırılmıştır. 16 haftalık takip sonunda serum IL-6 ve hsCRP düzeyleri atorvastatin grubunda anlamlı şekilde azalmıştır (214).

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaya ST elevasyonlu MI ST elevasyonsuz MI ve kararsız angina pectorisli 4192 hasta klinik olarak stabilize olduktan sonra alınmış, 80 mg atorvastatin, 40 mg pravastatin ve plasebo olacak şekilde randomize edilmişlerdir. 30 gün ve dört ay sonraki hsCRP düzeyleri 80 mg atorvastatin grubunda 40 mg pravastatin grubundan anlamlı olarak daha fazla azalmıştır. Ayrıca bu çalışmada hsCRP düzeyi 4.2 mg/L üzerinde olan hastalarda, 0.9 mg/L altında olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla kardiyak ölüm görüldüğü bildirilmiştir (215).

REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) çalışmasında KKH olanlarda 80 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatin tedavisinin aterosklerotik plağı geriletmesi açısından karşılaştırılmış ve 18 aylık takip sonunda atorvastatin ile aterosklerotik plakda anlamlı gerileme ve CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Atorvastatin grubunda CRP düzeylerinde bazale göre %36.4 azalma olduğu bildirilmiştir. Pravastatin grubunda ise bazal değerlere göre %5.2 azama saptanmıştır (216).

Çalışmamızda tedavi sonrasında hs-CRP düzeylerinde ve eritrosit sedimentasyon hızındaki düşüşlerin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Yine çalışma sonunda atorvastatinin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ICAM-1, TNF- α , IL-18 ve sCD40 düzeylerini düşürerek anti-inflamatuar etkisinin olduğu görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- a) Atorvastatin sistolik kan basıncını düşürücü yönde olumlu etki göstermiştir.
- b) Çalışma sonunda total kolesterol, DDL-K, TG ve ÇDDL-K gibi lipid parametreleri tedavi sonunda anlamlı derecede azalmış ve NCEP ATP ölçütlerine göre hastaların %58'inde hedef değerlere ulaşılmıştır. Ancak atorvastatinin YDL-K değerlerini düşürmesi olumsuz etkisi olarak görülmüştür.
- c) Trombosit, mutlak lenfosit ve monosit sayıları da olumlu bir etki olarak atorvastatin tedavisi sonucunda azalırken hemoglobin ve fibrinojen düzeyleri ile lökosit sayısı üzerine etkisi saptanmadı.
- d) Akım sitometrik inceleme sonucunda atorvastatin yalnızca lenfositlerdeki CD19 ve CD14 ekspresyonlarında olumlu olarak azaltırken diğer ekspresyonlara etkisi gözlenmemiştir.
- e) Atorvastatinin çalışma sonunda İL-18, TNF- α , sCD40 ve ICAM-1 düzeylerini azaltarak anti-inflamatuar etkinliği olduğu gözlemlendi. Ancak diğer inflammatuar belirteçler olan sedimantasyon, CRP, IL-1, IL-6, VCAM-1 ve IFN- γ düzeylerini etkilemedi. sCD40 düzeyleri ile akım sitometrik olarak incelenen CD40 ekspresyonları arasında paralellik gözlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışmada atorvastatinin lipid parametreleri üzerine olumlu etkileri yanında bu etkilerinden bağımsız olarak trombosit sayısını azaltarak antitrombotik, inflammatuar belirteçleri azaltarak anti-inflamatuar etkinlik sağlayarak ateroskleroz üzerinde olumlu etkisi olduğu olabileceği saptanmıştır.

ÖZET

Kronik inflamasyon ateroskleroz ve komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır. Hiperkolesterolemide kronik bir inflamasyon söz konusu olup kemokin ve sitokinlerin uyarılması, endotelial adezyon moleküllerinin artışı, lipoproteinler üzerindeki okside maddelere karşı ortaya çıkan immün reaksiyonlar meydana gelmektedir. Statinlerin hem lipid parametrelerini hem de antitrombotik, antiproliferatif ve endotel disfonksiyonlarını düzeltici etkileri ile ateroskleroz üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Bu prospektif çalışmada atorvastatinin hiperkolesterolemili hastalarda lipid parametleri yanında lenfosit, monositler ile çeşitli inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmaya "Adult Treatment Panel for Third Report of the National Cholesterol Education Program" ölçütlerine uygun 40 (14 erkek, yaş ortalaması 47±9) primer hiperkolesterolemi hastası alındı. Çalışma Üniversite Proje fonundan (Proje no TF-7005) kısmen desteklendi. Sağlık Bakanlığı Merkez (2006/16638 karar) ve Tıp Fakültesi Merkez (2006/010-54) Etik Kurullarından onay alındı. Sekonder hiperkolesterolemi, gebelik, laktasyon, akut koroner sendrom, böbrek yetersizliği, malignite, akut/kronik enfeksiyon ve inflamasyon, diyabetes mellitus, kanamaya yatkınlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu dışlama kriterleriydi. Hastalara 12 hafta boyunca atorvastatin günde 20 mg başlandı. Tedavi öncesinde ve sonunda tam kan, sedimentasyon hızı, high-sensitive C-reaktif protein (hs-CRP), lipid parametreleri, fibrinojen, AST, ALT, CK-MB, flow-cytometry ile CD-3, 4, 5, 8, 14, 16, 19, 40, 45, ELISA ile interlökin (IL)-1, 6, 18, interferon gama (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble CD-40, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) düzeyleri değerlendirildi. Sonuçlar two-paired student-t testi ile karşılaştırıldı, $p<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi. Tedavi sırasında önemli bir yan etki gözlenmedi.

Atorvastatin tedavi sonunda total kolesterol ($p<0.001$), düşük dansiteli-lipoprotein kolesterol ($p<0.001$), trigliserid ($p=0.006$), çok düşük dansiteli-lipoprotein kolesterol ($p=0.012$), yüksek dansiteli-lipoprotein kolesterol ($p<0.001$) değerlerini anlamlı derecede düşürdü. Hematolojik olarak mutlak lenfosit ($p=0.003$) ve trombosit ($p=0.001$) sayılarını azaltırken monosit sayısını arttırdı ($p=0.002$). Fibrinojen,

sedimantasyon hızı, AST, hs-CRP düzeylerini etkilemezken ($p>0.05$), ALT düzeyini arttırdı ($p=0.041$). Flow-cytometry'de yalnızca lenfositlerdeki CD-14 ($p=0.015$) ve CD-19 ($p=0.039$) ekspresyonunu azalttı. Atorvastatin TNF- α ($p<0.001$), sCD-40 ($p<0.001$), ICAM-1 ($p<0.001$), IL-18 ($p=0.024$) düzeylerini azaltırken IL-1,IL-6 ve VCAM-1, IFN- γ düzeylerini değiştirmede. Sonuç olarak bu çalışmada atorvastatinin lipid parametrelerine olumlu etkileri yanında bu etkilerinden bağımsız olarak trombosit sayısını azaltarak antitrombotik, inflamatuvar belirteçleri azaltarak anti-inflamatuvar etkinlik sağlayarak ateroskleroz üzerinde olumlu etkisi saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: atorvastatin, hematolojik, inflamatuvar

SUMMARY

THE EFFECTS OF ATORVASTATIN ON HEMATOLOGICAL AND INFLAMMATORY PARAMETERS

Chronic inflammation may play role in the development of atherosclerosis and its complications. In hypercholesterolemia, the evidences of chronic inflammation such as the stimulation of chemokines and cytokines, increase in endothelial adhesion molecules, and the immune reactions against oxidants on lipoproteins are detected. It was shown that statins had some beneficial effects on lipid parameters, thrombosis, endothelial dysfunction, smooth muscle proliferation and atherosclerosis.

In this prospective study, the effects of atorvastatin on hematological and inflammatory parameters were investigated on hyperlipidemic patients.

Forty patients (14 male and 26 female) with primary hypercholesterolemia, according to Adult Treatment Panel for Third Report of National Cholesterol Education Program, included to our study. National and local ethical committees approved this study. The exclusion criteria were secondary hypercholesterolemia, acute coronary syndromes, liver and renal dysfunctions, diabetes mellitus, acute/chronic infection and inflammatory diseases, pregnancy, lactation, malignancy, and tendency to bleeding. Patients were treated with 20 mg/day atorvastatin for 12 weeks. At baseline, and 12th weeks, lipid parameters, hematological parameters such as whole blood cell counts, hemoglobin and fibrinogen levels, CD3, CD4, CD5, CD8, CD14, CD16, CD19, CD40, CD45 using flow-cytometry, inflammatory parameters such as interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-18, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon-gamma, soluble CD-40, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1, high-sensitive CRP, sedimentation rate, and enzymes including CK, AST, ALT were evaluated. The results were compared with two-paired student's-t test. Important adverse events were not seen in the patients at the end of the study.

At the end of study, atorvastatin decreased TC ($p < 0.001$), LDL-C ($p < 0.001$), TGs ($p = 0.006$), VLDL-C ($p = 0.012$), and HDL-C ($p < 0.001$). While absolute lymphocyte ($p = 0.003$) and platelet counts ($p = 0.001$) were decreased with atorvastatin treatment, absolute monocyte count increased ($p = 0.002$). Fibrinogen, high-sensitive CRP,

sedimentation rate, AST levels were not influenced by atorvastatin therapy. ALT increased at the end of treatment ($p=0.041$). On flow-cytometric examination, the expressions of CD14 ($p=0.015$) and CD19 ($p=0.039$) on lymphocytes were decreased with atorvastatin. Moreover, atorvastatin decreased the levels of TNF- α ($p<0.001$), sCD40 ($p<0.001$), ICAM-1 ($p<0.001$), and IL-18 ($p=0.024$). IL-1, IL-6, VCAM-1 and IFN- γ levels did not changed at the end of the study.

In conclusion, the anti-platelet and anti-inflammatory effects of atorvastatin, independent from lipid-lowering effects, may play an important role on the prevention of atherosclerosis, in addition to its beneficial effects on lipid parameters.

Key words: atorvastatin, hematological, inflammatory

KAYNAKLAR

1. Castelli WP. Epidemiology of Coronary Heart Disease. The Framingham study. Am J Med 1984; 76: 4-12.
2. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008; 61: 299-310.
3. Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. Am Heart J. 1990; 119: 712-717
4. Çorakçı A. Klinik Endokrinoloji. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları 1998; 2: 3-37.
5. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol EJ (Ed). Cardiovascular medicine, 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002: 3-11.
6. Falk E, Valentin F. Atherogenesis and its determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (Ed). Hurst's the heart, 10. ed. New York: McGraw-Hill Co, 2001: 1065-82.
7. Mahley W, Weisgraber KH, Farase RV. Lipid metabolizması bozuklukları (Ed). Wilson JD, Foster D, Kronberg H, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9. ed. 1998: 1-90
8. Davey-Smith G, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol and mortality: The Whitehall Study. J Am Med Assoc 1992; 267: 70-76
9. Kültürsay H, Kıyıcıoğlu M. Lipid düşürücü tedavi. Kültürsay H. KKH Primer ve Sekonder Korunma . EÜTF yayınları, 2001; 307-368.
10. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1994; 89: 941
11. Aengevaeren WRM, Uijen GJH, Jukema JW, Bruschke AVG, Tjeerd van der Werf. Functional evaluation of lipid lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). Circulation 1997; 96: 429-435

12. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-223
13. West Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of Scotland coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-1445
14. Onat A, Şurdum -Avcı G, Şenocak M, Örnek Ö, Gözükara Y. Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidem Comm Hlth* 1992; 46: 470-476.
15. Ulukaya E. Kolesterol ve steroid metabolizması, In: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, Ed. *Lippincott Biyokimya*, 2. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 205-226
16. Andrew P. Lea, Dona McTavish. Atorvastatin: A review of its Pharmacology and Therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997; 53: 828-847
17. Michael Schachter. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Blackwell Publishing Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004: 117–125
18. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-1433.
19. Mosca L. Therapy of hyperlipidemia. In: Crawford M.H, DiMarco J.P, Paulus W.J *Cardiology*, 2. ed. Elsevier Limited, 2004: 73-90.
20. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. *Lippincotts Illustrated Review: Pharmacology*, 1998; 207-215
21. Soydan A. Lipoprotein metabolizması. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003; 5: 512-539.
22. Scott J. Regulation of biosynthesis of apolipoprotein B-100 and apolipoprotein B-48. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 96-103
23. Koloğlu S. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Ankara, Medikal Network, 1996, 749-767.
24. Grundy SM. Etiology and treatment of hyperlipidemia. 1.ed. London, Mosby-Wolfe Medical Communications, 1996, 2-15.

25. Oğuz A. Plazma Lipoproteinleri ve ölçüm yöntemleri. Tokgözoğlu L. (ed) Hiperlipidemi ve Ateroskleroz, İstanbul, Karakter Color, 2000: 30-40
26. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1337-1349
27. Hardman JG, Limbird LE, Molinor PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman, Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. Ed. 1996; 875-897
28. Fielding CJ. Reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 376-378.
29. Witztum JL, Steinberg D. Hiperlipoproteinemiler. In:Goldman L, Ausiello D (ed). Cecil Textbook of Medicine,22.ed. İstanbul:Güneş Kitabevi,2006: 1258-1268.
30. Tanaka A, Ai M. Hyperlipidemia, definition, cause, frequency. *Nippon Rinsho*. 2001; 59: 653-660.
31. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper D, Hauser S (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. ed. USA:Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, 2005: 2286-2298
32. Henkin Y, Como JA, Oberman A. Secondary dyslipidemia. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA* 1992; 267: 961-968
33. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical Physiology, 9.ed. 1996: 865-873
34. Cianflone K, Pagliarunga S, Roy C. Intestinally derived lipids: Metabolic regulation and consequences-An overview. *Atheroscler Suppl* 2008; 5: 68-72
35. Stalenhoef AF, Watts GF. Chylomicrons in disease: A renaissance in lipidology International Symposium of Chylomicrons in Disease (ISCD), Lake Louise, Alberta, Canada, March 6th-8th, 2008. *Atheroscler* 2008.
36. Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 567-581
37. Blom DJ, Raal FJ, Marais AD. Discovering familial hypercholesterolaemia. *S Afr Med J* 2008; 98: 232
38. Igarashi M. Familial type III hyperlipoproteinemia. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 333-339

39. Nakajima K, Daimon M, Kamiyama K, Takanashi K, Suzuki Y, Watanabe M, et al. Serum remnant lipoprotein cholesterol/triglyceride ratio as an index for screening familial type III hyperlipidaemia. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 353-359
40. Matsuura F. Familial hyperlipoproteinemia, type IV. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 326-328
41. Wessels G. Hyperlipoproteinemia type V Fredrickson. A rare metabolic disorder, its diagnosis and therapy, as demonstrated on an own case. *Med Welt* 1977; 28: 136-137.
42. Tokgözoğlu L. Aterosklerozis Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz* Ed. İstanbul, Karakter Color,2000,22-26
43. Crawford M, DiMarco J. *Cardiology*, 1.ed, USA, Mosby ,2001:1.7-9
44. Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease.*,1.ed,USA, Saunders; 2001: 995-999
45. Ross R. Aterosklerosis an inflammatory disease. *N Engl. J Med* 1999; 340: 115-126
46. Plutzky J. Inflammatory pathways in aterosklerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 10-15
47. DeGraba TJ. Immunogenetic susceptibility of atherosclerotic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2712-2719.
48. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone RA Jr. Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of pro-coagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618–623.
49. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; 163: 740 –745.
50. DeGraba TJ, Sire'n A-L, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, Pettigrew KD, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in symptomatic vs asymptomatic human atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29: 1405–1410
51. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225.

52. Yoshida A, Kohka H, Nishibori M, et al. IL-18-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human monocytes: an involvement in IL-12 and IFN- γ production in PBMC. *Cell Immunol* 2001; 210: 106–115.
53. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369.
54. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
55. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
56. Schwartz GG. Statins in acute coronary syndromes: the sooner, the better? *Am Heart J* 2005; 149: 377-380
57. Greenberg CS, Orthner CL. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Lee GR, Foerster JL, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Ed). *Wintrobe's clinical hematology*, 10. ed. Baltimore:Williams&Wilkins;1999: 701-707.
58. Alexander RW. Inflammation and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468-469.
59. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: Has the time come for screening the general population? *Clin Chem*. 2000; 47: 9-10
60. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
61. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-2222.
62. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
63. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
64. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart

- disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
65. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092–1103
66. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6930–6932.
67. Schonbeck U, Mach F, Libby P. CD154 (CD40 ligand). *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 687–693.
68. Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1412–1418.
69. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2003; 348: 1104 –1111.
70. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages-implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931–1936.
71. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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) Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
72. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
73. Stein E. The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. *Atheroscler* 2002; 2: 19-25.
74. Kwiterovich PO Jr. State of the art update and review. Clinical trials of lipid lowering agents. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3-17.

75. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
76. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357
77. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>
78. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
79. 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;285:2486-2497
80. Döven O, Yurttaş D. Hiperlipidemide korunma kılavuzlarına göre tedavi hedefleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 44-53
81. Mosca L. Therapy of hyperlipidemia. In: Crawford M.H, DiMarco J.P, Paulus W.J *Cardiology*, 2. Ed. Elsevier Limited, 2004: 73-90
82. Aygar E. Yasam biçimi değişiklikleri ve kan lipid düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 54-56
83. Iribarren C, Belcher JD, Jacobs DR Jr, Gross MD, Schreiner PJ, Sidney S. Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, tryglicerides and lipid ratios to plasma cholesterol in young adults. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 391-396
84. Domanic N. Hiperlipidemilerin ilaçla tedavisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Hiperlipidemi özel sayısı* 2000; 1: 41-51
85. Gaw A, Packard CJ, Shephard J. Statins, The HMGCoA Reductase Inhibitors in Perspective, Martin Dunitz 2000: 66-70
86. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106-107.

87. Betteridge DJ, Morrel JM. Lipid-Lowering drugs. *Lipids and Coronary Heart Disease*. Chapman&Hall Medical 1998; 177-200
88. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 3-8.
89. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Suppl* 2003; 4: 9-14.
90. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 472-477
91. Fauler G, Abletshauser C, Erwa W, Löser R, Witschital K, März W. Time-of-intake (morning versus evening) of extended-release fluvastatin in hyperlipemic patients is without influence on the pharmacodynamics (mevalonic acid excretion) and pharmacokinetics *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45: 328-334
92. Harinder S, Goa ML. Atorvastatin. *Drugs* 2001; 61: 1835-1881
93. Shepherd J. The statin era: in search of the ideal lipid regulating agent. *Heart* 2001; 85: 259-64
94. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 125-130
95. Gotto A, Povvnull H. Lipid Regulating Drugs and Low-density Lipoprotein Apheresis *Manual of Lipid Disorders*. 2. ed. Williams and Wilkins Comp, 1999; 292-322
96. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 118-127
97. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin, a new HMGCoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-584
98. Baykan M. Statins in hyperlipidemia. *J Int Med Sci* 2006; 2: 57-65.
99. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 93-100
100. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.

101. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arc Intern Med* 1991; 151: 43-49.
102. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 651-666
103. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690
104. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG-CoA reductase inhibitor induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 99-110.
105. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinol in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-854.
106. Davidson MH. Does differing metabolism by cytochrome P450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Reports* 2000; 1: 14-19.
107. Tobert JA. Efficacy and long term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 28-35
108. Dobs AS, Sarma PS, Schteingart D. Long term endocrine function in hypercholesterolemic patients treated with pravastatin, a new 3 HMG CoA reductase inhibitor. *Metabolism* 1993; 42: 1146-1152
109. Azzarito C, Boiardi L, Zini M, Agosti A, Dotti C, Biagi R, et al. Long term therapy with high dose simvastatin does not affect adrenocortical and gonadal hormones in hypercholesterolemic patients. *Metabolism* 1992; 41: 148-153
110. Plosker GL, Wagsstaff AJ. Fluvastatin: A review of its pharmacology and use in management in hypercholesterolemia. *Drugs* 1996; 51: 433-459
111. Ray KK, Cannon CP. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-1433

112. For The Scandinavian Simvastatin Survival Group, Pedersen TR, Olsson AG, Fergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Circulation* 1998; 97: 1453-60
113. Betteridge DJ, Khan M. Statins and coronary uses of statins. *Drugs* 1998; 56: 517-522
114. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-1071.
115. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J, et al. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) *Circulation* 1995; 92: 1758-1764.
116. Koh KK. Effects of statin on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 648-657.
117. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an update of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs* 2001; 61: 1835-1881.
118. Ridker PM, Rifai N, Sacks F, Braunwald E. Long Term effects of pravastatin on plasma concentration of CRP. *Circulation* 1999; 100: 230-235
119. Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 1999;12:329-41
120. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991; 88: 1121-1127
121. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, et al. E-Selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992; 77: 543-549
122. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524.
123. Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilatation in Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 563-568.

124. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 58-63
125. Lee WH, Lee Y, Kim JR, Chu JA, Lee SY, Jung JO, et al. Activation of monocytes, T-lymphocytes and plasma inflammatory markers in angina patients. *Exp Mol Med* 1999; 31: 159–164
126. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147
127. Balbay Y, Tikiz H, Baptiste RJ, Ayaz S, Saşmaz H, Korkmaz S. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. *Angiology* 2001; 52: 109 –114.
128. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687–692.
129. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1452–1458.
130. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 769-775
131. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, Schernthaner GH, Maca T, Kress HG, et al. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 397- 403.
132. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Müller MR, Husslein P, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1194 –1199

133. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998;137:101-9
134. Kobeshigawa J, Katznelson S, Laks H. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation *N Engl J Med* 1995; 333: 621-627
135. Blanco-Colio IM, Munoz GB, Martin-Ventura JL, Lorz C, Díaz C, Hernández G, et al. 3-Hydroxy-3 methylglutaril coenzyme A reductase inhibitors decrease fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 2003; 108: 1506-1513.
136. Hakamada-Tagutchi R, Uehara Y, Kuribayashi K, Numabe A, Saito K, Negoro H et al. Inhibition of hydroxymethyl glutaryl CoA reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development *Circ Res* 2003; 93: 948-956.
137. Shimada K, Miyauchi K, Daida H. Early intervention modulates TH1/TH2 imbalance in patients with acute coronary syndrome: from bedside to bench. *Circulation* 2004; 109: 213-214
138. Marchioli R, Tognoni G. Beneficial effects of statins. *Lancet* 1996; 348: 1582
139. Vollmer T, Key L, Durkalsky V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607-1608
140. Youssef S, Stuve O, Pattaroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78-84
141. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87: 1179-1187
142. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-944
143. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennet MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial?. *Lancet* 1996; 347: 305-307
144. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1223-1230

145. Aytekin S. Statinlerin pleiotropik etkileri. Tokgözoğlu L. (ed). Lipid düşürücü tedavide tartışmalı konular, Güneş Kitabevi, 2000: 1-16
146. Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P. Inhibition of proliferation of arterial smooth cells by fluvastatin. *Lancet* 1996; 348: 1584
147. Salomaa V, MATEI C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: a case-cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1729-1734
148. Misumi K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Suefuji H, Nishiyama K et al. Comparison of plasma tissue factor levels in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 22-26
149. Carvallo AC, Colman RW, Less RS. Platelet function in hyperlypoproteinemia. *N Eng J Med* 1974; 290: 434-438
150. Nofer JR, Tepel M, Kehrel B, Wierwille S, Walter M, Seedorf U, et al. Low-density lipoproteins inhibit the Na/H antiport in human platelets. *Circulation* 1997; 95: 1370-1377
151. Rosenson RS, Tangey CC. Antitrombotic effects of statins. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650
152. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia. Effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 759-764
153. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho kinase and AKT pathways. *Circulation* 2002; 105: 1756-1759
154. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556-562
155. Bruni F, Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, et al. Different effect induced by treatment with several statins on monocyte tissue factor expression in hypercholesterolemic subjects. *Clin Exp Med* 2003; 3: 45-53

156. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation . *Circulation* 2001; 103: 2248-2253
157. Gundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439
158. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
159. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ, et al. Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMGCoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678–682.
160. Gmerek A, Yang R, Bays H, Jones P, Knopp R, Littlejohn T, et al. Atorvastatin causes a dose-dependent reduction in LDL-C and triglycerides. In: 66th Congress of the European Artherosclerosis Society, 1996: 212.
161. Kushiya F, Wada H, Ooi K, Sakurai Y, Sakaguchi A, Noda M, et al. Effects of Atorvastatin on Serum Lipids, Lipoproteins, and Hemostasis. *American Journal of Hematology* 2005; 78: 1–6.
162. Bolaman Z, Kadikoylu G, Özgel N, Yenisey C. Effects of Atorvastatin on Coagulation Parameters and Homocysteine in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *J National Med Ass* 2006; 98: 1273-1277
163. Insull W Jr, Ghali JK, Hassman DR, Y As JW, Gandhi SK, Miller E; SOLAR Study Group. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 543-550.
164. Farsang C, Athyros V, Gaw A; ACTFAST-2 investigators and Steering Committee members. A multicentre, open study to assess the effect of individualizing starting doses of atorvastatin according to baseline LDL-C levels on achieving cholesterol targets: the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST-2) study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1945-1956.

165. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellström T, Lanke J, Larsen ML, et al; 3T Study Investigators. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. *Clin Ther* 2003; 25: 119-138.
166. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *The Lancet* 1998; 351: 569-570.
167. Jaukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Woltz M. Similar effects of Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin on Thrombogenic and Inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2000; 85: 47-51
168. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Athyrou VV, Kontopoulos AG. Effect of Atorvastatin versus Simvastatin on Lipid Profile and Plasma Fibrinogen in patients with hypercholesterolemia. *Lin Drug Invest.* 1998;16:219-227
169. Nair DR, Papadakis JA, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Statins and fibrinogen. *Lancet* 1998; 9: 1431-1432
170. Song JC, White CM. Do HMG-CoA reductase inhibitors affect fibrinogen? *Ann Pharmacother* 2001; 35: 236-241
171. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino JB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
172. Bertolotto A, Bandinelli S, Ruocco L, Lo Faro A, Penno G, Navalesi R. More on the effect of atorvastatin on plasma fibrinogen levels in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143: 455-457.
173. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra Y, Chik G, Christ ER, Crook MA. Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. *QJM* 1999; 92: 387-394.
174. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225-33.
175. Cutts JL, Scallen TJ, Watson J, Bankhurst AD. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity, *Cell Physiol* 1989; 139: 550–557.

176. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV, et al. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J Clin Immunol* 1993; 13: 439-444.
177. Cutts JL, Bankhurst AD. Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by lovastatin. *Int J Immunopharmac* 1989; 11: 863–869.
178. Hillyard DZ, Cameron AJM, McDonald KJ, Thomson J, MacIntyre A, Shiels PG, et al. Simvastatin inhibits lymphocyte function in normal subjects and patients with cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2004; 305-313.
179. Kröger K, Lindemann M, Kreuzfelder E, Brocker M, Santosa F, Grosse-Wilde H. Effect of atorvastatin and clopidogrel on cellular immun function. *Prostaglandins Leukotriens and Essential fatty acids* 2003; 68: 251-255.
180. Leibovitz E, Hazanov N, Frieman A, Elly I, Gavish D. Atorvastatin reduces fibrinogen levels in patients with severe hypercholesterolemia: additional evidence to support the anti-inflammatory effects of statins. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 490-491.
181. Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z. Hemostatic Effects of Atorvastatin Versus Simvastatin. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 478-484.
182. Dobreanu M, Dobreanu D, Fodor A, Bacarea A. Integrin expression on monocytes and lymphocytes in unstable angina short term effects of atorvastatin. *Rom J Intern Med* 2007; 45: 193-199.
183. Serrano CV Jr, Yoshida VM, Venturinelli ML, D'Amico E, Monteiro HP, Ramires JA, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157: 505-512.
184. Rothe G, Herr AS, Stöhr J, Abletshauser C, Weidinger G, Schmitz G. A more mature phenotype of blood mononuclear phagocytes is induced by fluvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1999; 144: 251-261.
185. Fildes JE, Shaw SM, Mitsidou A, Rogacev K, Leonard CT, Williams SG, et al. HMG-CoA reductase inhibitors deplete circulating classical and non-classical monocytes following heart transplantation. *Transplant Immunology* 2008; 19: 152-157

186. Paris D, Town T, Humphrey J, Yokota K, Mullan M. Cholesterol modulates vascular reactivity to endothelin-1 by stimulating a pro-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 553–558.
187. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. Efficacy of febrifibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia; relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003; 170: 315-323.
188. Nishibori M, Takahashi HK, Mori S. The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins: a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 7-12.
189. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 427–431.
190. Inoue I, Goto S, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863–876.
191. Okopien B, Krysiak R, Kowalski J, Madej A, Belowski D, Zielinski M, et al. The effect of statins and fibrates on interferon- γ and interleukin-2 release in patients with primary type-II dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2004; 176: 327-335.
192. Montero MT, Hernandez O, Suarez Y, Matilla J, Ferruelo AJ, Martinez-Botas J, et al. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition stimulates caspase-1 activity and Th1-cytokine release in peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis* 2000; 153: 303-313.
193. Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001; 344: 2016-2018
194. Takahashi HK, Mori S, Iwagaki H, Yoshino T, Tanaka N, Weitz-Schmidt G, et al. Differential effect of LFA703, pravastatin, and fluvastatin on production of IL-18 and expression of ICAM-1 and CD40 in human monocytes. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 400-407.

195. Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, Stokke O, Gullestad L, Semb AG, et al. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004; 27: 199-203.
196. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 Plasma Levels in Subjects at High Cardiovascular Risk Are Diminished by Atorvastatin Treatment. *Am Heart J* 2007; 153: 881-888.
197. Nawawi H, Osman NS, Annuar R, Khalid BA, Yusoff K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolaemia treated with atorvastatin. *Atherosclerosis* 2003; 169: 283-291.
198. Nawawi H, Osman NS, Yusoff K, Khalid BA. Reduction in serum levels of adhesion molecules, interleukin-6 and C-reactive protein following short-term low-dose atorvastatin treatment in patients with non-familial hypercholesterolemia. *Horm Metab Res* 2003; 35: 479-85.
199. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Burccherş V, Souza J, Nicolau JC, et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2004; 177: 161-166.
200. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 162: 179-185.
201. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman –Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92
202. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al: Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death, stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24–30
203. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Matsui K, Kawada N, Hyodo Y, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88–91.
204. Xu D, Chan WL, Leung BP, Hunter D, Schulz K, Carter RW, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med* 1998; 188: 1485–1492

205. Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufils P, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 88: 467–469
206. Leu HB, Chen JW, Wu TC, Ding YA, Lin SJ, Charng MJ. Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2005; 28: 423-428.
207. Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, Hoshi T, Abe Y, Hougaku H, et al. Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1353-1359.
208. Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, Pelli G, Veillard NR, Burger F, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 755-766.
209. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazia M, et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia. Effects of statin Therapy. *Circulation* 2002; 106: 399-402.
210. Ridker PM. High sensitivity CRP potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818
211. Tracy PR, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG. Relationship of CRP to risk of cardiovascular disease in elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127
212. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Hennekens H. Prospective study of CRP and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy woman. *Circulation* 1998; 98: 731-733
213. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of HMG-CoA reductase inhibitor therapy on high sensitive CRP levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-5
214. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711- 1718.

215. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
216. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.