

Soru 1– Kolesterol hipotezi nedir? Kardiyovasküler hastalıklara neden oluyor mu? Bu konuda elimizdeki kanıtlar nelerdir?

Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Kardiyovasküler (KV) hastalıkların en yaygın sebebi olan ateroskleroz, çocukluk çağında başlayan ilerleyici bir hastalık olup, klinik belirtileri orta-ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aterosklerozun karakteristik lezyonu, bir endotel tabakası ile kaplı düz kas hücreleri ve fibroz dokudan oluşan fibroz kapsül ile sarımsak renkte lipit içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plak'tır. Lezyonun %45'den fazlası lipitlerden, özellikle de kolesterolde oluşur.

Kolesterol hipotezi, lipitlerin aterosklerozun gelişmesinde önemli rolü olduğunu, yüksek kolesterolün ateroskleroza yol açtığını, dolayısıyla kolesterolü düşürmenin klinik sonuçları azaltacağını ileri süren bir hipotezdir. Kolesterol-Ateroskleroz hipotezi, eldeki sayısız kanıt sonucunda artık bir hipotez değil ispat edilmiş bilimsel bir gerçektir.

Aterosklerozun fizyopatolojisinde lipitlerin rolünü gösteren çok sayıda deneysel ve klinik çalışma vardır (Tablo 1). Hayvan çalışmalarında yüksek kolesterolü diyet ile oluşturulan aterosklerotik plakların diyetin normalleştirilmesi ile gerilemesi; yüksek doz statin verilen insanlarda yapılan ikincil koruma ve plak regresyon çalışmalarında LDL-kolesterolde düşüşe paralel olarak sağlanan anlamlı klinik yararlar bu hipotezi

Tablo 1. Kolesterol-diyet-kalp hipotezini destekleyen kanıtlar

I. Aterosklerotik lezyon çalışmaları
II. Hayvan deneyleri
III. Epidemiyolojik çalışmalar
IV. İnsanlarda deneysel çalışmalar
V. Lipoprotein metabolizmasının genetik bozuklukları

doğrulamaktadır. İkincil koruma çalışmalarında ise ilk çarpıcı sonuç 4S çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışma ile simvastatin alan grupta LDL-kolesterolde elde edilen %35 düşme ile majör koroner olaylarda %34 azalma sağlanmıştır.^[1]

Plak regresyon çalışmaları olan REVERSAL,^[2] ASTEROID^[3] ve SATURN^[4] çalışmalarında agresif lipit düşürücü tedavi ile LDL-kolesterol düşüşüne paralel plak regresyonu sağlanmış, majör KV olaylar anlamlı olarak azalmıştır.

Kolesterol yüksekliği ile KV hastalık arasındaki ilişkinin en dramatik kanıtı ailevi hiperkolesterolemi de kendini göstermektedir. Homozigot ailevi hiperkolesterolemide çok yüksek olan LDL-kolesterol düzeyleri daha 2. dekatta yaygın ateroskleroz ve ölümcül klinik sonuçlara yol açmaktadır.^[5]

Kaynaklar

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383–9.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071–80.
3. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556–65.
4. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med 2011;365:2078–87.
5. Kayıkçioğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:19–31.

Soru 2– Toplam kolesterol yükü nedir?

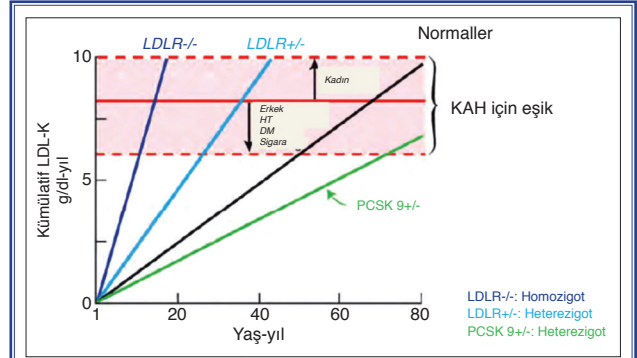
Dr. Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

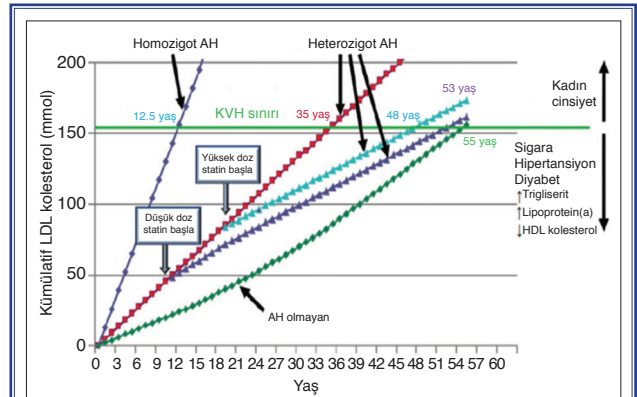
Son yıllarda gündeme gelen Ailevi Hiperkolesterolemi (AH) ve PCSK9 (Proprotein Konvertaze subtilisin-like/kexin tip9) proteaz yapısının derinlemesine incelenmesiyle hiperkolesteroleminin yeniden değerlendirilmesi yönünde görüşler ortaya çıkmıştır.^[1,2] Bugünkü uygulamada kılavuzlar eşliğinde bir kez bakılan kolesterol değerleri ve diğer risk faktörleri ile risk skorlaması (Score, Framingham gibi) yapılmakta ve gerekiyorsa tedaviye geçilmektedir. Burada yaş faktörü de en önemli değer olarak katkıda bulunmaktadır.

İnsanoğlunun doğum sonrası total kolesterol ve LDL Kolesterol (LDL-K) değerlerinin düşük olduğu (LDL-K: 30-70 mg/dL) yaşla birlikte ve çevresel faktörlerle bu değerlerin hızla arttığı bilinmektedir. Bunun ise kardiyovasküler hastalık için ciddi bir risk faktörü olduğu, arter duvarlarında birikime ve sonucunda aterosklerotik plak oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum özellikle AH hastalarında ve PCSK9 mutasyonlu hastalarda çok daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.^[3] Bu noktadan hareketle aslında riskli olanın kişinin yaşamı boyunca maruz kaldığı kolesterol seviyesi olduğu ve ne kadar erken fark edilir ve tedavi edilirse o kadar fayda sağlayacağı görüşüne gelinmiştir. İşte bu görüş ‘Toplam Kolesterol Yükü’ olarak tanımlanmaktadır.

Bu anlayış içinde Amerika Birleşik Devletlerinde 9-11 yaşları arasında tüm gençlerin hiperkolesterolemi yönünden incelenmesi tavsiye edilmiştir. Takip edilen kolesterol değerleri ile kardiyovasküler hastalık sınırına erişme hızı ve erken tedavi ile sağlanan fayda gösterilmiştir (Şekil 1, 2).^[2,4]



Şekil 1. Kümülatif LDL-K düzeyi ile yaş arası ilişki.



Şekil 2. AH olan ve olmayanlarda statin tedavisine başlangıç yaşının LDL-K yüküne etkisi.

Şekilde görüldüğü gibi koroner arter hastalığı için bir eşik değer tespit edilerek değişik grupların bu eşik erişme yılları görülmektedir. Bu nedenle özellikle AH’li hastalar için çok erken devrede statin tedavisi başlanarak bu eğrilerin daha alt seviyelere çekilmesi hedeflenmektedir. Eşik değer diğer risk faktörleri ile daha alt seviyeye çekilmektedir.

Kaynaklar

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–37.
2. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:172–7.
3. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D’Agostino RB Sr, Neely B, Sniderman AD, Pencina MJ. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation* 2015;131:451–8.
4. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:354–9.

Soru 3– Normal total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri nedir?

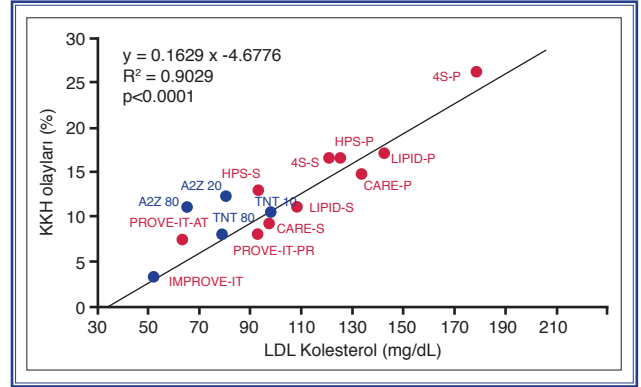
Dr. Nevrez Koylan

Anadolu Sağlık Merkezi, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Herhangi bir biyolojik değerin normal sınırlarının saptanması için uygulanan başlıca yöntemler, patoloji ile birlikte olmanın başladığı alt ve üst limitler veya sağlıklı bireylerdeki ortalamanın ± 2 standard sapması ya da $\pm \%95$ güven aralığı şeklinde belirlenebilir. Acaba bu durum, klinik bir problem indikatörü değil de bir risk faktörü durumundaki kolesterol ve fraksiyonlarına ait değerler için de kullanılabilir mi?

Kolesterol ve kolesterol fraksiyonu değerleri açısından normal değerleri incelendiğinde, doğadaki çoğu memelinin plazma total kolesterol değerlerinin 40 mg/dL veya altında olduğu görülür. Benzer şekilde, yeni doğmuş bebekte de 40 mg/dL civarında olan plazma total kolesterol değerlerinin, yaşla birlikte arttığı ve erişkin yaşlarda genellikle 200 mg/dL düzeyinin üzerine çıktığı saptanır, kişinin genetik altyapısı ve yaşam tarzı da bu düzeyler üzerinde önemli etkilerde bulunur. Bu durumda, risk ile total kolesterol ve LDL kolesterol (LDL-K) arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılmış epidemiyolojik ve klinik çalışma sonuçlarının incelenmesi gerekir.

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığı ve mortalitesi arasındaki ilişkinin lineer olduğu görülür.^[1,2] Benzer şekilde yapılan çeşitli klinik çalışmalar sonucunda da statinlerle sağlanan total kolesterol ve LDL-K düzeyi düşüşü ile KKH riskindeki azalmanın da lineer olduğu gözlenmektedir.^[3] Bu durumda akla gelen soru, bu lineer ilişkinin nerede biteceği, yani normal (kardiyovasküler riske yol



açmayacak) total ve LDL-K düzeyinin ne olduğudur. Bu konudaki ilk önemli veriyi sağlayan Heart Protection Study,^[4] başlangıç LDL-K değerleri ne olursa olsun, LDL-K düzeyindeki düşme ile KKH sıklığındaki azalmanın paralel olduğunu göstermiştir. Daha sonra PROVE IT- TIMI 22^[5] çalışması ile total ve LDL-K düzeylerini agresif olarak düşürmenin riski daha da azalttığı gözlenmiştir. Son olarak da IMPROVE-IT^[6] çalışması ile LDL-K düzeyinin 50 mg/dL düzeyine kadar düşürülmesinin risk azalmasındaki lineer eğilimi devam ettirdiği saptanmıştır. Aynı lineer eğilim izlenmeye devam ederse, LDL-K düzeyinin 30 mg/dL düzeyine kadar düşmesi durumunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin sıfırlanması beklenmektedir. Ateroskleroz gibi multifaktöryel bir tabloda bunun ne kadar geçerli olduğunu görmek için PCSK9 inhibitörleri gibi güçlü kolesterol düşürücü ajanlarla yapılacak olan agresif tedavi çalışmalarının sonuçlarını beklemek gerekecektir.

Kaynaklar

1. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46–51.
2. Pyörälä K. Dietary cholesterol in relation to plasma cholesterol and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1987;45(5 Suppl):1176–84.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalan N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.

Soru 4– Hiperkolesteroleminin klinik bulguları nelerdir?

Dr. Meral Kayıkçoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Hiperkolesterolemi sıklıkla asemptomatik olup, ciddi ateroskleroza yol açtıktan sonra klinik bulgu verir. Bu klinik bulguların da fizik bakıda saptanması nadirdir. Özellikle ailevi hiperkolesterolemi (AH) olmak üzere lipoprotein metabolizmasının genetik bozukluklarında aşırı yükselen serum kolesterolü, deri ve tendonlarda birikimlerle bulgu verebilir. Bu birikimler korneal arkus, göz kapaklarında ksantelezmalar ve deri ve/veya tendonlarda ksantomlar şeklinde olabilir.^[1] Homozigot AH (HoAH)'de derideki lipid birikimleri çok erken yaşlarda başlayabilmektedir ve sıklıkla hastalığın öncü bulgusudur. Bu nedenle de ilk başvuru genellikle dermatologlara veya göz hekimlerine olur.^[2]

Ksantelezma (Şekil 1a, b), periorbital bölgede cilt üzerinde yumuşak sarımsak renkli ağrısız kabarıklıklar şeklindedir. Normal kolesterol düzeyinde de nadiren görülebilir. En sık AH'de görülür.

Korneal Arkus (Şekil 1c), kornea'da yarım veya tam beyazımsak hare olarak tarif edilebilir. Elli yaş öncesi korneal arkus gelişmesi, AH'yi akla getirmelidir ve %30 oranında görülür.

Tendon ksantomları, (Şekil 1d, e) özellikle ekstansör tendonları etkiler, dirsekler, Aşil tendonu ile ellerde ve bası gören yerlerde belirginlerdir.^[1] Bunların tanısı sadece inspeksiyonla konulmamalı, dikkatli bir şekilde lezyonlar palpe edilmelidir.^[3] Tendon ksantomları aslında AH için patognomoniktir, fakat olguların yarısından daha azında meydana gelir.^[3] Aşil tendonundaki ksantomlar tendinite bağlı gelişir ve AH hastalarında normal popülasyona göre 6 kat daha sıktır. Bazı Heterozigot AH'li hastalarda trigliseritten zengin kalınların birikmesi sonucu tüberöz ksantomlar meydana



Şekil 1. Kolesterol birikimlerine örnekler görülüyor. (A) Ksantelezma (35 yaşında heterozigot AH olgusu), (B) Ksantelezma (55 yaşında heterozigot AH olgusu) (C) Korneada Arkus lipemia (50 yaşında AH olgusu) (D) El sırtında ve parmaklarda ekstansör tendonlarda ksantomlar (E) Parmaklarda ekstansör tendonlarda ufak ksantomlar ve el sırtında dev ciltaltı kolesterol birikimleri (29 yaşında homozigot AH olgusu). (F) Diz ekleminde ekstansör yüzde deride birikim.

gelir. Ayrıca sitosterolemi de tüberöz ve tendinöz ksantomlara neden olabilir.^[3] Genetik olarak HoAH kesin olan olgularda %20–30 ksantoma olmayabilir.

HoAH olgularında ayrıca deride sarımsak turuncu yumuşak ağrısız kolesterol birikimleri olabilir (Şekil 1e). Bunların yaygınlığı, büyüklüğü değişkendir. Tedavi ile kolesterol düzeylerinin tamamen normale dönmesi ile 1–2 yıl içinde kaybolmaktadırlar.^[2]

Kaynaklar

1. Kayıkçoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47–55.
2. Kayıkçoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42:599–611.
3. Sinan ÜY, Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:1–9.

Soru 5– Lipit düzeyleri ölçülürken en az kaç saat aç olmalıyız? Tokluk da ölçsek olmaz mı? Hangi sınırları normal kabul etmeliyiz?

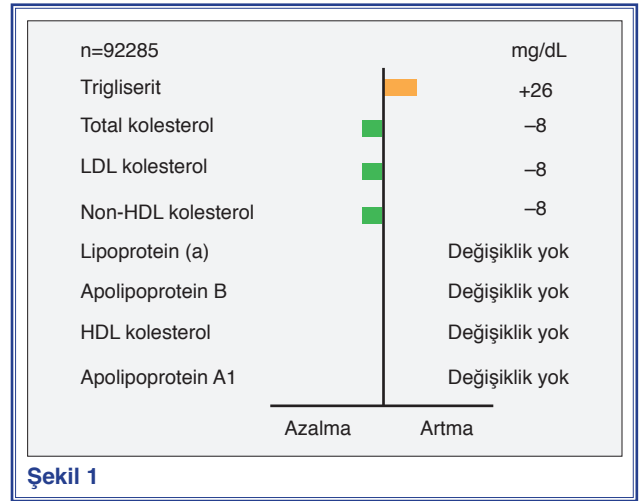
Dr. Mustafa Şan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Lipit paneli ölçülürken total kolesterol, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol ve trigliserit doğrudan ölçülürken, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol ise doğrudan da ölçülebilir, trigliserit değeri <400 mg/dL olanlarda Friedwald formülü ile de hesaplanabilir. Trigliserit değeri >400 mg/dL olanlarda ise LDL mutlaka doğrudan ölçülmelidir.^[1]

Günümüzde çoğu kişi gün boyu 3 öğün yemek ve ara öğünler alır. Bu nedenle bu kişilerde gün boyu tokluk (postprandiyal) durumu mevcuttur. Ancak klinik pratikte, lipit paneli 8–12 saatlik açlık sonrası ölçülür. Bu nedenle açlık plazma lipitleri kardiyovasküler hastalık riskini tam olarak yansıtmayabilir.^[2]

1-6 saatlik tokluk lipit panelinde açlığa göre kıyaslandığında toklukta ortalama trigliserit düzeyinde 26 mg/dL artış, total kolesterol ve LDL kolesterol değerinde 8 mg/dL azalış izlenirken, HDL değerinde değişiklik olmamaktadır (Şekil 1). Bu farklılıklar klinik olarak önemli değildir.^[2] Son EAS (Avrupa Ateroskleroz Derneği) uzlaşısı raporuna göre lipit panelinin çalışılmasında rutin olarak aç olunması gerekmemektedir. Ancak tokluk plazma trigliserit



Şekil 1

düzeyi >440 mg/dL olanlarda lipit paneli açlıkta çalışılmalıdır.^[3]

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği Dislipidemi kılavuzunda ise açlık ve tokluk lipit düzeyleri arasında aşırı bir fark olmaması nedeniyle hem açlıkta hem de toklukta ölçüm yapılabileceği belirtilmekte, ancak hipertrigliseridemilerde açlık kan düzeyleri ile izlem yapılması önerilmektedir.^[4]

Kaynaklar

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499–502.
2. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. Circulation 2008;118:2047–56.
3. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016;37:1944–58.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J 2016.

Soru 6– HDL-dışı kolesterol nedir? Kimlerde ölçülmeli? İzlemede yeri var mı?

Dr. Öner Özdoğan

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

HDL-dışı kolesterol (HDL-dışı-K) ölçümü plazmadaki aterosjenik lipoproteinlerin [çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), VLDL kalıntıları, şilomikron kalıntıları, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Lipoprotein-a] toplam miktarını tahmin etmek için kullanılır ve apolipoprotein B düzeyleri ile ilişkilidir.^[1] Total kolesterolden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-K'ün çıkarılması ile kolayca hesaplanır. HDL-dışı-K hedefleri, LDL-K'e 30 mg/dL eklenmesi ile elde edilir (Tablo 1).

Genellikle kılavuzların birincil tedavi hedefi olarak kabul ettiği LDL-K ile karşılaştırıldığında HDL-dışı-K ölçümü için açıklık gerektirmemesi önemli bir avantajdır. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılmaya daha uygundur. Ayrıca, LDL-K ister doğrudan ölçülün ister Friedewald formülü [$LDL-K = Total\ kolesterol - (HDL-K) - (TG/5)$] ile hesaplanırsa hipertrigliseridemi de kullanımı sınırlıdır.^[2] HDL-dışı-K, bazı kılavuzlara göre³ LDL-K'den daha iyi bir risk belirleyicisi olarak tanımlanmakla birlikte, genel kabul LDL-K hedefine ulaşıldığında HDL-dışı-K'nın ikincil tedavi hedefi olarak kullanılması yönündedir.^[3,4] ESC/EAS 2016 Dislipidemi rehberinde; HDL-dışı-K, güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Özellikle trigliserit (TG) düzeyleri yüksek olan hastalarda risk göstergesi olarak kabul edilmekte ve sınıf I, kanıt C endikasyonla hipertrigliseridemi hesaplanması önerilmektedir.^[4] İngilizlerin NICE kılavuzu ise birincil tedavi hedefi olarak HDL-dışı-K'ü benimsemiştir.^[2] Ancak bu kılavuzda düzeyi değil, hedef HDL-dışı-K'de bazale göre

Tablo 1. Farklı risk gruplarında LDL-K ve HDL-dışı-K hedefleri

Risk kategorisi	LDL-K hedefi (mg/dL)	HDL-dışı-K hedefi (mg/dL)
Çok yüksek risk	<70	<100
Yüksek risk	<100	<130
Orta ve düşük risk	<115	<145

K: Kolesterol.

3. ayda en az %40 düşüş sağlanmasıdır.

Bazı klinik durumlarda LDL-K hedef düzeyi normal sınırlarda saptanmasına rağmen HDL-dışı-K yüksektir. Örneğin, yüksek riskli bir birincil korunma hastasında statin tedavisi sonrası total kolesterol: 185 mg/dL, LDL-K: 99 mg/dL, HDL-K: 30 mg/dL ve TG: 280 mg/dL saptanmış olsun. Bu hastada HDL-dışı-K yaklaşık 155 mg/dL'dir. Bu hastada her ne kadar LDL-K düzeyi istenilen düzey olan <100 mg/dL olsa bile, aterosjenik partiküllerin yüksekliğini gösteren HDL-dışı-K düzeyi >130 mg/dL olduğu için ek bir tedavi planlanması gerekmektedir. HDL-dışı-K tedavisi için yaşam tarzı değişikliği ve statine ek olarak sırasıyla fibratlar veya omega 3 yağ asidi kombinasyon tedavileri planlanmalıdır.

Sonuç olarak aterosjenik dislipidemi gösteren HDL-dışı-K, özellikle TG düzeyleri yüksek olan hastalarda risk belirteci olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

- Weinsier RL, Brooks CM, Boker JR, Heimburger DC, Young EA. An innovation in nutrition education: development of a national nutrition test-item bank. *Am J Clin Nutr* 1983;38:795–9.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.

Soru 7– LDL-kolesterolü taramaya hangi yaşta başlanmalı? Riskli gruplarda ilk tarama yaşı ne olmalı?

Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar, tedavideki gelişmelere karşın morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Dolayısıyla, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce koruyucu önlemlerin alınması (birincil korunma) kritik önem taşımaktadır. Birincil korunma ile ilgili güncel yaklaşım ise toplum düzeyinde ve bireysel düzeyde KV riskin belirlenmesine ve değiştirilebilir risk faktörleriyle mücadeleye dayanır.

Son otuz yılda KV mortalitedeki düşüşün en önemli nedeni KV risk faktörlerine yönelik girişimlerle özellikle kolesterol, kan basıncı ve sigara içiminde sağlanan azalmadır.^[1] Daha olumlu sonuçlar alabilmek için KV riskin belirlenmesine ve risk fak-

törleriyle mücadeleye mümkün olduğunca erken yaşlarda başlanmalıdır.

Ailevi hiperkolesterolemi ve/veya erken başlangıçlı koroner arter hastalığı öyküsü olan ailelerde 2 yaşında LDL-kolesterol taraması önerilmektedir.^[2] Genç erişkinlerde (erkekler için 20-35 yaş, kadınlar için 20-45 yaş) KV olaylara ciddi risk faktörleri (yoğun sigara tüketimi, diyabet) olmadığı sürece nispeten az rastlansa da erken dönemdeki koroner ateroskleroz hızla ilerleme gösterebilir. Bu nedenle 20 yaşından itibaren LDL-kolesterol düzeyleri ölçülmeli, yaşa uygun normal sınırlarda ise ölçümler beş yılda bir tekrarlanmalıdır.^[3]

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
2. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011;5(3 Suppl):1–8.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143–421.

Soru 8– Lipoprotein a nedir? Kimlerde ölçmeliyiz? Hangi ilaçlar Lipoprotein a düzeylerine etkili?

Dr. Oben Döven

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Lipoprotein a (Lp[a]); apolipoprotein a (apo[a])'ya bağlanmış bir LDL parçacığından oluşur.^[1] Apo(a)'nın içerdiği değişen sayıda "kringle" sayısına bağlı olarak Lp(a)'nın çeşitli izoformları bulunur. Lp(a) konsantrasyonları apo(a) izoform boyutu ile ters orantılı olarak değişir. Ayrıca apo(a)'nın, Lp(a)'nın antifibrinolitik özelliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[1] Lp(a)'nın aterosklerotik lezyonlarda yer alarak ve okside lipit yolakları üzerinden lokal etkiler ile ateroskleroza katkıda bulunabildiği düşünülmektedir. Lp(a) yapısal olarak plazminojene benzediği için onun reseptörüne bağlanarak tromboza yatkınlık sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda LDL kolesterol düzeyleri normal olan kişilerde artmış Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[2] Ayrıca genetik çalışmalarda Lp(a)'nın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yanında aort darlığı gelişiminde de rolü olduğu gösterilmiştir.

Lp(a) düzeyi, çeşitli yollarla ölçülebilmektedir. Bununla birlikte ticari Lp(a) tahlillerinde apo(a) boyutuna duyarlı tekniklerin kullanımından dolayı tutarsız sonuçlar olabilmektedir. Ancak Lp(a) seviyesini apo(a) izoform boyutundan bağımsız olarak ölçen ticari tahliller günümüzde bazı referans laboratuvarlarında bulunmaktadır. Lp(a)'nın 50 mg/dL üzerinde olması yüksek olarak kabul edilmektedir.^[3] Lp(a) düzeyleri beslenme ve yaşam tarzı ile değişmediğinden Lp(a)'ya yönelik ilaç almayan hastalarda tek bir ölçüm yeterlidir.

Kaynaklar

1. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, et al. Variations in ischemic heart disease burden by age, country, and income: the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:91–9.
2. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-I and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1575–9.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016.
5. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–45.
6. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50.

Tablo 1. ESC 2016 Dislipidemi Kılavuzuna göre Lipoprotein (a) ölçümü önerilen durumlar

• Erken kardiyovasküler hastalık
• Ailevi Hiperkolesterolemi
• Aile öyküsünde erken kardiyovasküler hastalık ve/veya yüksek Lp(a) varlığı
• Optimal lipit düşürücü tedaviye rağmen tekrarlayıcı kardiyovasküler hastalık
• SCORE risk tayininde 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riskinin \geq %5 olması

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) 2016 Dislipidemilerin Tedavisi kılavuzunda toplum genelinde risk taraması için plazma Lp(a) analizleri önerilmemektedir. Yüksek riskli seçili hastalarla soygeçmişinde erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalığı olanlarda Lp(a) testi yapılması önerilmektedir (Tablo 1).^[4]

Lp(a) düzeylerini azaltan ilaçlarla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Statin gruplarının Lp(a)'yı düşürmede etkili olmadığı bilinmektedir. Nikotinik asit geniş bir lipitleri düzenleyici aktiviteye sahiptir. Günde 2 gr dozda nikotinik asitin Lp(a) düzeylerinde %30 düşüş sağladığı gösterilmiştir.^[5] Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK 9) inhibitörlerinin Lp(a) düzeyini %25–30'a kadar azaltabildiği gösterilmiştir.^[6]

Soru 9– Kardiyovasküler riski değerlendirmede total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit dışında diğer lipit fraksiyonlarını kullanalım mı?

Dr. Armağan Altun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Hastanesi, İstanbul

Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde standart lipit paneline (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit) ilave olarak diğer lipit parametrelerinin rutin kullanımı her hastada gerekmemektedir.^[1] Ancak özel durumlarda bazılarının değerlendirilmesi önerilmiştir.

Apolipoprotein B (Apo-B) aterojenik lipoproteinlerin ana apoproteinidir. Düzeyleri klinik sonuçları çalışmalarında sıklıkla LDL-kolesterolle beraber değerlendirilmiştir. Apo-B, LDL-kolesterole benzer bir risk belirteçidir. Ayrıca, özellikle hipertrigliseridemi (>300 mg/dL) olan hastalarda Apo-B'nin belirlenmesinde LDL-kolesterole göre muhtemelen daha az laboratuvar hatası yapılmaktadır. Mevcut kanıtlara göre, Apo-B, LDL-kolesterolden daha iyi bir risk belirteci değildir ve risk değerlendirmesine ek katkısı yoktur. Ancak, hipertrigliseridemide aterojenik partikül yükünü değerlendirmek için 2016 ESC Dislipidemi kılavuzunda alternatif risk belirteci olarak ölçümü önerilmektedir (Endikasyon:IIa, Kanıt düzeyi:C).

Lipoprotein(a) (Lp[a]), apolipoprotein(a) olarak adlandırılan bir ilave proteine bağlanan düşük yoğunluklu bir lipoproteindir. Lp(a)'nın yüksek düzeyleri; koroner kalp hastalığı ve iskemik inme riski ile ilişkilidir. Ancak Lp(a) düzeyinin düşürülmesinin

kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını gösteren hiçbir randomize çalışma yoktur. Şu anda genel toplumda Lp(a) taranması için hiçbir gerekçe yoktur. Ancak ailesinde erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olan kişilerde veya orta riskli hastaların risk değerlendirmesinde Lp(a) bakılabilir. Lp(a) düzeyinin bir hedef olarak düşünülmesinin anlamlı olduğu yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 oranı; Apolipoprotein A1 (Apo-A1) HDL'nin temel apoproteinidir. Apo-B/Apo-A1 oranının en güçlü risk belirteçlerinden biri olduğu konusunda şüphe yoktur. Ancak, bu değişkenin bir tedavi hedefi olarak kullanılması konusu netlik kazanmamıştır. Apolipoproteinlerin ölümünün Avrupa'da tüm hekimler için mümkün olmaması, şu anda kullanılan lipit değişkenlerine göre daha masraflı olması ve kısıtlı ek bilgi sağlaması nedeni ile henüz genel kullanımı önerilmemektedir. 2016 ESC Dislipidemi kılavuzunda alternatif risk belirteci olarak ölçümü önerilmektedir (Endikasyon:IIb, Kanıt düzeyi:C). Benzer şekilde HDL-dışı kolesterol/HDL-kolesterol oranı da alternatif risk belirteci olabilir (Endikasyon:IIb, Kanıt düzeyi:C). Ancak yerine HeartScore'da HDL-kolesterol kullanılması daha iyi bir risk hesaplaması sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315–81.
2. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guidelines. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-35109807660997>.
3. Ural D, Kayıkçioğlu M. Türkiye'de kardiyovasküler korunma – Aydın ülkesi. Country report Turkey - October 2013 (Update Nov 2014). Available at: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/turkey-country-report.pdf

Soru 10– Her hiperkolesterolemik hastada lipit elektroforezini değerlendirmeli miyiz?

Dr. Şevki Çetinkalp

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Lipit elektroforezi, lipoproteinlerin alt gruplara dağılımının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Testten önce son 2 haftada hastanın özel bir diyet yapmıyor olması gerekir. Son 24 saat içinde alkol kullanılmamalıdır. Kan örnekleri en az 12 saatlik açlığın ardından ve lipit ilacı kullanmadan alınmalıdır. Serum lipoproteinlerindeki anormal dağılımlar ve nisbi konsantrasyonlar hakkında bilgi edinilir; kantitasyon yapılamaz.

Lipit elektroforezinde saptanan lipoproteinlerinin oranlarına göre, Fredrickson Sınıflandırmasında yer alan Tip I (Ailevi Lipoprotein lipaz eksikliği, Ekzojen Hipertrigliseridemi), Tip IIa (Ailevi hiperkolesterolemi, Hiperbetalipoproteinemi), Tip IIb (Ailevi kombine hiperlipidemi), Tip III (Ailevi disbetalipoproteinemi, “Broad” beta hastalığı), Tip IV (Ailevi hipertrigliseridemi, endojen lipemi, hiperprebetali-

poproteinemi) Tip V (Miks endojen ve eksojen hiperlipidemi) fenotipleri belirlenir (Tablo 1).

Lipit elektroforezinin aynı bireyde farklı zamanlarda değişik fenotipleri veya aynı ailesel bozuklukta ki farklı bireylerde değişik fenotipleri ortaya koyması sebebiyle güvenilirliği azalmıştır. Ayrıca basit plazma lipit ölçümleri ile artan fraksiyonlara göre (kolesterol, trigliserit veya her ikisi) ayırıcı tanı oluşturmak mümkündür. Ayırıcı tanı açısından birincil (ailevi hiperkolesterolemi gibi) veya ikincil (hipotiroidizm, nefrotik sendrom gibi) hiperlipidemiyi ortaya koymak prognostik açıdan daha önemlidir. Daha da önemlisi bir tedavi planının oluşturulmasında lipit elektroforezine ihtiyaç yoktur. Gerek Ulusal gerekse uluslararası Lipit kılavuzlarında dislipidemik hastaya yaklaşımda lipit elektroforezi değerlendirilmesi önerilmemektedir.

Tablo 1. Primer Hiperlipoproteinemilerin Sınıflandırılması

Tip	En yüksek plazma Lipoproteini	En yüksek lipit fraksiyonu	Örnek
I	Şilomikronlar	Trigliserit	LPL eksikliği
IIa	LDL	Kolesterol	Ailevi hiperkolesterolemi
IIb	VLDL ve LDL	Trigliserit Kolesterol	Ailevi kombine hiperlipidemi
III	IDL ve VLDL artıkları	Trigliserit, Kolesterol	Tip III hiperlipoproteinemi
IV	VLDL	Trigliserit	Ailevi hipertrigliseridemi
V	Şilomikronlar, VLDL	Trigliserit, Kolesterol	Apo CII eksikliği

Tablo 2. Dislipidemik hastada yapılması önerilen laboratuvar incelemeleri

Lipoprotein düzeylerini belirlemek için	İkincil nedenleri araştırmak için
Total kolesterol	TSH
Trigliserit	Kan Glukozu, A1c, HOMA-IR(?)
LDL-kolesterol	Hematolojik testler
HDL-kolesterol	Karaciğer, renal fonksiyonlar
VLDL	EKG
HDL-dışı kolesterol	Lipaz
Yukarıdaki standart ölçümlere ek olarak yapılabiliriyorsa; ApoA, ApoB, Lp(a)	Batın USG

Kaynaklar

- Çetinkalp Ş. Dislipidemiler. Endokrinoloji 2011. Ed. Çetinkalp Ş. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2011. s. 425–44.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği “Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi klavuzu” 2015.
- Lipid Management Guidelines. Author: Yang EH. Updated: Dec 30, 2015. Erişim <http://emedicine.medscape.com/article/2500032>.

Soru 11– Antilipit tedaviye başlama kriterleri nelerdir?

Dr. Seçkin Pehlivanoğlu

Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Lipit düşürücü tedavi (LDT) ateroskleroz sürecinin gelişimi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara (ASKVH) bağlı kardiyovasküler olayların önlenmesinde temel tedavi stratejilerinin en önemli parçasıdır.

LDT başlama kriterleri güncel kılavuzlara göre şekillenmektedir. Hem Avrupa hem Amerika kılavuzlarının en önemli ortak noktası, dislipidemi saptanan bir hasta da ilk olarak “toplam kardiyovasküler riskin belirlenmesi” ve buna göre LDT başlanmasına karar verilmesidir.^[1,2] Her iki kılavuzun birçok ortak noktası olmakla beraber, ilaca başlama (ve tedavi hedefleri) konusunda ciddi şekilde ayrıldığı noktalarda bulunmaktadır (Tablo 1).^[3]

Statin tedavisi önerilen temel hasta grupları

I) ASKVH olanlar

İkincil koruma hastalarında her iki kılavuzda ciddi bir görüş ayrılığı bulunmamaktadır. Avrupa kılavuzu bu hastaları çok yüksek risk başlığı altında toplamakta, ve LDL değeri 70 mg/dL üzerinde olan hastalarda statin tedavisi başlanarak LDL'nin 70 mg/dL'nin altına veya başlangıç LDL-K değeri 70 ila 135 mg/dL aralığında ise en az %50 LDL-K hedeflenmektedir. Amerikan kılavuzunda ise LDL başlangıç veya hedef değeri verilmeksizin, yüksek yoğunluklu tedavi başlanması (örneğin atorvastatin 80-40 mg, rosuvastatin 40-20 mg) ve LDL değerinin %50'den fazla düşürülmesi önerilmektedir.

II) Diyabetik hastalar (ASKVH olmayan)

Her iki kılavuzda bu hastalarda eşlik eden risk düzeyine göre “orta-yüksek yoğunlukta statin tedavisi” önerilmektedir. Avrupa kılavuzu hedef LDL düzeyine göre statin tedavisi önermektedir; yüksek riskli hastalara (diğer KVH risk faktörleri veya hedef organ hasarı olması) LDL 70 mg/dL'nin altı hedeflenirken, diğer diyabetes mellitus (DM) hastalarında LDL hedefi <100 mg/dL olarak belirlenmiştir. Amerikan kılavuzu ise yüksek riskli DM hastalarında (10-yıllık ASKVH riski >%7.5) “orta/yüksek yoğunlukta”, diğer DM hastalarında (10-yıllık ASKVH riski %5-<%7.5), “orta yoğunlukta” statin tedavisi (örneğin atorvastatin 20-10 mg, rosuvastatin 10-5 mg) önerilmektedir.

III) LDL >190 mg/dL veya ailevi hiperkolesterolemi hastaları (ASKVH ve DM olmayan);

Amerikan kılavuzunda LDL >190 mg/dL olan 21 yaş üzerindeki hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. Avrupa kılavuzu da bu hastalarda LDL hedef değerini <100 mg/dL almakta ve statin tedavisi ile

bu değere ulaşılamazsa statin dışı ilaçlarla kombinasyon önermektedir.

IV) Yukarıdaki gruplara girmeyen diğer hastalar

Bu grupta statin tedavisi başlama kriterinde en önemli husus hastanın belirlenen KVH risk düzeyidir. Amerikan kılavuzunda 10 yıllık ASKVH riski >%7.5 olan hastalara “orta/yüksek yoğunlukta”, %5-<%7.5 arası ise “orta yoğunlukta” statin tedavisi önerilmektedir. Avrupa kılavuzuna göre “10 yıllık ilk fatal aterosklerotik kardiyovasküler olay yaşama riski (SCORE)” >%10 olanlar çok yüksek risk, %5-%10 yüksek risk, %1-%5 orta risk olarak belirlenmektedir. Çok yüksek risk için hedef LDL <70 mg/dL, yüksek risk için <100 mg/dL olarak belirlenmiştir.

Statin tedavisi yönünden LDL düzeyinin

(başlangıç veya hedef) önemi var mı?

Son yıllarda LDT konusunda “en önemli paradigma değişikliği birincil tedavi hedefinin hastanın yüksek lipit düzeyinin düşürülmesi yerine (hedef LDL düzeyi) KVH olay riskinin azaltılmasının olmasıdır”. Kan lipit düzeyinin düşürülmesi verilen tedaviye bağlı yandaş bir etki olarak değerlendirilmelidir. 2016 Avrupa kılavuzunda ölçülen LDL değerlerini SCORE risk skalası ile kombine ederek risk derecesini belirlenirken, 2013 Amerikan kılavuzunda statin tedavisine başlamak için hastanın mutlak riski yeterince yüksek ise LDL değeri aranmaz, bunun tek istisnası çok yüksek LDL değeri (>190 mg/dL) olan hastalardır. Amerikan kılavuzunda diyabetik veya diyabetik olmayan hastalarda belirtilen LDL kriterininin 70-189 mg/dL gibi geniş bir aralıkta olması, bir anlamda LDL'nin tedaviye başlama kriteri olmadığı sonucunu doğurmaktadır.

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının ilaç bedeli geri ödeme kuralları kapsamında, LDT başlama kriterlerinde bir ölçüde Avrupa kılavuzu dikkate alınarak başlangıç LDL düzeyleri, ile birlikte eşlik eden klinik risk faktörlerine göre statin tedavisi başlanması koşulu getirilmiştir (Tablo 2).

Sonuç olarak; “Antilipit tedaviye başlarken neleri göz önünde bulundurmalıyız? ve sadece LDL'nin yüksek olması yeterli mi?” sorusunun cevabı net olarak hayırdır. Statinlerin ASKV hastalığı olan veya olmayan hastalarda temel etkinliği/yararı başlangıç LDL düzeylerinden bağımsız olarak, ateroskleroz süreci ve kardiyovasküler olay gelişiminde rol oynadığı bilinen çoklu fizyopatolojileri önleyici/modüle edici etkilerine (pleiotropik) etkilerine bağlı olduğu yönünde çok güçlü kanıtlar vardır.

Tablo 1. Kılavuzlara göre lipit düşürücü tedavi uygulanacak hedef hasta grupları

ACC/AHA (2013) lipit kılavuzu ¹		ESC/EAS (2016) lipit kılavuzu ²	
Klinik risk kategorileri	Tedavi	Klinik risk kategorileri	Tedavi
Klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olanlar	Yüksek yoğunluklu statin tedavisi. Eğer %50'lik düşüş sağlanamazsa ilaç kombinasyonu düşünülebilir.	Kardiyovasküler hastalığı olanlar.	LDL <70 mg/dL veya başlangıç LDL'si 70-135 mg/dL olan kişilerde tedavi sonrası en az %50 düşüş
ASKVH olmayan diabetes mellitus (DM) hastaları (tip I veya II) (LDL 70-189 mg/dL)	Yüksek riskli DM hastaları; Yüksek yoğunluklu statin tedavisi. Düşük riskli DM hastaları; Orta yoğunluklu statin tedavisi.	DM ile birlikte proteinüri gibi hedef organ hasarı varlığı veya sigara, hipertansiyon, dislipidemi gibi bir major risk faktörü olan hastalar Çok yüksek riskte anlatılanların dışında kalan DM hastaları	LDL <70 mg/dL veya başlangıç LDL'si 70-135 mg/dL olan kişilerde tedavi sonrası en az %50 düşüş LDL <100 mg/dL veya başlangıç LDL'si 100-200 mg/dL olan kişilerde tedavi sonrası en az %50 düşüş
Yaş >21 ve LDL >190 olan hastalar	Yüksek yoğunluklu statin tedavisiyle en az %50 düşüş hedefi.	Ailevi hiperkolesterolemi	LDL 100 mg/dL veya mümkün olan herhangi bir ilaç kombinasyonu veya LDL aferezi ile maksimal LDL düşüşü
Yukarıdaki gruplardan bir tanesine girmeyen ancak 10 yıllık ASKVH riski %5-7.5 veya üzerinde olan hastalar (LDL 70-189 mg/dL)	ASKVH riski >%7.5 ise; Orta-yüksek yoğunluklu statin tedavisi. ASKVH riski %5-7.5 ise; Orta yoğunluklu statin tedavisi daha makuldür.	Yukarıdaki gruplardan bir tanesine girmeyen ve SCORE risk skoru >%10 olan hastalar çok yüksek riskli, %5-10 arası yüksek riskli, %1-5 orta riskli olarak sınıflandırılır.	Çok yüksek riskli hastalarda; LDL <70 mg/dL veya başlangıç LDL'si 70-135 mg/dL olan kişilerde tedavi sonrası en az %50 düşüş Yüksek riskli hastalarda; <100 mg/dL veya başlangıç LDL'si 100-200 mg/dL olan kişilerde tedavi sonrası en az %50 düşüş Düşük ve orta riskli hastalarda; LDL <115 mg/dL olarak hedeflenir.

*referans 3'ten adapte edilmiştir.

Tablo 2. Lipit düşürücü ilaçlar için geri ödeme kuralları (SUT 28 Temmuz 2012)

LDL değerleri	Ek risk faktörleri *
190 mg/dL nin üstünde olduğu durumlar	Risk faktörü aranmaz
160 mg/dL nin üstünde olduğu durumlar	2 risk faktörü aranır
130 mg/dL nin üstünde olduğu durumlar	3 risk faktörü aranır
100 mg/dL nin üstünde olduğu durumlar	Diabetes mellitus, akut koroner sendrom, geçirilmiş ME, geçirilmiş inme, koroner arter hastalığı, abdominal aort anevrizması veya karotid arter hastalığı olanlarda risk faktörüne gerek olmadan başlanır.

*Ek risk faktörleri: Hipertansiyon, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü, 65 yaş ve üstü hastalar.

Kaynaklar

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2889-934.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J 2016.
3. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. Eur Heart J 2014;35:960-8.

Soru 12– Hiperkolesterolemik hastada tedaviye başlama kararında değerlendirilmesi gereken risk faktörleri nelerdir?

Dr. N. Bülent Boyacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Hiperkolesterolemik hastalar, aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalık oluşum sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. Klinik pratikte ve KV hastalıklardan korunma kılavuzlarında (birincil, ikincil korunma) hiperkolesterolemiye eşlik eden diğer risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM) ve sigara kullanımı gibi) varlığının aterosklerotik süreci hızlandırması nedeniyle kişilerdeki toplam KV riskin hesaplanması gerektiği vurgulanmaktadır. Bunun için farklı kılavuzlarda farklı risk belirleme sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar Framingham, SCORE, ASSIGN, Q-RISK2, PROCAM ve WHO gibi sistemlerdir. Çoğunlukla Framingham ve SCORE gibi puanlama sistemleri bunlara temel teşkil etmektedir. Ülkemiz için kullanılan risk puanlama sistemi SCORE sistemidir. Bu sistemdeki risk kartları sağlıklı ya da klinik ve/veya klinik öncesi belirtileri olmayan kişilerde 10 yıllık dönemde yaşayabilecekleri KV olay riskini belirlemektedir. Yukarıda belirtilen risk belirleme sistemlerinin hemen hepsinde yaş, cinsiyet, aile öyküsü (değiştirilemeyen), hipertansiyon, sigara kullanımı gibi (değiştirilebilir) risk faktörleri yer almaktadır.^[1,2]

Risk değerlendirilmesi

Bilinen KV hastalığı olanlar (geçirilmiş miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon, geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı ve koroner anjiyografide yada karotis ultrasonografide belirgin plak varlığı), diyabetle birlikte proteinüri gibi hedef organ hasarı olanlar veya sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi en az bir major risk faktörü olan hastalar, ağır kronik böbrek yetmezliği hastaları (GFR <30 ml/dk/1.73 m²) ve SCORE ile hesaplanan 10 yıllık risk >%10 olanlar çok yüksek ya da yüksek toplam KV risk grubundadır. Ülkemiz yüksek riskli ülkeler grubunda olup, bize uyarlanmış SCORE tablosunun kullanılması daha uygundur (İlgili tabloya TKD web sitesinden ulaşılabilir).^[3]

Yüksek risk grubu; toplam kolesterol düzeyi >310 mg/dL olanlar (örn ailevi hiperkolesterolemi) veya ciddi hipertansif olgular (kan basıncı >180/110 mmHg) gibi belirgin tek bir risk faktörü olanlar, yüksek riskte anlatılanların dışında kalan diyabet hastaları, orta kronik böbrek hastalığı (GFR: 30-59 ml/dk/1.73 m²) ve 10 yıllık SCORE riski %5-10 arası olanlar.

Tablo 1. Risk hesaplama cetvellerinde kullanılan risk belirteçleri

ESC 2016 SCORE	ACC/AHA 2013	NİCE 2014 QRISK2
Yaş	Yaş	Yaş
Cinsiyet	Cinsiyet	Cinsiyet
T. Kolesterol	İrk	Boy Ağırlık
Sistolik Kan Basıncı	T. Kolesterol	Etnik grup
Sigara kullanımı	HDL-kolesterol	Kolesterol/HDL-kolesterol
	Sistolik Kan Basıncı	Sistolik Kan Basıncı
	Kan Basıncı tedavisi	Kan Basıncı tedavisi
	Diyabetes Mellitus	Diyabetes Mellitus
	Sigara kullanımı	Kronik Böbrek Hst
		Atrial Fibrilasyon
		Bağ dokusu hastalığı
		Sigara kullanımı
		Aile öyküsü

Orta risk; 10 yıllık risk %1-5 olanları kapsar. Bu grupta aile öyküsü, abdominal obesite, sedanter yaşam ile HDL-kolesterol, trigliserit, hassas CRP, lipoprotein a, fibrinojen, homosistein, apolipoprotein-B ve sosyal statü gibi yeni geliştirilmekte olan risk faktörlerin varlığı riskin doğru değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

Düşük risk; 10 yıllık riskin <1 olduğu durumlardır.

Bu risk belirleme tablolarında yaş, cinsiyet, kan basıncı, toplam kolesterol, sigara gibi risk faktörlerine göre değerlendirme yapılmaktadır. Avrupa kılavuzunda yaş 40-65 arası olarak belirlenmiştir. Gençlerde bu hesaplama yöntemi ile risk olduğundan daha düşük tahmin edilmektedir. Bu yüzden mutlak riski düşük olanlarda göreceli risk kartları kullanılmaktadır.

Avrupa kılavuzunda belirlenen risk KV mortaliteyi, Amerikan ve İngiliz kılavuzlarında ise KV (ölümcül yada ölümcül olmayan) olayları tahmin etmektedir. Bu nedenle SCORE'da riskin >%5 olması (KV mortaliteyi gösterdiği için) yüksek risk olarak kabul edilmektedir. KV olaylar bu riskin yaklaşık 3 katı %15 oranında görülmektedir.^[1,2] Bu sistemde <%1 düşük riski gösterir. %1-5 orta riskli grubu tanımlamaktadır.

Amerikan kılavuzlarında toplam ASKVH riskini belirlemek için kullanılan hesaplama yönteminde yaş, cinsiyet, ırk, toplam kolesterol, HDL-kolesterol, sistolik kan basıncı yada antihipertansif ilaç kullanımı, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin yer aldığı bir

hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Son zamanlarda 10 yıllık risk hesabı yerine uzun süreli (15 yıl) ya da yaşam boyu risk hesaplanmasının daha uygun olacağı kanısı hakimdir. Bu cetveller ile 40-79 yaş aralığında 10 yıllık tahmini risk hesaplanabilir. Bunun yanısıra 20-59 yaş grubunda 30 yıllık ya da ömürboyu risk hesabı da yapılabilmektedir. 10 yıllık risk >%7.5 olanlar yüksek riskli kabul edilmektedir. Riski <%7.5 olan 20-79 yaş aralığındakilerde ise her 4-6 yıl da bir risk hesabı tekrarlanmalıdır. Riski <%7.5 olanlarda 30 yıllık ya da ömür boyu risk 40-79 yaş grubundaki 10 yıllık risk hesabı verileri kullanılarak yapılır.^[2]

İngilizlerin kullandığı QRISK2 hesaplama sistemi 84 yaşına kadar olan kişilerde birincil korunmanın yapılabilmesi için internet üzerinden kullanılabilen bir risk değerlendirme aracıdır. Bu sistemde yukarıda belirtilen klasik risk faktörleri yanında ırk, vücut kitle indeksi, aile öyküsü ve erken ateroskleroz oluşumu da hesaplama sistemine eklenmiştir. Kırk yaşından büyük olanlarda bu yöntem ile belirlenen 10 yıllık KV olay riski >%10 ise birincil korunma yapılmalıdır. 85 yaşın üstündekiler, bilinen KV hastalığı olanlar, tip 1 diyabetikler, kronik böbrek hastaları ve ailevi hiperkolesterolemisi olanlar doğrudan yüksek riskli kabul edilmektedir.^[5]

Bütün bu risk hesaplama yöntemlerinde toplam KV risk belirlenirken ülkeye uygun hesaplama yöntemi kullanılmalı, hekimin hastası ile görüşerek, onayını alarak riskini en doğru olarak belirlemeli ve tedavi planını düzenlemelidir.

Kaynaklar

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–818.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
3. <https://www.tkd.org.tr/lipit-calisma-grubu/sayfa/baglantilar> ve <http://www.heartscore.org/tr/Pages/Welcome.aspx>.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia. Eur Heart J 2016.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (CG181) Clinical Guideline CG181, July 2014.

Soru 13– Hangi hastalarda toplam kardiyovasküler riski hesaplamalıyız? Ülkemiz için en uygun risk skorlaması hangisidir?

Dr. Dilek Ural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiyovasküler (KV) risk skorlaması; bir kişinin izleyen belirli bir zaman diliminde (örneğin 10 yıl, 30 yıl veya yaşam boyu), belirli KV olaylarla (örn. KV ölüm, miyokart enfarktüsü, inme, vb.) karşılaşma olasılığının hesaplanmasıdır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok farklı risk hesaplama modeli, uzun süreli epidemiyolojik çalışmaların verilerini temel almış ve nispeten benzer parametrelerin farklı istatistiksel analizlerle puanlanması yöntemi ile oluşturulmuştur. Hesaplama sonunda elde edilen toplam puan, ilgili modelde önceden belirlenmiş kestirim değerlerine göre sınıflandırılarak bireyin düşük, orta veya yüksek risk gruplarından hangisinde olduğu belirlenir.

Risk skorlaması, bilinen KV hastalığı olan veya farklı nedenlerle doğrudan yüksek risk altındaki bireylerde gerekli değildir.^[1] Ancak görünürde sağlıklı veya bazı risk faktörleri tespit edilmiş bireylerde, gerek kişinin sağlıklı yaşam tarzı önerilerine uyumunu arttırmak, gerekse risk faktörlerine yönelik ilaç tedavisine başlama kararını almak için risk hesaplaması gereklidir. Risk hesaplamasının hastaya yaklaşım kararını belirlemede yararlı olduğu olgular Tablo 1’de verilmiştir. KV hastalık riski, yaş ve temel risk faktörlerindeki değişimle yakından ilişkili olduğu için, hesaplama belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Düşük-orta riskli bireylerde 5 yılda bir risk hesaplaması yeterliyken, yüksek risk grubuna yakın bireylerde bu süre daha kısa tutulmalıdır.

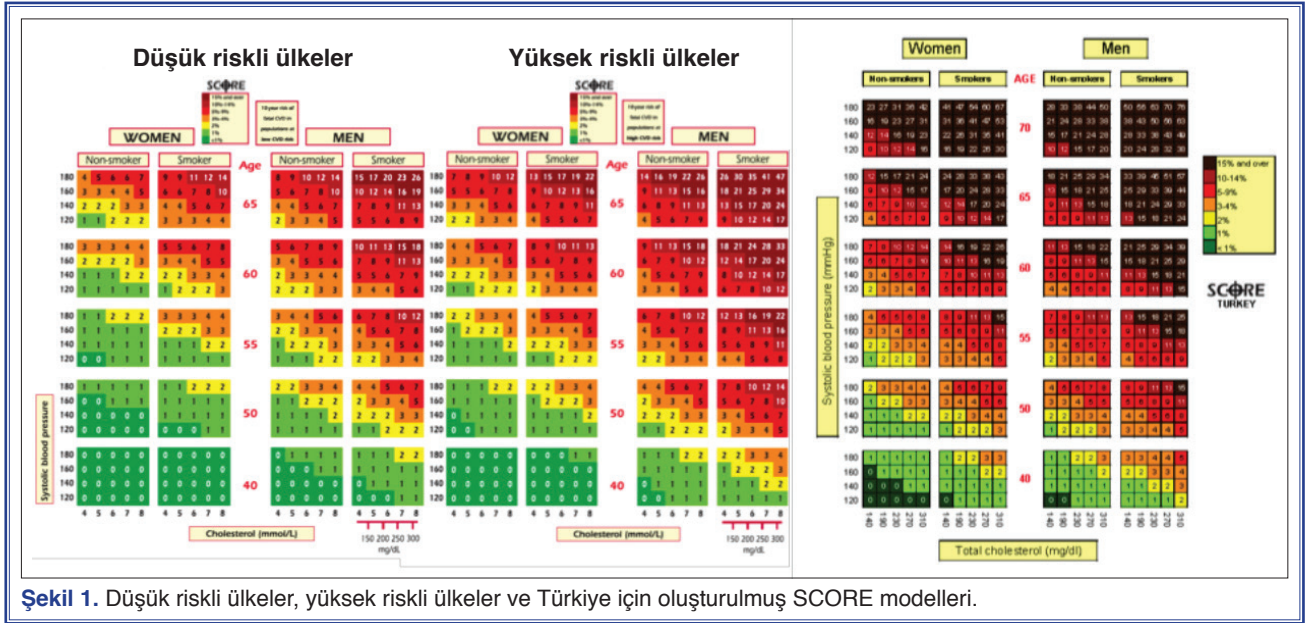
En sık kullanılan risk hesaplama modelleri; Fra-

mingham risk skorlaması, 2013 ACC/AHA aterosklerotik KV hastalık risk indeksi ve SCORE’dur. İlk ikisi Birleşik Devletler, SCORE ise Avrupa ülkeleri için önerilen modellerdir. Risk hesaplama modelleri, temel aldıkları epidemiyolojik çalışmaların verilerini yansıtması nedeniyle geliştirildikleri ülkelerin toplumları için daha doğru sonuç verirken, farklı KV ölüm oranlarına sahip başka ülkelerde riski olduğundan az veya fazla hesaplayabilirler.^[2] Bu sorun SCORE modelinde, Avrupa ülkeleri için düşük risk grubu ve yüksek risk grubu olmak üzere iki ayrı tipte model hazırlanarak aşılmaya çalışılmıştır. SCORE modelini, ülkelerin güncel KV ölüm verilerine göre ülkeye özgü kalibre etmek mümkündür. Bu çalışma ülkemiz için yapılarak SCORE-Türkiye modeli oluşturulmuştur (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52>). SCORE-Türkiye’yi düşük ve yüksek riskli ülkeler için geliştirilmiş modellerle karşılaştırdığımızda ülkemizde KV nedenli ölüm riskinin daha yüksek olduğu ve özellikle kadınlarda 50’li yaşlarda yüksek riskli bireylerin oranının artmaya başladığı dikkati çekmektedir (Şekil 1). Bu gözlem, geçmiş yıllarda ülkemiz kadınlarında riskin batılı hemcinslerinden daha yüksek olduğunu ortaya koyan epidemiyolojik verilerle de örtüşmektedir.^[3] Her ne kadar, SCORE-Türkiye’nin günlük hayattaki geçerliliği ülkemizden başka çalışmalarla henüz doğrulanmamışsa da, günlük uygulama için mevcut en uygun modeldir.

Tablo 1. KV risk hesaplaması yapılması gereken ve gerekmeyen bireyler*

KVRH gerekenler	KVRH yapılabilecekler	KVRH gerektirmeyenler
<ul style="list-style-type: none"> Ailede erken KVH öyküsü Ailede hiperlipidemi öyküsü Majör KV risk faktörleri varlığı (sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi) KVH riskini artırabilecek hastalıklar (romatoid artrit, vb) 	<ul style="list-style-type: none"> Bilinen KVH risk faktörü olmayan >40 yaşındaki erkek ve kadınlar 	<ul style="list-style-type: none"> Kanıtlanmış KVH öyküsü Diyabetes mellitus Böbrek yetersizliği (GFR <60 mL/dk/1.73 m²) Toplam kolesterol >310 mg/dL (örn: ailevi hiperkolesterolemi) KB ≥180/110 mmHg

*Kaynak 1’den uyarlanmıştır. KB: Kan basıncı; KVH: KV hastalığı; KVRH: KV risk hesaplaması.



Şekil 1. Düşük riskli ülkeler, yüksek riskli ülkeler ve Türkiye için oluşturulmuş SCORE modelleri.

Kaynaklar

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016;23:NP1-NP96.
- Ural D. Cardiovascular risk assessment and risk stratification- guided therapy: predict, prevent and individualize. Anadolu Kardiyol Derg 2011;11:551-6.
- Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükurmaz Z, et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. Turk Kardiyol Dern Ars 2009;37:155-60.

Soru 14– Türkiye’de LDL düzeylerinin dağılımı ve halkımızda lipit profili nasıl?

Dr. Altan Onat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bu sorulara TEKHARF çalışmasının son verilerini de katarak cevap verirken, kritik bir bilgi olarak bu lipit profilinin, genel ve koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesi üzerine etkisini de cinsiyete ayırarak özetleyeceğim.

LDL-kolesterol düzeyleri

Ülkemizdeki 30-70 yaşlı yetişkinlerde (3300’ü aşkın TEKHARF katılımcılarında) LDL-kolesterol (LDL-K) düzeyi ortalama (%95 güven aralığı) erkeklerde 111 (45; 176) mg/dL ve kadınlarda 116 (44; 188) mg/dL’dir.

Yaş bu düzeyleri yalnızca kadında yükseltici bir belirleyicidir. Yaşın dışında etkileyen iki faktörden biri glukoz regülasyon durumu, diğeri ikamet bölgesidir. (LDL-K) normoglisemili bireylerde nisbeten düşükken, diyabette ve özellikle prediyabette yüksektir. Ayrıca Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu ile Akdeniz bölge sakinlerine kıyasla, Marmara ve İç Anadolu bölge sakinleri yaklaşık 10 mg/dL dolayında yükseklik sergilemektedir.

Yüksek (LDL-K) (>130 mg/dL) prevalansı TEKHARF 2011/14 kohortunda erkekte %39, menopozal kadınların hakim olduğu bir örnekleme, kadında %46 idi. Alman yetişkinleri ile kıyaslamada, bizde (LDL-K) ile apolipoprotein B konsantrasyonları (özellikle erkeklerimizde) anlamlı olarak daha düşük iken, açlık trigliseritleri daha yüksek ve HDL-kolesterol (HDL-K) daha düşüktü.

Trigliserit ve HDL-kolesterol düzeyleri

TEKHARF katılımcılarında HDL-K düzeyi ortalama (%95 GA) erkeklerde 38 (17; 60) mg/dL, kadınlarda 45.5 (22; 69) mg/dL’dir. Düzeyler yaşlanmayla artma eğilimindedir. Ortalama yaşın 60’a yükseldiği 2013/14 kohortunda değerler erkek ve kadında ortalama 44/52 mg/dL, erkekte ortalama 44 (26; 70) mg/dL, kadınlarda 52 (32; 82) mg/dL bulunmuştur.

Açlık trigliserit değerleri geometrik ortalama olarak erkeklerde 152 mg/dL, kadınlarda 136 mg/dL düzeylerinde olup zaman içerisinde yükselme eğilimindeydi. Trigliseritlerin HDL-K oranı aksettiren

aterojen indeks halkımızda yüksektir. Küçük LDL parçacık boyutunun bir göstergesi sayılan yüksek aterosklerotik indeks, erkeklerde obezite ve hiperinsülinemiyi, kadınlarda proinflamatuvar durumu yansıtmaktadır.

Lipoprotein(a) açısından, LPA genotipi rs10455872 çerçevesinde halkımızın %3’ünde bulunan GA genotipi dikkate alınmayınca, (AA genotipli) Lp(a) normoglisemili bireylerde erkekte 8.72 *2.84 mg/dL, kadında (%30 fazlasıyla) 11.3 *2.8 mg/dL düzeyindedir.

Sonuç olarak halkımızda lipit profili görece küçük LDL parçacık boyutundan önemli biçimde etkilenmekte olup düşük LDL-K ve HDL-K, yüksek trigliseritler ile karakterizedir.

Genel ve KKH mortalite öngörüsünde lipitler

3300 katılımcı üzerinde yeni yaptığımız bir algoritma çalışmasında HDL dışı-kol. <120 mg/dL düzeyine göre, 120-150 ve >150 mg/dL kategorileri gerek genel popülasyonda, gerekse KKH’sı bulunmayan bireylerde erkek ve kadının ölüm riskini yükseltmez bulundu.

KKH ölümü üzerindeki algoritma çalışmamızda da HDL dışı-kol. <120 mg/dL düzeyine göre, >150 mg/dL kategorisi, kadında değil, ama erkekte hafif bir KKH ölüm riski öngörüyordu. HDL-K <40 mg/dL düzeyine göre, 40-49 mg/dL düzeyi erkekte hafif koruyuculuk gösterse de, daha yüksek düzeylerde riskten korunma kanıtı yoktu. Kadında >50 mg/dL düzeyleri daha düşük düzeylere kıyasla KKH ölümü açısından hafif koruma emaresi sergiledi. KKH ölüm algoritma bulguları böylece SCORE Türkiye’den önemli farklar açıkladı. Diyabet varlığı, özellikle KKH ölüm riskinin en önemli belirleyicisidir.

Özetle halkımızda lipit profili, genel mortalite ve fatal KKH riski açılarından Batılı lipit profili ile konvansiyonel risk faktörlerinin risk bindiriminden farklılaşan önemli özellikler barındırmaktadır. Bu bulguların ortaya koyduğu önemli bir çıkarım, ACC/AHA kılavuz hedef tavsiyelerini 60 yaşından genç bireylerde ılımlı bir şekilde uygulamalı, bu yaş üzerindeki yetişkinlerimizde genelde dikkate almayı bireysel yaklaşılmalıdır.

Kaynaklar

1. Onat A, Kaya A, Akbaş Şimşek T, Şimşek B, Tusun E, Karadeniz Y, et al. Twenty-five years of the TARG study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. Turk Kardiyol Dern Ars 2016;44:365–70.

Soru 15– Türk halkında HDL-kolesterol gerçekten düşük mü?

Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Türk Kalp Çalışması (TKÇ, 1995) ve TEKHARF Çalışması (1999) Türk Toplumunda HDL-kolesterol düzeylerinin Batı Avrupa ve Amerikan toplumlarının ortalamasından 10-15 mg/dL daha düşük olduğunu ileri sürmüştür. TEKHARF verilerine göre Türk Halkının ortalama HDL-kolesterol düzeyleri erkeklerde 37.2 mg/dL; kadınlarda 44.9 mg/dL'dir. Her iki çalışmanın araştırmacıları Türklerde HDL-kolesterol düşüklüğünü genetik ve çevresel etkenlere bağlamışlardır. Türklerde hepatik lipaz aktivitesi normalden %25-30 daha yüksektir ve bu özellikle HDL2 düzeyinde düşüşe yol açmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite yapanlara kıyasla sedanter yaşayanların HDL-kolesterol düzeyleri %20 daha düşüktür. Tütün tüketiminin süresi ve yoğunluğu ile paralel olarak HDL-kolesterolde belirgin düşme olmaktadır. Ayrıca basit karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı kan trigliserit düzeyini artırmakta ve HDL'yi belirgin olarak azaltmaktadır. Erkeklerde yoğun sigara kullanımı, kadınlarda şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ve karbonhidrata dayalı beslenme en önemli etkenlerdir.^[1,2]

O zaman için <40 mg/dL değeri sınır alındı-

ğında TKÇ'deki erkeklerin %74'ünde, kadınların %53'ünde; TEKHARF 2001/2002 kohortunda erkeklerin %64'ünde, kadınların %35.5'inde HDL düşük olarak rapor edilmiştir.

Daha sonra yapılan METSAR Çalışmasında Türk toplumunun ortalama HDL-kolesterol değerleri erkeklerde 46.3 mg/dL, kadınlarda 52 mg/dL olarak bu 2 çalışma ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Düşük HDL sınırı erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL alınmasına rağmen, HDL düşüklüğü Türk Halkının ortalama %44.1'inde (erkeklerinin %38.3'ünde, kadınların %49.7'sinde) saptanmıştır. Bu çalışmada Metabolik Sendromun bir komponenti olarak değerlendirildiğinde %63.5 sıklıkla düşük HDL-kolesterol sıklığı açısından Türk ve Amerikan toplumları arasında anlamlı fark yoktur. Bunu destekleyen başka çalışmalarda vardır.^[3]

Çalışmalar arasında anlamlı fark olmasının nedeni HDL ölçüm tekniğine bağlanabilir. Daha eski çalışmalarda HDL-kolesterolü daha düşük ölçen konvansiyonel presipitasyon tekniği kullanılmıştır.

Kaynaklar

1. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839–59.
2. Onat A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ, Çetinkaya A, et al. Investigations Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins in Turkish Adults: Overall Levels, Associations with Other Risk Parameters and HDL's Role as a Marker of Coronary Risk in Women. *Türk Kardiyol Dern Ars* 1999;27:72–9.
3. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548–53.

Soru 16– Kardiyovasküler riski hesaplarırken hsCRP kullanılmalı mı?

Dr. Cem Barçın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kardiyovasküler (KV) riskin hesaplanması amacıyla kullanılan risk hesaplama yöntemlerinin hemen hepsinde yaş ve cinsiyete ek olarak klasik risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet) yer almaktadır. Ancak, bunlara ek olarak özellikle “orta risk grubu” bireylerde başka biyokimyasal belirteç veya görüntüleme yöntemlerinin de kullanılabileceği belirtilmektedir. Bunlar arasında en çok incelenen yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP)’dir.

CRP, bir akut faz reaktanı olarak inflamasyon ve enfeksiyon durumunda artış gösterir. Sağlıklı bireylerde CRP düzeyi çok düşüktür ve klasik yöntemler bu düzeydeki değerleri ölçmemektedir. Bu yüzden KV risk değerlendirmesi yapılırken daha duyarlı olan hs-CRP değerleri kullanılmaktadır.

KV risk yönetiminde en önemli basamaklardan biri “yüksek” ve “düşük” riskli bireylerin ayırtılabilesidir. Bu açıdan riskin “yüksek” olduğunu gösteren net bir hs-CRP değeri yoktur. Ancak çalışma sonuçları ve Amerikan Kalp Cemiyeti önerileri doğrultusunda “asemptomatik bireyler” düşük (hs-CRP <1 mg/dL), orta (hs-CRP 1-3 mg/dL) ve yüksek (hs-CRP >3 mg/dL) riskli olarak değerlendirilmektedir.^[1] Bununla birlikte hs-CRP’nin sabit değil “değişken” bir parametre olmasından dolayı 2 hafta arayla yapılmış iki değer ortalamasının alınması önerilmektedir. Ayrıca hs-CRP >10 mg/dL üzerinde KV risk belirteci olarak kullanılmamalı ve bir inflamasyon/enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır.

Çok sayıda çalışmaya rağmen günlük klinik pratikte hs-CRP ölçümünün bireysel ve toplumsal anlamda değeri ve gerekliliği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Ondokuzbin bireyin ortalama 18 izlendiği bir kohort çalışmasında yaş, cinsiyet ve diğer klasik risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra CRP’nin “bağımsız” olarak KV risk belirleyici etkisi düşük bulunmuştur (odds oranı 1.45). Bir başka çalışmada ise Framingham risk skorlamasına göre “orta” risk grubu olan bireylerin yaklaşık %10’u hs-

CRP değerlerine göre “yüksek” risk grubunda yer almıştır.^[2] Ancak bu yaklaşımla, 1 hastada KV olayları önlemek için ilaç verilmesi gereken toplam hasta sayısı (“number needed to treat”) 209’dur.

Bu konuda en önemli çalışmalardan biri olan JUPITER’de ise LDL-kolesterol düzeyi <130 mg/dL altında ancak hs-CRP değeri >2.0 mg/L olan, 50 yaş üzeri erkek ve 60 yaş üzeri kadınlardan oluşan yaklaşık 18.000 birey 20 mg rozuvastatin veya plaseboya randomize edilmiş ve çalışma rozuvastatin kolundaki belirgin fayda sebebiyle yaklaşık 2 yıl sonra durdurulmuştur.^[3] Bu çalışma sonucunda bazı kılavuzlar yukarıdaki özelliklere sahip bireylerde hs-CRP değerlerine bakılmasını ve buna göre statin tedavisi verilmesini önermişlerdir.^[4] Aslında “orta” risk sınıfındaki bireylerde JUPITER çalışmasındaki yaklaşımın “maliyet etkin” olduğu değerlendirilmiştir.^[5] Ancak bu çalışmada hs-CRP değeri düşük olan hastalar ile karşılaştırma yapılmamıştır. Amerikan toplumu üzerinde yapılan bir meta analizde hs-CRP’nin de içinde bulunduğu dört farklı “klasik-dışı” risk faktörünün Framingham Risk Skorlamasının prediktif değerine katkısı incelenmiş ve sadece kalsiyum skorlamasının bu değeri artırdığı değerlendirilmiştir.^[6]

Kılavuzları incelediğimizde ise hs-CRP’nin klinik pratikte kullanımına ilişkin öneriler çok güçlü değildir. 2016 yılında yayınlanan iki farklı Avrupa kılavuzunda da (Dislipidemi Kılavuzu ile KV Hastalıklardan Korunma Kılavuzu) hs-CRP’nin “bir risk prediktörü” olmakla beraber klasik risk skorlama sistemlerine katkısının “düşük” olduğu belirtilmiş ve hs-CRP’nin günlük pratikte kullanılması adına öneride bulunulmamıştır.^[7,8] Bununla birlikte yine 2016 yılında yayınlanan Kanada orijinli dislipidemi yönetimi kılavuzunda Framingham skoru ile “orta risk” grubunda bulunan ve statin kullanımı konusunda başka güçlü endikasyonu olmayan bireylerde hs-CRP özellikle >2 mg/L ise yaşam şekli değişikliklerine ek olarak statin kullanımının “düşünülebileceği” belirtilmiştir.^[4]

Kaynaklar

1. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
2. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:483–95.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–82.
4. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016.
5. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:784–91.
6. Ferket BS, van Kempen BJ, Hunink MG, Agarwal I, Kavousi M, Franco OH, et al. Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. general population. *PLoS One* 2014;9:88312.
7. Catapano AL, Grahama I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.

Soru 17– Kolesterol düşürücü tedaviyi yönlendirirken C-reaktif protein, karotis intima media kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu, vb tetkikler yapılmalı mı?

Dr. Serdar Payzın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Aterosklerotik plak ve yırtılmasındaki yangısal özellikler uzun süredir bilinmektedir. Bununla birlikte bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'nin özgün olmayan bir belirteç mi, yoksa aterosklerozun ilerleyişindeki doğrudan sebeplerden birisi mi olduğu konusu belirsizdir. CRP ve özellikle yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP), bilinen koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde, akut koroner sendromlarda, akut enfarktüs ve koroner bypass operasyonu sonrasında tekrarlayan iskemik olaylar için risk düzeyi belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle 1mg/L nin altındaki hs-CRP değerleri düşük riski gösterirken, 10 mg/L ve üzerindeki değerler yüksek riske işaret etmektedir. Statin tedavisi ile hem kararlı KAH'da hem de akut koroner sendromlarda, CRP düzeylerine önemli azalmalar olduğu bilinmektedir. Bu etkinin statinlerin yangıyı azaltması sonucunda ortaya çıktığı düşülebilir. Kılavuzlarda bu konuda kesin bir öneri bulunmasa da;^[1] **Pratikte, yüksek riskli KAH'da, statin tedavisindeki ilaç dozunun en uygun LDL-kolesterol hedefleriyle beraber, hs-CRP değerini de 1mg/L nin altında tutacak şekilde ayarlanmaya çalışılması uygun olabilir.**

Ultrason ile ölçülen karotis intima media kalınlığı (kIMk) aterosklerotik hastalığın varlığını göstermede, risk düzeyi belirlemede ve ilaç etkilerini belirlemede kullanılan basit, tekrarlanabilir noninvazif bir test olarak dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler (KV) riskin daha net olarak belirlenmesine yardımcı olabildikleri ancak hastalığın izleminde seri ölçümlerin ek bir yarar sağlamadığı görüşüne varılmıştır.^[2,3] ACC/AHA 2013 KV hastalıklarda risk belirleme kılavuzu, kIMk'nın rutin ölçümünü önermemektedir. Karotis intima media kalınlığına olumlu etki yapan ilaçlar arasında statinler, metoprolol, amlodipin, bazı antidiyabetikler (roziglitazon, pioglitazon, glimepride), folik asit, vitamin E ve vitamin B12 sayılabilir. Statinler ve diğer lipit düşüren ilaçlar ile

yapılan çalışmalar ilaç alan gruplarda, asemptomatik veya aterosklerotik hastalığı bulunanlarda, kIMk'nın önemli derecede azaldığını ortaya koymuştur.^[4,5] Ancak tüm çalışmalar gözönüne alındığında kIMk'da ortaya çıkan bu olumlu gelişmelerin ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme gibi son noktalar açısından bir fark oluşturulmadığı saptanmıştır. **Pratikte, statin veya diğer lipit düşürücü ilaçları kullanılan hastalarda rutin olarak kIMk'nın ölçülmesine gerek yoktur.**

Koroner arter kalsifikasyonunun (KAK) varlığı ile damar hastalığı arasındaki ilişki uzun yıllar öncesinden bilinmektedir. Çalışmalarda koroner arterdeki kalsifikasyonların aterosklerotik plakların net bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak kalsifikasyonların varlığı ve yoğunluğu ile koroner arterdeki daralma oranları ilişkili bulunmamıştır. Koroner arterdeki kalsiyumun varlığı ve kantitatif olarak ölçülmesinde son yıllarda en çok kullanılan yöntem Agaston skorlamasıdır.^[6] Bu skorlamada sıfır hastalık bulunmaması, 0-99 arası hafif düzeyde hastalığı, 100-399 arası orta düzeyde hastalığı, 400'ün üzerindeki değerler de ağır hastalığı göstermektedir. KAK skorlaması Framingham skorlamasındaki düşük ve yüksek düzey riske sahip kişilerde (10 yıllık risk <%10 veya >%20) risk belirlemede ek bir katkı sağlamadığı için kullanılması önerilmemektedir. Seri (yıllık) ölçümlerin bir katkı sağlayabileceği konusu da tartışmalıdır. İlaç tedavisi ile koroner kalsifikasyonun ilerlemesinin durdurulması veya kalsifikasyonun giderilmesi mümkün olamamıştır. Statinler ile yapılan randomize çalışmalarda lipit düzeylerinde beklenen yararlar sağlanmasına karşın KAK ilerleme hızında bir değişiklik olmamıştır.^[7,8] **Pratikte, KAK varlığı aterosklerotik hastalığın ve plakların varlığının bir kanıtı olarak kabul edilmeli ancak hiperlipidemi tedavisini yönlendirecek bir yöntem olarak kabul edilmemelidir.**

Kaynaklar

1. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal Advance Access published 2016.
2. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803.
3. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053–62.
4. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055–60.
5. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344–53.
6. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
7. Mulders TA, Sivapalaratnam S, Stroes ES, Kastelein JJ, Guerci AD, Pinto-Sietsma SJ. Asymptomatic individuals with a positive family history for premature coronary artery disease and elevated coronary calcium scores benefit from statin treatment: a post hoc analysis from the St. Francis Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:252–60.
8. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005;112:563–71.

Soru 18– Kardiyovasküler riski hesaplarırken ekokardiyografinin yeri var mı?

Dr. L. Elif Sade

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kardiyovasküler (KV) risk tayininde görüntüleme yöntemleri global risk skorlamasının bir parçası değildir. Çünkü ekokardiyografi (EKO) ve diğer görüntüleme yöntemlerinin KV global riski öngörmeye maliyet etkin olduğunu, başlangıçta ve koruyucu önlemlerin neticesinde saptanan EKO bulgularının risk sınıflamasını değiştireceğini gösteren yeterli veri yoktur. Görüntüleme daha çok risk değiştiricilerinin saptanmasında işe yarar. Bu da genellikle risk skoru iki kategori arasında sınırda kalan hastalarda karar vermek için önem taşır. Ayrıca kalp tutulumunun gösterilmesi prognostik önem taşır.^[1,2] Bazı durumlarda, özellikle de skorlamanın ötesinde hastayı yüksek risk sınıfına koyan hastalıklar varlığında tarama amaçlı EKO yapılması gerekebilir.

Diyabet (DM), hastaları doğrudan yüksek riske sokar ve hedef organ hasarının saptanması yüksek ve çok yüksek risk ayrımı için gereklidir. Ancak burada kalp görüntülemesinin yeri yoktur. KV hastalık belirtisi olmayan DM'li hastalarda iskemi taraması yapılması önerilmez çünkü risk faktör modifikasyonu kanlandırmaya göre daha iyi olaysız sağkalım sağlar.^[3] Ancak, EKG değişikliği veya KV hastalık belirtisi olanlarda iskemi varlığı ve yaygınlığı ile sol ventrikül (SolV) işlev bozukluğunu araştırmak için EKO ve/veya diğer görüntüleme tekniklerinin yapılması uygundur.^[4]

Hipertansiyonda KV risk değerlendirmesinde 2013 ESC/ESH kılavuzunda EKO'nun yeri vurgulansa da,^[5] EKO yalnızca hipertansif kalp hastalığı şüphesi olduğunda önerilir. SolV hipertrofisi kan basıncından

bağımsız bir risk belirleyicidir. Ancak hipertansif kalp hastalığının SolV sistol ve diyastol işlev bozukluğu, bölgesel kasılma kusuru ve sol atriyum genişlemesini de kapsadığı unutulmamalıdır.^[6] SolV hipertrofisi olan hastalarda iskemik kalp hastalığından şüphelenildiğinde efor testi yerine dobutaminli stres ekokardiyografi yapılması uygundur. Bu hastalarda, iskemik kalp hastalığı riski yüksek de olsa^[5] belirti yoksa tarama amaçlı EKO önerilmez.

Dislipidemi, KV hastalıklar için major risk faktörü olsa da, kalp tutulumu açısından belirtisi olmayan dislipidemili hastalarda tarama amaçlı EKO'nun yeri yoktur. İleri dislipidemi olgularında (örn Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi) aort kapağında ve nadiren pulmoner kapakta kolesterol birikimine bağlı darlık gelişebilir. Bu hastalarda ilk tanıdan itibaren düzenli EKO izlemi gerekmektedir. Heterozigot olgularda aort darlığına varmayan aort sklerozu görülmekle birlikte EKO'nun risk belirlemede önemine dair bir kılavuz önerisi yoktur.

SolV kasılma kusurunun ejeksiyon fraksiyonundan daha hassas ve henüz klinik belirtiler ortaya çıkmadan saptanmasında longitudinal strain işe yarar ve ileri dislipidemik olgularda klinik izlemin bir parçası olabilir.^[6]

Görüntüleme tekniklerindeki ilerleme ve hassasiyetin artması ile EKO başta olma üzere gelecekte bu tekniklerin KV hastalık riskini belirlemede global risk skorlama sistemlerinin içinde yer alabilmesi olasıdır. Ancak, görüntüleme kılavuzluğunda yapılan girişimlerin prognoza etkisinin gösterilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413–20.
2. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pains A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43(4):731–8.
3. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216–23.
4. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–55.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
6. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.

Soru 19– LDL-kolesterolü yüksek ama aile öyküsü olmayan bir birincil korunma hastasında statin vermeli miyiz? Ne kadar agresif olmalıyız?

Dr. Enver Atalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar tüm dünyada en önemli ölüm nedenidir. Hastalık tanısı konulduktan sonra tedavi maliyetlerinin yüksek ve etkinliklerinin istenilen düzeyde olmaması nedeniyle birincil koruma yaklaşımlarının önemi her geçen gün artmaktadır. Birinci derece akrabalarda kadınlarda 55, erkeklerde 65 yaş altı aterosklerotik hastalık varlığı pozitif “aile hikayesi” olarak tanımlanmaktadır. Aterosklerotik hastalık açısından sadece KV sistem değil vasküler demans, periferik arter hastalığı ve ani ölüm, düşme gibi olası diğer aterosklerotik organ tutulumları detaylı sorgulanmalıdır. Ailede erken KV hastalık öyküsü olan hastalarda özellikle erken yaşta KV risk taramasının yapılması ve risk skorlarına göre koruyucu yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekirse medikal tedavilerin başlanması riski azaltacak en önemli yaklaşımdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği, önerdiği SCORE risk skalasında genç yaşlarına bağlı düşük riskli olan ancak yaş dışında diğer risk faktörleri ve ailede erken KV hastalık öyküsü olan hastaların artmış riskleri için rölatif risk hesaplanması ve gerekirse erken dönemde risk modifikasyonunun yapılmasının uzun dönem riske maruziyeti azaltacağı ve sonlanımları iyileştireceğini vurgulamaktadır. Bunun yanında ailevi dislipidemiler yönünden dikkatli olunmalı gerekirse sık mutasyonlar aile bireylerini taramada yardımcı olması nedeniyle araştırılmalı, ancak mutasyon negatif hastalarda yeni mutasyonların bu duruma neden olabileceği gözden kaçırılmamalıdır.

Ailede erken aterosklerotik hastalığı bulunmayan yüksek LDL-kolesterolü sahip genç hastaların tedavi yaklaşımı ile ilgili soru işaretleri devam etmekte ve

bir çok statin çalışmasında da faydanın en az belirgin olduğu grup olarak dikkat çekmektedir. Bu noktada hastaların kılavuzlarda önerilen risk skorları doğrultusunda riski hesaplanmalıdır. ACC/AHA 2013 Dislipidemi kılavuzunda LDL-kolesterol değeri 190 mg/dL ve üzeri olan 21 yaş üzeri her hastaya başka risk faktörü olmasa da yüksek etkinlikte statin tedavisi önerilirken, LDL-kolesterol değeri 70-189 mg/dL arasında olan hastalarda diğer risk faktörlerinin “Pooled Cohort Estimation’a” göre hesaplanması önerilmektedir. ESC 2016 Dislipidemi kılavuzunda hastalar SCORE risk skalasına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek sınıflarına ayrılırken, düşük riskli grupta LDL-kolesterol değeri 190 mg/dL ve üzeri olan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse ilaç tedavisi önerilirken, orta riskli grupta ise LDL-kolesterol değeri 100 mg/dL ve üzeri değerlerde yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse ilaç tedavisi önerilmektedir. Tedavinin agresifliğini, hastanın risk faktörleri ve LDL yüksekliğine göre belirlemek akılcı görülürken, ACC/AHA önerilerinde bir LDL hedef değerine göre statin dozu titre etmeği değil, tüm hastalarda tolere edilebiliyor ise yüksek etkinlikte statin önerilmektedir. ESC kılavuz önerilerinde hastanın LDL değeri ve hedef LDL değerine göre istenilen düşme oranına göre statin tedavisinin etkinliğinin belirlenmesini ve gerekirse dozunun titre edilmesini önermektedir. Kılavuzlar arasındaki yaklaşım farklılıkları ülke, hasta, sosyal ve çevresel faktörler göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli ve hekimlik sanatının gereği olarak her hasta için farklılıklara dikkat ederek uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal 2016.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315–81.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):1–45.

Soru 20– İkincil dislipidemi nedenleri nelerdir?

Dr. Gülay Sain Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Lipit dışı nedenler de dislipidemiye neden olabilmektedir. Dislipidemide ikincil neden varlığının araştırılması son derecede önemlidir.^[1]

- Lipit metabolizmasındaki ikincil değişiklikler de tıpkı birincil dislipidemiler gibi kardiyovasküler (KV) olay riskini artırmaktadır. Dislipideminin varlığı, altta yatan hastalığın komplikasyonlarının artmasına neden olabilmektedir.
- Altta yatan hastalığın tedavisi lipit anormalliklerinin de düzelmesini sağlayıp, gereksiz lipit düşürücü tedavi (LDT) verilmesini engelleyebilmektedir.
- Altta yatan hastalıkların ilk ipucu dislipidemi olup, hastalıklara tanı konulmasını sağlayabilmektedir.
- Hipotiroidi, renal yetmezlik gibi ikincil dislipidemi nedenleri LDT yan etki riskini artırabilmektedir.
- Altta yatan hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlarla LDT'nin olası ilaç etkileşimleri nedeniyle tedavi seçeneği değiştirilebilmektedir.
- Altta yatan ikincil nedenin tedavi edilmemesi, dislipideminin tedaviye dirençli olmasına neden olabilmektedir.

İkincil dislipidemi nedenleri

1. Sigara İçilmesi: HDL-kolesterol (HDL-K) seviyelerini az miktarda düşürmektedir. Sigara, anti-oksidan ve anti-inflamatuar kapasitesiyi azaltarak, hücrel kolesterol dışarı akışını engelleyerek HDL fonksiyonunu bozmaktadır. HDL üzerindeki olumsuz etkiler, sigara bırakıldıktan birkaç ay sonra düzelmektedir.

2. Alkol tüketimi: Orta derecede alkol tüketiminin (10-20 gr etanol/gün) lipit profili üzerine olumlu etkileri varken, fazla tüketimi (≥ 30 gr etanol/gün) trigliserit (TG) seviyelerini yükseltebilmektedir.

3. Hipotiroidi: ikincil dislipidemi nedeni olarak mutlaka araştırılması gereken hipotroidide total kolesterol, LDL-kolesterol (LDL-K) ve TG seviyeleri

artmaktadır. HDL-K seviyesi de azalmış hepatik lipaz (HL) ve kolesterol ester transfer protein (CETP) aktiviteleriyle artabilmektedir. L-tiroksinle yapılan yerine koyma tedavisi lipit metabolizma anormalliklerini 4-6 haftada düzeltmektedir.

4. Hipertiroidi: Hipertiroidizmde, hem kolesterol sentezi artmış hem de LDL'nin yıkımını sağlayan LDL-reseptör gen ekspresyonu artmıştır. Bu ikisinin karşıt etkileri sonucunda, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri azalmıştır.^[3] HDL-K düzeyleri düşük düzeyde ama TG seviyelerinde değişiklik olmamaktadır.

5. Obesite: Total kolesterol, LDL-K, VLDL-K ve TG seviyeleri yüksek, HDL-K seviyesi ise düşük olmakla beraber hiperkolesterolemiden ziyade aterosjenik dislipidemi ön plandadır. Kilo kaybı hipertrigliserideminin düzelmesini sağlamaktadır. Bu nedenle obez ve hiperlipidemisi olan hastaların diyet ve egzersizle ideal vücut ağırlığına ulaştırılması hedeflenmelidir.

6. Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM): Tip 2 DM'de insülin direnci ile ilintili aterosjenik dislipidemi (hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü) sıklıktır. İnsülin direnci arttıkça, VLDL partikül boyutu artmakta, LDL ve HDL boyutları küçülmektedir. Ayrıca orta derece dansiteli lipoprotein (IDL), ve LDL partikül sayıları artmakta, HDL konsantrasyonu düşmektedir.^[4]

7. Kolestatik Karaciğer Hastalıkları: Primer biliyer kolanjit ve benzeri hastalıklarda, lipoprotein-X birikimi sonucunda hiperkolesterolemi gelişmektedir.

8. Nefrotik Sendrom (NS) ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH): NS'da lipoprotein lipaz aktivitesi düşüktür. Onkotik basıncın azalması ile hepatik lipoprotein yapımı artmıştır. Hem azalmış katabolik süreç hem de artan üretimin etkisiyle NS'da serumda total kolesterol, VLDL ve LDL-K yüksektir.

KBH'da LDL-K sıklıkla düşük, TG düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyi ise düşüktür. KBH olanların %30-50'sinde ise hipertrigliseridemi vardır.^[5] KBH'na bağlı dislipidemi renal fonksiyonun bozulmasını da hızlandırabilmektedir.

9. Romatolojik Hastalıklar: Otoimmünite, dislipidemi ve aterosklerotik plak gelişimine neden olmaktadır. Dislipidemi varlığında altta yatan bir romatolojik hastalık olup olmadığının aydınlatılması önemlidir. Anti inflamatuvar ilaç kullanımı da daha az aterojenik bir lipit profiliyle sonuçlanmaktadır.

- a. Romatoid Artrit (RA): Dislipidemi, RA'da sıklıkla (%55-65). Hastalığın erken ve geç evrelerinde görülebilir. RA tanısından yıllar önce, total kolesterol, TG, apolipoprotein B (Apo-B) düzeyleri yükselebilmekte HDL-K ise düşebilmektedir. Bu hastalarda risk değerlendirilmesi için, inflamatuvar dalgalanmalardan tek başına lipit parametrelerine göre daha az etkilenen Total Kolesterol/HDL, LDL-K/HDL-K gibi oranların kullanılması önerilmektedir.^[6]
- b. Sistemik Lupus Eritematozus: Total kolesterol, LDL-K, TG ve Apo-B artmış, HDL-K düzeyi azalmıştır. Sistemik inflamasyon okside-LDL oluşması gibi proaterojenik modifikasyonları tetiklemektedir. Lp(a) seviyesi de yükselebilir.
- c. Sjögren Sendromu: HDL-K düzeyleri düşüktür.
- d. Sistemik Skleroz: Lipoprotein lipaz aktivite düşüklüğünün neden olduğu hipertrigliseidemi mevcuttur. Lp(a) düzeyi yüksektir ve LDL'nin oksidasyonu artmıştır.

10. İnsan immünyetmezlik Virüsü (HIV) İnfeksiyonu HIV enfeksiyonunun metabolik etkisi ile TG yükselir. Anti-HIV ilaçlar da insülin direncine ve dislipidemiye neden olmaktadır.

11. İlaçlar: İlaçlar doğrudan veya vücut ağırlığı veya glukoz metabolizması üzerindeki etkileriyle dolaylı olarak serum lipit düzeylerini etkileyebilmektedir.^[1] Tiyazid diüretikleri, Beta blokör ilaçlar, Oral östrojenler, Anabolik veya Glukokortikoid Steroidler, Oral retinoidler, Atipik antipsikotiklerin bazıları (özellikle olanzapin, klozapin), İmmunosupresif İlaçlar ve Antiretroviral ilaçlar (özellikle proteaz inhibitörleri) dislipidemi yapan ilaçların başında gelmektedirler.

Sonuç olarak, dislipidemi saptandığında, ikincil nedenler, esas olarak öykü, fizik bakı ve çok temel laboratuvar tetkikleri (TSH, açlık plazma glukoz ölçümü vb) ekarte edilmelidir. İkincil bir neden bulunduğu, buna yönelik yaşam tarzı değişiklikleri (sigaranın bırakılması, ideal vücut ağırlığına ulaştırılması gibi) ısrarla vurgulanmalı, tüm KVH risk faktörleri araştırılmalı, risk modelleri kullanılarak toplam KV risk hesabı yapılmalıdır. KV hastalık risk değeri, LDT başlama kararında etkili olmalıdır. İkincil nedenin kendisiyle mücadele edilmesi, LDT başlanmasını geciktirmemelidir.

Kaynaklar

1. Elisaf M, Tsimihodimos V. Editorial: secondary dyslipidemias. Open Cardiovasc Med J 2011;5:22-3.
2. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J 2011;5:76-84.
3. Atique SM, Shadbolt B, Marley P, Farshid A. Association Between Body Mass Index and Age of Presentation With Symptomatic Coronary Artery Disease. Clin Cardiol 2016.
4. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes 2003;52:453-62.
5. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M, et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. Kidney Int Suppl 2003;84:113-6.
6. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. Open Cardiovasc Med J 2011;5:64-75.

Soru 21– Subklinik hipotroidide hiperkolesterolemiye yaklaşım nasıl olmalı?

Dr. A. Gökhan Özgen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Subklinik hipotiroidi (SKH) normal serum tiroid hormonlarına karşın triiod stimulan hormon (TSH) düzeyinde yükseklik olarak tanımlanmaktadır. Bu durum yaşlılarda ve kadınlarda daha sıktır. SKH’de hiperkolesterolemi sol ventrikül diastolik işlev bozukluğu, endotel işlevlerinde değişiklikler, CRP düzeylerinde artış ve ateroskleroz riskinde artış bildirilmiştir.^[1]

Tiroid hormonu (TH), HMG-KoA redüktaz enziminin hepatik ekspresyonunu ve sonuçta kolesterol sentezi artırır. Aşık hipotiroidide hepatik kolesterol sentezi azalır ancak TH aynı zamanda fibroblastlarda, karaciğerde ve diğer dokularda hücre yüzeyi LDL reseptör ekspresyonunu artırır. LDL reseptör düzeyleri yüksek hücre içi kolesterol düzeyi varlığında negatif “feed back” ile düzenlenir. Bu düzenleme olasılıkla “sterol regulatory element-binding protein-2” (SREBP-2) aracılığı ile olmaktadır. SREBP-2 geni doğrudan T3 ile regüle edilmektedir. LDL reseptörlerinin azalması dolaşımdan LDL-kolesterol (LDL-K klirensini) azaltır. TH’nin barsakta “Niemann-Pick C1-like 1” proteini üzerinde olan etkileri nedeni ile hipotiroidide intestinal kolesterol absorpsiyonu da artar. Hipotiroidi de hepatik kolesterol sentezi azalsa da LDL reseptör ekspresyonu ve kolesterol absorpsiyonu üzerine olan etkileri nedeni ile net sonuç LDL-K artışıdır. Hipotiroidi de plazma kolesterol ester transfer protein (CETP) konsantrasyonu da azalır bu da HDL düzeylerinde değişikliğe neden olur. TH’ları hepatik lipaz üzerinde de etkilidir. Bu da HDL subfraksiyonlarını etkiler. Ek olarak TH makrofajlardan kolesterol dışı çıkımını (efflux) ABCA1 taşıyıcıları yolu ile uyarmaktadır. TH, lipoprotein lipaz aktivitesini de artırır. Hipotiroidide bu enzim aktivitesinde düşüklük trigliserit düzeylerinde yüksekliğe neden olur. TH’larının safra asidi yapımında da rolü vardır. Dolayısıyla tiroid hormonu, kolesterolün safra asidi yapımında kullanımını artırarak kolesterolün ortamdaki uzaklaştırılmasında görev yapmaktadır.^[2]

SKH erişkin popülasyonun yaklaşık %4-10 da görülmektedir ve yılda bunların %2-5’i aşık hipotiroidiye ilerlemektedir. Dislipidemili hastalar arasında SKH prevalansı %1.4–%11.2’dir.

SKH’li bir çok hastada serum lipit konsantrasyonları normal sınırlar içindedir. Ancak TSH düzeyi ile kolesterol ve LDL-K düzeylerinin yüksekliğinin pozitif korelasyonda olduğunu ve SKH olan hastaların hepsinde dislipidemik olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi en sık dislipidemi şeklinin HDL düşüklüğü olduğu, aterojenik lipit profilinin ise TSH >10 mIU/L olanlarda gözlemlendiği de bildirilmiştir.^[3]

Aşık hipotiroidide TH replasman tedavisinin serum lipit profiline ve kardiyovasküler risk üzerine olumlu etkilerinin olduğu konusunda görüş birliği olmasına karşın, SKH tedavisinde benzer yararlar konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Bunun nedeni SKH’de lipit profilinde ne derecede bozukluk olduğunun net bilinmemesi ve tedavi edildiğinde morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olup olmadığına ait kesin kanıtların olmamasındandır. Bazı klinik çalışmalar, TH replasman tedavisinin lipit parametreleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.^[4] Diğer çalışmalarda ise lipit profili üzerine olumlu etkilerinin olmadığı belirtilirken bazılarında lipitler üzerine olumlu etkilerinin kardiyovasküler morbidite ve sağkalıma bir katkısının olmadığı şeklindedir. Bu sonuçlar tüm SKH hastalarının LT4 replasmanından yararlanıp yararlanmayacağı konusunda karmaşa yaratmıştır. SKH olgularında dislipidemi var ise öncelikle yaşam biçimi değişikliği yapılması gerekir. T4 replasman tedavisi, TSH düzeyi >10 mIU/L başlangıç kolesterol düzeyleri yüksek, yaşlı, sigara içen, anti TPO Ab (+) olan hastalarda uygundur. Ötroidi sağlandıktan sonra lipit profili tekrar görülmelidir.

SKH’de tedavi gerektiren LDL-K yüksekliği var ise T4 tedavisi ile birlikte veya T4 verilmiyorsa bile spesifik lipit düşürücü tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76–131.
2. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:326–33.
3. Caparević Z, Bojković G, Stojanović D, Ilić V. Dyslipidemia and subclinical hypothyroidism. *Med Pregl* 2003;56:276–80.
4. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, et al. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26:1019–29.

Soru 22– Antilipit tedavide amaç ne olmalı? Tedavinin başarısı nasıl değerlendirilmeli?

Dr. Mustafa Kemal Erol

Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Lipit düşürücü tedavide (LDT) amaç aterosklerotik kardiyovasküler (KV) riskin azaltılmasıdır. Bu nedenle de risk faktörlerine global (bütüncül) yaklaşım gereklidir. Tedavi başlamadan önce hastanın toplam KV riski değerlendirilmeli ve ona göre ilaç tedavisi planlanmalıdır. KV riski yüksek olan çoklu risk faktörü bulunan hastalarda daha agresif yaklaşım gerekli iken riski düşük hastalarda daha ılımlı bir yaklaşım yapılmalıdır. Yine LDT'nin sadece ilaç tedavisinden ibaret olmadığı, KV riski artıran diğer risk faktörlerinin de düzeltilmesini hedefleyen yaşam biçimi modifikasyonunun tedavinin ana unsuru olduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda uygun diyet yapılması, sigaranın bırakılması, kilolu bireylerde kilo verilmesi, hareket edilmesi, diyabetiklerde kan şekerinin ayarlanması, yüksek kan basıncının tedavi edilmesi LDT ile birlikte yapılması gereklidir.

LDL-kolesterol (LDL-K) yüksekliği ile koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik KV hastalıklar arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yine yapılan randomize klinik çalışmalarda statinlerle LDL-K'ün düşürülmesi ile KV olay riskinin azaldığı şu 4 grup hastada net bir şekilde saptanmıştır: 1. Klinik aterosklerotik kalp hastalığı olanlar, 2. LDL-K düzeyi >190 mg/dL olanlar, 3. Diyabetik 40-75 yaş arası olanlarda LDL-K düzeyi 70-189 mg/dL arasında olanlar ile 4. Diyabetik olmayan 40-70 yaş arasındaki kişilerde hesaplanan 10 yıllık aterosklerotik KV hastalık riski %7.5'in üzerinde olanlar.

Amerikan kılavuzu, kişinin KV riskini belirledikten sonra düşük yoğunlukta (LDL-K <%30 azalma yapacak doz), orta yoğunlukta (%30-50 arası azalma yapacak doz) veya yüksek yoğunlukta (%50'den fazla azalma yapacak doz) statin başlanmasını ve aynı dozda özgün bir LDL-K hedefi olmaksızın kullanılmasını önermektedir. Bu kılavuz ikincil korumada 75 yaş altı hastalarda yüksek yoğunlukta, 75 yaş üzerinde orta yoğunlukta tedaviyi önerirken, birincil korumada LDL-K >190 mg/dL olanlarda yüksek yoğunlukta, diyabetik hastalarda hesaplanan 10 yıllık aterosklerotik KV hastalık riski >%7.5 olanlarda yüksek yo-

ğunlukta, diğerlerinde orta yoğunlukta statin tedavisi başlanmasını önermektedir. Birincil korumada diyabeti olmayan ve LDL-K <190 mg/dL olan bireylerde hesaplanan 10 yıllık aterosklerotik KV hastalık riski >%7.5 olan kişilerde orta yoğunlukta statin tedavisi başlanması önerilmektedir.^[1]

Avrupa kılavuzu ise farklı olarak lipit düşürücü tedavide LDL-K düzeyini birincil hedef olarak önermeye devam etmektedir. Bu kılavuz çok yüksek KV riski olan hastalarda [mevcut KV hastalığı olan kişiler, proteinüri gibi organ hasarı veya sigara kullanımı, hipertansiyon ya da dislipidemi gibi majör risk faktörü bulunan diyabetikler, şiddetli kronik böbrek hastalığı (GFR <30 mL/dk/1.73 m²) ve SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KV hastalık riski ≥%10] LDL-K hedefini <70 mg/dL veya bu grupta başlangıç LDL-K değeri 70 ila 135 mg/dL aralığında ise en az %50 LDL-K düşüşünü önermektedir. Yüksek KV riski olan hastalarda [tek risk faktörü belirgin yüksek olanlar (örneğin ailevi dislipidemiler ve ciddi hipertansiyon), çok yüksek riskin dışında kalan diyabetikler, orta dereceli kronik böbrek hastalığı (GFR 30-59 mL/dk/1.73 m²) ve SCORE düzeyi %5-10 arasında olan kişiler] LDL-K hedefini 100 mg/dL'nin altı veya başlangıç LDL-K düzeyi 100 ila 200 mg/dL ise en az 50 LDL-K düşüşünü önermektedir. Orta KV riski olan hastalarda (SCORE düzeyi 1-5 arasında olan kişiler) ise LDL-K hedefi 115 mg/dL olarak benimsenmiştir.^[2]

İngiliz NICE kılavuzu yaklaşımı nispeten daha farklı LDL-K yerine açlık kan tahlili gerektirmeyen HDL-dışı kolesterol kullanımını önermektedir, birincil korumada 10 yıllık KV hastalık gelişme riski %10 ve üzeri olan bireylerde 20 mg/gün atorvastatin, tip 1 diyabeti olanlarda 40 yaş üzerinde, nefropatisi olanlarda, 10 yıldan uzun süredir diyabeti olanlarda, ve diğer KV risk faktörleri olanlarda 20 mg atorvastatin, tip 2 diyabeti olan ve 10 yıllık KV riski %10 ve üzeri olan kişilerde 20 mg/gün atorvastatin, kronik böbrek yetersizliği olanlarda 20 mg/gün atorvastatin, mevcut KV hastalığı olan kişilerin ikincil korumasında 80 mg/gün atorvastatin önermektedir. Bu kılavuzda

tedavinin hedefi olarak üçüncü ayda HDL-dışı kolesterolde başlangıca göre %40 ve daha fazla düşüş verilmektedir. Bu kılavuzda da Amerikan kılavuzuna

benzer şekilde bir özgün bir LDL-K düzeyi hedefi verilmemiş, başlangıca göre HDL-dışı kolesterolde azalma yüzdesi hedeflenmiştir.^[3]

Kaynaklar

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2889,934.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769,818.
3. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification NICE guidelines [CG181] Published date 2014.

Soru 23– Birincil korunmada statinlerin yeri nedir? Kime, hangi dozda statin vermeliyiz?

Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statin tedavisinin ikincil korunmadaki yeri tartışmasıdır. Birincil korunma ise henüz klinik olarak kardiyovasküler (KV) hastalık gelişmemiş olan asemptomatik bireylerde KV riski azaltmak amacıyla uygulanan önlemleri içerir. Bu grupta statin kullanımı, özellikle düşük riskli kişilerde uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Günlük uygulamalarda, statin kullanımının maliyet/etkililik konusu jenerik statin preparatlarının varlığına rağmen hala tartışılmaktadır. Statin tedavisinin maliyetinin tedaviye sıkı biçimde bağlılığın getireceği risk azalması ile dengelenebileceği öne sürülmektedir.^[1]

KV korunmaya ilişkin kılavuzlarda statin kullanımı, risk düzeyi ve LDL-kolesterol (LDL-K) düzeylerine göre düzenlenmektedir.^[2,3] Her ilaç tedavisinin bir bedeli olabileceği için gelecekteki riskin iyi değerlendirilmesi gerekir. Risk hesaplaması yapılırken kullanılan çeşitli hesaplama cetvellerinin birçoğunun riski olduğundan yüksek gösterdiği de akılda tutulmalıdır.

Birincil korunmada statin kullanımı üzerine birçok klinik randomize çalışma olduğu gibi yine çok sayıda meta-analiz de bulunmaktadır. Birincil korunma çalışmaları 1990'lı yıllarda yapılmış olan WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS gibi eski çalışmalardan günümüze yakın olan 2000'li yıllarda yapılmış olan JUPITER çalışmasına kadar uzanmaktadır^[4] (Tablo 1). Son olarak 2014 yılında açıklanan WOSCOPS çalışmasının

20. yıl sonuçlarında statin alanlarda (pravastatin 40) koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede %27, tüm nedenlere bağlı mortalitede %13 azalma bildirilmiştir. Üstelik statin alanlarda 20 yıl sonra kanser oranlarında plasebodan bir fark saptanmamıştır.^[5]

Kılavuzlarda birincil korunmada statinlerin yeri

Amerikan kılavuzları (ACC/AHA) (2013): Statin tedavisi; yüksek, orta ve düşük yoğunluklu tedavi şeklinde 3 gruba ayrılmaktadır. Birincil korunma amacıyla statin tedavisi, aterosklerotik KV hastalığı olmayan 1) ≥ 21 yaş ve LDL-K ≥ 190 mg/dL olanlar, 2) 40-75 yaşında, diyabetik ve LDL-K:70-189 mg/dL olanlar, 3) Non-Diyabetik, LDL-K:70-189 mg/dL ve 10 yıllık riski ≥ 7.5 olgularda önermektedir. Bu olgularda sırasıyla yüksek yoğunluklu, orta yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu statin tedavisi önermektedir. Bu grupların dışında olup birincil korunma amacıyla statin düşünülen olgularda ise olgu temelinde potansiyel yarar, yan etkiler, ilaç-ilaç etkileşimleri ve hasta tercihleri göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş tedavi kararı verilmelidir.

Yüksek yoğunluklu tedavi örneği: Atorvastatin 40-80 mg, Rosuvastatin 20-40 mg

Orta yoğunluklu tedavi örneği: Atorvastatin 10-20 mg, Rosuvastatin 10 mg, Pravastatin 40 mg

Tablo 1.

Çalışma	İzlem süresi	Son nokta	Sonuç
WOSCOPS	4,9 yıl	ME, KV ölüm	%33 risk ↓
AFCAPS/TexCAPS	5,2 yıl	AKS	%32-40 risk ↓
ALLHAT-LLT	3,3 yıl	Ölüm, KV olay	Fark yok
ASCOT-LLA	4,8 yıl	ME, KV ölüm	%36 risk ↓
CARDS	4 yıl	AKS, girişim, inme	%37 risk ↓
ASPEN	2,4 yıl	KV ölüm, ME	%8 risk ↓ (AD)
MEGA	5,3 yıl	KAH	%33 risk ↓
JUPITER	1,9 yıl	Majör KV olay	%44-54 risk ↓

ME: Miyokart enfaktüsü; AKS: Akut koroner sendrom; KV: Kardiyovasküler; KAH: Koroner arter hastalığı; AD: Anlamli değil.

Düşük yoğunluklu tedavi örneği: Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) (Korunma kılavuzu 2016): Birincil korunma açısından her şeyden önce 10 yıllık risk düzeyinin hesaplanması önerilir. Bunun için de SCORE risk hesaplama sistemi kullanılabilir. Olgunun düşük-orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarından hangisine girdiği hesaplandıktan sonra LDL-K hedefi belirlenir. Bu hedefler sırasıyla: <115 mg/dL, 100 mg/dL ve <70 mg/dL'dir. Bu amaçla önerilen ilk ilaç grubu da statinlerdir.

Birincil korunma kapsamında ailevi hiperkolesterolemi olguları, doğuştan itibaren yüksek kolesterol maruziyetinden dolayı tüm kılavuzlarda doğrudan yüksek riskli kabul edilmektedirler ve statin başlanması önerilmektedir.

Sonuç: Statinlerin lipit düşürücü etkileri dışında pleiotropik olarak adlandırılan etkileri (endotel fonksiyonu iyileşmesi, anti-inflamatuvar etki vb.), de KV olaylardan korunmada olumlu rol oynamaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli olgularda birincil korunmada statin kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011;124:146–53.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
4. Mahmood D, Jahan K, Habibullah K. Primary prevention with statins in cardiovascular diseases: A Saudi Arabian perspective. *J Saudi Heart Assoc* 2015;27:179–91.
5. WOSCOPS at 20 Years: Study Shows Lifetime Benefit with 5 Years of Statin Therapy. *Medscape* 2014.

Soru 24– İkincil korunmada yüksek doz statinler hangi hasta grubunda kullanılmalıdır?

Dr. Oktay Ergene

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

İkincil korunmada yüksek doz statin tedavisi (veya yoğun statin tedavisi) ile standart doz statin tedavisinin karşılaştırıldığı büyük randomize kontrollü çalışmalardan PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-22) ve TNT (Treating to New Targets) çalışmalarında yüksek doz statin tedavisinin kardiyovasküler (KV) olayları azaltmada standart doz statin tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte A-to-Z (Aggrastat to Zocor) ve IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) çalışmalarında birincil sonlanım noktalarında yüksek doz statin tedavisinin yararına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim görülmüştür. Bu dört çalışmanın meta-analizinde ise yüksek doz statin, standart doz tedavisi ile karşılaştırıldığında özellikle ölümcül olmayan KV olayları önlemede yararlı bulunmuştur.^[1]

2013 ACC/AHA erişkinde kolesterol düşürücü tedavi ile aterosklerotik KV risk azalması kılavuzunda klinik aterosklerotik KV hastalık (ASKVH) tanımı içinde akut koroner sendrom, miyokart enfarktüsü öyküsü, kararlı, kararsız anjina, koroner ve diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen periferik arter hastalığı ikincil koruma başlığı altında toplanmıştır.

Tedavi başlanması için herhangi bir LDL-kolesterol (LDL-K) sınır değeri belirtilmemiştir. Statin tedavisi yüksek, orta ve düşük yoğunluklu olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Bu kılavuza göre, <75 yaşında klinik ASKVH'lı kadın ve erkeklerde, kontraendike olmadıkça yüksek yoğunluklu statin tedavisi başlanmalı veya devam ettirilmelidir (Sınıf I, kanıt düzeyi A). Yüksek yoğunlukta statin tedavisi kullanması gereken klinik ASKVH'lı hastalarda kontrendikasyon veya statine bağlı yan etkilere yatkınlık oluşturan özellikler varsa orta yoğunlukta statin tedavisi uygulanmalıdır (Sınıf I, kanıt düzeyi A). 75 yaşın üzerinde klinik ASKVH'lı bireylerde orta-yüksek yoğunlukta statin tedavisi başlarken ASKVH risk azalmasının getireceği faydalar, ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmesi, hasta tercihinin göz önünde bulundurulması, tolere eden hastalarda devam ettirilmesi önerilmektedir (Sınıf 2A, kanıt düzeyi B).^[2]

2016 ESC dislipidemi kılavuzunda girişimsel olan veya olmayan testlerle (koroner anjiyografi, nükleer görüntüleme, stres ekokardiyografi, ultrasonografide karotis plağın görüntülenmesi) kanıtlanmış KV hastalığı, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim, koroner arter baypass greft), diğer arteriyel revaskülarizasyon girişimleri öyküsü, iskemik

Tablo 1. Yüksek, orta ve düşük yoğunluklu statin tedavisi

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi	Orta yoğunluklu statin tedavisi	Düşük yoğunluklu statin tedavisi
Günlük doz LDL kolesterolü yaklaşık \geq %50 oranında düşürür	Günlük doz LDL kolesterolü %30-50 oranında düşürür	Günlük doz LDL kolesterolü <%30 oranında düşürür
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin (5) 10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg BID	
	Pitavastatin 2-4 mg	

inme ve periferik arter hastalıklarında ikincil korunmada LDL-K <70 mg/dL hedeflendiği veya başlangıç LDL-K düzeyi 70 ila 135 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma istendiği belirtilmiştir. (Sınıf I, kanıt düzeyi A) Hedeflenen düzeye ulaşmada statin tolere edilebilecek en yüksek dozda önerilmiştir (Sınıf I, kanıt düzeyi A). İkincil korunmada LDL-K <70 mg/dL değerlerde ilaç tedavisinin düşünülmesi ve akut koroner sendrom hastalarında LDL-K düzeyine bakılmaksızın statin tedavisi başlanması önerilmiştir.^[2]

2016 ESC KV hastalıklardan koruma kılavuzundaki ikincil koruma önerileri, ikincil koruma gerektiren hasta grubu ve LDL-K hedefleri 2016 ESC/EAS

dislipidemi kılavuzu ile benzerdir. Statinlerin LDL-K'yı azaltarak KV mortalite ve morbiditeyi azaltmanın yanında koroner arter girişim ihtiyacını da azalttığı belirtilmiş, LDL'yi en az %50 azaltacak efektif statin dozunun koroner ateroskleroz progresyonunu durdurduğu ve plak regresyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiş ve hiperkolesterolemide ilk seçenek ilaç olarak seçilmesi önerilmiştir. Bu kılavuza göre, ikincil korunmada LDL-K hedef değeri <70 mg/dL veya bazal değerinde en az %50 azalmadır. İkincil korunmada LDL-K <70 m mg/dL ise de statin tedavisi düşünülmesi, 70-130 değerleri arasında statin tedavisi başlanmalıdır.^[4]

Kaynaklar

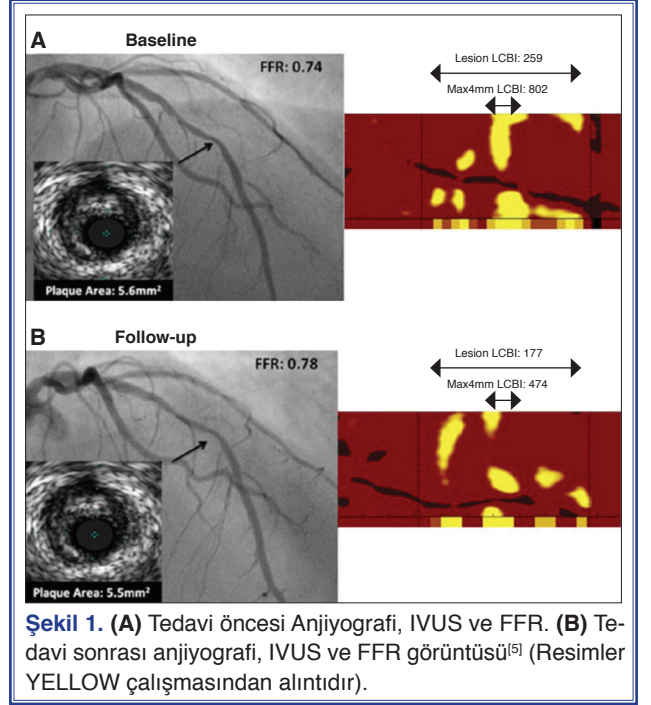
1. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–45.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:NP1–NP96.

Soru 25– Antilipit tedavi gerçekten plakları geriletiyor mu?

Dr. Ömer Göktekin

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ateromatöz plak rüptürü ile gelişen tromboz akut miyokart enfarktüsü ve ani kardiyak ölümün başlıca nedenleridir. Son Avrupa klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzu yüksek risk sınıfındaki hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein (LDL)- kolesterol (LDL-K) seviyesinin <70 mg/dL altında tutulmasını sınıf 1 kanıt düzeyi B ve LDL-K seviyesini başlangıç düzeyinin %50 altına düşürmeyi sınıf 1, kanıt düzeyi B olarak önermektedir.^[1] Yine bu kılavuzda LDL-K seviyesindeki düşüş ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma ile koroner invazif girişim ihtiyacında azalma sağlandığı vurgulanmıştır. Ayrıca ASTEROID çalışmasında LDL-K seviyesini başlangıç düzeyinin %50 altına düşürmek koroner ateroskleroz ilerleyişinde durma hatta azalma sağlamıştır.^[2] Statinler aterosklerotik plakların lipit içeriklerini, vasküler enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak geriletebilirler. MIRACL çalışmalarında statin tedavisi ile plak stabilitesinde artma, akut koroner sendrom görülme insidansında azalma ve tekrarlayan koroner iskeminin azaltılmasının sağlanabileceği gösterilmiştir.^[3,4] Plak instabilitesi ise ince fibröz kapsül ve yüksek makrofaj içeriği ile ilişkilidir. Koroner plak formasyonundaki lipit içeriğinin azalması plak stabilitesini artırmaktadır. YELLOW çalışmasında yoğun antilipit tedavisi verilen hastalarda intravasküler ultrason (IVUS) ile plaktaki lipit içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (Şekil 1).^[5] Statinler ateromatöz plaktaki makrofaj birikimi ile kolesterol ester içeriklerini azaltıp ve kollajen içeriğinin hacmini artırarak plak stabilitesini güçlendi-



Şekil 1. (A) Tedavi öncesi Anjiyografi, IVUS ve FFR. **(B)** Tedavi sonrası anjiyografi, IVUS ve FFR görüntüsü^[5] (Resimler YELLOW çalışmasından alıntıdır).

rirler. Optik koherens tomografisi (OCT) ile ilaç salınımlı stent implantasyonu sonrası optimal lipit düşürücü tedavi ile LDL-K seviyesindeki düşüşün neointimal kalınlık artışına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.^[6] OCT ve IVUS çalışmalarında da görüldüğü üzere ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan mekanizmaların önlenmesinde ve oluşan plak formasyonunun regresyonunda antilipit tedavi önemli rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315–81.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556–65.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1711–8.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495–504.
5. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). J Am Coll Cardiol 2013;62:21–9.
6. Jang JY, Kim JS, Shin DH, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. Favorable effect of optimal lipid-lowering therapy on neointimal tissue characteristics after drug-eluting stent implantation: qualitative optical coherence tomographic analysis. Atherosclerosis 2015;242:553–9.

Soru 26– Anti-lipit tedavide izlem nasıl olmalı? Hangi sıklıkta lipit düzeylerini ölçmeliyiz? Hangi parametreleri takip etmeliyiz?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Lipit düşürücü tedavinin (LDT) başarısının altında iyi bir izlem yatmaktadır. İyi izlemle hem yan etkiler ve ilaç etkileşimleri en aza indirilebilir hem de tedavinin başarısını en yükseğe çıkarmak mümkündür. İyi izlem, aynı zamanda tedaviye uyumu ve devamlılığını da sağlayacaktır. LDT’de güncel kılavuzların önerisi, ilacı başladıktan sonra 4-8 hafta aralığında ilk izlem bakışının gerçekleştirilmesi, ardından da klinik gidişe (yanıt) göre izlem sıklıklarının ayarlanmasıdır.^[1] Ancak tedavinin sadece lipit düzeylerini kapsamadığı tüm risk faktörlerini azaltmaya yönelik olduğu unutulmamalıdır. Şekil 1’de Ege Üniversitesi lipit polikliniğinde uygulanan izlem şeması [ki ATP-II’den uyarlanmış-^[2]] görülmektedir. İzlem ziyaretlerinde lipit ölçümleri tam lipit profili, yan etki değerlendirmesi, tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum sorgulaması ve diyetin hatırlatılmasını içermelidir.^[2] Lipit profili olarak total kolesterol, LDL-K, trigliseritler ve HDL-K ölçülmelidir. Hipertrigliseridemide HDL-dışı kolesterol ve genç aterosklerozda lipoprotein a değerlendirilmelidir. Mümkünse Apolipoprotein-B de ölçülebilir.^[1]

Lipit Düzeylerinin İzlemi

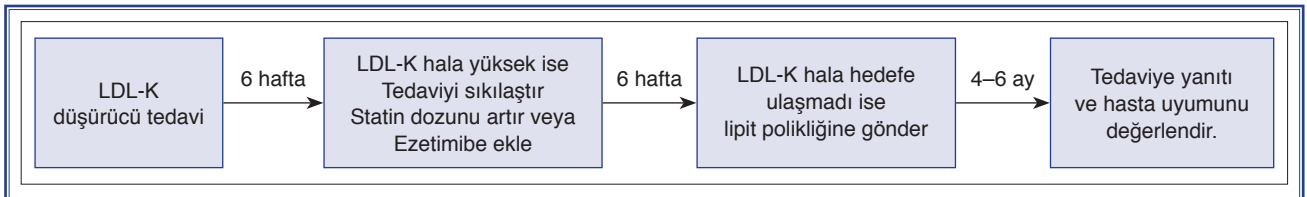
ESC 2016 kılavuzuna göre, LDT’ye başlamadan önce 1-12 hafta ara ile en az 2 ölçüm yapılmalıdır (2). Çok yüksek riskli hastalar veya akut koroner sendrom gibi eşzamanlı ilaç tedavisinin gerekli olduğu durumlar bunun dışındadır. İlaç tedavisine başladıktan 8 (±4) hafta sonra ilk ölçüm yapılmalıdır. Sonrasında hedef

düzeyle ulaşana kadar 8 (±4) haftalık periyodlarla ölçüm tekrarlanmalıdır. Hedef değerler sağlandıktan sonra yılda bir kez lipit ölçümü yeterlidir (tedaviye uyum sorunları veya başka bir spesifik neden varsa daha sık bakılabilir). Ancak Ege lipit polikliniğinde bizim deneyimimiz yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda yıllık ölçümün yeterli olmadığı, seyrek izlemin tedaviye uyumu azalttığı şeklindedir. Bu nedenle daha sık (3-6 ayda bir) ama kısa süreli izlem ziyaretlerini tercih ediyoruz.

Karaciğer ve Kas Enzimlerinin İzlemi

LDT alan hastalarda karaciğer enzimleri, rutin olarak tedaviden önce, ilaç tedavisine başladıktan veya herhangi bir doz artırımından 8-12 hafta sonra ölçülmelidir. Stabil giden LDT izleminde tedavi süresince rutin karaciğer enzim kontrolü gerekli değildir.

Kas enzimleri için kreatin kinaz (CK) başlangıçta ölçülmeli, CK düzeyi normalin üst sınırını 4 kat aşarsa ilaç başlanmamalı bir kez daha CK bakılmalıdır.^[1] İzleminde rutin CK ölçümleri gerekli değildir. Ancak, hastalar tedavi başında kas ağrısı, idrar renginde koyulaşma vb bulgular konusunda eğitilmelidir. ESC kılavuzu özellikle yaşlıların, LDT ile etkileşime giren yandaş tedavi alanların, çoğul ilaç kullananların, karaciğer ve böbrek hastaları veya sporcular gibi riskli hastaların miyopati ve CK yükselmesi konusunda bilinçlendirilmesini önermektedir.



Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
2. 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;269:3015–23.

Soru 27– LDL düşürücü tedaviyi hastalar neden bırakıyor? Tedaviye uyumu nasıl artırabiliriz?

Dr. Murat Biteker

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Muğla

Çok sayıda büyük randomize çalışma, statin tedavisiyle düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesinin, major koroner olay riskini azalttığını göstermiştir.^[1,2] Güncel kılavuzların etkin kolesterol tedavisi önerilerine rağmen, gerçek dünyada statinlerin reçetelenme oranı ve statin tedavilerine uyum halen düşüktür.^[3] Ülkemizde statin tedavisine uyumsuzluğun nedenlerini 4 ana başlıkta toparlayabiliriz:

1. Hasta ile ilişkili faktörler: Sağlıkla ilgili yetersiz bilgi düzeyi, hastalığın farkındalığının düşük olması, tedavinin etkinliği ile ilişkin önyargılar, daha önce kullanılan ilaçlarla ilgili olumsuz tecrübeler, psikolojik problemler ya da bilişsel bozukluklar bu faktörler arasında sayılabilir.

2. Hekim ile ilişkili faktörler: Hastalığın ya da verilen tedavinin faydaları ve yan etkilerinin yeterince açıklanmaması, farklı hekimlerin birbiri ile tutarsız bilgiler vermesi statin tedavisinde uyumsuzluğa yol açabilir.

3. Sağlık sistemi ile ilişkili faktörler: Türkiye’deki sağlık sistemi, hekimlerin hastalara ayırabildikleri zamanı büyük ölçüde kısıtlamaktadır. Bu durum da hastaların ilaçlar konusunda bilgilendirilmelerini, tedaviye uyumun değerlendirilmesini ve statin kullanımına uyum konusunda cesaretlendirilmelerini engelleyebilmektedir. Hastanın ödediği ilaç fark ücretleri de uyumu olumsuz etkileyebilmektedir.

4. Medya ile ilişkili etkenler: Türkiye’de son yıllarda hem görsel hem de yazılı medya kaynakların-

da kolesterol yüksekliğinin zararsız olduğuna dair ve statinler aleyhinde yoğun yayın yapılmaktadır. Bu haberler tedaviye uyumu olumsuz etkilemektedir.^[4]

Yakın zamanda yayınlanan ulusal ve gözlemsel bir çalışmada, statin kullanımını bırakan 532 hiperkolesterolemi hastası değerlendirilmiştir.^[5] Bu çalışma, statini bırakma kararının büyük oranda hastaların kendi verdikleri bir karar olduğunu ve bunun da en sık sebebinin TV programlarında yayınlanan statinler ile ilgili olumsuz haberler olduğunu ortaya koymuştur.

Geçtiğimiz yıl içerisinde hasta alınımına başladığımız Ulusal çok-merkezli EPHEBUS (Evaluation of Perceptions, Knowledge and Compliance with the Guidelines for Secondary Prevention in Real Life Practice: A Survey on the Under-treatment of hypercholesterolemia) çalışmasında (NCT02608645) ikincil korunma kapsamındaki hastalarda eğitim ve bilgi düzeyinin hedef LDL-K düzeylerine ulaşmadaki rolünün saptanması planlanmıştır. Çalışmanın ilk bulguları, statin tedavisinin bırakılmasında en önemli etkenin, görsel ve yazılı basında yer alan statin tedavisine dair olumsuz yayınlar olduğunu göstermektedir. Uzun dönem statin kullanımına uyumu arttırmak için tek bir basit yol olmadığını düşünmekle birlikte, hastaların kaygılarını kısaca da olsa dinlemenin ve olası yan etkiler hakkında fikir alışverişinde bulunmanın büyük fark yaratabileceği kanaatindeyim. Hasta uyumunu arttırmanın en iyi yolu, verilecek tedaviye karar verme sürecinde hastaya aktif bir rol kazandırmak olabilir.

Kaynaklar

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615–22.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149–58.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
4. Tokgözoğlu L, Özdemir R, Altındağ R, Ceyhan C, Yeter E, Öztürk C, et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study). Turk Kardiyol Dern Ars 2016;44:53–64.

Soru 28– Güncel lipit kılavuzları arasında statin kullanımı açısından fark var mı?

Dr. Murat Ersanlı

Istanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Soruyu başından kısaca yanıtlarsak: Temelde yok, ama ayrıntıda biraz var diyebiliriz.

Statinler giderek artan daha geniş çaplı çalışmalarla kardiyovasküler (KV) hastalıklardan korunma açısından hem birincil hem de ikincil korunmada KV morbidite ve mortaliteyi belirgin derecede azaltan, üzerinde en çok çalışılan ilaçlardır.

Birincil hedef olan LDL-K’de her 1.0 mmol/L (\approx 40 mg/dL) azalmada başlıca koroner olayların riski %23 ve inme riski ise %17 oranında azalmıştır.

En önemli Kılavuzları: 2002 ATP III Kılavuzu, 2011 ESC/EAS Kılavuzu ve bunların yenilenmeleri ile olan 2013 AHA/ACC Kılavuzu^[1] ve 2016 ESC/EAS^[2] Kılavuzu olarak kabul edersek, statin tedavisi ile ilgili noktalar ve farklılıkları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Her iki kılavuz da yenilenmiş hallerinde KV risk hesaplamasında daha da hassas olarak statin tedavisini daha geniş yaş yelpazesine yaymışlar, doz olarak da daha yoğun veya orta yoğun statin tedavisini önermişlerdir.

2. AHA/ACC Kılavuzu daha çok Randomize Kontrollü Çalışmalar (RKÇ) ve metaanalizlere; ESC/EAS Kılavuzu ise bunların yanı sıra “post-hoc” analizler, gözlemsel epidemiyolojik, genetik ve metabolik çalışmalara göre hazırlanmıştır. Bu yönü ile büyük RKÇ’ların statinlerle yapıldığı düşünüldüğünde AHA/ACC Kılavuzu ESC/EAS Kılavuzuna göre daha statin merkezli, LDL-K odaklı bir kılavuzdur.

3. AHA/ACC Kılavuzunda lipit seviyesinin değil, oransal olarak lipit miktarının değişimi önemlidir; EAS/ESC Kılavuzunda ise her ikisi de önemlidir. Yüksek riskli bir hastada AHA/ACC Kılavuzu LDL-K düzeyini %50 veya daha fazla düşürmeyi hedeflerken; ESC/EAS Kılavuzu LDL-K’ün <70 mg/dL olmasını

hedefler. ESC/EAS kılavuzu başlangıç LDL-K 70 ila 100 mg/dL aralığında olan yüksek riskli hastalarda %50 oransal LDL-K düşüşünü de önermektedir.

4. AHA/ACC Kılavuzu 21-75 yaş arasını, EAS/ESC Kılavuzu ise 40-65 yaş aralığını tedavi yaş aralığı olarak hedeflemektedir. Dolayısı ile AHA/ACC Kılavuzu erken yaşta statin kullanımını daha çok teşvik eden bir kılavuzdur. Her iki kılavuz da özellikle yaşlılık döneminde gerektiğinde orta yoğunlukta statin kullanımına olumlu yaklaşmaktadır.

5. Statin dışı ilaçlar ve statinlerle kombinasyon tedavisi EAS/ESC kılavuzunda daha çok değerlendirilmiş ve yer bulmuştur.

6. Hipertrigliseridemi AHA/ACC Kılavuzu 500 mg/dL ve üstü seviyeyi ele alırken; EAS/ESC Kılavuzu LDL-K ve HDL-dışı kolesterol seviyelerine göre belirlenen hipertrigliseridemi tedavisinde, özellikle KV riske göre statin tedavisini ön planda ele almışlar, ama gerektiğinde fibratlar, nikotinik asit, n-3 yağ asitlerine de yer vermiştir.

7. AHA/ACC Kılavuzu kronik böbrek yetersizliği (KBY) için öneride bulunmamıştır. ESC/EAS Kılavuzu ise özellikle 3-5. kademedeki KBY hastalarının, ileri aterosklerotik risklerini de göz önünde bulundurarak, bu hastalara statin veya statin-ezetimib kombinasyonunu sınıf I endikasyon olarak belirtmiştir. Diyaliz olacak hastalarda bu ilaçlara başlanmamalıdır, ama hastalar halen bu ilaçları kullanmakta iseler ilaçların kullanımlarına devam edilebilirler.

8. Daha yeni olarak yayınlanan 2016 ESC/EAS Kılavuzunda, maksimal statin veya statin kombinasyonu tedavisine rağmen sonuca ulaşamayan dirençli LDL-K yüksekliği hastalarında ve statin intoleransında RKÇ’larda olumlu sonuçlar alınan PCSK9 inhibitörleri sınıf IIb endikasyonla yerini bulmaya başlamışlardır.

Kaynaklar

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.

Soru 29– Statin kullanımı gerçekten maliyet etkili mi?

Dr. Yücel Balbay

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Hastalıkları Kliniği, Ekonomi Uzmanı, Ankara

Statinlerin koroner arter hastalığında kullanımının maliyet-etkililiği esasen iki önemli parametreye bağlıdır. Birincisi mutlak risk, ikincisi ise statinlerin fiyatıdır. Yüksek mutlak risk düzeylerinde statinler maliyet etkilidir. Fakat düşük risk seviyelerinde belirsizlikler mevcuttur.^[1]

Statinlerin maliyet etkililiği esas olarak mutlak riske bağlıdır. Statin tedavisi yüksek mutlak risk düzeylerinde maliyet etkilidir fakat daha düşük risk düzeylerinde belirsizlik ortaya çıkmaktadır. Statin tedavisi, yüksek kardiyovasküler risk düzeyinde (>4%/yıl) olan toplum kesimlerini tedavi etmekte maliyet-etkili bir girişimdir fakat düşük risk düzeyinde olan toplum kesimlerinde (<1%/yıl) maliyet-etkili değildir.^[1]

Standart lipit düşürücü tedavi ile karşılaştırıldığında Akut Koroner Sendromda erken yüksek doz ve güçlü statin kullanımı ölüm riskini ve majör kardiyovasküler olayları azaltır. Göreceli yüksek doz-standart doz maliyet etkililik modellemelerinde, akut koroner sendrom hastalarında yüksek doz kullanmayı desteklemektedir.^[2]

Büyük toplum kesimlerine statin tedavisi vermenin ayrıca statin fiyatına da duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, sadece jenerik ilaç fiyatlar varsayıldığında, yetişkinlerin %61 ile %67 sine kadarlık bir kesimini tedavi etmenin maliyet etkili olacağı öngörülmüştür.^[3]

Bir sistemik analizde ilaç endüstrisinin sponsorluğunda yapılmış ekonomik değerlendirmede özellikle birincil kardiyovasküler korumada genellikle kendi ürünlerinin maliyet etkililiği eğilimi göstermektedir.^[4]

Sonuç olarak statinler koroner arter hastalığı olanlarda yüksek düzeyde maliyet etkilidir.^[5]

Kaynaklar

1. Franco OH, Peeters A, Looman CW, Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:927–33.
2. Wendy Greenheld, Jayne Wilson. The clinical and cost-effectiveness of intensive versus standard lipid lowering with statins in the prevention of cardiovascular events amongst patients with acute coronary syndromes: a systematic review. Sue Bayliss & Chris Hyde Department of Public Health and Epidemiology West Midlands Health Technology Assessment Group DPHE 2008.
3. Deaño RC, Pandya A, Jones EC, Borden WB. A look at statin cost-effectiveness in view of the 2013 ACC/AHA cholesterol management guidelines. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:438.
4. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When are statins cost-effective in cardiovascular prevention? A systematic review of sponsorship bias and conclusions in economic evaluations of statins. *PLoS One* 2013;8:e69462.
5. Luque A, Nobre M.R.C. Statin Cost-Effectiveness in Patients with Previous Coronary Heart Disease: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Analysis Derived from Single Randomised Clinical Trials. *Value in Health* 2013;16:323–636.

Soru 30– Kardiyovasküler olaylar üzerine diyetteki yağların etkisi nedir?

Dr. Murat Tuzcu

Kardiyovasküler Tıp, Cleveland Klinik, Cleveland, OH, ABD

Epidemiyolojik ve klinik çalışma sonuçları, doymuş yağ asitlerinden (YA) zengin beslenme ile yüksek LDL-K düzeyleri ve kardiyovasküler (KV) hastalık riski arasındaki ilişkiyi ve doymuş YA tüketimini sınırlamanın yararlı etkiler sağladığını desteklemektedir.^[1] Bunu söylemekle birlikte, bu ilişkinin karmaşık bir ilişki olduğunu da belirtmek isterim. Doymuş YA tüketimini sınırlamak lipit ve risk profilleri üzerinde değişken bir etki göstermektedir.^[2] Bu durum doymuş YA'lerinin birlikte alındığı diyetin genel özellikleri, doymuş YA'nin heterojenliği, bunlara yanıtını etkileyen genetik özellikler ve bireysel farklılıklar (örn insülin direnci ve obezite), ve bunlardan da önemli doymuş YA yerini almak üzere tercih edilen makro besinlerin ne olduğu gibi pek çok farklı faktörden kaynaklanmaktadır.

Doymuş YA yerine rafine karbonhidrat tüketiminin zararlı etkilerini gösteren çalışmalar ikna edici olmakla birlikte, KV hastalık gelişimindeki rollerinin aksi ispatlanmış değildir. Doymuş YA yerine çoklu doymamış veya tekli doymamış YA'nin kullanıldığı çalışmalar lipit profilinde ve KV hastalık riski azalmasına anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir.^[3] Pekala, bu yağların hepsi sağlıklı mı? Bazılarının sağlıklı olmadığını düşündüren bazı çalışmalar var. Örneğin bazı veriler büyük ölçüde koruyucu olarak değerlendirilen omega 3 yağ asitlerinin aksine omega 6 yağ asitlerinin KV hastalık riskini azaltmadığını göstermektedir.

Benzer şekilde, serum LDL-K düzeyleri ile KV hastalık riski üzerindeki etkileri açısından doymuş YA'nin heterojenliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Bir makro besinin yerine bir diğerinin alınması her zaman uygun olmayan, fazla basitleştirilmiş bir çözümdür. Bu doğrultuda, birçok uzman odak noktalarını yiyecek gruplarına ve beslenme paternlerine kaydırmıştır. Bu yaklaşımla daha tutarlı bulguların elde edilmesi mümkündür. Örneğin sağlıklı yiyecek grupları içeren Akdeniz diyeti gibi beslenme paternleri lipit profilini iyileştirmekte ve KV hastalık riskini azaltmaktadır. Bu ve benzeri diyetler sebze, baklagiller, meyveler, kabuklu yemişler, balık, kümes hayvanları, zeytin yağından zengin olup; sınırlı miktarda kırmızı et, rafine karbonhidratlar ve doymuş YA içermektedir.^[4]

Sağlıklı beslenme paternlerinin yaşamın erken dönemlerinde benimsenmesi KV hastalık riskinin yanı sıra diyabet, hipertansiyon ve bazı kanserler dahil diğer birçok kronik sağlık sorunuyla ilgili riski de en aza indirmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmaların bulguları risk faktörlerinin etkisinin zaman geçtikçe daha kuvvetli hale geldiğini açıkça göstermektedir. Yiyeceklerde bulunan fazla miktardaki doymuş YA'ların yerini çoklu doymamış ve tekli doymamış YA'nin almasıyla vasküler hücrelerin yüksek LDL-K'e maruz kaldığı sürenin en aza indirgenmesi sonucunda damarların daha sağlıklı olması sağlanacaktır.

Kaynaklar

1. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538–48.
2. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr* 2015;35:517–43.
3. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
4. Rodríguez-Monforte M, Flores-Mateo G, Sánchez E. Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 2015;114:1341–59.

Soru 31– LDL-kolesterolü yüksek bir hastada diyetle nelere dikkat edilmeli?

Dr. Meral Kayıkcıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

LDL-kolesterolü (LDL-K) yüksek bir hastada ilaç tedavisi alsın veya almasın diyet uygulanması gereklidir. Bu hastalarda uygulanacak diyetle tüm yağların kısıtlanmasına gerek yoktur, yani tamamen yağsız bir diyet yerine “dengeli yağlı” beslenme önerilmelidir.^[1-3]

İlk kez 1980’li yıllarda ortaya atılan az yağlı beslenme (diyetten gelen yağ miktarının toplam kalorisinin %30’la sınırlanması) ve 2005’te öne sürülen yağsız beslenme (toplam kalorisinin %20-35’ini geçmeyecek şekilde) günümüzde artık terk edilmiştir. Yağ kısıtlamasında esas amaç, serum (LDL-K) düzeylerini yükselterek kardiyovasküler (KV) riski artırdığı düşünülen doymuş yağlar ve kolesterol tüketimini kısıtlamaktır.^[2] Aynı zamanda yağların karbonhidratlara ve proteine göre 2 kat kalori içermesi de obezite için önemlidir. Ancak bu 40 yıllık süreçte az yağlı beslenme politikası, tam tersine KV mortaliteyi azaltmamıştır. Burada esas sorun azaltılan yağ tüketimi sonucu açığa çıkan enerji gereksiniminin karbonhidrat alımının artırılarak sağlanması idi. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizleri de doymamış yağların yerine karbonhidratların geçirilmesinin, serum trigliserit düzeylerinde yükselme, HDL-K’de düşüş ve uzun vadede diyabet ve obesitenin tetiklediğini ortaya koymuştur.^[3] Toplam yağı kısıtlamanın bir diğer kaçınılmaz olumsuz sonucu da sağlık açısından faydalı olan balık, kabuklu yemiş ve bitkisel kaynaklı doymamış yağların tüketiminin azalmasıdır. Halbuki diyet çalışmalarında doymuş yağların doymamış yağlarla değiştirilmesi (özellikle çoklu-doymamış) toplam kolesterol ve LDL-K anlamlı oranda azaltırken, KV hastalık riskini ve koroner mortaliteyi de azaltmakta-

dır. Her %1’lik doymuş yağdan alınan enerjinin çoklu-doymamış yağlar ile değiştirilmesi KV hastalıkları %2-3 oranında azaltmaktadır. 2012 meta-analizine göre doymuş yağların azaltılarak modifikasyonu KV olayları %14 oranında azaltmıştır. Bu koruyucu etki, tüketilen toplam yağ miktarının azaltılmasından ziyade yağların modifikasyonundan kaynaklanmakta olup özellikle uzun (2 yıl ve üzeri) çalışmalarda belirgindir.^[4]

Bu kanıtların ışığında, 2015 yılında yayınlanan Amerikan Diyet Kılavuzu, az yağlı beslenme yerine doymuş yağı azaltılmış ama toplam yağ kısıtlaması yapılmamış ‘dengeli yağlı beslenmeyi’ önermektedir.^[1-3] Kılavuzda “doymuş yağdan alınan kalori toplam enerjinin %10’nu geçmemelidir” önerisini korunmuştur. Ancak azaltılan doymuş yağ alımını karbonhidrat tüketimini artırarak değil çoklu veya tekli doymamış yağ alımının artırılması ile dengelenmelidir.

2015 Amerikan Kılavuzu, hidrojenize olmayan bitkisel yağların (soya, mısır, zeytin ve kanola yağları), doymamış yağ içeriğinin fazla, doymuş yağ içeriğinin düşük olması nedeniyle hayvansal yağlara ve tropikal yağlara (palm, hindistancevizi vb) tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Trans yağ içeren kısmi hidrojenize bitkisel yağlardan ise KV hastalık riskini arttırmalarından dolayı kesinlikle kaçınılmalıdır.

Özetle günümüzde bilimsel verilerin ışığında toplam yağ alımını azaltan yani yağsız beslenme stratejisi tamamen dışlanmıştır. Aksine özellikle daha çok meyve, sebze, tahıl ve deniz ürünü, daha az et (azaltılmış doymuş yağ), daha az şekerle tatlandırılmış yiyecek ve içeceklerden oluşan bir diyet üzerine odaklanılmıştır.

Kaynaklar

1. Dietary Guidelines Advisory Committee; Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015; <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/> Erişim Ekim, 2016.
2. Kayıkcıoğlu M, Özdoğan Ö. Nutrition and cardiovascular health: 2015 American Dietary Guidelines Advisory Report. Turk Kardiyol Dern Ars 2015;43:667-72.
3. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003;77:1146-55.
4. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD002137.

Soru 32– Genetik yapı, diyet kolesterolünün emilimini etkiler mi? Bunun klinik olarak bir önemi var mı?

Dr. Zeynep Tartan

Ataşehir Memorial Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Dislipidemi aterosklerotik hastalık etiyopatogenezinde önemli bir risk faktörüdür. Bu sebeple beslenme önerileri, serum lipit seviyelerini düzenlemede önemli bir yer tutar. Ancak diyetle doymuş yağ ve kolesterol sınırlamaları yapıldığında, bazı bireylerde kan kolesterol düzeylerinde belirgin düşüş olmasına karşılık bazılarında hiçbir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle herkes de beklenen şekilde düşüş olmaması, bireysel genetik farklılıkların olabileceğini düşündürmüştür.

Diyet kan kolesterolü ilişkisinde genetik farklılıkları anlamak için lipit metabolizmasından sorumlu olan çeşitli gen polimorfizmleri incelenmiştir. Bunlar içinde en sık bakılan genetik farklılıklar apolipoprotein (Apo) E, Apo-B, Apo-CIII, Apo-A4, lipoprotein lipaz, hepatik lipaz, endotelial lipaz, kolesterol ester transfer proteini (CETP), karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (FABP), beta-3 adrenerejik reseptör, adipsin ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma, mikrozomal trigliserit transfer protein, “scavenger” reseptör sınıf B tip I olarak sıralanabilir. Ancak çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkması ve geniş kişisel farklılıklar olması sonucunda net olarak hangi genetik faktörün veya faktörlerin mekanizmada rol oynadığı bulanamamıştır. Bu durum, araştırılan Apo, reseptör ve enzimlere ait polimorfizmler dışında başka faktörlerin de diyet-kan-lipit seviyelerinin belirlenme-

sinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Genetik faktörler dışında diyetin içeriği, kişinin yaşam şekli, fizyolojik ve patolojik başka hastalıklarının varlığının da etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin bir vejeteryanın diyetine günde 1 yumurta eklemek kan kolesterol düzeylerini anlamlı etkilerken, kolesterol ve doymuş yağdan zengin beslenen Amerikan diyetine günde 2 yumurta eklemek bile kolesterol düzeylerini etkilememektedir. Ayrıca incelenen polimorfizmler dışında kolesterol emiliminde ABCG5 ve ABCG8 ikilisinin kritik rol oynadığı ve toplumda bu ikisine ait mutasyon prevalansının sık olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç diyet-kan-lipit etkileşim farklılıklarının genetik olarak açıklanmasında beklenenden daha sık olmasının çok da şaşırtıcı olmaması açısından önemlidir.

Bu bilginin pratik hayatımıza katacağı fayda ne olabilir sorusunun cevabı ise henüz çok net verilememektedir. “Nurigenetik” diğer adıyla “diyet –gen etkileşimi” bilimi, kişinin genetik yapısına özel, beslenme önerileri ile tedavi için gelecek vaad etmektedir ve gelişmektedir. Ancak mevcut çalışmalarda incelenmiş olan bu gen polimorfizmlerinin, hiperlipidemili hastalarda bir biyo-belirteç olarak kullanımını önermek için daha çok erken olup, gelişen nutrigenomik bilimi ile ileride kardiyovasküler hastalıktan korunmada elimizde kişiye özel daha etkin yöntemlerin olacağı sevindiricidir.

Kaynaklar

1. Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, Gerber M, Prudhomme J, et al. Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets. *Proc Nutr Soc* 2002;61:427–34.
2. Masson LF, McNeill G. The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:61–7.
3. Viturro E, de Oya M, Lasunción MA, Gorgojo L, Moreno JM, Benavente M, et al. Cholesterol and saturated fat intake determine the effect of polymorphisms at ABCG5/ABCG8 genes on lipid levels in children. *Genet Med* 2006;8:594–9.
4. Kayıkçıoğlu M, Soydan I. Egg consumption and cardiovascular health. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:353–7.
5. Lovegrove JA, Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc* 2008;67:206–13.

Soru 33– Bitkisel sterol ve stanollerin lipit düşürücü tedavide yeri var mı?

Dr. Bengi Başer

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kradyoloji Anabilim Dalı, Giresun

Bitkisel sterol (fitosterol) doğal olarak; bitkisel yağlar, yağlı tohumlar, bitki tohumları, tahıllar ve tanelerde bulunmaktadır. Bitkilerde en çok bulunan steroller; en başta betasitosterol (%80 olmak üzere), stigmasterol, kampesterol ve ergosteroldür. Bitkisel stanoller ise sterollerin doymuş formudur ve doğada mısır, buğday gibi besinlerde eser miktarda bulunmaktadır. Hiperkolesterolemik hastalarda, diyetle fitosterollerin tüketilmesinin kan kolesterol düzeylerini dolayısıyla da aterosklerotik kalp hastalıkları (ASKH) riskini azalttığına dair yaygın bir inanış olmakla birlikte bu konuda bilimsel veri yoktur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bitkisel sterollerin miçellerin kolesterol içeriğini ve dolayısıyla bağırsakta fırçamsı kenar epiteline transportunu azalttığı öne sürülmektedir. Ayrıca transport aracılı kolesterol tutulum sürecine etkileri de bilinmektedir.^[1]

Bitkisel sterol ve stanollerin lipit düşürücü tedavideki yeri konusunda rasyonel önerilerde bulunmak için kanıta dayalı bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu bitkisel sterol ve stanollerin 2 g/gün miktarında tüketildiğinde LDL-kolesterol (LDL-K) seviyesini ortalama %10 düşürdüğünü belirtmiştir.^[2] Ayrıca bu etki düşük yağ içeren diyet ve statin kullanımı sonrası görülen etkiye ilave bir etkidir. Ancak, klinik sonuçları netleştirilen uzun dönemli bir çalışma henüz yapılmamıştır. Amerikan 2015 Diyet Kılavuzu sterol ve stanol tüketimi üzerine özel bir vurgu yapmamakla beraber sebze ve meyve tüketiminin yoğunlaştırılması konusunda önerilerde bulunmaktadır.^[3] Amerikan Kalp Cemiyeti 2016 Statin Dışı Antilipit İlaçların ASKH'da Kullanımına Dair Uzlaşma Raporu ikincil korunma amacıyla statin kullanan hastalardan yan etkiler nedeni ile istenilen doza çıkılamayanlarda ya da yeterli doz kullanılmasına rağmen optimal yanıt alınamayanlarda yaşam tarzı değişikliklerinin yoğunlaştırılması ile birlikte bitkisel

sterol tüketiminin özendirilmesine dikkat çekmektedir.^[1] Ayrıca yüksek risk kriterleri olmadan diyabeti olan, LDL-K 70-189 mg/dL arasında olan ve 10 yıllık kardiyovasküler riski <%7.5 olan 40-75 yaş aralığındaki bireylerde orta yoğun statin tedavisine ek olarak yaşam tarzı değişikliklerinin yoğunlaştırılması ve bitkisel sterol kullanımına vurgu yapılmaktadır. LDL-K 70-189 mg/dL olan ASKH ya da diyabeti olmayan 10 yıllık kardiyovasküler riski %7.5'in üzerinde olan ve birincil korunma amacıyla statin tedavisi altındaki 40-75 yaş arası bireylerde yine bitkisel sterol kullanımı bir öneri olarak göze çarpmaktadır. Aynı kılavuz doymuş yağ ve kolesterolden fakir bir diyetin bir paçası olarak günlük en az 1.3 g alımı sağlamak amacıyla porsiyon başına 0.65 g bitkisel sterol esteri içeren besinlerin yemeklerle beraber günde iki defa tüketimini FDA onaylı bir öneri olarak sunmaktadır. Günlük 2 g bitkisel sterol alımının LDL-K düzeyini %5-15 oranında düşürdüğü, 3 g/gün üzerinde tüketimin ilave fayda sağlamadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte daha fazla bitkisel sterol tüketimi ile daha fazla kolesterol düşüşü sağlanabileceğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır.^[4] Kılavuz genel olarak bitkisel sterol ve stanollerin orta düzeyde kolesterol düşürücü etkisine, iyi tolere edildiğine ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisini gösteren bir verinin henüz mevcut olmadığına dikkat çekmektedir. Bununla birlikte literatür özellikle okside olmuş betasitosterolün endotelial fonksiyon üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar da içermektedir.^[5]

Sonuç olarak kılavuzlar ışığında bitkisel sterol ve stanollerin statin tedavisinin yerine kullanılmamaları gerektiği, sonuçların yetersiz olduğu hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin yoğunlaştırılması ile birlikte ilave bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği ve önerilen miktarların üzerinde pozitif etkilerinin artmadığı hatta potansiyel olumsuz etkiler için henüz yeterli olmasa da bilimsel veri olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92–125.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
3. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
4. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112:214–9.
5. Yang C, Chen ZY, Wong SL, Liu J, Liang YT, Lau CW, et al. β -Sitosterol oxidation products attenuate vasorelaxation by increasing reactive oxygen species and cyclooxygenase-2. *Cardiovasc Res* 2013;97:520–32.

Soru 34– Kardiyovasküler korunmada doğal omega 3, 6 ve 9 kaynaklarının tüketimini artırmanın yeri olabilir mi?

Dr. Cihan Örem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Omega-3 yağ asitleri (YA) çoklu doymamış YA olup; bulunduğu doğal kaynaklar deniz ürünleri (somon, alabalık, tuna, hamsi, sardalya, uskumru, orkinos gibi yağlı balıklar), keten tohumu ve cevizdir. Omega-3 YA içinde özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) önemlidir ve bu YA büyük oranda deniz ürünlerinde bulunur. Deniz ürünlerinin kardiyovasküler (KV) hastalıklar üzerindeki koruyucu etkisi omega-3 YA içeriğinden kaynaklanmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC)'nin 2016'da yayınlanan KV korunma kılavuzunda, sağlıklı diyet özellikleri içinde, haftada 1-2 kez, biri yağlı balık olmak üzere, balık tüketilmesi yer almaktadır.^[1] Prospektif kohort çalışmaların metaanalizi, daha az tüketim ile karşılaştırıldığında, haftada en az 1 kez balık tüketmenin koroner arter hastalığı (KAH) riskini %16 azalttığını göstermiştir.^[2] 2015 Amerikan diyet kılavuzunda orta derecede deniz ürünü tüketimi önerilmiş; haftada yaklaşık 230 g balık tüketiminin (günde 250 mg EPA ve DHA) KV hastalığı olan ve olmayan bireylerde kardiyak ölümlerde azalmaya ilişkili olduğu belirtilmiştir.^[3] Mükemmel Sağlık ve Bakım için Ulusal Enstitü (NICE)'nin; KV hastalık, risk değerlendirme ve azaltma kılavuzunda da yüksek riskli ya da KV hastalığı olanlarda, biri yağlı balıklardan olmak üzere, haftada en az 2 porsiyon balık tüketimi önerilmiştir.^[4]

Omega-6 YA (linolenik asit ve gama-linolenik asit) de çoklu doymamış YA'dır ve bitkisel kaynaklı yağlarda (kanola, mısır, soya fasulyesi ve ayçiçeği yağı gibi), kırmızı et, kümes hayvanları ve yumurtada bulunurlar. Omega-9 YA (oleik asit) ise tekli doymamış YA olup; bitkisel yağlar (kanola, zeytin, fındık ve ayçiçeği yağları), avokado, birçok sert kabuklu yemiş ve az oranda hayvansal yağlarda bulu-

nurlar. ESC KV korunma ve Amerikan diyet kılavuzlarında; diyetle toplam enerji alımının %10'undan daha azını oluşturacak şekilde doymuş yağ alımının azaltılması, azaltılan bu yağların yerine özellikle omega-3 ve 6 gibi çoklu doymamış YA'ni içeren yağların konulması önerilmektedir.^[1,2] Diyetle çoklu doymamış YA'nin artırılmasının total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve KAH riskini %2-3 azalttığı gösterilmiştir.^[1] Bir metaanalizde, doymuş yağların yerine doymamış yağların tüketilmesinin KV olayları %14 oranında azalttığı tespit edilmiştir.^[5] Her ne kadar literatürde çoklu doymamış yağlara kıyasla, doymuş YA'nin yerine karbonhidrat ve tekli doymamış YA'nin konulmasıyla ilgili çalışmalar daha az olsa da, bu çalışmalarda, bahsedilen faydalı sonuçlar net olarak gösterilememiştir.^[1,2] Kılavuzlarda bitkisel yağların (soya, mısır, zeytin ve kanola yağları), doymamış yağ içeriğinin fazla, doymuş yağ içeriğinin düşük olması nedeniyle hayvansal ve tropikal yağlara tercih edilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır.^[1,2] Yüksek miktarda sebze ve meyve, tahıl ve baklagiller, balık ve doymamış YA, orta derecede alkol tüketimi, çok az miktarda kırmızı et ve doymuş YA'nin tüketimini içeren Akdeniz tipi diyet, Amerikan diyet kılavuzunda önerilen sağlıklı diyet tiplerinden biridir.^[2] Bu diyetin etkilerinin araştırıldığı prospektif kohort çalışmalarının yer aldığı bir metaanalizde, KV hastalık sıklığı veya ölüm oranında %10 ve tüm sebepli ölüm oranında %8 azalma gösterilmiştir.^[6]

Sonuç olarak, KV korunmada, doymuş yağ alımının azaltılması, bunların yerine, toplam yağ miktarı azaltılmadan, özellikle omega-3 ve 6 gibi çoklu doymamış YA'ni içeren doğal kaynakların tüketiminin artırılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
2. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725–37.
3. Dietary Guidelines Advisory Committee; Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015; <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientificreport>.
4. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification NICE guidelines [CG181]. 2014; <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>.
5. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002137.
6. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–96.

Soru 35– Yaşam tarzının LDL-kolesterol düzeylerine etkisi ne kadardır?

Dr. Dilek Yeşilbursa

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Hiperlipidemi tedavisinin her aşamasında diyet tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) en başta yer alır. YTD, LDL-kolesterol (LDL-K)'ü yükselten yiyeceklerin kısıtlanması, eriyebilir lifler ve bitki stanoller/sterollerinden oluşan besin destekleri, fiziksel aktivitenin artırılması, ideal kiloya inilmesi, sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılmasını içermektedir.^[1]

YTD içinde yer alan diyetle trans yağ asitleri de dahil olmak üzere doymuş yağların günlük kalorisinin %10'unu (hiperkolesterolemisi olanlarda %7'sini) geçmemesi önerilir. Doymuş yağlardaki her %1'lik azalma serum kolesterolünü %2 azaltır. DELTA çalışmasında diyetdeki doymuş yağların oranı, toplam kalorisinin %15'inden, %6'sına düşürüldüğünde LDL-K düzeyi %11 azalmıştır.^[2] Gordon ve ark yaptıkları meta-analizde doymuş yağ alımını azaltmanın serum kolesterol düzeyini düşürerek, koroner arter hastalığı riskini %24 oranında azalttığını bildirmişlerdir.^[3] Benzer şekilde koroner mortalitede %21, toplam mortalitede %6 oranında düşme eğilimi saptanmıştır.

Eriyebilir lifler barsaktan yağ emilimini azaltarak LDL-K düzeyini düşürürler. Günlük diyetle 5-10 g eriyebilir lif alındığında LDL-K ortalama %5 düşer. Bitki stanoller/sterollerinin günlük 2 gram tüketilmesi LDL-K'ü %6-15 oranında düşürmektedir.

Bitkisel sterollerin LDL-K'ü düşürdüğü açıkça gösterilmesine rağmen kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkisini araştıran çalışma yoktur. Robinson ve ark'nın yaptığı bir meta analiz, mekanizmadan bağımsız olarak LDL-K düşüşünün kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir.^[4]

Kilo vermek LDL-K'ü etkilemekle birlikte etkinin boyutu küçük olup çok şişman kişilerde her 10 kg kilo kaybında LDL-K konsantrasyonlarında yaklaşık 8 mg/dL'lik düşüş gözlenmektedir. Obez veya kilolu kişilerde fazla kilolardan kurtulma sıklıkla var olan diğer KV risk faktörlerini iyileştirdiğinden kalori alımı azaltılmalı, enerji tüketimi artırılmalıdır.

Düzenli fiziksel egzersiz LDL-K düzeylerinde kü-

Tablo 1. Yaşam tarzı değişikliklerin LDL-K'e etkisi

	% LDL-K azalması
Doymuş yağ azaltılması	8-10
Diyette kolesterolü azaltmak	3-5
Kilo kaybı (5 kg verme)	5-8
Eriyebilir lif	3-5
Bitkisel sterol/stanol	6-15
Kümülatif	20-30

çük çaplı azalmaya neden olmaktadır. Ancak egzersizden fayda sağlanabilmesi için belli bir süre düzenli olarak yapılması gerekmektedir. On iki haftadan uzun egzersiz süresi ve 4700 kişinin incelendiği 52 egzersiz çalışmasının meta-analizinde LDL-K'de %5 düşme sağlanmıştır.^[5] Egzersizle ilgili yapılan en büyük ve kontrollü çalışma olan "HERITAGE" çalışmasında, 675 normolipidemik birey 5 ay boyunca egzersiz programına katılmış, çalışma sonucunda erkeklerde LDL-K %0.8, kadınlarda %0.6 düşmüştür.^[6] İlmli kilo kaybı ve orta yoğunlukta düzenli fiziksel egzersiz diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini iyileştirmede çok etkili olduğundan günde en azından 30 dakika düzenli fiziksel egzersiz yapılması önerilmektedir. Egzersiz ve düşük doymuş yağ asidi içeren diyetin birlikte uygulandığı çalışmalarda LDL-K'de %7-15 azalma sağlanmıştır. Egzersizle birlikte bitkisel sterol ve eriyebilir lif içeren diyet uygulananlarda da LDL-K'de %8-30 azalma sağlanmıştır.^[7] Diyet ve egzersizin birlikte uygulanması additif veya en azından sinerjistik etki göstermektedir.

YTD'nin NCEP ATP III'e göre LDL-K üzerinde yaklaşık neden olduğu değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir. YTD ile elde edilen LDL-K düşüşü özellikle yüksek riskli hastalarda ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda çoğu zaman hedef değerlere ulaşmak için yeterli olmamaktadır. LDL-K hedef değerine ulaşmada çoğu zaman ilaç tedavisi gerekmektedir.

İlk önerilerden 6 hafta sonra yapılan ikinci kontrolde LDL-K seviyesi tekrar değerlendirilir, eğer yeterli LDL-K seviyesi sağlanamamış ise önerilere uyumun

pekiştirilmesi için gerekli öneriler yapılır. Altı hafta sonra LDL-K seviyesi tekrar bakılır, yeterli kontrol sağlanamaz ise ilaç tedavisi başlanır. 4-6 ay sonra hastanın YTD'ne uyumu tekrar kontrol edilir. İlk yıl

4-6 ayda, daha sonraki yıllarda 6-12 ayda kontroller yapılır. Yaşam tarzı değişikliklerinin ilaçlı tedaviye ek olarak veya uygun hastalarda tek başına yaşam boyu devam ettirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
2. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:441-9.
3. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Marcel Dekker, Inc., 1995:333-48.
4. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316-22.
5. Leon AS, Sanchez O. Meta-analysis of the effects of aerobic exercise training on blood lipids. Circulation 2001;104(Suppl II):414-5.
6. Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. Metabolism 2000;49:513-20.
7. Varady KA, Jones PJ. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? J Nutr 2005;135:1829-35.

Soru 36– Obezite hiperkolesterolemiye yol açar mı?

Dr. Füsün Saygılı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

İkincil hiperlipidemiye sebep olan nedenlerin başında obezite gelir. Obez ve kilolu tüm hastalar dislipidemi açısından taranmalıdır. Dislipidemik hastalar da kilo fazlalığı açısından değerlendirilmelidir. Kilo almaya başlayan genç erişkinlerde ortaya çıkan ilk kardiyovasküler (KV) risk faktörünün dislipidemi olduğu saptanmıştır. Obezlerdeki aterosklerotik dislipidemide: 1) trigliserit (TG) ve küçük yoğun LDL-Kolesterol (LDL-K) artarken HDL-kolesterol (HDL-K) düşer; 2) izole HDL-K düşüklüğü ya da TG artışı ile post-prandial hiperlipidemi söz konusu olabilir; 3) bazen de LDL-K artışı ile gidebilir, bu hastalarda LDL reseptör ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır 4) ailevi dislipidemiler ağırlaşabilir.

Obezlerde, adipoz dokuda lipoprotein lipaz (LPL) mRNA ekspresyonu, kas dokusundaki LPL aktivitesi azalır; lipoliz için VLDL ve şilomikronlar yavaşlar. TG'den zengin lipoproteinlerin lipolizi yavaşlar. Bu remnantlardaki TG ile HDL-K deki kolesterol esterlerinin, kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile değişimini hepatik lipazın aktifleşmesi izler ve ortaya küçük-yoğun LDL çıkar. Hipertrigliseridemide ortaya çıkan küçük-yoğun LDL'nin kolesterol içeriği azalmış, TG içeriği artmıştır. Küçük-yoğun LDL, LDL'ye göre daha yavaş metabolize olur, ateroskleroza daha yüksektir. Proteoglikanlara afinitesi yüksek olan küçük-yoğun LDL'nin subendotelyal retansiyonu da, oksidasyonu da artmıştır.

Obezitede görülen aterosklerozun sorumlusu, artan şilomikron remnantları ve VLDL düzeyleridir. Araştırmalarda koroner, serebral ve periferik arter hastalıkları ile doğrusal ilişkileri gösterilmiştir. TG'den zengin partiküllerin artışı CETP aktivitesini artırır. Bu, HDL'deki kolesterol esterleri ile VLDL ve LDL'deki TG'lerin değişimini sağlar. Ortaya çıkan TG'den zengin HDL lipolizi Apolipoprotein (Apo) A1 afinitesini azalttığından Apo-A1 ile HDL ayrışır. Sonuçta HDL-K

düzeyi düşer, kolesterol transferi bozulur.

Obezite ile ilişkili dislipideminin tedavisinin birinci basamağını yaşam biçimi değişikliği (YBD) oluşturur. YBD, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapmaktır. Tüketilen yağ ve kalori miktarı obezite ve post-prandial hiperlipideminin belirleyicisidir. Kalorinin kısıp kilo kaybının sağlanması ile LPL aktivitesi artar. LPL aktivitesindeki artışa bağlı olarak TG konsantrasyonu, Apo-C3 düzeyi, CETP aktivitesi düşer; TG'den zengin lipoproteinlerin katabolizması artar. Obezlerdeki 4-10 kg'lık kayıp LDL reseptör mRNA düzeyinde %27 artış ile LDL-K'de %12 azalma sağlar. Egzersiz, LPL ve hepatik lipaz aktivitesini artırarak TG lipolizini artırır.

Obeziteye özgü dislipidemik değişiklikler medikal tedavi hedeflerini belirler. LDL'nin yanı sıra tedavi hedefleri Apo-B ve HDL-dışı-kolesteroldür. Bir meta-analize göre bu değerler hedef alındığında ABD'de 10 yılda 300-500 bin KV olay önlenir. LDL-K, HDL-dışı kolesterol ve Apo-B'yi düşüren ilaçların başında statinler gelir. Ancak statinler TG'leri az miktarda düşürdüğünden obezlerdeki karakteristik dislipidemiyi düzeltmede yetersiz kalır. Fibratlar hipertrigliseridemide birincil endikasyona sahiptir. Trigliseritleri %30, LDL-K düzeylerini %8 düşürür ve HDL-K'ü de %9 artırırlar. Nikotinik asit, adiposit lipolizini, serbest yağ asidi ve VLDL sentezini düşürür, HDL-K düzeyini artırır. TG'ler %15-35 azalırken HDL-K %10-25 artar. Omega 3 yağ asitleri, TG'lerin hepatik sentez ve depozisyonunu azaltır; plazma düzeyini %25-30 oranında azaltır. Ayrıca VLDL'den IDL oluşumunu artırıp VLDL, IDL, LDL katabolizmasını artırır. Obeziteye bağlı ikincil dislipidemi, bariyatrik cerrahiden de fayda görür. RYGB (Roux en Y gastric bypass) tipi bariyatrik cerrahi sonrasında TG'lerin %63, VLDL'nin %74 ve LDL-K düzeylerinin %31 oranında düştüğü gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218-40.
2. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.
3. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2006;203:24,9.

Soru 37– Statinlerin etki mekanizması nedir?

Dr. Inan Soydan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Emekli Prof. Dr.

Statinler, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri” olarak da bilinir. Çünkü, total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin taşıdığı kolesterol (LDL-K)’ü düşürmekten ibaret olan başlıca etkilerini, kolesterol sentezinde yaşamsal bir rol oynayan HMG-KoA redüktaz enzimini, mevalonik asit’e benzer bir parçaları aracılığıyla ve rekabet yoluyla inhibe ederek gösterirler.

Statinler, karaciğerdeki kolesterol sentezini inhibe ederek LDL reseptörlerinin artmasına yol açmak suretiyle kan kolesterol düzeylerini düşürürler. Hepatositler içindeki serbest kolesterol kapsamının azalmasına yanıt olarak, membrana bağlı Sterol düzenleyici element-bağlayan proteinler (SREB’ler) bir proteaz tarafından yarılarak hücre çekirdeğine taşınırlar. Daha sonra, LDL reseptör geninin sterolden sorumlu elemanı aracılığıyla “transkripsiyon faktörleri” bağlanarak “transkripsiyon”un güçlenmesi sağlanır ve sonuçta LDL reseptör sentezi artar. Ayrıca, LDL reseptörlerinin yıkımı da azalır. Hepatositlerin yüzeyinde daha çok sayıda LDL reseptörlerinin varlığı, kandan temizlenen LDL miktarını artırır ve böylece LDL-K düzeyleri düşer. Statinler, doza ve kullanılan statinin türüne göre değişmek üzere, LDL-K’ü %20-55 oranında düşürür.

Statinlerin, aynı zamanda, Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve İntermediyer(ara) yoğunluklu lipoprotein, (IDL) gibi LDL hammaddelerinin kandan temizlenmesini güçlendirerek ve karaciğerdeki VLDL üretimini azaltarak LDL düzeylerini düşürebileceğini telkin eden araştırmalar da vardır. Statinlerin karaciğerdeki VLDL üretiminde yol açtığı azalmaya, VLDL için gerekli bir öge olan kolesterolün sentezinin azalmasının aracılık ettiği düşünülür. Bu mekanizmanın, statinlerin trigliserit (TG)’leri azaltıcı etkisinde de rol oynaması olasıdır. 250 mg/dL’yi aşan TG düzeyleri statinlerle esaslı biçimde düşer ve bu düşüşün oranı LDL-K’deki ile aynıdır. Buna uygun olarak, güçlü statinlerin en yüksek dozlarını(örneğin günde 80 mg simvastatin ya da atorvastatin) alan hipertrigliseridemili hastalarda LDL-K’de %35-45’lik bir azalma görülürken, açlık

TG düzeylerinde de benzer bir düşüş saptanır. Eğer tedavi öncesi TG düzeyleri 250 mg/dL’nin altında ise, TG’lerdeki azalma –kullanılan statinin dozu ne olursa olsun- %25’i geçmez.

Kolesterol sentezi yolunda dimetilallil pirofosfat’ın ara molekülleri, prenil transferaz aracılığıyla geranil pirofosfat ve sonuçta farnesil pirofosfat’a dönüştürülür. Bu, skualen’lerin oluşmasından önceki basamaktır. Geranilgeranil ve farnesil adlı bu araçlar, bir lipit parçasının kovalan olarak bir proteine bağlandığı(ki hücre membranlarına bağlanmayı ve onun biyolojik etkinliğinin güçlendirilmesini sağlar) bir mekanizma olan protein prenilasyonunda kullanılırlar. Bu, GTP-bağlayan proteinler (Rho A, Rac ve Ras)’in yaşadığı bir durumdur. Gerçekten, statinler kısmen Rho A’nın geranilgeranilasyonunu ve apolipoprotein A-I transkripsiyonunu düzenleyen bir faktör olan “perisome proliferator-aktive reseptör alfa (PPAR α)” fosforilasyonunu önleyerek yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin taşıdığı kolesterol (HDL-K)’ü arttırabilir.

Statinler, kardiyovasküler olayları, yalnızca hiperkolesterolemilerde değil, kolesterol düzeyi normal olan hastalarda da azaltırlar. Klinik çalışmalar ve gözlemler, statinlerin, lipit düzeylerinden bağımsız, başka yararlı etkilerinin de bulunduğunu göstermiştir. Statinlerin kolesterolden (ya da, daha genel bir anlatımla, kan yağlarından) bağımsız olan bu yararlı etkilerine “pleiotropik etkiler” diyoruz ki bunlar endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi veya eski haline getirilmesini, oksidatif stresin ve vasküler inflamasyonun azaltılmasını, aterosklerotik plakların stabilitesinin artırılmasını ve trombojenik yanıtın inhibisyonunu kapsar. Dahası, bazı çalışmalar, statinlerin, bağışıklık sistemi, santral sinir sistemi ve kemikler üzerinde yararlı ekstrahepatik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Statinler, HMG-CoA’nın L-mevalonik asite dönüşmesini inhibe ederek pleiotropik etkiler gösterebilir. Çünkü böylece, hücre içindeki sinyalleşme moleküllerinin lipit bağlantılarının ve kolesterol biyosentezinin prekürsörleri olan önemli isoprenoidlerin sentezini engellemiş olurlar. Damar

hücrelerinin duvarlarındaki Rho GTPaz'ların statinler tarafından inhibisyonu, ateroskleroza karşı ko- ruyucu genlerin ekspresyonunu ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunun inhibisyonunu iyileştirir.

Kaynaklar

1. Genest J, Libby P, Gotto A M. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In Zipes, Libby, Bonow and Braunwald(Ed.s): Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Elsevier Saunders 2005. p. 1024–5.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315–81.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):1–45.

Soru 38– Tedaviye hangi statinle, hangi dozla başlamalıyız?

Dr. İzzet Tandoğan

Gözde Hastanesi Sıtmapınarı, Kardiyoloji Kliniği, Malatya

Kardiyovasküler (KV) hastalıkların önlenmesinde statinler, üzerinde en fazla çalışma yapılmış ilaçlar arasında olup kalp yetersizliği ve hemodiyaliz hastaları dışında tüm denedikleri popülasyonlarda KV mortaliteyi anlamlı azaltmaktadırlar.

Metaanalizlerden elde ettiğimiz verilere göre statin tedavisinin klinik faydaları statinin tipinden ziyade, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, (LDL-K) düşüşüne bağlıdır.^[1] Statinlerle LDL-K azalması temelde statin dozuna bağlı olup, statinin tipi de etkili bir faktördür (Tablo 1).^[2] Statinlerle sağlanan etkinlikte bireysel farklılıklar olabilir. Bu farklılıklar hasta uyumsuzluğu, genetik yapı farklılığı gibi faktörlerle açıklanabilir.^[1]

Güncel kılavuzlara göre tedavi planlanan hastada toplam KV risk ve bu risk oranına göre LDL-K hedefi belirlenmelidir. Bu hedefe göre LDL-K düzeyinin hangi oranda düşürüleceği ve bu hedefe uygun statin tipi ve dozu belirlenmelidir.^[1] ESC 2016 Dislipidemi Kılavuzunda başlangıç LDL-K düzeyinden risk düzeyine göre hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşılması için gerekli LDL-K oransal düşme oranı saptanmakta (Tablo 2) ve bu oranı sağlayabilecek dozda statinin seçilmesi (Şekil 1) önerilmektedir. İstenilen hedefe ulaşamaması durumunda ilk doz titrasyonu, sonraki aşamada ise kombinasyon tedavisi planlanmalıdır.^[2]

Kılavuzun bu önerileri genel öneriler olup ancak hekim öngörüsü ile bir anlam kazanabilir. İlaç seçimi ve doz konusunda hastanın klinik durumu, ilave ilaçlar, ilaç fiyatı gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Statin kullanımına karar verildiğinde ise yüksek etkinlik ve düşük fiyat kriterleri dikkate alınması gereken faktörlerdir.

Birincil korunma amacıyla 10 yıllık KV hastalık gelişme riski %10 ya da daha fazla olan bir hastada atorvastatin 20 mg ile tedaviye başlanması mantıklı bir yaklaşımdır. Yine tip 1 diyabeti olan >40 yaş yada 10 yıldan daha uzun süredir diyabeti olan ya da nefropati / diğer bir KV hastalık riski taşıyan hastalarda ve tip 2 diyabeti olup 10 yıllık KV hastalık gelişme riski %10 ya da daha fazla olan hastalarda birincil korunma

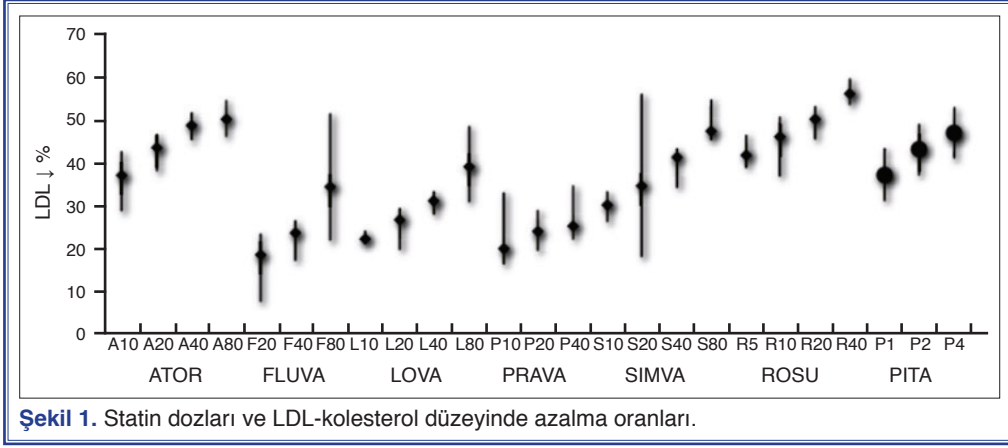
Tablo 1. Statin dozları ve LDL kolesterol düzeyinde azalma oranları

Doz (mg/gün)	LDL kolesterol düzeyinde azalma (%)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatin	10	15	21	27	33
Pravastatin	15	20	24	29	33
Simvastatin	23	27	32	37	42
Atorvastatin	31	37	43	49	55
Rosuvastatin	38	43	48	53	58

Tablo 2. İlk ölçülen LDL-K değerinin bir fonksiyonu olarak hedeflere ulaşmak için LDL-K düzeyinde olması istenen azalma (%)

İlk (başlangıç) LDL-K düzeyi (mg/dL)	Hedeflenen LDL-K değerine ulaşmak için gerekli LDL-K azalması (%)		
	<70 mg/dL	<100 mg/dL	<115
>240	>70	>60	>55
200-240	65-70	50-60	40-55
170-200	60-65	40-50	30-45
150-170	55-60	35-40	25-30
130-150	45-55	25-35	10-35
110-130	35-45	10-25	<10
90-110	22-35	<10	–
70-90	<22	–	–

amacıyla tedaviye atorvastatin 20 mg ile başlanması mantıklı bir yaklaşım olacaktır.^[2] Bilinen KV hastalığı olan bir hastanın ikincil korunmasında tedaviye atorvastatin 80 mg ile başlanabilir.^[2] Atorvastatin ön plana çıkaran bu veriler, kişisel yaklaşımı da yanı sıra sınırla beraber, temelde NICE rehberliğinde hazırlanmıştır.^[2] Hiperkolesterolemi tedavisinde hedef genelde LDL-K düzeyinde %50 azalma sağlayabilmektir. Bu yazıda atorvastatinin ön plana çıkartılması kısa doz aralıklarında etkinlikte belirgin artış sağlanması, fakat yan etki profilinde kayda değer bir artış gerçekleşmemesinden dolayıdır. Bu sonuç diğer ajan-



Şekil 1. Statin dozları ve LDL-kolesterol düzeyinde azalma oranları.

ların kullanılmayacağı anlamını taşımaz. Kılavuz verisi olmamakla beraber STELLAR çalışmasının alt

grup analizinde tüm gruplarda rosuvastatin ile de benzer sonuçlar alınabileceği vurgulanmaktadır.^[3]

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Backer GD, Wiklund O, Chapman OJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
2. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;349:g4356.
3. Welty FK, Lewis SJ, Friday KE, Cain VA, Anzalone DA. A Comparison of Statin Therapies in Hypercholesterolemia in Women: A Subgroup Analysis of the STELLAR Study. J Womens Health (Larchmt) 2016;25:50–6.

Soru 39– Farklı statinlerin eşdeğer dozları nelerdir?

Dr. Mehmet Akbulut

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Statinler, reseptör bağımlı endositoz yolu ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol (LDL-K)'ün hepatositlere alınımı sağlayan LDL reseptör ekspresyonunu arttırmazlar. Apolipoprotein B100'ün hepatik sentezini inhibe eder, trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentezi ve salınımını azaltırlar.^[1] Mevcut lipit düşürücü ilaçlar arasında en güçlü LDL-K düşürücü ilaçlar olan statinler, standart dozlarda LDL-K düzeyini %25-45 oranında düşürürken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyinde %5-15 oranında artış, trigliserit düzeyinde ise %7-30 oranında azalma sağlarlar.^[2]

Benzer etki mekanizmalarına karşın, statinlerin günlük dozları, atılım ve çözünübilirlikleri farklılık gösterebilmektedir. Atorvastatin, serivastatin, flu-

vastatin, pravastatin ve rosuvastatin aktif ilaç olarak vücuda alınırken; lovastatin ve simvastatin ön ilaç olup karaciğerde aktif formu olan hidroksi asite çevrilmektedir. Dolayısıyla statinlerin doz bağımlı olarak LDL'yi düşürmedeki etkinlikleri farklıdır; diğer bir deyişle önerilen dozlarda değişik statinlerin LDL-K düşürme kapasiteleri farklıdır. Örneğin atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg/gün dozları, LDL-K'ü sırasıyla ort. %30-40, %40-45, %45-50 ve %50-55 azaltırken; pravastatinin aynı mg'daki eşdeğer dozları, LDL-K'ü sırasıyla ortalama 10, 20, 40 ve 80 mg/gün dozları, LDL-K'ü sırasıyla ort. %10-20, %20-30, %30-40 ve %40-45 azaltır^[3] (Tablo 1). Statin tedavisinde genel olarak dozun iki katına çıkılması LDL'de ek %7'lik azalma sağlamaktadır.^[4] HDL-kolesterol üzerindeki etkileri ise dozdan bağımsızdır.

Tablo 1. Statinlerin eşdeğer dozları ve farmakolojik özellikleri

Eşdeğer dozlar						
LDL kolesterolde azalma (%)	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
10-20	–	20 mg	10 mg	10 mg	–	5 mg
20-30	–	40 mg	20 mg	20 mg	–	10 mg
30-40	10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	5 mg	20 mg
40-45	20 mg		80 mg	80 mg	50-10 mg	40 mg
46-50	40 mg				10-20 mg	80 mg ¹
50-55	80 mg				20 mg	–
56-60	–				40 mg	–
Farmakolojik özellikler						
Başlangıç dozu	10-20 mg	20 mg	10-20 mg	40 mg	10 mg ²	20 mg
LDL düşüşü yüksek hedeflenenlerde	40 mg (>%45)	40 mg (>%25)	20 mg (>%20)	–	20 mg (LDL >190 mg/dL)	40 mg (>%45)
Renal atılım (%)	2	6	30	60	10	13
Yarılanma ömrü (saat)	13-16	0.5-1	2-3	1-3	15-20	2-3
Çözünübilirlik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik
İdeal zamanlama	Herhangi bir zaman	Akşam	Akşam	Herhangi bir zaman	Herhangi bir zaman	Akşam

¹Rabdomiyoliz riski yüksek olması nedeniyle, 80 mg'lık doz uzun süreli önerilmez.

²Altmış beş yaşından büyük, hipotiroidi ve Asyalılarda 5 mg.

Bununla birlikte eldeki güncel kanıtlar, klinik yararın geniş ölçüde statinin tipinden bağımsız, ancak LDL-K'deki azalmanın derecesine bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, kullanılan statin tipinin belli bir hastada hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşmak için LDL-K'de gerekli düşüşü yansıtmalı

sı gereklidir.^[5] Dolayısıyla farklı risk gruplarında LDL-K tedavi hedefleri belirlemeli; akabinde hedef LDL-K'e odaklanmalı ve bazal düşük dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesine göre bu hedefe süratle ulaştıracak uygun statin ve statin dozu seçilmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. Yüksek, orta ve düşük yoğunluklu statin tedavisi

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi	Orta yoğunluklu statin tedavisi	Düşük yoğunluklu statin tedavisi
LDL kolesterolü yaklaşık \geq %50 düşüren ortalama günlük dozlar	LDL kolesterolü yaklaşık %30-50 düşüren ortalama günlük dozlar	LDL kolesterolü yaklaşık $<$ %30 düşüren ortalama günlük dozlar
Atorvastatin 40 (80) mg	Atorvastatin 10 (20) mg	Fluvastatin 20–40 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg	Fluvastatin XL 80 mg	Lovastatin 20 mg
	Fluvastatin 40 mg bid	Pravastatin 10–20 mg
	Lovastatin 40 mg	Simvastatin 10 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Pitavastatin 1 mg
	Rosuvastatin 5 (10) mg	
	Simvastatin 20–40 mg	
	Pitavastatin 2–4 mg	

Kaynaklar

1. Grundy SM. Consensus statement: Role of therapy with “statins” in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 1998;81(Suppl 4A):16.
2. 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;81:582–7.
3. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.
4. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. Am J Cardiol 1997;80:106,7.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.

Soru 40– Statin direnci nedir? Akla hangi patolojiler gelmelidir?

Dr. Öner Özdoğan

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

En uygun tedaviye rağmen; ki bu çoğunlukla tolere edilebilen en yüksek doz statin demektir, hedef LDL-kolesterol (LDL-K) düzeylerine ulaşamayan hastalar statine dirençli olarak kabul edilirler. EURO-ASPIRE-4 çalışmasına göre LDL-K hedefine çoğu hastada ulaşılamamaktadır. Ülkemizde ilaç tedavisi ile LDL-K seviyesi hastaların sadece %10'unda 70 mg/dL altına indirilebilmektedir. Yani, statinler ile dislipidemi tedavisinde ciddi bireysel farklılıklar görülmektedir. Yaşlılarda her ne kadar statine cevap daha belirginse de, ciddi ilaç etkileşimleri cevabı değiştirmektedir. Kadınlarda erkeklere göre statin yanıtı daha düşüktür. Genel olarak statine direnç; ilaç emilimi, transportu, karaciğerdeki ilaç metabolizması, diğer organlardaki ilaç metabolizması ve ilacın atılım mekanizmaları ile ilişkilidir. Öte yandan, LDL-K düzeyi hedefine ulaşamama haricinde statin tedavisi altında ADMA düzeylerine bağlı endotel-bağımlı vazodilatasyonda iyileşme sağlanamaması da statin direnci olarak tanımlanabilir.

Statin direncinde birçok farklı neden rol oynamaktadır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre^[1] ve hipertansiyonu olanlarda hipertansif olmayanlara göre statin kullanımı sonrası LDL-K'de daha az düşme saptanmıştır. İnflamatuar sitokinler, özellikle İnterlökin-1b, LDL reseptörü “feedback” regulasyonunu bozarak statin direncine neden olabilir. Bu yüzden artmış inflamatuar durumlarda yeterli LDL-K düşüşü için yüksek statin konsantrasyonları gerekli olacaktır.^[2] HIV (+) olan

hastalarda da statin sonrası LDL-K düşüşü daha az görülmektedir.^[3] Statinle beraber amiodaron kullanımında, hem amiodaron tedavisinin, hem de amiodaron'a bağlı hipotiroidinin LDL reseptör sentezini etkilemesine bağlı olarak statin direnci gözlenebilmektedir.^[4]

Kolesterol sentezi, emilimi ve transportunda görevli protein ve enzimdeki genetik polimorfizmler statinlere verilen yanıtta rol oynamaktadır. Statin direnci ile en çok ilişkili farmakodinamik ve farmakokinetik genetik varyasyonlar şunlardır; 3- P-glikoprotein (Pg-P/ABCB1), meme kanseri direnç proteini (BCRP/ABCG2), çoklu ilaç direnç ilişkili proteinler (MRP1/ABCC1 and MRP2/ABCC2), organik anyon transport eden polipeptidler (OATP), RHOA, Nieman-Pick C1-like1 proteini, farnesoid X reseptör, kolesterol 7 alfa-hidroksilaz (CYP7A1), Apolipoprotein E, propotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), LDL reseptörü (LDLR), lipoprotein (a), kolesterol ester transfer proteini ve tümör nekroz edici faktör α .^[5] Fakat, şu an için statin tedavisi başlanmadan önce farmakogenetik testlerin yapılması için yeterli kanıt mevcut değildir.^[6]

Sonuç olarak, kolesterol metabolizması ile direk ilişkisi olsun ya da olmasın birçok yolaktaki farklı metabolitler statin tedavisine cevabı etkileyebilir. Öte yandan, gerçek hayatta ilacı düzenli kullanmamaya bağlı psödo-direncin statin tedavisine yetersiz LDL-K cevabının ana nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000;101:16–22.
- Chen Y, Ku H, Zhao L, Wheeler DC, Li LC, Li Q, et al. Inflammatory stress induces statin resistance by disrupting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase feedback regulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:365–76.
- Boccaro F, Simon T, Lacombe K, Cohen A, Laloux B, Bozec E, et al. Influence of pravastatin on carotid artery structure and function in dyslipidemic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. AIDS 2006;20:2395–8.
- Al-Sarraf A, Li M, Frohlich J. Statin resistant dyslipidemia in a patient treated with amiodarone. BMJ Case Rep 2011.
- Vladimirova-Kitova LG, Kitov SI. Resistance of Statin Therapy, and Methods for its Influence, Hypercholesterolemia. Sekar Ashok Kumar Chapter 2015;10:185–202.
- van der Baan FH, Knol MJ, Maitland-van der Zee AH, Regieli JJ, van Iperen EP, Egberts AC, et al. Added value of pharmacogenetic testing in predicting statin response: results from the REGRESS trial. Pharmacogenomics J 2013;13:318–24.

Soru 41– Statin tedavisi ile hedefe ulaşamayan hastalarda tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Dr. Adnan Abacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Statin başlanan hastalara 4-12 hafta sonra lipit değerleri kontrol edilmelidir. Hedeflenen lipit değerlerine ulaşılan hastalarda klinik duruma göre 3-12 ayda bir lipit değerleri ölçülmelidir. Hedeflenen lipit değerlerine ulaşılamayan hastalarda statine uyum değerlendirilmeli, yaşam tarzı değişikliği yoğunlaştırılmalı, eğer yüksek doz statin almıyorsa yüksek doza çıkılmalı ve diğer risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır. Bütün bunlara rağmen hedeflenen lipit değerlerine ulaşılamayan hastalarda statine diğer ilaçların eklenmesi düşünülmelidir.

Improve-IT çalışmasında statine ezetimib eklenmesi yararlı bulunmuştur. Bunun yanında PCSK9 inhibitörlerinin statine eklenmesi %50'ye varan ilave yüksek dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol (LDL-K) düşmesi sağlamıştır. Henüz PCSK9 inhibitörlerinin klinik olayları önlediğini gösteren büyük bir çalışma yayınlanmamış olmasına rağmen, evolokumab ve alirokumab ile yapılan çalışmalar klinik olaylarda azalma sağlayacaklarını düşündürmüştür. Bu nedenle bu iki ilaç FDA tarafından onaylanmıştır. Bu gelişmeler üzerine ACC, lipit tedavisinde statin dışı tedavilerin kullanımı ile ilgili uzlaşma raporu yayınlamıştır. Bu uzlaşma raporunda statin dışı ilaçların kullanımı ile ilgili öneriler aşağıda özetlenmiştir.

- Komorbiditelerin eşlik etmediği stabil aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olanlarda maksimal tolere edilen statine rağmen LDL-K'deki düşme $<50\%$ (veya LDL-K ≥ 100 mg/dL) ise birinci sırada ezetimib [ezetimib intoleransı olan ve trigliserit (TG) <300 mg ise safra asit bağlayıcılar olabilir] eklenmesi düşünülebilir. Ezetimib eklenmesiyle hedefe varılamadı ise ikinci aşamada ezetimibe ilave olarak veya ezetimib yerine PCSK9 inhibitörleri düşünülebilir.

- Komorbiditelerin eşlik ettiği ASKVH olguları; ki burada komorbidite diyabet, son üç ay içinde ASKVH olayı, statin alırken ASKVH olayı, iyi kontrol edilmeyen diğer ASKVH risk faktörleri, lipoprotein (a) yüksekliği, hemodiyaliz dışı kronik böbrek hastalığı

olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda öneriler stabil ASKVH hastaları için olan öneriler aynıdır. Ancak bu hastalarda LDL-K sınırı $<50\%$ (veya LDL-K ≥ 70 mg/dL veya HDL-dışı kolesterol ≥ 100 mg/dL) şeklindedir.

- Bazal LDL-K değeri ≥ 190 mg/dL olan stabil ASKVH hastalarında tolere edilen maksimal doz statine rağmen LDL-K'deki düşme $\geq 50\%$ (veya LDL-K <70 mg/dL) değilse birinci sırada ezetimib eklenmesi düşünülebilir. TG <300 mg ise ezetimibe alternatif olarak safra asit bağlayıcılar düşünülebilir. Ancak kılavuz komitesi bu durumdaki hastalarda ezetimib veya safra asiti bağlayıcıları yerine, LDL-K düşürücü etkisi daha fazla olduğundan, PCSK9 inhibitörlerinin ilk basamak olarak seçilmesini önermektedir. Statin dışı tedavinin eklenmesine rağmen hedefe varılamadı ise statin dışı ikinci ilacın eklenmesi düşünülebilir. Bu hastalarda LDL-K'yı kontrol altına almak için mipomersen, lomitapide veya LDL aferezi gibi özel tedaviler gerekebilir.

- LDL-K düzeyi ≥ 190 mg/dL olan kişilerde birincil koruma için statin kullanıldığında tolere edilen maksimal doz statine rağmen LDL-K'deki düşme $<50\%$ (veya LDL-K ≥ 100 mg/dL veya diyabetik hastada HDL-dışı kolesterol ≥ 130 mg/dL) ise, hasta ile tartışarak, LDL-K'de arzulanan ilave düşmeye göre, ezetimib veya PCSK9 inhibitörünün eklenmesi düşünülebilir. TG <300 mg ise ezetimibe alternatif olarak safra asit bağlayıcılar verilebilir. Eğer statine ezetimib eklendiğinde hasta tolere edemiyorsa safra asit bağlayıcıdan önce PCSK9 inhibitörü vermek makuldür. Kılavuz komitesi LDL-K ≥ 190 mg/dL olan hastada diğer risk faktörleri veya komorbiditeler yoksa LDL-K'de $\geq 50\%$ düşme ve LDL-K <130 mg/dL'nin sağlanmasını, tedaviyi artırmayı gerektirmeyen makul bir sonuç kabul etmektedir. LDL-K ≥ 190 mg/dL olan hastalarda mipomersen, lomitapide veya LDL aferezi gibi özel tedaviler gerekebilir.

- Birincil koruma amaçlı statin başlanan diyabetik hastalarda tolere edilen maksimal statine rağmen LDL-K'deki düşme $<50\%$ (LDL-K ≥ 100 mg/dL veya

HDL-dışı kolesterol ≥ 130 mg/dL) ise kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Bu durumda ilk tercih ezetimibdir. Safra asiti bağlayıcıların hafif hipoglisemik etkisi vardır ve TG < 300 mg olan hastalarda faydalı olabilir. Safra asiti bağlayıcıları, ezetimibe yeterli yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda da düşünülebilir. Diyabetik hastalarda birincil korunmada PCSK9 inhibitörlerinin rolü belli değildir.

- Birincil korunma amaçlı statin başlanan, diyabetik olmayan, ASKVH riski $\geq 7.5\%$ olan hastalarda yüksek risk göstergeleri varsa statin dışı ilaçların eklenmesi düşünülebilir. Komite şu göstergeleri belirlemiştir: 10 yıllık ASKVH riski $\geq 20\%$, bazal LDL-K ≥ 160 mg/dL, iyi kontrol edilmeyen diğer majör KV

risk faktörleri, lipoprotein (a) yüksekliğinin eşlik ettiği veya etmediği prematür ASKVH hastalık aile öyküsü, akselere subklinik ateroskleroz delili (koroner arter kalifikasyonu gibi), hs-CRP yüksekliği ve kronik böbrek hastalığı, HIV veya kronik inflamatuvar hastalık gibi diğer risk durumları. Yüksek risk göstergeleri olmayan hastalarda LDL'deki düşmenin $30-50\%$ (LDL-K < 100 mg/dL) olması yeterli kabul edilir. Yüksek risk göstergeleri olanlarda yüksek doz statinle LDL'de $\geq 50\%$ düşme (LDL-K < 100 mg/dL) sağlanamadı ise ezetimib (veya ikinci tercih olarak safra asiti bağlayıcılar) düşünülebilir. Safra bağlayıcıları sadece hasta ezetimibe intoleran ve çok sayıda ASKVH risk faktörü varsa düşünülmelidir. Bu hastalarda, henüz veri olmadığından PCSK9 inhibitörleri kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92–125.

Soru 42– Statin tedavisini ne zaman keselim? Statini kesmenin zararı olabilir mi?

Dr. Levent Hürkan Can

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statin tedavisini kesmek konusu her zaman tartışılmalı bir konu olmakla beraber sorunun en net cevabı ikincil hiperkolesterolemisi olan bir hastada ikincil neden tedavi edildikten sonra hiperkolesterolemi ortadan kalkıyorsa tedavi kesilmelidir. Örneğin troid replasman tedavisi ile ötroid hale gelen bir hastada hipotroidi öncesi LDL-kolesterol düzeyleri normal ise statin tedavisi kesilebilir.

Aslında hiperkolesteroleminin bir metabolizma bozukluğu olduğu ve statin vb ilaçların sadece kullanıldıkları sürece kolesterol sentezini inhibe ettikleri düşünülürse tedavinin ömür boyu sürmesi gerektiği sonucuna ulaşılabılır. Ayrıca, statinlerin LDL-kolesterol düşüşü yanında sağladıkları pleiotropik etkilerin başta endotel işlevleri olmak üzere olumlu etkilerinin süregelenliği için de tedavinin kesilmemesi gereklidir.

Statin kesilen hastalarla özellikle akut koroner

sendrom tedavisi sırasında yapılan çalışmalarda ilacın kesildiği hastalarda tedaviye devam edenlere göre mortalitede, kardiyovasküler olaylarda erken dönemde bile artış olduğu gösterilmiştir.^[1,2]

Burada sıkıntılı olan noktalar yan etki gelişen hastalar ile LDL-kolesterol düzeyleri aşırı düşen hastalardır. Yan etki gelişen hastalarda tercihan önce doz azaltılmalı, ya da başka bir statine geçilmelidir. Hedeflere ulaşılamayacaksa da düşük doz statinle ezetimib vb kombinasyon uygulanmalıdır. LDL-kolesterol düzeylerinin çok düştüğü hastalarda da <40 mg/dL sınırının altında elde kanıt olmadığı için 2013 Amerikan Kılavuzu bu eşikten aşağıya inen hastalarda tedavi insiyatifinin hekimin görüşüne bırakılmak durumunda olduğunu belirtmiştir.^[3]

Sonuç olarak LDL-kolesterol hedefine ulaşan hastalarda statini kesmek zararlıdır. Tedaviye mutlaka devam edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:2083–91.
2. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol* 2016;225:184–96.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1,45.

Soru 43– Anti lipit tedavide LDL-kolesterol hedefine ulaşan bir hastada yaklaşım ne olmalı? İlacı keselim mi? Dozu mu azaltalım? Yoksa aynen devam mı edelim?

Dr. Ersel Onrat

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Anti-lipit tedavide LDL-kolesterol hedefleri açısından kılavuzlar arasında farklılık bulunmaktadır. Fakat genel görüş olarak anti-lipit tedavisi alan hastalarda hedef LDL-kolesterol seviyesine ulaşılması halinde ilaca aynı dozda devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Statin tedavisi altında hedef LDL-kolesterol seviyesine ulaşan ve kısa dönemli statin tedavisi kesilen tip 2 diabetes mellituslu hastaların %79'unda dislipideminin nüks ettiği gözlenmiştir. Bu nedenle tedavinin kesilmesi veya ara verilmesi önerilmemektedir.^[1] Yüksek riskli hastalarda hedef LDL-kolesterol değeri 50 mg/dl altında dahi yan etkide artma olmadan majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda azalma devam etmiştir.^[2] Bu hastalarda LDL-kolesterol değeri 70mg/dl altında olsa bile doz azaltılmadan fayda

görülen tedavi dozundan devam edilmesi gerekmektedir. Son yayınlarda statin kullanan hastalarda vizitler arası LDL-kolesterol dalgalanmalarının da kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir.^[3] Yani statine ara vermek veya düzensiz içmek de olumsuz etki yapmaktadır.

Kılavuzlarda LDL-K düşüşünün sınır değeri diye bir kavram yoktur. Sadece 2013 ACC/AHA kılavuzunda 2 ardışık LDL-kolesterol değerlerinin <40 mg/dl saptanması durumunda Statin dozunu azaltılabileceği belirtilmektedir (Öneri: IIB, Kanıt düzeyi: C). Ancak, bu düzeyin altında herhangi bir yan etki artışı olduğundan değil, 2 randomize kontrollü çalışmada sınır olarak bu değerlerin benimsemesinden kaynaklanmaktadır.^[4]

Kaynaklar

1. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ko SH, Choi YH, Yoon KH, et al. Statin Discontinuation after Achieving a Target Low Density Lipoprotein Cholesterol Level in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Disease: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Metab J* 2014;38:64–73.
2. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–94.
3. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1539–48.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1–45.

Soru 44– LDL-kolesterol düzeyleri kaçaya kadar düşürülebilir? Çok düşük düzeylerin zararı olabilir mi?

Dr. Aylin Yıldırım

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile kardiyovasküler (KV) hastalıklar arasındaki ilişkinin net olarak tanımlanmasından beri LDL-K'ün düşürülmesi lipit düşürücü tedavinin ana hedefi olmuştur. Birincil ve ikincil korunma çalışmaları LDL-K'ün düşürülmesi ile KV riskin anlamlı olarak azaldığını, LDL-K değeri ne kadar fazla düşürülürse riskin de buna paralel olarak azalmaya devam ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla 'ne kadar düşük o kadar iyi' sonucu ortaya çıkmaktadır. KV risk azalması LDL-K değerindeki yüzde azalmadan ziyade absöü azalma ile ilgilidir. Bu nedenle, bazal LDL-K değerleri yüksek olan bireyler tedaviden daha fazla fayda görmekte iken, bazal LDL-K düzeyi daha düşük hastaları kabul eden çalışmaların klinik yarar varlığını kanıtlayabilmesi için daha geniş sayıda ve uzun süreli hasta takibi gerekmektedir. Acaba LDL-K değeri kaçaya kadar düşürülebilir, bunun tanımlanmış bir alt sınırı var mıdır? Çok düşük düzeyler zarar verebilir mi?

Bu sorulara yanıt ararken öncelikle LDL-K'ün normal değerinin ne olduğunu tartışmak gerekir. Sağlıklı yenidoğanlarda LDL-K düzeyleri 40 mg/dL civarlarındadır. Avcılıkla beslenen ilkel toplumlarda LDL-K değerlerinin 50-75 mg/dL arasında seyrettiği ve bu kişilerin KV hastalıklardan korunduğu bilinmektedir. PCSK9 geninde işlev kaybına yol açan mutasyon sonucu LDL-K değerleri <20 mg/dL altında olan bireylerin gayet sağlıklı olduğu ve KV hastalıklardan korundukları saptanmıştır. Tüm bu verilerin ışığında 40-50 mg/dL civarlarındaki LDL-K düzeylerinin ideal olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla yanıt aramamız gereken esas soru bu LDL-K düzeylerinin güvenli olup olmadığı değil, bu düzeylere ilaç ile ulaşılmasının güvenli olup olmadığıdır.

Gerçek hayat verilerinde kılavuzlarda tanımlanan LDL-K hedeflerine ulaşma oranları beklenenin çok altında olduğundan, bu soruya birincil ve ikinci korunma çalışmaları ışık tutmaktadır. Yüksek doz statin, statine ezetimib eklenmesi veya PCSK9 inhibitörlerinin kullanılması ile çalışmalarda bu hedeflerin çok

altına inen LDL-K değerlerine ulaşılabilmiş ve çok düşük LDL-K değerlerine ilaç tedavisi ile ulaşmanın klinik sonuçları hakkında bilgi edinilebilmiştir.

IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) çalışmasında bazal LDL-K değerleri ortalama 95 mg/dL olan >18.000 akut koroner sendrom hastası simvastatin 40 mg/gün veya simvastatin 40 mg/gün+ ezetimib 10 mg/gün gruplarına randomize edilmiş, çalışma grupları arasındaki 16 mg/dL'lik LDL-K farkı (69 mg/dL vs 53 mg/dL) KV klinik sonuçlarında %2'lik absöü risk azalması sağlamıştır.^[1] Hastaların ortalama LDL-K değeri 62 mg/dL olarak ortalama 6 yıl süresince izlenmesi bize çok düşük LDL-K değerlerinin uzun dönem etkinliği ve güvenliği konusunda önemli veriler sunmuştur. IMPROVE-IT çalışmasına alınan hastalar birinci aydaki LDL-K değerlerine göre <30 mg/dL (n=975), 30-50 mg/dL (n=4603), 50-70 mg/dL (n=5552), ≥70 mg/dL (n=4061) şeklinde 4 gruba ayrıldığında gruplar arasında ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler, kreatin kinaz yükselten miyalji, hemorajik inme, transaminaz yüksekliği, nörokognitif fonksiyonlar, safra kesesi sorunları, kanser, kalp yetersizliği ve KV ölüm oranları benzer bulunmuştur. Dolayısıyla çok düşük LDL-K değerlerinin KV riski azaltırken güvenlik açısından sorun yaratmadığı sonucuna varılmıştır. PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) çalışmasında 40 mg/dL değerinin altında LDL-K düzeyine ulaşanlar (n=193) ile LDL-K değeri 40 mg/dL ve üstü olan hastalar arasında iki yıllık izlemde rabdomiyoliz, beyin kanaması ve diğer güvenlik profili parametreleri açısından fark saptanmamıştır.^[2] Bunlara karşın, 16.000'in üzerinde hastanın dahil edildiği JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışmasının altgrup analizinde 20 mg rosuvastatin ile tedavi edilip LDL-K düzeyi <30 mg/dL'ye düşürülen hastalarda (n=767) LDL-K >30 mg/dL olanlara kıyasla artmış diyabet, hematüri, hepatobiliyer hastalık ve insomnia sıklığı bildirilmiştir.^[3]

Statin tedavisi ile yapılan çalışmalarda çok düşük LDL-K düzeyine ulaşan hasta sayısı çalışma popülasyonunun küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Oysa, statine PCSK9 inhibitörlerinin eklendiği çalışmalarda çok düşük LDL-K düzeylerine ulaşan hasta oranı belirgin artmaktadır. OSLER programında evolokumab ile 4465 hastada medyan LDL-K değerleri 120 mg/dL'den 48 mg/dL'ye (%61 azalma) inerken 1 yılda KV olaylar anlamlı olarak azalmıştır (%2.18 vs %0.95, $p=0.003$).^[4] Çalışmada ciddi yan etki görülme sıklığı gruplar arasında benzer iken rakamsal olarak artralji, baş ağrısı, bacak ağrısı, yorgunluk ve nörokognitif olaylar evolokumab grubunda daha sık saptanmıştır. Evolokumab alan hastaların %4.3'ünde enjeksiyon yeri ilişkili yan etki meydana gelmiş, ancak %0.2'sinde bu durum tedaviyi bırakmayı gerektirmiştir. Her iki grupta da oldukça nadir (<%1) olmakla birlikte nörokognitif olay sıklığının evolokumab grubunda rakamsal olarak fazla oluşu bir uyarı olarak kabul edilmelidir (%0.9 vs %0.3). Bununla birlikte altgrup analizleri bu yan etkilerin evolokumab kullanarak LDL-K <25 mg/dL'nin veya LDL-K <40 mg/dL altına düşürülen gruplar ile bu değerlerin üzerinde LDL-K'e sahip gruplar arasında bir farklılık göstermediğini belirlemiştir. Dolayısıyla bu yan etkiler çok düşük LDL-K değerlerinin elde edilmesi ile ilişkili görünmemektedir. Çok

düşük LDL-K değerlerinin etkinlik ve güvenliği ile ilgili yakın dönemde yayınlanan ve 78 ay takip süreli OSYSSEY LONG TERM çalışmasında KV olay riski yüksek ve maksimum tolere edilen statini kullanmasına rağmen LDL-K düzeyi >70 mg/dL olan hastalar alirokumab veya plaseboya randomize edilmiştir.^[5] Alirokumab alan hastalarda LDL-K'daki %62'lik azalma KV son noktalarda anlamlı düşüş sağlamış (%1.7 vs %3.3, $p=0.02$), buna karşın enjeksiyon yeri ilişkili sorunlar, miyalji, hafıza başta olmak üzere nörokognitif sorunlar ve oftalmolojik yan etkiler sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın altgrup analizi alirokumab grubunda ardı ardına iki ölçümde LDL-K değeri <25 mg/dL olan hastalar ile >25 mg/dL olan hastalar arasında yan etki sıklığının benzer olduğunu göstermiştir. Yani bu çalışma da LDL-K düşüklüğünden ziyade ilacın kendisi ile ilişkili bir yan etki artışı olduğunu desteklemektedir.

Tüm bu veriler bize LDL-K'u düşürmede bir alt sınır olmadığını göstermekte, 'ne kadar düşük o kadar iyi' görüşünü desteklemektedir. PCSK9 tedavisi ile istatistiksel anlama ulaşmayan bir nörokognitif fonksiyonlarda kötüleşme söz konusudur ve bu göz ardı edilmemelidir. Sürmekte olan FOURIER çalışmasının nörokognitif testler ile nörolojik yan etkileri değerlendiren sonuçları konuya ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
2. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411-6.
3. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114:1682-9.
4. Doggrell SA, Lynch KA. Is there enough evidence with evolocumab and alirocumab (antibodies to proprotein convertase subtilisin-kexin type, PCSK9) on cardiovascular outcomes to use them widely? Evaluation of Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509, and Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1488-99. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1671-5.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.

Soru 45– Statin başlanan bir hastada ne gibi yan etkilerle karşılaşılabilir?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statinler genel olarak güvenilir ilaçlardır ve yan etkileri sıklıkla hafif düzeydedir. Tablo 1’de statine bağlı bildirilen yan etkiler ve sıklıkları görülmektedir. Genel olarak yan etkiye bağlı ilaç kesimi: %1.0-4.8 olarak bildirilmektedir. Ancak, yaygın ve yüksek doz kullanımları nedeniyle yan etkileri önem kazanmaktadır.

Klinikte en sık karşılaşılan yan etkileri karaciğer (KC) transaminazlarında yükselmedir. Hastaların %0.5-2’sinde görülmektedir. Bu yan etki, doza bağımlı, geri dönüşüm ve sıklıkla asemptomatiktir. Genellikle tedavi başlandığında veya doz ayarlanması yapıldığı dönemlerde olmaktadır. Sınıf etkisi olarak yorumlanabilir, ancak KC hasarını göstermez. Literatürde statinlere bağlı ciddi KC yetersizliği oldukça nadir olup vaka bildirimleriyle sınırlıdır. Hepatotoksite bulguları: sarılık, yorgunluk, letarji, indirek bilirubin artışı, hepatomegali ve uzamış protrombin zamanıdır. Normalin üst sınırını (NÜS) 3 kat geçen transaminaz yüksekliğinde dikkatli olunmalıdır. Bu da statinleri kullananların <%1’inde görülür. Genellikle benin bir tablodur ve klinik çalışmalarda plasebodan farklı değildir. Yüksek dozlarda sıklık %2-3’tür. Genellikle geçicidir. Bilirubin artışı veya protrombin zamanı uzaması olmadıkça izole transaminaz yüksekliği karaciğer hasarı ve işlev bozukluğunun göstergesi değildir.

Statinlerin en korkulan yan etkileri böbrek yetersizliğine ilerleyebilen miyopatidir. Genellikle miyozit şeklindedir. Kas ağrıları %1-7 arasında değişen sıklıkta olup, ciddi kreatin kinaz (CK) yüksekliği ile

Tablo 1. Statinlerle bildirilen yan etkiler ve sıklıkları

	Yüzde (%)
Dispepsi	7.9
Diyare	4.9
Karın ağrısı	4.9
Bulantı	3.2
Şişkinlik	2.6
Uykusuzluk	2.7
Baş ağrısı	8.9
Kaza/travma	5.1
Grip benzeri-vb.	5.1
Halsizlik	2.7
Allerji	2.3
Uriner sistem infek.	1.6
Sinüzit	2.6
Bronşit	1.8

giden miyopati sıklığı da %0.5’tir. Miyopati kliniği, grip benzeri gibi yaygın vücut ağrısı şeklindedir, ağrı genellikle kök kaslarında (kol ve uylukta) başlar, tüm vücuda yayılır. Kas yıkımı CK ile takip edilir. %5-10’unda CK yükselmesi olmadan kas ağrıları görülebilir. Tolere edilebilir miyopatinin tanımı CK düzeylerinde NÜS’ün 5 katından az yükselmedir. Hastalara ciddi kas ağrısı, idrar renginde koyulaşma (miyoglobüri) olduğunda derhal hastaneye başvurusu öğütlenmelidir. Miyopati gelişimi dozdan bağımsızdır. Statinlerle bildirilen diğer yan etkiler (proteinüri, diyabet gelişimi) klinik kullanımı etkilememektedir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Backer GD, Wiklund O, Chapman OJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016.

Soru 46– Statin intoleransı eğilimi yüksek olan hastalar kimlerdir? Tedaviye başlarken bu hastalarda ne gibi önlemler alınabilir?

Dr. Meral Kayıkcıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statin ilişkili yan etki gelişiminde etkili olan faktörler üç başlıkta toplanabilir.^[1]

1. Hasta Özellikleri

İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, Asya kökeni, yoğun fiziksel aktivite, açıklanamayan kramp, eklem, tendon ağrısı, başka lipit düşürücü ilaç kullanırken miyopati hikayesi, statine bağlı ailevi miyopati hikayesi, nöromusküler hastalık, alkol tüketimi, antipsikotik kullanımı

2. Eşlik Eden Diğer Sistemik Hastalıklar

Nöromusküler hastalık, renal yetmezlik, akut/dekompanze karaciğer yetmezliği, hipotiroidi, diyabetes mellitus, major cerrahi, enfeksiyon varlığı, hipertansiyon/kalp yetersizliği (renal etkiler nedeniyle)

3. Genetik

Sitokrom P450 izoenzim ve ilaç transport genleri polimorfizmleri (örn SLCO1B1 geni)

Tablo 1’de statinle ilişkili yan etki eğilimi olan durumlar özetlenmiştir.^[2] Daha önceden miyopatisi öyküsü olan hastalar burada en riskli grubu oluşturmaktadır. Ama ilk kez statin başlanacak bir hastada da kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi ve ileri yaş risk oluşturmaktadır. Statin öncesi mutlaka hipotroidi varsa tedavi edilmelidir. Ayrıca, atletlerde, sporcular da statine bağlı hafif kas etkileniminin bile sorun olabileceği unutulmamalıdır.

Bu hastalarda yaklaşım ise öncelikle düşük doz başlayıp tedaviyi yanıtı göre ayarlamaktır. Statinler arasında ilaç etkileşimi ve yan etki farkları bilinmektedir. Özellikle riskli olgularda yandaş ilaç kullanımı da varsa statin tercihinin Sitokrom P450 üzerine etkilerine göre yapmak gerekebilir. Tablo 2’de statinlerin Sitokrom P450 sistemini etkilemeleri özetlenmiştir.^[2] Buna göre pravastatin LDL-K düşürücü etkisi zayıf olmakla birlikte karaciğerden metabolize olmadığından bu hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca Fluvastatin de yan etki açısından güvenilir bir profil çizmektedir.

Tablo 1. Statin toksisitesi açısından riskli durumlar

Endojen riskler	
İleri yaş (65 yaş üstü)	
Düşük vücut kitle indeksi	
Multisistem hastalıklar	
Renal fonksiyon bozuklukları	
Karaciğer bozuklukları	
Tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle hipotiroidizm	
Metabolik kas hastalıkları	
Karnitin palmitil transferaz II eksikliği	
McArdle hastalığı (myofosforilaz eksikliği)	
Myoadenilat deaminaz eksikliği	
Kas semptomları ve kreatinin kinaz yüksekliği	
Ekzojen riskler	
Alkol tüketimi	
Ağır egzersiz	

Tablo 2. Statinlerin hepatik Sitokrom p450 ilişkili eliminasyon durumları

Statin	Sitokrom p450
Atorvastatin	CYP2C9
Fluvastatin	CYP2C9, CYP3A4 (minör)
Lovastatin	CYP3A4
Pravastatin	–
Rosuvastatin	CYP2c, CYP2C19 (minör)
Simvastatin	CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6

Nitekim PRIMO çalışmasında daha önceden miyopati gelişmiş hastalarda çok iyi tolere edilmiştir.^[3] İlaç etkileşimleri ile örnek vermek gerekirse:

- Sitokrom P450 3A4 ve 2C9 inhibitörleri (örnek: makrolid antibiyotikler, antifungaller, siklosporin, HIV-proteaz inhibitörleri) statin konsantrasyonlarını artırıp toksisiteye neden olabilirler.
- Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin ve fenitoin ise sitokrom P450 CYP3A4 ve CYP2A9 indüksiyonu ile statin düzeylerini düşürebilirler.

- Amiodaron, verapamil ve diltiazem gibi CYP3A4 inhibitörleri özellikle simvastatin yüksek dozları ile kombinasyonlarda ciddi miyopatilere neden olabilirler.
- Greyfurt suyu özellikle simvastatin düzeylerinin artmasına neden olabilir.
- Atorvastatini yüksek dozlarında CYP3A4 inhibitörleri ile kombine etmekten kaçınılmalıdır.
- CYP3A4 ilişkisi nedeniyle rosuvastatin kullanımı sırasında eritromisinden kaçınılmalıdır.
- Flukonazol, CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonu yaparken, ketokonazol CYP2A6 ve CYP3A4 inhibisyonu yapar.
- Simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve fluvastatin, varfarinin etkisini artırabilirler.
Pravastatinin böyle bir etkisi yoktur.
- Simvastatin ve atorvastatin, digoksin düzeylerini artırabilir.

- Fluvastatin ile fenitoin, oral antikoagülanlar, ibuprofen, naproksen ve diklofenak birlikte kullanılırsa bu ilaçların serum konsantrasyonları artar.
- Statinlerin miyozit riski diğer antilipidemiklerle, makrolid antibiyotiklerle, siklosporinle kullanıldığında artar.
- Fibratlarla kombine tedaviler için fenofibrat tercih edilmelidir. Gemfibrozil kullanılacaksa fluvastatin veya pravastatin tercih edilmelidir.
- Siklosporin kullanan hastalarda pravastatin tercih edilir.

Özetle yüksek riskli hastada statin başlarken yapılabilecek alternatifler:

1. Statin dozu düşük başlanabilir
2. Statin düşük dozda kullanılıp ezetimible kombine edilebilir.
3. Yan etki riski düşük olan statinler pravastatin veya fluvastatin tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016. [Epub ahead of print]
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği "Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi klavuzu" 2015.3.
3. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403–14.

Soru 47– Statinler arasında yan etki farklılığı var mıdır?

Dr. Öykü Gülmez

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Statinler aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'larda birincil ve ikincil korunmada etkinliği kanıtlanmış ancak kas, metabolik, nörolojik ve diğer yan etkilere sahip ilaçlardır. Günümüzde statinle ilişkili semptomlar (statin associated symptoms – SAS), çoğu hastanın statinlerin daha düşük dozlarını tolere edebilmeleri nedeniyle statin intoleransı teriminin yerini almıştır. Gerçek anlamda statin intoleransı (complete intolerance = intolerance to any statin at any dose) %5-6'dır.^[1]

Statinlerin hepsi hidroksi-metil-glutaril-koenzim A redüktaz inhibisyonu ile kolesterolü düşürse de farmakokinetik özellikleri farklıdır. Lipofilik statinler (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) karaciğer ve gastrointestinal yolda bulunan sitokrom P450 (CYP 450) enzimlerince yüksek oranda ilk geçiş etkisine maruz kalır. Hidrofilik statinler (pravastatin ve rosuvastatin) ise ilk geçiş etkisinden çok etkilenme de hepatositler tarafından aktif transport proteinleri tarafından hızla alınır.^[2] Piyasadaki ilaçların yaklaşık %75'inin CYP sistemi ile, bunların da yarısının 3A4 izoenzimi ile metabolize olduğu düşünülürse çoğu statinle olan ilaç-ilaç etkileşimi ve yan etki mekanizmaları açıklanabilir. Fluvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin birincil olarak CYP2C9 enzimi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşimi daha düşük olasılıktır.^[1] Pravastatin ise CYP450 sistemi üzerinden metabolize olmadığından ilaç etkileşimi ve yan etki sıklığı oldukça düşüktür. Yine grefurt suyu gibi CYP3A inhibitörü içeren meyve sularının tüketimi de statinlerin sistemik konsantrasyonunu artırır (600 ml/gün grefurt suyu tüketimi simvastatin düzeylerini 16 kat, lovastatin düzeylerini 15 kat, atorvastatin düzeylerini 2.5 kat artırır).^[2] Tablo 1'de statin tipine

göre ilaç etkileşimi ve önerilen statin kullanım dozu verilmiştir.

Statinlerle ilişkili yan etki gelişen hastalarda statin kullanımının mutlak endikasyonu, hastanın statin kullanımı hakkındaki bilgi düzeyi, olası ilaç-ilaç etkileşimi veya eşlik eden durumlar, bazal ve hedeflenen yüksek dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyleri değerlendirilmelidir. Klinik pratikte en sık rastlanan kas şikayetleri ve transaminaz yüksekliğidir. Transaminaz takibine yükseklik normalin 3 katının altında ise semptom gelişmeden, statin dozu veya tipi değiştirilmeden gerek yoktur. Statin tedavisine bağlı yeni diyabet gelişimi genellikle diyabet için risk faktörü olan hastalarda potent ve yüksek doz statin kullanımında görülmektedir. Yine potent ve yüksek doz statin kullanımı diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu az da olsa kötü yönde etkilemektedir. Fayda-zarar eğrisinde ASKVH olay riskinde daha fazla azalma sağlaması nedeniyle yeni diyabet gelişim olasılığı statin tedavisi şekillendirilirken değerlendirilecek bir faktör değildir. Statin tedavisine bağlı kognitif işlevlerde değişiklik izole kohort çalışmaları, vaka sunumları ile sınırlıdır ve statin kullanımının bırakılmasından itibaren birkaç haftada düzelmektedir. Tedavi altında kognitif işlevlerde değişiklik meydana gelirse statin tedavisine ara verilerek ayırıcı tanı için uzman görüşü alınmalı semptomlar düzeldikten sonra grup değiştirilecek tedaviye devam edilmeye çalışılmalıdır.^[3]

Sonuç olarak SAS'ın doğru tanısı önemlidir. Statinler arasında yan etki açısından fark vardır. SAS geliştiğinde statin tedavisine ara verilmesi yanında başka bir statine geçilmesi de önemli bir önlem olacaktır.

Tablo 1. Statin-ilaç etkileşimi

Statin	Etkileşen İlaç	Not – Öneri dozu
Atorvastatin	Azol antifungal, amlodipin, makrolid antibiyotik, fenofibrat, gemfibrozil	Miyopati riski, doz: ≤ 20 mg
	Siklosporin	Miyopati riski, doz: ≤ 10 mg
	Antiviral ilaçlar	Miyopati riski, doz: gerekli olan minimal doz
	Digoksin	Digoksin düzeyi artar
	OKS	OKS düzeylerinde artış
Rosuvastatin	Antiasidler	Rosuvastatin düzeylerinde azalma, statini en az 2 saat sonra alsın
	Antiviral ilaçlar, gemfibrozil	Miyopati riski, doz: ≤ 10 mg
	Siklosporin	Miyopati riski, doz: ≤ 5 mg
	Warfarin	INR düzeyinde artış
Pravastatin	OKS	OKS düzeylerinde artış, miyopati riski, doz: ≤ 10 mg
	Fenofibrat, gemfibrozil	Miyopati riski
	Siklosporin	Miyopati riski, doz ≤ 20 mg
Fluvastatin	Makrolid antibiyotik	Miyopati riski, doz ≤ 40 mg
	Siklosporin, azol antifungal	Doz ≤ 20 mg
Simvastatin	Warfarin	INR düzeyinde artış
	Amiadaron, verapamil	Doz ≤ 20 mg
	Siklosporin, gemfibrozil	Doz ≤ 10 mg
	Digoksin	Artmış digoksin düzeyleri
	Azol antifungal, makrolid antibiyotik, proteaz inhibitörü	Artmış miyopati riski, tedavi süresince simvastatin verme
Lovastatin	Warfarin	INR düzeyinde artış
	Amiodaron, verapamil	Miyopati riski, doz ≤ 40 mg
	Azol antifungal, makrolid antibiyotik, proteaz inhibitörü	Artmış miyopati riski, tedavi süresince lovastatin verme
Pitavastatin	Siklosporin, fenofibrat, gemfibrozil	Miyopati riski, doz ≤ 20 mg
	Makrolid antibiyotik	Miyopati riski, doz ≤ 1 mg
	Rifampisin	Doz ≤ 2 mg

OKS: Oral kontraseptif ilaçlar; INR: International normalization ratio.

Kaynaklar

1. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. J Am Coll Cardiol 2016;67:2395–410.
2. Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. Cardiol Rev 2008;16:205,12.
3. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). Can J Cardiol 2016;32(7 Suppl):35–65.

Soru 48– Statin kullanan hastada KCFT yükselmesini ne zaman önemseyelim? Normalin üst sınırının 3 katına kadar yükselmesini bekleyelim mi?

Dr. Merih Kutlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Statin kullanan hastalarda %0.5-2 oranında karaciğer (KC) transaminaz (ALT/AST) düzeylerinde normalin üst sınırı (NÜS)'ndan 3 kat fazla, asemptomatik artışlar görülebilir. Bu durum statinlere bağlı sınıf etkisi olup, statinlerin yüksek dozları ile ilişkilidir. Sıklıkla geçici bir durumdur, vakaların %70'inde aynı dozda statine devam edilse dahi düzelebilir. Statinlere bağlı hastaneye yatış, ölüm ya da KC transplantasyonu gerektiren klinik olarak önemli KC hasarı oldukça nadirdir ve var olan vakalar da olgu bildirimleri şeklindedir. Statin kullanımı sırasında görülen ALT, AST yüksekliklerine histolojik olarak karaciğer hasarının eşlik etmediği gösterilmiştir. Aslında bilirubin (özellikle direk bilirubin) düzeylerinde artış olmaksızın sadece asemptomatik ALT artışının olması, hepatositlerden enzimlerin salındığını gösteren bir bulgudur ve her zaman KC toksisitesi demek değildir. Ayrıca ALT düzeylerinde artış olması takip eden dönemde akut KC yetmezliği gelişeceği anlamına da gelmez.

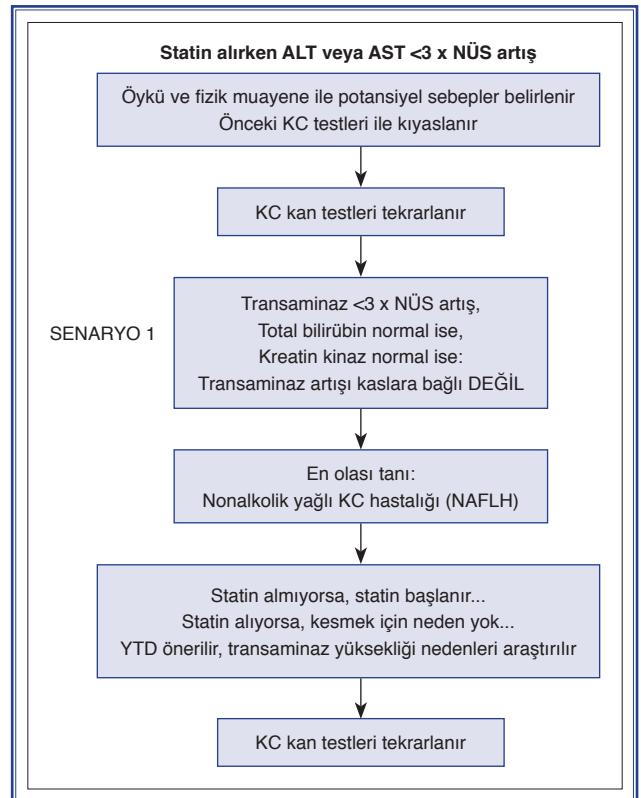
Statinlere bağlı KC transaminaz yüksekliği ile ilişkili bazı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar hepatositlerde kolesterol ve koenzimQ10'un azalması, kaspaz aktivitesinin uyarılması, genetik eğilimli kişilerde otoimmün mekanizmalar, apoptoz ve serbest radikal oluşumu olarak sayılabilir.^[1,2]

Statin kullanan hastalarda KC fonksiyonlarının izlenmesi ile ilişkili kılavuz önerileri şu şekildedir:

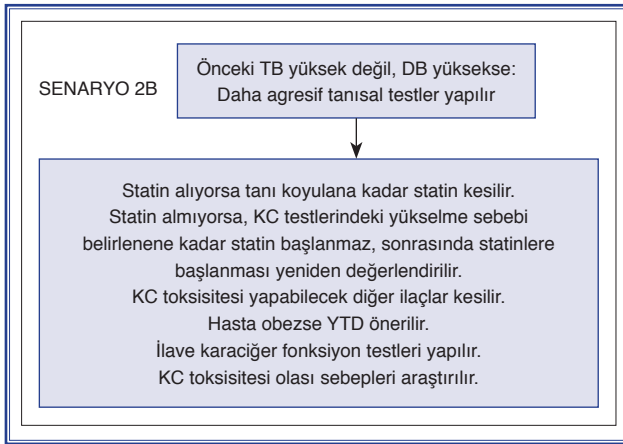
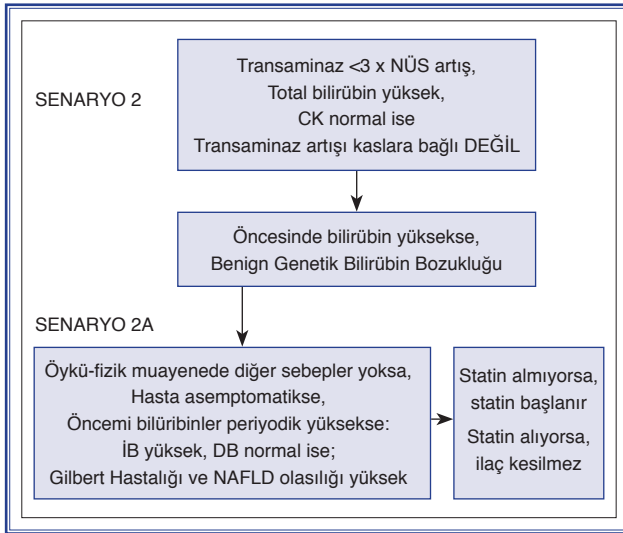
ATP IV, statin başlamadan önce ALT düzeylerine bakılmasını, sonrasında sarılık, açıklanamayan yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı, deri ve skleraların sararması, idrar renginin koyulaşması gibi KC hasarını gösteren bulguların varlığında ALT düzeylerine yeniden bakılmasını önermektedir. Yani ATP IV, rutin olarak hepatik transaminaz düzeylerinin takibini tavsiye etmemektedir. FDA da ATP IV'e benzer olarak bazal KC transaminaz düzeylerinin normal olduğu durumlarda rutin takip önermemektedir. ATP IV, bu yaklaşımın nedeni olarak da yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ALT düzeylerinde statin alanlarla

plasebo grupları arasında farklılık izlenmemesini önermektedir. Ayrıca rutin olarak ALT düzeylerine bakılmasının gereksiz statin kesilmesine neden olabileceği de unutulmamalıdır.^[3]

EAS/ESC Dislipidemi Kılavuzu ise bu konuda daha muhafazakar bir yaklaşım sergilemektedir. Statin kullanacak hastaların tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan ya da herhangi bir doz artırımı yapıldıktan 8 hafta sonra ALT düzeylerine bakılmasını, ALT seviyesi <3x NÜS ise rutin olarak yıllık takip edilmesini önermektedir. Yeni 2016 EAS/ESC Dislipidemi Kılavuzuna göre ALT, rutin olarak tedaviden önce ve ilaç tedavisine başladıktan veya herhangi bir doz artırımından 8-12 hafta sonra ölçülmelidir. Daha sonra lipit düşürücü tedavi süresince rutin ALT kontrolü gerekli değildir. Statin kullanımı sırasında ALT düzeyleri <3 x NÜS yükselirse statine devam edilmesini, 4-6 hafta sonra ALT'ye yeniden bakılmasını tav-

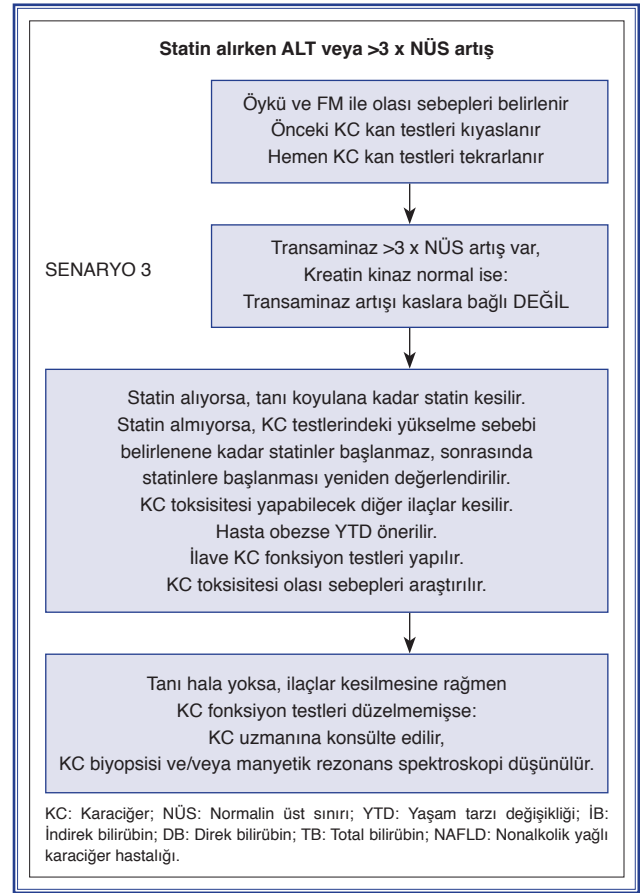


siye etmektedir. Aynı kılavuza göre tedavi sırasında ALT ≥ 3 x NÜS yükselmışse statinlerin kesilmesi ya da doz azaltılması, KC enzimlerinin 4-6 hafta içinde yeniden bakılması, KC enzimleri normale döndükten sonra ise statin tedavisine yeniden başlanabilirliğinin düşünülmesi gerektiğini ifade etmektedir.^[4]



NICE Kılavuzu da KC transaminaz düzeyleri > 3 x NÜS olmadıkça statinlerin kullanılabilirliğini belirtmektedir.^[5]

Sonuç olarak tüm bu kılavuzların önerileri doğrultusunda asemptomatik KC transaminaz düzeyleri > 3 x NÜS olmadıkça statinlerin kullanılabilirliği söylenebilir. Ancak statin tedavisine başlarken klinik olarak KC hasarını gösteren semptom ve bulgular dikkatli değerlendirilmelidir.



Kaynaklar

1. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007;11:597-613.
2. Kubota T, Fujisaki K, Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. Biochem Pharmacol 2004;67:2175-86.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):1-45.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
5. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;349:4356.

Soru 49– Statin kullanırken gelişen karaciğer enzim yükseliğinde izlenecek yol ne olmalı?

Dr. Atiye Çengel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

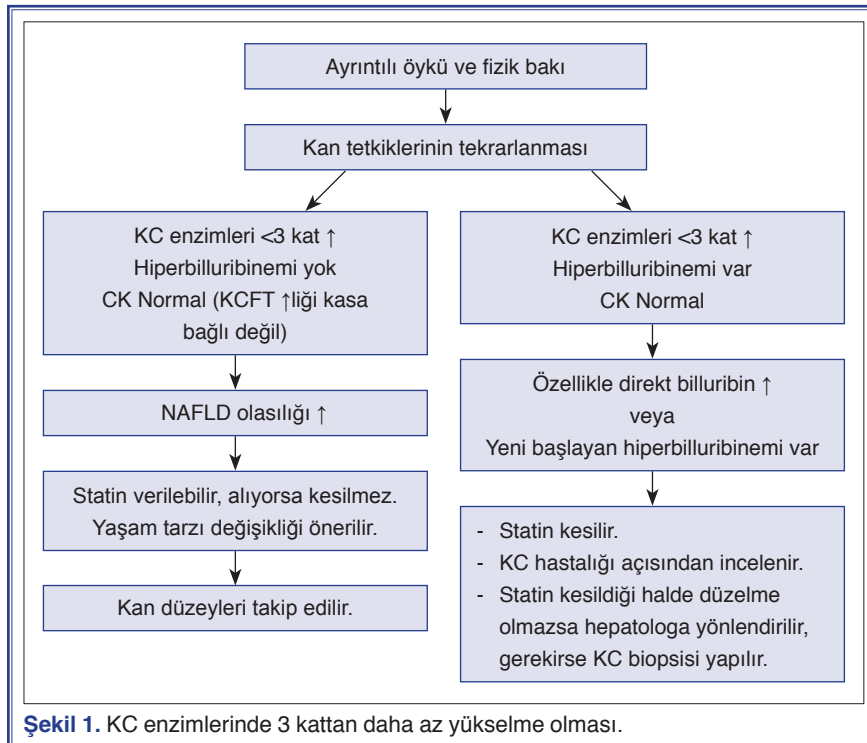
Statin kullanımı sırasında gelişen karaciğer (KC) enzimlerinin yükselmesi (transaminit) oldukça sıkıtır (insidansı %1-3). Bu durumu için genel kanı, hepatosit membranının lipit içeriğinin değişmesi sonucu geçirgenliğinin artması ve buna bağlı enzim kaçağı olması ile ilişkili olduğu yönündedir. Bu bir sınıf etkisidir ve hatta statin dışı lipit düşürücülerde bile görülebilir. Kadın cinsiyet, yüksek doz kullanımı, ileri yaş ve komorbid durumların varlığı 'transaminit' insidansını artıran durumlardır. En sık Atorvastatin ve Simvastatine bağlı olarak transaminit bildirilmiştir.

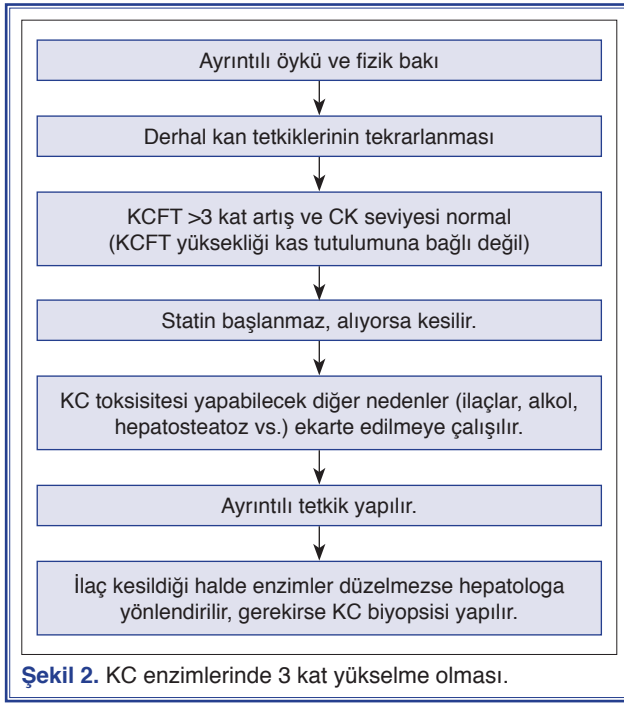
Halen mevcut kılavuzlar statin tedavisine başlamadan önce KC enzimlerinin kontrol edilmesini önermektedir. Bazal değerleri bilmek ve alkolik olmayan KC yağlanması (NAFLD) hastalığının farkına varabilmek açısından bu öneri yapılmaktadır. Ancak hem maliyet göz önünde bulundurularak hem de statinlerin ciddi KC hasarı yapma olasılığının çok düşük olması nedeniyle, ayrıca ciddi KC hasarının önlenmesinde

yararı olmadığı düşünüldüğünden periyodik enzim takibi önerilmemekte ama hastada aşırı halsizlik, bulantı, sarılık gibi semptomlar ortaya çıkarsa KC fonksiyon testlerinin tekrarının gerektiği belirtilmektedir.

Kılavuzların bu yöndeki önerisine rağmen statin kullanan hastalarda KC fonksiyon testlerinin periyodik olarak bakılması hekimler arasında yerleşmiş bir alışkanlık olup, hastaların beklentisi de genellikle bu yöndedir. Bu durumda takip edilmesi önerilen şema; 2'ye ayrılmaktadır (Şekil 1 ve 2).

Statine bağlı KC enzim yüksekliklerinin %70'i ilaca devam edilse bile düzelir. Ancak transaminit dışında, idiyosenkratik ciddi KC hasarı riski çok düşük de olsa vardır (100 binde 1 – milyonda 1 arası). Bu durum tedaviden ortalama 3-4 ay sonra ortaya çıkmaktadır ancak 34 gün – 10 yıl arasında bildirilen vakalar vardır. Hepatoselüler, kolestatik ya da miks tipte oluşabilmektedir.





Enzimler Düzeldiği Takdirde Tekrar Statin Başlanabilir mi?

Bu konuda bir görüş birliği olmadığı görülmektedir. İdiyosenkratik ciddi KC hasarı olmadığı takdirde, daha düşük dozda ve farklı bir statinin denenmesi yönündeki görüş ağırlıklıdır.

Ancak ciddi KC yetmezliği gelişen ve düzelen bir olguya tekrar statin başlanmaması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. J Pharm Bioallied Sci 2016;8:23–8.
2. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci 2015;11:1–23.
3. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8(3 Suppl):47–57.
4. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol 2006;97:89C–94C.
5. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol 2012;56:374–80.
6. Bader T. Yes! Statins can be given to liver patients. J Hepatol 2012;56:305–7.

Buna rağmen literatürde bu özellikleri taşıyan ve sorsuz bir şekilde farklı bir gruptan statin verilebildiğini bildiren 4 olgu yayınlanmıştır.

Statin Verilmemesi Gereken Karaciğer Hastalıkları:

- Aktif Akut Hepatit
- Dekompanse Siroz
- Akut KC Yetmezliği

Statinin Dikkatli Verilmesi Gereken Karaciğer Hastalıkları

- Kronik Hepatit
- Kronik KC Hastalığı
- Kompanse Siroz
- KC Transplantasyonu Yapılanlar

Bu hastalarda ilaca başladıktan 2 hafta sonra ve daha sonra 3 ayda bir KCFT takip edilmelidir.

Statinin Faydalı Olduğunun Düşünüldüğü KC Hastalığı

- Alkolik Olmayan KC Yağlanması (NAFLD)

Bu hastalık statin kullanmaya engel teşkil etmediği gibi, statinlerin bu grupta kardiyovasküler sonlanım noktaları azalttığı ve enzim seviyelerini düzeltebildiği gösterilmiştir.

Soru 50– Statin kullanırken gelişen her kas ağrısı statinle ilişkili miyopati midir?

Dr. Ceyhun Ceyhan

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

Statin intoleransının kesin evrensel bir tanımı olmayıp, en az iki statinin (birisini en düşük günlük başlangıç dozunda, diğer statin ise günlük herhangi bir dozda) tolere edilemediği klinik sendromdur.^[1] Statin intoleransının en sık görülen şekli ise kaslarla ilişkili olanlardır ve miyopati olarak adlandırılır. Sıklığı ortalama %15'dir. Tanı için objektif semptomların veya anormal laboratuvar değerlerinin statin tedavisi ile ilişkisi net olmalı, yani statin tedavisi kesildiğinde düzelen, tekrar başladığında tekrarlayabilen türde olmalıdır. Hipotiroidi, ilaç etkileşimi, eşlik eden diğer hastalıklar, yoğun fiziksel aktivite

veya egzersiz ve kas hastalığı gibi durumlar mutlaka dışlanmalıdır.^[2]

Statinle ilişkili miyopatide büyük kas grupları etkilenir. Simetrik ve proksimal kas tutulumu daha sıktır. Kreatin-kinaz (CK) enzimi yüksekliğine kaslarda ağrı, zayıflık, sertlik ve kramplar eşlik edebilir. Genellikle kas semptomları statin kullanımını izleyen ilk 4-6 haftada gelişir. Tanıda diğer kas enzimleri ve ölçümler (EMG, biyopsi gibi) rutinde kullanılmamaktadır. Kas semptomları ve CK düzeyine göre sınıflama ve yaklaşım Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Uzlaşım Raporunda belirlenmiştir (Tablo1).

Tablo 1.

Kas semptomları	Kreatinin-Kinaz	Yorum
Var	Normal	Sıklıkla miyalji olarak tanımlanmalı ve statin ile ilişkili olabilir, ancak statin kesilmez.
Var	<4 kat veya >4 kat <10 kat	Fazla egzersizi düşünmek gerekli. Alta yatan kas hastalığına bağlı olabilir.
Var	>10 kat	Sıklıkla miyozit veya 'miyopati' olarak tanımlanır. Biyopsi gerekmez. Statin veya kas hastalığı ile ilgilidir.
Var	>40 kat	Rabdomiyoliz eşlik edebilir, renal bzk ve miyoglobüri araştırılmalı, Statin hemen kesilmeli.
Yok	<4 kat	Genellikle tesadüfi bulunur. Statin tedavisine devam edilmelidir. CK tekrarı önerilir. Artmış egzersiz veya hipotiroidi gibi ikincil gözden geçirilmeli.
Yok	>4 kat	Asemptomatik klinik önemi bilinmiyor. Ama CK tekrarlanmalı, Statin tedavisi devam etmeli. CK takibi önerilir.

Kaynaklar

- Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. Mayo Clin Proc 2008;83:687–700.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36:1012–22.

Soru 51– Gerçek Statin intoleransında (miyopati) yapılması gerekenler nelerdir?

Dr. Sinan Aydoğdu

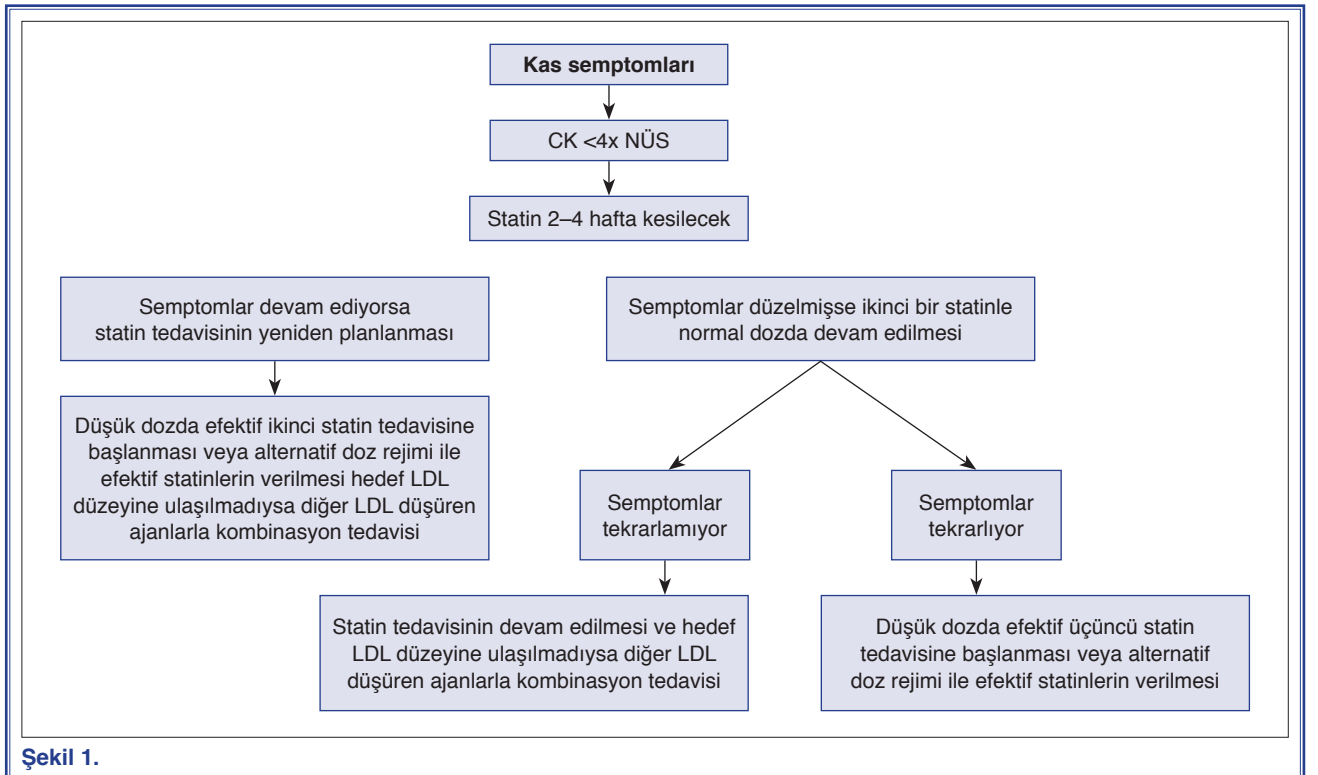
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Statinler iyi tolere edilmekle beraber tedaviyi bırakmanın en önemli nedeni statin ilişkili kas semptomlarıdır. Kreatinin kinaz (CK) düzeyinin normal veya hafif yüksekliği ile seyreden statin ilişkili kas semptomları %7-29 olarak bildirilmektedir.^[1] Ancak standart dozlarda statin tedavisi ile gerçek miyopati insidansı %0.01-0.001'dir. Statin alan hastalarda kas ilişkili semptomları gerçek miyopatiden ayırmak önemlidir. Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) uzlaşma raporuna^[2] göre miyopati, kas semptomları (güçsüzlük, ağrı, sertlik vb) ile beraber CK düzeyinin >10 x normalin üst sınırı (NÜS) olmasıdır.

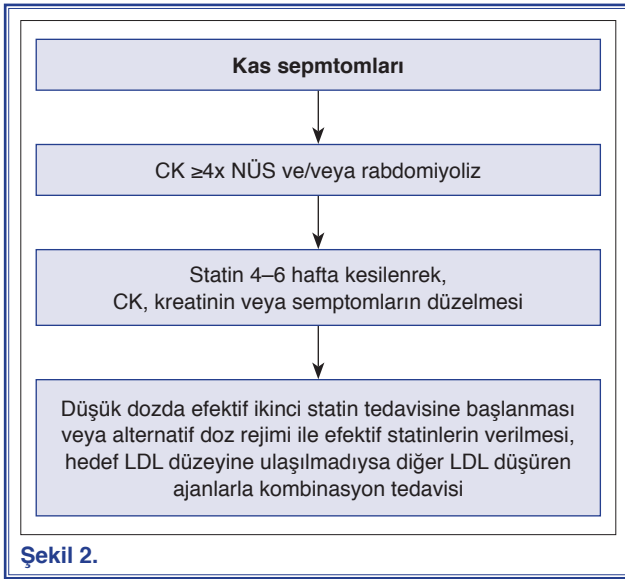
Statinlerin yaygın kullanılması kas semptomlarıyla başvuran hasta sayısını artırmıştır. Ancak bunların gerçekten statine bağlı miyopati olup olmadığını ayırt etmek çok önemlidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin Ağustos 2016'da yayımladığı dislipidemi tedavi kılavuzunun statin ilişkili miyopatide yaklaşım algoritması EAS uzlaşma raporu ile benzerdir. Şekil 1

ve 2'de EAS'ın önerdiği kas semptomları ile başvuran ve CK düzeyi yüksek olan hastalara yaklaşım özetlenmiştir.

Statin tedavisi başlanan hastalarda gerçek miyopati genellikle ilk 4-6 hafta içinde ortaya çıkmakla beraber, doz artırılması veya ilaç etkileşimi durumlarında daha geç de oluşabilmektedir. Statin tedavisi alan bir hasta gerçek miyopati ile başvurduğunda öncelikle predispozan risk faktörleri (sitokrom P450 sistemini etkileyen ilaç kullanımı veya renal işlev bozukluğu vb) araştırılmalı, miyopatiye neden olabilecek ikincil nedenler (hipotiroidi, polimiyaljiler vb.) dışlanmalı ve statin endikasyonu gözden geçirilmelidir. Rabdomiyolizis dışlanması için kreatinin ve miyoglobülini ölçümü yapılmalıdır. Eğer rabdomiyolizis eşlik ediyorsa intravenöz hidrasyon ve idrarın alkalileştirilmesi için tedavi düzenlenmelidir. Statin ilişkili miyopatide statin tedavisi 6 hafta kesilmeli ve 2 hafta aralıklı CK ölçümü yapılmalıdır. Semptomlar ve CK normale



Şekil 1.



dönünce hastanın statin endikasyonu yeniden gözden geçirilip eğer statin kullanılması gereken bir hastaysa, etkili düşük doz statin tedavisi başlanarak CK kontrolüyle tolere edilebilen maksimum doza çıkılmalıdır. Alternatif olarak haftada iki gün ya da gün aşırı statin tedavisi veya gün içi bölünmüş doz statin tedavisi de düşünülebilir. Alternatif doz tedavisinde, etkin statinlerin yani rosuvastain veya atorvastatinin rutin doz uygulamasıyla benzer LDL-K düşüşü sağladığı gös-

terilmiştir.^[3] Genel olarak uzun yarı ömrü olan etkili statinlerin düşük dozda kullanılması kabul edilir bir seçenektir.

Statin ilişkili miyopati gelişen hastaların önemli bir kısmında farklı statinlere geçildiğinde tolerasyonun iyi olduğu ve miyopatinin tekrarlamadığı bilinmektedir. Dolayısıyla farklı statinler alternatif doz tablolarıyla başlanarak hedef LDL'ye ulaşılmaya çalışılmalıdır. Maksimum tolere edilen statin dozunda hedef LDL değerine ulaşılmadıysa statinin, LDL düşürücü diğer tedavilerle kombine edilmesi uygundur. Bu durumda ilk seçenek EAS önerileri uyarınca ezetimib olmalıdır. Ezetimib ve statin kombinasyonu iyi tolere edilmekte ve hedef LDL'ye ulaşılmaktadır. Eğer halen hedef LDL değerine ulaşılmadıysa ikinci seçenek fibrat veya safra reçineleri olmalıdır. Bunlar statin ve ezetimible kombine edilebilir. Niasinin LDL'yi düşürdüğü bilinmektedir ancak kardiyovasküler olayları azaltmadığı gösterildiği için tedavide önerilmemektedir. Benzer şekilde vitamin D, koenzim Q gibi statin tedavisine toleransı artırdığı düşünülen ajanlar da etkinlikleri çalışmalarda gösterilmediği için önerilmemektedir. PCSK-9 inhibitörlerinin klinik kullanıma girmesi antilipit tedavide oldukça önemli bir adımdır. ESC 2016 dislipidemi tedavi kılavuzunda miyopati gelişen hastalarda alternatif olarak düşünülebileceği bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208–15.
2. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
3. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404.

Soru 52– D vitamini eksikliğinin statin intoleransında önemi var mı?

Dr. Alper Sönmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Miyalji, statin tedavisi alan hastalarda en sık görülen yan etkilerden biridir. Statine bağlı miyaljinin ve genel olarak statin miyopatisinin patogenezi çok iyi bilinmez. Statin miyopatisi daha çok büyük proksimal kas gruplarını tutan ağrı ve güçsüzlükle karakterizedir. Tedaviyi bıraktınca kaybolur, ve ilaca başlayınca genellikle 2-3 gün içinde yeniden ortaya çıkar. D vitamini eksikliği statin miyopatisinde rol oynayan faktörlerden birisi olabilir. Ancak bu konuda elimizde güçlü kanıtlar yoktur. İskelet kasında D vitamini reseptörleri vardır ve D vitamini eksikliğinde çeşitli derecelerde miyopati gelişebilir. D vitamini eksikliğine bağlı miyopati nadir görülür ve proksimal kas güçsüzlüğü, yürüme bozukluğu ve kas iskelet ağrıları ile seyredebilir. Statin tedavisi altındaki hastalarda D vitamini eksikliğinin statin miyopatisine yol açabileceğini düşündüren bazı olgu bildirimleri ve kesitsel çalışmalar vardır. Ancak, miyaljinin subjektif bir yakınma olması ve randomize plasebo kontrollü çalışmaların bulunmaması yüzünden D vitamini eksikliği ile statin miyopatisi arasında nedensel bir ilişki kurmak güçtür.^[1]

Statin miyopatisi olan kişilerde D vitamini eksikliği giderilince bazı hastalarda kas semptomlarının azaldığı bildirilmişse de bu yöndeki veriler çelişkilidir. Randomize, plasebo kontrollü, prospektif tedavi çalışmaları bulunmadığından, D vitamini replasmanının statin miyopatisinin tedavisinde yararlı olduğunu söylemek mümkün değildir.^[1,2]

Statine bağlı miyopati olanlarda D vitamini eksikliğinin araştırılması, proflaktik olarak veya tedavi amacıyla D vitaminin yerine konması hakkında güncel kılavuzlar benzer önerilerde bulunmaktadır. Amerikan Kardiyologlar Koleji ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) statin tedavisi alırken kas semptomları

olan hastalarda miyopati yapabilecek diğer nedenlerin (D vitamini eksikliği, hipotiroidi, karaciğer ve böbrek hastalığı, polimyalji romatika, primer kas hastalıkları, ilaç etkileşimleri, şiddetli egzersiz hikayesi vb.) araştırılmasını önermektedir.^[3] Avrupa Ateroskleroz Derneği ve Kanada Konsensus Grup Kılavuzları, statin tedavisi altındaki hastalara proflaktik olarak D vitamini verilmesini önermezler.^[2,4] Aynı kılavuzlar, tedavi ile ilgili veriler kısıtlı olduğu için, statine bağlı miyopati-de tedavi için D vitamini replasmanını önermezler.^[2,4]

D vitamini ile ilgili elimizdeki bilgileri ve kılavuzların önerilerini de dikkate alarak, statin tedavisi alanlarda gelişebilecek miyopati için en uygun yaklaşım şöyle özetlenebilir. Öncelikle semptomların statin ile ilişkili olduğundan emin olunmalıdır. Statin miyopatisinin herkes tarafınca kabul edilen bir tanımı yoktur. Bazen ilgisiz ağrılar ve yakınmalar, statin miyopatisi ile karıştırılabilir. Bu nedenle klinisyenler öncelikle doğru anamnez almaya dikkat etmeli, hastanın semptomlarını iyi değerlendirmelidir. Kas ağrısı ve güçsüzlüğüne neden olabilecek başka hastalıklar, şiddetli egzersiz yükü vb. sorgulanmalıdır. Bu hastalarda başka bir neden tespit edilmediyse, D vitamini düzeyi ölçülmesi ve eğer eksiklik mevcutsa giderdikten sonra statin tedavisinin yeniden denenmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.^[5] Toplumda D vitamin eksikliği açısından en yüksek risk grubu, aynı zamanda statin kullanım oranı da en yüksek olan yaşlılardır. Bu nedenle yaşlılarda D vitamini eksikliği açısından daha dikkatli olunması önerilebilir. Bu popülasyonda D vitamini eksikliğinin önlenmesi, sadece statine bağlı miyopati gelişmesi açısından değil, aynı zamanda kognitif bozukluklar, osteomalazi ve düşme riski gibi pek çok başka sorunu önlemek için de yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011;215:23–9.
2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889–934.
4. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 2016;32(7 Suppl):35–65.
5. Rosenson RS, Baker SK. Statin Myopathy. Uptodate 2016 URL: http://www.uptodate.com/contents/statinmyopathy?source=search_result&search=Statin+Myopathy.&selectedTitle=1~150.

Soru 53– Statinler diyabet yapıyor mu? Klinik olarak bunun önemi var mı?

Dr. Bülent O. Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Statinler, dislipidemisi olan bireylerde birincil ve ikincil kardiyovasküler (KV) korunmada ilk seçenek ilaçlardır. 2008 yılında JUPITER çalışmasında rosuvastatin kullanımının plaseboya göre yeni diyabet gelişimini küçük ama istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir.^[1] Diğer randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), gözlemsel çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizlerinin de bu bulguyu desteklemesi üzerine 2012 yılından beri statinlerin ürün bilgilerinde statin kullanımının açlık glukozu ve HbA1c değerlerini artırabileceği yer almaktadır.

JUPITER çalışmasına düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyi 130 mg/dL altında ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi 2.0 mg/dL olan sağlıklı bireyler dahil edilmiş, 1.9 yıllık takip süresince 8901 birey günde 20 mg rosuvastatin, 8901 birey placebo kullanmıştır. Yeni diyabet geliştiren sayısı rosuvastatin grubunda 270 (%3), placebo da 216 (%2.4) bulunmuştur (p=0.01).^[1] Diyabet gelişimi açısından bu çalışmada bakılan 4 risk faktöründen (metabolik sendrom, bozulmuş açlık glukozu, Beden kitle indeksi >30 kg/m² ve HbA1c >%6) en az birine sahip olanlarda yeni diyabet gelişme riski %28 artmış iken (%95 CI: 1.07-1.54), diyabet risk faktörü taşımayan bireylerde rosuvastatin kullanımı plaseboya benzer şekilde yeni diyabet gelişimi üzerine etki göstermemiştir. Çalışma sonuçlarına göre rosuvastatin kullanımı birincil KV sonlanımında en az bir diyabet risk faktörü taşıyanlarda %39, diyabet risk faktörü taşımayanlarda %52 oranında risk azaltımı sağlamıştır.^[1]

RKÇ meta-analizleri statin kullanımının yeni diyabet gelişimini istatistiksel anlamlı olacak şekilde %10-12 oranında artırdığını, bu riskin yüksek doz statin kullananlarda ve tip 2 diyabet risk faktörleri varlığında daha fazla olduğunu göstermektedir.^[2,3] Bir meta-analizde 255 hastanın 4 yıl boyunca statin kullanımı ile fazladan bir yeni diyabet vakasının geliştiği bulunmuştur.^[2] Buna karşılık, statin

kullanımı veya statin tedavisinin yoğunlaştırılması çok daha fazla sayıda majör KV olayın önüne geçmektedir.^[2,3]

Statin kullanımı ile artmış diyabet gelişim riskini değerlendiren hücre kültürü ve hayvan modeli çalışmaları bazı hücresel mekanizmalara işaret etse de statinlerin insanda pankreas beta hücresinden insulin sekresyonu veya periferik ve hepatik insulin direnci üzerine etkilerini açıklayabilecek yeterli klinik çalışma mevcut değildir.^[4] Aynı şekilde, önceden diyabeti olan bireylerde statin tedavisi başlanması kan glukoz değerlerini çok az miktarda artırabilmekte, ancak bu artış, antihiperglisemik tedavinin düzenlenmesi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir.^[4] Halihazırda statinlerin diyabetli bireylerde glisemik kontrol üzerindeki olumsuz etkilerinin klinik olarak önemli olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Sonuç olarak:^[5]

Statin kullanımı yeni diyabet gelişim riskini hafif düzeyde artırmakta, bu artış, yüksek doz statin kullanımı ile ve diyabet risk faktörü taşıyan bireylerde daha da belirgin hale gelmektedir.

Statin tedavisinin KV yararları, diyabet gelişimi açısından potansiyel riskinden çok daha fazladır.

Statin kullanacak hastalarda hem KV riskin hem de diyabet gelişim riskinin azaltılması için yaşam tarzı değişikliklerinin vurgulanması çok önemlidir.

Statin başlamadan önce hastaların diyabet risk faktörleri yönünden değerlendirilmesi ve prediyabet ya da diyabet riski açısından açlık plazma glukozu ve HbA1c ölçülmesi ya da 75 gram standart oral glukoz tolerans testi uygulanması gereklidir. Statin tedavisi başladıktan sonra bu değerlendirmelerin birinci yılda ve daha sonra üç yıldan daha seyrek olmayacak şekilde tekrarlanması önerilir.

Kaynaklar

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–64.
4. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98–107.
5. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N, The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):17–29.

Soru 54– Statinler, erektil disfonksiyon, gonadal işlev bozukluğu yapıyor mu?

Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaya Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Statinlere bağlı olduğu düşünülen yan etkilerin ne kadarının gerçekten ilaca ilişkin olduğunu araştıran bir yazıda ne ilişkili bulunan ne de plasebodan farklı olmayan yan etkiler arasında erektil disfonksiyon (ED) ve gonadal işlev bozukluğu yer almamaktadır.^[1] O zaman böyle bir soru niye akla geliyor? Erektil disfonksiyonun en sık görüldüğü hasta grupları metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olanlardır. Statinlerin de en rahat yazıldığı hastalar bunlar olduğuna göre acaba bu durum bir neden-sonuç ilişkisinden çok rastlantısal bir birliktelik mi?

Erektil disfonksiyon açısından bakıldığında statinlerin olumsuz etkisinin olmadığı ya da iyileştirici yönü olduğu yönünde bulgular var. Geriye dönük yapılan bir kohort çalışmasında bir yıllık statin kullanımının sonunda ED oranlarında kullanmayanlara göre bir fark bulunmamıştır.^[2] Tayvan’da yapılan benzer bir kohort çalışmasında ise statin kullanımının ED görülme insidansını %25 oranında ve anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir.^[3] İlk paragrafta sıralanan ED’nin sık görüldüğü hastalıkların ortak bileşeninin endotel işlev bozukluğu olması ve statinlerin de bu

bozukluğu düzeltilmesi nedeniyle, statinler ED tedavisinde de kullanılmıştır. Konu ile ilişkili çalışmaların incelendiği bir metaanalizde statinlerin ED’de belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[4]

Birçok gonad hormonunun yapımında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) parçacığı içindeki kolesterol kullanılmaktadır. Bu nedenle statinler ile LDL kolesterol düzeyi düşürüldüğünde gonad hormon yapımının azalıp azalmayacağı da hep merak edilmiştir. Konuyu irdeleyen 11 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde testesteron düzeylerinde ılımlı ancak anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür.^[5] Aynı çalışma testesteron düzeylerinde benzer bir düşüşün polikistik overi olan kadınlarda da saptandığını bildirmiştir. Statin kullanan erkeklerin testis işlevlerine ve infertilite sıklığına bakılan bir kohort çalışmasında kullanmayanlardan farklı olmadıkları gözlenmiştir.^[2]

Soruyu bir cümle ile yanıtlamak gerekirse, statin tedavisi testesteron düzeylerinde ılımlı bir düşüş yapmakla birlikte ED’ye ve infertiliteye yol açmamaktadır denilebilir.

Kaynaklar

1. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464–74.
2. Davis R, Reveles KR, Ali SK, Mortensen EM, Frei CR, Mansi I. Statins and male sexual health: a retrospective cohort analysis. *J Sex Med* 2015;12:158–67.
3. Chou CY, Yang YF, Chou YJ, Hu HY, Huang N. Statin use and incident erectile dysfunction-A nationwide propensity-matched cohort study in Taiwan. *Int J Cardiol* 2016;202:883–8.
4. Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med* 2014;11:1626–35.
5. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.

Soru 55– Statinler kanser yapıyor mu?

Dr. Aytül Belgi Yıldırım

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Statinlerin güvenliğine dair araştırmalar bu ilaçların güvenli ve fayda/risk oranlarının yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Genellikle iyi tolere edilen ve hafif yan etkilere sahip ilaçlar olduklarının düşünülmesine karşın statin kullanımının kanser ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bazı gözlemsel kohort çalışmalarında artmış kanser riski ile birliktelik dikkat çekmiştir. Randomize statin çalışmalarındaki kanser vakalarının analizi statin kanser ilişkisine tarafsız yorum getirmemizi sağlayacaktır. Bazı gözlemsel çalışmalar düşük LDK-K düzeylerinin artmış kanser riski ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular ortaya koymuştur. Kolesterol düzeyleri ile kanser arasında bu ters orantının mekanizması net değildir. Bazı meta-analizlerde statinlerin kanser riskini arttırmadığı (çalışmaların 4-5 yıllık takip dönemi incelendiğinde) gözlenmiştir. Ancak LDL-K düşüşü ile bazı kanser tiplerinde artış olabileceği endişesi bu analizler ile netlik kazanamamıştır. PROSPER çalışmasında gastrointestinal, CARE çalışmasında meme kanserinde artış izlenmesi güvenlik ile ilgili endişeleri dile getirmiştir. PROSPER çalışmasına dahil edilen olguların ≥ 70 yaş olması nedeniyle, kanser riski artışında yaşın etkisi düşünülmüştür. CTT analizinde, statin tedavisi ile kanser riski ve kanser mortalitesi arasında ilişki saptanamamıştır. Daha yoğun tedavi çalışmalarının da dahil edildiği 27 statin çalışma (175.000 hasta ve

10.000 kanser vakası) analizi; LDL-K düşüşü ile yaşlılarda dahil kanser riskinde artış izlenmediğini ortaya koymuştur. Bu konuda en son veri WOSCOPS çalışmasının (West of Scotland Coronary Prevention Study; 5 yıllık birincil korunma çalışması) 2016 yılında yayınlanan yaklaşık 20 yıllık izlem verilerinden gelmiştir. Bulgular statinlerin tüm nedenlere ve KV olaylara bağlı ölüm üzerinde koruyucu etkisinin devam ettiğini ve kanser konusunda güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Nielsen ve arkadaşlarının Danimarka popülasyonunda yaptığı araştırmada, kanserin büyümesi ve metastazı için gereken kanser hücre proliferasyonunun LDL-K düşüşü ile önlebileceği hipotezi test edilmiştir. Kanser tanısından önce statin kullanan 18.721 hastanın bulguları, kullanmayan 277.204 hasta ile karşılaştırılmış, kansere bağlı mortalitede azalma izlenmiştir.

Sonuçlar olarak; statin tedavisi ile elde edilen LDL-K'de azalma KV hastalıkların ve olayların önlenmesinde yüz güldürücü sonuçlara neden olmaktadır. Statinlerin güvenliği konusunda bazı veriler kanser riskinde artışa dair endişeleri dile getirmiştir. Ancak daha sonra yapılan meta-analizler ve statin çalışmalarının uzun süreli izlem verileri bu endişeleri gidermiş, güvenlik konusunda cesaretimizi arttırmıştır.

Kaynaklar

1. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
2. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–802.
3. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenstrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–9.
4. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073–80.

Soru 56– Statinler kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açıyor mu?

Dr. Fatih Sinan Ertaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) 28 şubat 2012’de “statinler kısa süreli hafıza kaybına ve bilinç bulanıklığına (konfüzyon) yol açabilir, bu etki genelde ciddi olmayıp ilaç kesilince düzelmektedir” bildiren bir uyarı yayınladı. Bu uyarıdan önceki mevcut bilgi statinlerin bunamayı önlediği, beyindeki damar sertliğine bağlı hasarı azalttığı yönündeydi.

Statinlerin olumsuz olabileceği tezini dillendiren uzmanlar kolesterolün insan beyni için yaşamsal önemde olduğu, statin kullanımı ile beyinde kolesterol üretiminin azaldığı ve böylece olumsuz sonuçların ortaya çıktığı savunurlar. Gerçekten insan vücudundaki kolesterolün %25’i beyinde bulunur. Lipoproteinler sağlam bir kan-beyin bariyerinden son derece kısıtlı geçişkenliğe sahip olduklarından beyin nöron yapısı için ihtiyaç duyulan kolesterol tümüyle astrositlerde sentezlenir. Üretilen kolesterol hücre zarının yapısını sağlar. Beyinde, çabuk düşünme, hızlı reaksiyon, bellek ve öğrenmede yaşamsal önemde olan sinirler arası bağlantının oluşumunda çok kritik rol oynar. Bu bakış açısından hareketle statinlerin kolesterol üretimini baskılayarak beyin için gerekli kolesterol miktarını azaltarak sakıncalı olduğunu söyleyebilir miyiz? Bu sorunun yanıtını kullanıcılarda gözlenen yan etkilerde ve klinik araştırmalarda bulabiliriz ancak. FDA’ya kaynak olan uyarılar vaka bildirimlerine dayalı olup bu bildirimlerde kognitif objektif ölçütlerin kullanılmadığı görülmektedir. Bu vaka temelli bildirimlerde statin ile ilintili kognitif bozukluk nadir gözükmemekte ve aralarında direk sebep sonuç ilişkisi yoktur. Bildirilen kognitif yan etki sıklığı diğer kardiyovasküler ilaçlardan (örneğin; losartan) farklı değildir. Öte yandan gözlemsel çalışmalarda demans ve Alzheimer hastalığının statin alanlarda daha sık görüldüğünü gösteren hiçbir kanıt yoktur. Aksine, yararlı olabileceğini düşündüren veriler vardır. İdrak, muhakeme, hafıza, dikkat, tepki verme hızı gibi beyin fonksiyonlarının incelendiği karşılaştırmalı çalışmalarda da statin alan kişilerle plasebo arasında fark olmadığı görülmüştür. Son yapılan bir çok metaanaliz risk artışı olmadığını net bir şekilde ortaya koymuştur.

Statinlerin Alzheimer hastalığını önlediğine dair

iddiaların temeli ise 2 gözleme dayanır: Bunlardan ilki, hem hayvanlarda hem de Alzheimer’ilerde yapılan deneysel çalışmalarda, statinlerin Alzheimer hastalığı’nın patolojisinde önemli rol oynayan, hatta hastalığa neden olduğu ileri sürülen beta amiloid toksik proteini azalttığı, enflamasyonu önlediği, sinir hücreleri arasındaki bağlantıları koruduğudur. İlk çalışmalardaki olumlu sonuçlara rağmen sonraki çalışmalarda statinlerin demans veya zihinsel yıkımı önlemediği görülmüştür. İkinci gözlem ise: Alzheimer’li hastaların beyin otopsilerinde, hastalığın temel patofiziolojisi olan senil plaklar ve nörofibriler yumaklar yanında aterosklerotik değişikliklerin de sıklıkla tabloya eşlik ettiği gerçeğidir. Ateroskleroz Alzheimer’e eşlik etmesi yanında tabloyu alevlendiren bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan bütün demansların ortalama %75-80’ini Alzheimer hastalığı oluştururken, tıkalı damar hastalıkları nedeniyle vasküler demans ikinci sıraya yerleşir. Her iki hastalığın bir arada bulunması ise en sık demans tablosunu oluşturur, bu durum “mikst demans” olarak adlandırılır. Yoğun araştırmalara rağmen Alzheimer hastalığında beta amiloidin aşırı yapımındaki yüksek kolesterolün nedensel rolü halen ispatlanamamıştır. Kolesterolün Alzheimer patolojisinde direkt bir rolü olmadığı görüşü giderek güçlenmektedir. Öte yandan kolesterolün ateroskleroz ve bunun sonucu serebrovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışmasız bir gerçektir. Bu nedenle statinlerin Alzheimer hastalığında ileri sürülen koruyucu etkisi muhtemelen ilacın Alzheimer patolojisine direkt etkisinden çok, nöroprotektif ve antiaterosklerotik etkilerine bağlıdır. Öte yandan statinlerin Alzheimer ve diğer demanslara neden olmadığını kanıtlar açıkça göstermektedir. Çünkü Alzheimer geri döndürülemeyen progresif bir hastalıktır. Halbuki statin kullanımına bağlı yukarıda sözünü ettiğimiz yan etkiler ilacın kesilmesiyle süratle düzelmektedir.

Sonuç olarak; Kognitif fonksiyonlar bakımından statinlerin faydaları, zararından çok daha fazladır. Eğer zihinsel bozukluk gözlemlenirse, başka bir nedeni olmadığına inanılıyorsa ilaç kesilir, bulgular dü-

zelirse ve kardiyovasküler riskin yüksek olduğu bir hastada diğer bir statine rahatlıkla geçilebilir. Bu tür yan etkilerden şikayetçi bir hastaya ilacın inmeyi önlediği gerçeği muhakkak hatırlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Power MC, Weuve J, Sharrett AR, Blacker D, Gottesman RF. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol* 2015;11:220–9.
2. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348–58.
3. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD007514.
4. Ling Q, Tejada-Simon MV. Statins and the brain: New perspective for old drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;66:80,6.
5. Bitzur R. Remembering Statins: Do Statins Have Adverse Cognitive Effects? *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2:253–9.

Soru 57– Statinlerin oral antikoagülanlar ve antitrombositer ajanlar ile etkileşimi var mıdır?

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Statin – Oral Antikoagülan Etkileşimi

Statinler ve Warfarin: Atorvastatin ve simvastatin karaciğerde sitokrom p450 (CYP) 3A4, rosuvastatin, pitavastatin ve fluvastatin CYP2C9 vasıtası ile metabolize edilir. CYP2C9 sistemi warfarin tarafından da kullanılmaktadır ve statin-warfarin etkileşiminin, tek olmasa da, temel kaynağıdır. Atorvastatinin warfarin ile etkileşmediği bildirilmiştir^[1] ancak, simvastatin ve fluvastatine bağlı warfarin etki artışı ve kanama olguları rapor edilmiştir. CYP2C9 substratı olan statinlerin, birlikte kullanımda warfarinin yıkımını azaltarak antikoagülan etkinliğini artırabilecekleri düşünülebilir, ancak yakın zamanda yayınlanmış ve her ikisi de CYP2C9 substratı olan rosuvastatin ve pitavastatin ile yapılan bir çalışmada, kararlı warfarin tedavisine eklendiğinde rosuvastatin 40 mg'ın INR düzeyinde anlamlı artışa yol açtığı oysa pitavastatin 4 mg'ın böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[2] CYP substratı

olmayan pravastatin, warfarin ile etkileşim anlamında en emniyetli statin görünmektedir. Nitekim yakın tarihli bir yayında warfarin ve statin birlikte kullanan olgularda gastrointestinal kanama sıklığının en az pravastatin, en fazla ise rosuvastatin kullananlarda olduğu rapor edilmiştir.^[3] Aksini telkin eden toplum temelli kayıt çalışmalarına^[4] rağmen ve etkileşim mekanizması net olmasa da, warfarin almakta olan bir hastaya statin eklendiğinde INR artışı ihtimalini akılda tutmak ve takibi sıkılaştırmakta fayda vardır.

Statinler ve yeni oral antikoagülanlar: Sağlıklı bireylerde dabigatranın serum atorvastatin düzeyini %18 artırdığı bildirilmiştir; bunun klinik bir anlamı yoktur ve birlikte kullanımda doz ayarlaması önerilmez.

Apiksaban – statin etkileşimine dair veri yoktur.

Sağlıklı bireylerde rivaroksaban ve edoksaban ile

Tablo 1. Statinlerin oral antikoagülan ve antitrombositer ilaçlarla etkileşimi

İlaç	Statin	Mekanizma	Etki/Tavsiye
Warfarin	Atorvastatin	–	–
	Simvastatin	?	INR artışı/yakın INR takibi
	Fluvastatin	?	INR artışı/yakın INR takibi
	Pravastatin	–	–
	Pitavastatin	–	–
	Rosuvastatin	CYP2C9	INR artışı/yakın INR takibi
Dabigatran	Atorvastatin	P-glikoprotein, CYP3A4	Atorva düzey artışı %18 +/-
Apiksaban	–	–	–
Rivaroksaban	Atorvastatin	–	–
Edoksaban	Atorvastatin	–	–
Aspirin	–	–	–
Klopidogrel	Atorvastatin	CYP3A4	Klopidogrel yanıtızsızlık ?/-
	Rosuvastatin	?	Klopidogrel yanıtızsızlık ?/-
Tikagrelor	Atorvastatin	–	–
	Simvastatin	CYP3A4	Simva düzey artışı / maks 40 mg/g
	Rosuvastatin	–	–
Prasugrel	Atorvastatin	–	–

atorvastatin arasında herhangi bir etkileşim gösterilememiştir.

Statin – Antitrombositer Tedavi Etkileşimi

Statinler ve aspirin arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamaktadır.

Statinler – klopidogrel: 2003 yılında Lau ve ark.,^[5] laboratuvar yöntemleri ile, atorvastatinin doza bağımlı bir şekilde klopidogrelin antitrombositer etkisini baskıladığını ancak pravastatinin böyle bir etkisinin olmadığını gösterdiler. Olası mekanizma, klopidogrelin aktif hale dönüşmesinde gerekli olan CYP3A4'ün atorvastatin tarafından baskılanması idi. O tarihten bu yana bu konuyla ilgili çok fazla yayın yapıldı; bunların çoğu böyle bir etkileşimin olmadığı, varsa bile bir klinik önemi olmadığı görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle, güncel kılavuzlarda klopidogrelle birlikte kullanımda statinler için ne molekül ne de doz seçimi konusunda somut bir öneri getirilmektedir. Nispeten yakın zamanda yayınlanmış olan bir analizde, rosuvastatinin, atorvastatine kıyasla daha fazla klopidogrelle yanıtızlık yarattığı^[6] ve çok yeni bir yayında,

ikili antitrombosit (aspirin + klopidogrel veya tikagrelor) alan olgularda rosuvastatinin artmış klopidogrel yanıtızlığına yol açtığı, ancak böyle bir etkinin atorvastatin ile görülmediği ve rosuvastatinin aspirin veya tikagrelorun antitrombositer etkisini etkilemediği gösterilmiştir.^[7] Rosuvastatinle ilgili bu yeni bulguların, prospektif bir şekilde kanıtlanmadan klinik pratiğe ne kadar yansıtacağı bilinmemektedir.

Statinler – tikagrelor: Bir çalışmada sağlıklı bireylerde tikagrelor ile atorvastatin ve simvastatin etkileşimi irdelenmiş; her 2 statinin de tikagrelorun farmakokinetiğine etki etmediği, tikagrelorun ise simvastatin düzeylerini anlamlı ölçüde arttırdığı ve birlikte kullanımda simvastatin dozunun 40 mg/gün ile sınırlı tutulması gerektiği bildirilmiştir.^[8] Tikagrelor, klopidogrelin tersine, CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin etkinliğini artırabilir ve hatta PLATO çalışmasında izlenmiş olan klopidogrelle üstünlüğünün bir nedeni de bu özelliği olabilir.^[9]

Statinler – prasugrel: Prasugrelin gerek yükleme gerekse idame dozları sonrasındaki antitrombositer etkinliği atorvastatinden etkilenmez.^[10]

Kaynaklar

1. Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1062–4.
2. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, Knadler MP, Small DS, Sponseller CA, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:187–94.
3. Shin D, Yoon D, Lim SG, Hong JM, Park RW, Lee JS. Comparison of the Risk of Gastrointestinal Bleeding among Different Statin Exposures with Concomitant Administration of Warfarin: Electronic Health Record-Based Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0158130.
4. Douketis JD, Melo M, Bell CM, Mamdani MM. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin? *Am J Med* 2007;120:369.9–369.e14.
5. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.
6. Suh JW, Cha MJ, Lee SP, Chae IH, Bae JH, Kwon TG, et al. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:140–50.
7. Verdoia M, Nardin M, Sartori C, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, et al. Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis* 2015;243:389–94.
8. Teng R, Mitchell PD, Butler KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:477–87.
9. Dinicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013;124:105–7.
10. Farid NA, Small DS, Payne CD, Jakubowski JA, Brandt JT, Li YG, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008;28:1483–94.

Soru 58– Statinler hangi ilaçlarla etkileşiyor? Statinler arası ilaç etkileşiminde fark var mı? Önlemek için ne yapabiliriz?

Dr. Alev Arat Özkan

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Statinler, oldukça güvenilir olmalarına karşın hafif karaciğer (KC) enzim yükselmesinden nadir de olsa rabdomiyolize uzanabilen yan-etkilere neden olabilirler. İstenmeyen etkiler sadece doza değil ilaç etkileşimi sonucu dolaşımdaki statin yoğunluğunun artmasına bağlı da ortaya çıkabilir. Statinlerin farmakokinetik özellikleri değişkenlik gösterdiğinden ilaç etkileşim potansiyelleri ve etkileşimin klinik sonuçları da farklıdır.

Farmakokinetik özellikler ve etkileşim mekanizmaları: Lovastatin ve simvastatin hariç tüm statinler aktif moleküldür. Atorvastatin ve rosuvastatinin metabolitleri de aktiftir. Pravastatin hariç tüm statinler yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Plazma proteinlerine olan bu affiniteleri örn. albu-

mine bağlanan başka ilaçların serbestleşerek dolaşımdaki yoğunluklarının artmasına neden olabilir. Pravastatin ve pitavastatin hariç tüm statinler KC' de sitokromP450 (CYP) enzim sistemi (en çok CYP3A olmak üzere CYP2C8, 9, 19, CYP2D6) ile metabolize olurlar ve ağırlıklı olarak safra yoluyla atılırlar. Statinlerin emilimleri, dolaşıma ve dolaşımdan KC' e geçişleri ve safraya atılmaları aşamalarında hücreye giriş ve çıkışlarında çeşitli taşıyıcı proteinler [multidrug-resistant protein (MDR), organicaniontransport protein (OATP1B), breast cancer-resistant protein (BCRP) ve P-glikoprotein gibi] rol oynar. Statin-ilaç etkileşimleri diğer farmakolojik substratlar tarafından CYP enzimlerinin inhibisyonu/indüksiyonu ve ortak kullanılan taşıyıcı proteinler üzerinden olur. CYP en-

Tablo 1. Statin-ilaç etkileşimleri

Etken	Mekanizma	Önlem
Digoksin	Membran taşıyıcı proteinleri	Her statinle etkileşir, yüksek doz statinden kaçın, digoksin plazma düzeyini izle
Fibrat	Gemfibrozil statin eliminasyonunu ↓	Statin dozunu düşük tut veya pravastatin / fluvastatinle kombine et. terchan fenofibrat kullan
Niasin	CYP dışı mekanizmalar (?)	Fluva/pitavastatin hariç 1g/gün geçme
Varfarin	Plazma proteinleri	PZ uzamasına karşı yakın izlem gerekirse varfarin dozunu azalt
Kalsiyum kanal B.	CYP enzim inhibisyonu	Verapamil/diltiazem sadece düşük doz statinle kullan, amlodipin tercih et
Amiodaron	CYP enzim inhibisyonu	Simva-/ lovastatini düşük doz kullan
Siklosporinler	CYP enzim inhibisyonu/ taşıyıcı proteinler	Sadece düşük statin dozlarında güvenli
Antifungal (Azol türevleri)	CYP enzim inhibisyonu	Lovastatin ve simvastatinle kullanma, düşük doz ator-/ rozuvastatinle kombine et
Antiretroviraller	CYP enzim inhibisyonu	Simvastatinle kullanma, Ator-/rosuvastatin düşük dozla yakın takip et
Makrolit antibiotikler	CYP enzim inhibisyonu	Atorvastatin (>20 mg), lovastatin ve simvastatinle kullanma
Oral kontraseptifler	CYP enzim inhibisyonu	Ator-/rozuvastatinle plazma düzeyleri ↑, bu statinlerin düşük dozlarıyla kombine et.

zim indükleyici ilaçlar statinlerin etkisini azaltırken enzim inhibitörleri plazma yoğunluklarını ve dolayısıyla doza bağlı yan etki riskini artırırlar. Farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin hepsi klinik açıdan anlamlı sonuç doğurmasa da doza bağlı yan etkiler kombinasyon tedavileri sırasında daha sık görüldüğünden CYP enzim inhibitörleri kullanıldığında statin dozlarına sınırlama getirilmiştir. Statinlerin diğer ilaçlarla etkileşimi sadece kendi plazma düzeylerinde değil eşlik eden ilacın dolaşımdaki yoğunluğunu da değiştirebileceğinden özellikle çoklu ilaç kullanan hastalarda tedavi olası etkileşimler gözönüne alınarak düzenlenmelidir.

Sık kullanılan ilaçlarla etkileşim ve önlemler: Statinlerin sıklıkla etkileştiği ilaçlar ve alınacak önlemler tabloda verilmiştir. Genel olarak rosuvastatin, pravastatin, pitavastatin ve fluvastatinin etkileşim potansiyelleri daha düşüktür. İlaç etkileşimlerinde genetik faktörler, hastanın yaşam biçimi ve eşlik eden hastalıklar da önemli rol oynar. Greyfurt ve diğer turunçgil sularının tüketimi 60 ml/gün ile kısıtlanmalıdır. Turunçgil suları ve statin dozu arasında en az 4 saatlik ara olması etkileşimi azaltır. Alkol de KC'den metabolize olduğundan statin kullananlarda 2 standart içki/gün üzerine çıkılmaması önerilir. Yaşlı hastalar çoklu

ilaç kullanımı, yaşa bağlı fonksiyon değişiklikleri ve düşük kas kitlesi nedeniyle ilaç etkileşimi ve istenmeyen etkiler açısından yüksek riskli gruptur ve yakın izlenmelidir. Yoğun alkol kullananlarda veya KC yetersizliği olanlarda statinler dikkatli kullanılmalı, aktif hastalık veya yeni ve ısrarlı transaminaz yüksekliği durumunda statin kesilmelidir. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında (özellikle kreatinin klirensi <30 ml/dk) doz ayarlaması gerektiği unutulmamalıdır. HIV hastalarında antiretroviral ajanlar kullanılıyorsa fluva-,pita- ve bazı durumlarda pravastatin, Hepatit-C hastalarında antiviral ajanlarla CYP3A4 enzimini kullanmayan statinler tercih edilmelidir.

Klinik uygulamada önerilen klinisyenin sıklıkla kullandığı statinleri iyi tanması ve yine sık kullanılan ilaçlarla etkileşimlerini bilmesi, gerekli durumlarda etkileşim tablolarına başvurmasıdır. Çoklu ilaç kullanan hastalarda yarar risk değerlendirmesi iyi yapılmalıdır. Statin-ilaç etkileşimi durumunda en iyi çözüm statin veya diğer ilacı (tercihan farklı metabolize olan) eşdeğeriyle değiştirmektir. Orta derecede etkileşimlerde kombinasyondan vazgeçilemiyorsa statin dozu önerilen en düşük düzeye çekilmelidir. Her durumda hastalar yan etki semptom ve bulguları açısından yakın izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):30-46.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

Soru 59– Safra reçinelerini lipit düşürücü tedavide kime kullanabiliriz? Kullanırken neye dikkat etmeliyiz?

Dr. Fahri Bayram

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Safra asidi bağlayan reçineler; sindirilemeyen, bağırsaklarda safra asitleri ile çözünür olmayan bileşikler oluşturan ve dışkı ile atılan maddelerdir. Bu bağlanma safra asitlerinin enterohepatik döngüsünü azaltır ve sonuçta kolesterolün safra asitlerine dönüşümü üzerine “negatif feedback” etkinin ortadan kalkmasına neden olur. Buna bağlı olarak hepatositlerde kolesterol içeriğinde azalma düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör ekspresyonu artışı ve serum LDL-K düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanır. Kolestiramin ve kolestipol başta olmak üzere kolesevelam ve kolestimid klinikte kullanımı olan başlıca reçinelerdir. Ülkemizde kolestiramin preparatları mevcuttur.

Kolestiramin ve kolestipol özellikle primer sklerozan kolanjitte meydana gelebilen kolestaz kaynaklı kaşıntının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak yeni çalışmalar; reçinelerin insülin direnci üzerine olumlu etkileri nedeniyle diyabet tedavisinde de kullanılabileceğini göstermektedir.

Ucuz ve güvenli ilaçlar olmalarına rağmen sıkça yol açabildikleri konstipasyon, karın ağrısı, bulantı, şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviye uyumsuzluk yüksektir (%30-50). Yüksek dozlarda (16-20 gr/gün) bu yan etkiler daha sıktır. Trigliserit (TG) düzeylerinde artışa neden olabildikleri için TG düzeyinin >400 mg/dL olduğu durumlarda kullanımı uygun görülmez. Trigliserit düzeylerinin <200 mg/dL olduğu hastalarda güvenle kullanılabilirken, TG düzeylerinin 200-400 mg/dL olduğu has-

talarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Ayrıca bu gruptan ilaçlar birçok ilacın (varfarin, tetrasiklin, furosemid, penisilin G, hidroklorotiyazid, propranolol, digoksin, gemfibrozil) ve vitaminlerin (vitamin A, D, E ve K) intestinal emilimini azaltabilirler. Grubun yeni üyelerinden kolesevelamın 2.6-3.8 g/gün kullanımında, gastrointestinal yan etkilerinin daha az görüldüğü ve birlikte alınan diğer ilaçların emilimini daha az etkilediği düşünülmektedir.

Monoterapi olarak 8-10 g/gün kolestiramin veya 10-12.5 g/gün kolestipol; LDL-K düzeylerinde %15-25 azalmaya ve HDL-K düzeylerinde %3-5’lik artışa neden olmaktadır. Statinlerle veya ezetimibe birlikte kullanımlarında etkilerinin daha da arttığı gösterilmiştir. Kolestiramin ve diğer safra asidi bağlayan reçineler; hipertrigliseridemi yokluğunda, orta derecede LDL-K yüksekliğinde, diyet ve egzersize yanıt vermeyen olgularda, ikinci veya üçüncü basamakta, monoterapi olarak kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli olgularda statinlere ve ezetimibe ek olarak kombine tedavide de kullanılabilirler. Özellikle kolesevelam gençlerde ve gebelik isteyen doğurganlık çağındaki kadınlarda, medikal tedavi gerekli olduğunda diğer antilipemik ilaçlara göre daha güvenli olmaları nedeniyle, monoterapide akla getirilebilir. Safra asidi reçineleri, (karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda) statin intoleransı olan dislipidemik hastalarda, medikal tedavi zorunluluğu olan durumlarda, iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Lipid Kılavuzu 2016.
2. Ross S, D’Mello M, Anand SS, Eikelboom J, Stewart AF, Samani NJ, et al. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:618–27.
3. Sonne DP, Hansen M, Knop FK. Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R47–65.
4. Goyal P, Igel LI, LaScalea K, Borden WB. Cardiometabolic impact of non-statin lipid lowering therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:390.
5. Sando KR, Knight M. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clin Ther* 2015;37:2153-79.

Soru 60– Niasinin antilipit tedavi de hala yeri var mı?

Dr. Zerrin Yiğit

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Niasin (Nikotinik asit = B3 vitamini = PP vitamini) bir piridin türevidir. Bir çok dehidrogenaz enziminde ko-faktör rolü oynar. Bu nedenle yüksek dozlarda vazodilatör ve antilipemik etkisi vardır. Yağ dokusunda bulunan hormona duyarlı lipazı aktive eder. Adipositlerden yağ asitlerinin mobilizasyonunu azaltır. Karaciğerde diaçilgliserol açıltransferaz-2 enzimini inhibe ederek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin salınımı azalır. Ara dansiteli (IDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinde azalma meydana gelir. Niasin karaciğerde apolipoprotein (Apo)-A1 üretimini uyarak Apo-A1 ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesini artırır.^[1] Sonuç olarak plazmada HDL-kolesterol artarken LDL-K ve trigliserit düzeyleri düşer. Niasin doza bağlı olarak %15-35'e kadar HDL-K'ü yükseltir ve 2 gr/gün'lük dozla LDL-K'ü %15-18, TG %20-40 ve Lipoprotein [lp(a)] düzeyini %30 oranında düşürür. Lp(a) seviyesini azaltan tek ajandır. Olumlu etkileri "the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)" ve anjiyografik ölçümlere dayanılarak yapılan "the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)" çalışmalarında gösterilmiştir.^[2]

Niasinin başlıca yan etkileri yüzde ve boyunda kızarma ("flushing"), kaşıntı ve ürtiker, peptik ülserde alevlenme, hiperglisemi ve hiperürisemi, seyrek olarak kolestatik tipte sarılık ve hepatittir. Vazodilatasyon etkisi nedeniyle kan basıncını düşürerek ortostatik hipotansiyona neden olabilir. "Flushing" ve ortostatik hipotansiyon prostoglandin sentezine sekonder, daha çok kronik kullanımda ve doza bağlı olarak gelişir. Diyabette kullanımı kontrendikedir.

Niasinin tüm bu olumlu etkileri göz önüne alınarak

iki büyük randomize "outcome" çalışması planlanmıştır. "The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)" toplam 3414 hastaya simvastatin 40 veya 80 mg verilmiş ve gereken ezetimibe ilave edilmiştir. Hastalar ER-niasin 1500-2000 mg/gün (1718 hasta) ve plasebo (1696 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. İkinci yılda niasin grubunda HDL-K (35 mg/dL'den 42 mg/dL) anlamlı olarak yükselmiş, TG 164 mg/dL'den 122 mg/dL'ye, LDL-K 74 mg/dL'den 62 mg/dL'ye düşmüştür. Ancak, birincil sonlanım noktalarında anlamlı fark bulunmamıştır.^[3]

"The Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)" çalışmasında 25673 hasta randomize edilmiştir. Tüm hastalara orta-yüksek doz simvastatin verilmiştir. Niasinin yan etkilerini azaltmak amacıyla günlük 2 gr ER-nikotinik asitle birlikte 40 mg laropirant verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 3.9 yıllık izlemde Niasin grubunda ortalama 10 mg LDL-K azalmış ve 6 mg HDL-K artmış, ancak iki grup arasında kardiyovasküler olaylar açısından fark bulunmamıştır (%13.2 ve %13.7). Niasin grubunda diyabet kontrolünde ciddi sorun yaşanmış ve yan etkilerde anlamlı fazla görülmüştür.^[4]

Bu iki büyük çalışmada niasinin kardiyovasküler olaylara olumlu etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle niasin European Medicines Agency (EMA) Avrupa'da hiperlipidemi için tedavi seçeneği olmaktan çıkartılmıştır.^[5] 2013 ACC/AHA lipit kılavuzunda da statine ilave olarak ya da statin intoleransı olan kişilerde tek başına önerilirken 2014 ve 2016 yılında yayınlanan raporlarda niasin yer almamaktadır.^[6]

Kaynaklar

1. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20–6.
2. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–61.
3. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–67.
4. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–12.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2016.
6. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Pharm D, Daly DD, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *JACC* 2016;88:92–125.

Soru 62– Ezetimib’in etki mekanizması nedir? LDL-kolesterolü ne kadar düşürebilir? Tek başına kullanılabilir mi?

Dr. Murat Sezer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ezetimib, diyet ile alınan ve biliyer kaynaklı kolesterolün emilimini kolesterolün barsak duvarında transportunu engelleyerek inhibe eder. Etkisi büyük oranda spesifiktir, trigliseritlerin, yağ asitlerinin ve yağda eriyen vitaminlerin emilimine etki etmez.

Mekanizma: Ezetimib ince barsak fırçamsı kenarında enterositlerde lokalize olur ve kolesterol tutulumunu ve emilimini selektif olarak enterositlerin “Niemann-Pick like 1 protein” (NPL-1) sterol taşıyıcısına bağlanarak inhibe eder.^[1] Ek olarak Ezetimib’in okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL)’nin makrofajlar tarafından alınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu bulgu Ezetimib’in etkisinin sadece intestisyel epitelium ötesinde de gerçekleştiğini düşündürmektedir. Diyet ve biliyer kaynaklı kolesterolün ince barsaktan karaciğere transportunu azaltıcı etkisi karaciğerde kolesterol depolarının azalmasına ve dolayısıyla HMG-CoA redüktaz aktivitesinde upregülasyona sebep olur. Dolayısıyla bir yandan emilimi inhibe ederken diğer yandan kolesterol sentezini indükler. Bu sebeple plazma total kolesterol seviyesinin azaltılmasında statinlere komplementer olarak uygulanması tavsiye edilir. Sinerjistik etkisi statinlerin kolesterol sentezini azaltıcı etkisine ezetimib’in kolesterolün emilimini engelleyici etkisinin eklenmesi yoluyla ortaya çıkar.

Farmakokinetik: Ezetimib oral alımdan sonra ince barsakta hızla glukoronize olur ve enterohepatik resirkülasyona girip sadece etki bölgesinde (ince barsak fırçamsı kenarları) var olur; sistemik etki göstermez. Enterohepatik resirkülasyonu sebebiyle yarı ömrü uzundur (yaklaşık 22 saat) ve günlük tek doz yeterlidir. Yiyecek ve diğer ilaçlar ile etkileşimi yoktur.

Etkinlik: Monoterapide günde 10 mg ezetimib ile

LDL-kolesterolü (LDL-K) %17-20 oranında düşürürken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol %2 artar.^[2] Ezetimib ile birlikte 10 mg atorvastatin kullanımı (%54) tek başına 80 mg atorvastatin kullanımı (%53) kadar LDL-K düşüşü sağlar.^[3] Bu oranların karşılaştırmaları diğer statin kombinasyonları ile de benzer şeklindedir.^[4] Statin tedavisi ile hedefe ulaşmayan olgularda tedaviye statinlere göre farklı ve tamamlayıcı bir yolla etkili olan ezetimib’in eklenmesi özellikle ailevi hiperkolesterolemi hastalarında hedeflerin tutturulmasını sağlayabilir. Tedavi ile LDL-K seviyeleri 2. haftada düşmeye başlar.^[2]

Yan etkiler: Statinler ile birlikte uygulandığında güvenlik profili genel olarak statin monoterapisinden farklıdır. Ezetimib ile hastaların ancak %1’inden azında AST ve ALT’nin 3 kattan daha fazla yükseldiği gözlenmiştir. Miyopati ve miyozit görülme sıklığı da çok az (kreatin kinazın 10 kattan fazla artma sıklığı <%1) ve statinler ile görülen ile benzer oranlardadır. Sitokrom P 450 ile metabolize olmadığı için birlikte kullanılan diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilemez.

Özetle, ezetimib monoterapisi hafif orta hiperkolesterolemik hastalarda anlamlı miktarda LDL-K düşüşü (%17-20) sağlayabilse de klinik pratikte statinler ile birlikte uygulanımı komplementer sinerjistik etkisi sebebiyle daha uygundur. Ezetimib’in statinle ile kombinasyonu daha çok hastada daha az ilaç doz titrasyonu gereksinimi ile hedef LDL-K seviyesine ulaşılmasını sağlar iken yan etki profili açısından da ek bir risk oluşturmaz. Özellikle statin tedavisinin maksimum doza çıkılmasının uygun olmadığı hastalarda ezetimib kombinasyonu yüksek tolerans profili de göz önüne alındığında ön planda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Davis HR, Compton DS, Hoos L. Ezetimibe (SCH58235) localizes to the brush border of small intestinal enterocyte and inhibits enterocyte cholesterol uptake and absorption. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl):636.
2. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209–30.
3. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–7.
4. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–28.

Soru 63– Ezetimib kardiyovasküler korunmada fayda sağlıyor mu?

Dr. Sema Güneri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statinlerin total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerinde belirgin şekilde azalma, trigliserit seviyelerinde ise daha az oranda da olsa bir düşme sağlayarak kardiyovasküler (KV) hastalıklardan birincil ve ikincil korunmada önemli rol oynadığı bugün için kabul gören bir gerçektir. Ancak hastaların %1-3'ünde miyalji veya gastrointestinal yan etkiler veya kontrendikasyon nedeniyle statinler kullanılamamaktadır. Ayrıca hastaların bir bölümünde statinlerle hedeflenen değerlere ulaşılamamaktadır. Bu nedenle statin dışı tedaviler önem kazanmıştır. Bu alanda safra asit sekestranları, nikotik asit etkili olsa da iyi tolere edilememeleri, yan etkileri nedeniyle daha az kullanılmaktadır.

Ezetimib tedavisi ile yapılan plasebo kontrollü 8 randomize çalışmanın meta-analizinde 2722 kişide 12 hafta sonunda LDL-kolesterolün %18.6 azaldığı ($p<0.00001$) gösterilmiştir. Total kolesterolde %13.5, trigliserit düzeylerinde %8.1 azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolün ise %3.0 arttığı saptanmıştır ($p<0.00001$). Ezetimib tedavisinin iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin plaseboya benzer olduğu gösterilmiştir.^[1]

SANDS çalışmasında 499 tip 2 diyabetik hastada, 36 aylık izlemde karotislerde ateroskleroz regresyonu araştırılmıştır. Karotis arter intima-media kalınlığında azalma tek başına statin ve statin+ezetimib kombinasyonu alan iki grupta benzer bulunmuştur.^[2]

SHARP çalışmasında ise kronik böbrek yetmezliği olan 9270 hasta alınmıştır. Bunların 3023'ü diyaliz hastası olup, önceden miyokart enfarktüsü veya koroner revaskülarizasyon öyküsü olmayan hastalardı. Bu

hastalar plasebo kontrollü randomize olarak iki gruba ayrılmış ve tedavi koluna simvastatin 20 mg +ezetimib 10 mg verilmiştir. Ortalama 4.9 yıllık izlem sonunda simvastatin+ezetimib kolunda plaseboya göre majör aterosklerotik olayların %17 anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p=0.0021$).^[3]

Statinlere ezetimib tedavisinin eklenmesinin, Akut Koroner Sendromu (AKS) geçiren hastalarda KV olaylara etkisinin araştırıldığı yeni bir çalışma ise randomize, çift kör IMPROVE-IT çalışmasıdır. Son 10 gün içinde AKS ile hastaneye yatan 18.144 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların başlangıç değerleri, lipit düşürücü tedavi altında LDL-kolesterol 50-100 mg/dL veya lipit düşürücü tedavi almadan LDL-kolesterol 50-125 mg/dL'dir. Hastaların yarısına simvastatin 40 mg+plasebo, diğer yarısına simvastatin 40+ezetimibe 10 mg verilmiştir. Uzun dönem takipte (ort 6 yıl) birincil son noktalar olarak KV ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, karasız anjina nedeniyle hastaneye yatış, koroner revaskülarizasyon veya ölümcül olmayan inme değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda LDL-kolesterol seviyeleri simvastatin monoterapi grubunda 69.5 mg/dL iken simvastatin +ezetimib grubunda 53.7 mg/dL bulunmuştur ($p<0.001$). Birincil son noktalar ise simvastatin+ezetimib grubunda %32.7, simvastatin monoterapi grubunda %34.7 olarak değerlendirilmiştir ($p=0.016$). Kas ağrıları, hepatik yan etkiler açısından her iki grupta fark yoktur. Kanser görülmesi yönünden de her iki grup benzerdir. Bu çalışma AKS'lu hastalarda uzun dönemde statinlere ezetimibin eklenmesinin LDL-kolesterolünde ve KV olaylarda anlamlı azalmaya neden olduğunu göstermiştir.^[4]

Kaynaklar

1. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568–80.
2. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198–205.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.

Soru 64– Ezetimib kimde kullanılmalı?

Dr. Hakan Karpuz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiyovasküler hastalıklarda dislipideminin rolü bugün için oldukça net bir şekilde belirlenmiştir. Bu önemli risk faktörü ile ilgili olarak elimizde oldukça güçlü silahlar bulunmaktadır; bunların başında gelen statinlerin önemi tartışılmamakla birlikte, bazı durumlarda kullanılamamaları veya yetersiz kalma gibi nedenlerle, beraber veya yerlerine kullanılacak başka ajanlar, uzun yıllardır gündemimizi işgal etmektedir. Bu tedavilerin başında, yine uzun zamandır kullanımımızda olan ‘ezetimib’ gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu ajan ile ilgili bilgilerimizi netleştirmiş ve güncel kılavuzlarda da yer almasını sağlamıştır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2015 yılında yayınladığı kılavuzunda, ezetimibi, “tolere edilen maksimum statin dozuna rağmen, ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTE-AKS) sonrası düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi >70 mg/dL olan hastalarda, statin olmayan bir ajanla

daha fazla LDL-K düşürümü düşünülmelidir” diyerek tedavide seçenek olarak işaret etmiştir.^[1] (Tablo 1). Yine 2015 yılında Ulusal Lipit Derneği (NLA), ezetimibi, “kontrollü bir klinik çalışmada statine eklendiğinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ile ilgili olayları azalttığını” gösterdiğinden, ilk basamak statin ile kombinasyon tedavisi olarak önermiştir.^[2] Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ise 2016 kılavuzunda “40 yaş ve üzeri hastalarda, yüksek doz statini tolere edemeyen AKS’lu ve LDL-K düzeyi 50 mg/dL’nin üzerinde olan hastalarda orta doz statin + ezetimib” önermektedir.^[3] Aynı şekilde, İngilizlerin NICE kılavuzu, bu yıl, “serum total kolesterolü veya LDL-K konsantrasyonu uygun şekilde kontrol altına alınamadığı zaman, statin tedavisine başlayan erişkinlerde, primer hiperkolestrolemi tedavisi için ezetimib doğru bir opsiyon olarak kullanılabilir” demiştir.^[4] Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) kılavuzu da, 2016 versiyonunda, “maksimum tolere edilen statin dozu ile LDL-K düzeyinde %50 veya üzerinde azal-

Tablo 1. Ezetimib’in Güncel Kılavuzlardaki Yeri

Kılavuz	Yılı	Öneriler
ESC	2015	Tolere edilen maksimum statin dozuna rağmen NSTE-AKS sonrası LDL-K düzeyi >70 mg/dL olan hastalarda statin olmayan bir ajanla daha fazla LDL-K düşürümü düşünülmelidir ^[1]
NLA	2015	Kontrollü bir klinik çalışmada statine eklendiğinde ASKVH olaylarını azalttığı gösterildiğinden, Ezetimib ilk basamak statin kombinasyon tedavisi olarak önerilmektedir ^[2]
ADA	2016	> 40 yaş hastalarda, yüksek doz statini tolere edemeyen AKS’lu ve LDL-K düzeyi >50 mg/dL olan hastalarda orta doz statin + ezetimib önerilir ^[3]
NICE	2016	Serum total ya da LDL-K konsantrasyonu uygun şekilde kontrol altına alınamadığı zaman statin tedavisine başlayan erişkinlerde Primer Hiperkolestrolemi tedavisi için ezetimib bir opsiyon olarak önerilir ^[4]
ACC	2016	Maksimum tolere edilen statin dozu ile LDL-K düzeyinde % 50 ya da üzerinde azalma görülmeyen hastalarda tedaviye PCSK 9 inhibitörü eklemek ya da tedaviye PCSK 9 inhibitörü ile devam etmek yerine ilk olarak ezetimib önerilir ^[5]
ESC	2016	Dislipidemi tedavisinde klinik fayda sağladığına dair kanıtı olan tek kombinasyon statin + ezetimib kombinasyonudur ^[6]
ESC-EAS	2016	LDL-K azaltımı ile ilgili faydalar statin tedavisine spesifik değildir. Tolere edilebilir en yüksek statin dozu ile LDL-K hedef değerine ulaşamaz ise, post-AKS hastalarında statin+ezetimib kombinasyonu düşünülmelidir ^[7]

ma görülmeyen hastalarda tedaviye PCSK9 inhibitörü eklemek veya tedaviye PCSK 9 inhibitörü ile devam etmek yerine ilk olarak ezetimib önerilir” diyerek, bu ajanın tedavideki yerini belirlemedeki yaklaşımını ortaya koymuştur.^[5]

Son olarak, ESC 2016’daki güncellemesinde,^[6]

“dislipidemi tedavisinde klinik fayda sağladığına dair kanıtı olan tek kombinasyon statin + ezetimib kombinasyonudur” diye vurgulanmıştır. Toparlayacak olursak, dislipidemi tedavisinde, statinlerin kullanılmadığı veya amaca ulaşmada yetersiz kaldığı durumlarda ezetimib, elimizdeki güçlü kanıtlar ile, aklımıza gelmesi gereken ilk tedavi yöntemiştir.

Kaynaklar

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2015.
2. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. Journal of Clinical Lipidology 2015;9(Suppl):1–122.
3. American Diabetes Association (New York, NY). The Journal of Clinical and Applied Research and Education. Diabetes Care 2016;39(suppl. 1).
4. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. 2016.
5. ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. 2016.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2016.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016.

Soru 65– Hedef LDL-kolesterol düzeyine ulaşılan, ancak trigliserit düzeyi yüksek seyreden hastaya kombinasyon tedavisi verelim mi? Hangisini?

Dr. Ertan Ural

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Aterojenik dislipidemide kardiyovasküler (KV) riski artıran temel molekül düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K)'dür. LDL-K, aterojenite açısından baskın rolü üstlenmişse de, epidemiyolojik veriler trigliseritlerin de KV hastalıklar için bir risk olabileceğini düşündürmektedir.^[1] LDL-K düzeyi kılavuzların tümü tarafından ateroskleroza yaklaşımı belirlerken birincil hedef olarak kabul edilmiştir.^[2] Trigliseritlere (TG) gelince, yine kılavuzların hemfikir oldukları nokta, TG düzeyleri >500-1000 mg/dL olduğunda artmış pankreatit riski taşıdığı için tedavinin öncelikli hedefi TG'ler olmalıdır şeklindedir.^[2] Bununla birlikte LDL-K hedeflerine ulaşılmış ancak TG düzeyi yüksek (>150-200 mg/dL – <500 mg/dL) hastalarda nasıl bir yaklaşım izleneceği tartışmalıdır.

Fibrat-Statin Kombinasyonu Çalışmaları

ACCORD çalışmasında^[3] diyabetli hastalar, bir aylık simvastatin tedavisinden sonra fenofibrat veya plasebo alacak şekilde randomize edildi. LDL-K düzeyleri ortalama her iki grupta 100 mg/dL'den 81 mg/dL'ye gerilerken, TG düzeyleri fenofibrat alanlarda ortalama 164'ten 122 mg/dL'ye, plasebo grubunda 160'tan 144 mg/dL'ye geriledi. Ancak 4.7 yıllık ortalama izlemde birleşik son noktada [ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (Mİ), ölümcül olmayan inme veya KV nedenli ölüm] gruplar arasında bir fark gözlenmedi (p=0.32). Bu çalışma diyabetik hastalarda statin tedavisine doğrudan fibrat (düşük doz) eklemenin ilave yarar sağlamayacağını göstermiştir.

Niasin-Statin Kombinasyonu Çalışmaları

Niasin-statin kombinasyonlarının araştırıldığı AIM HIGH ve HPS2 THRIVE çalışmaları da hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır.^[4,5] AIM HIGH çalışmasında >45 yaşta KV hastalığı olan ve LDL-K'ü simvastatin ve gerektiğinde ezetimib ile 70 mg/dL'nin altına düşürülen ve başlangıç TG'i yüksek (>150-400 mg/dL), HDL'si düşük (<40 mg/dL erkek, <50 mg/dL kadın) hastalarda niasin kullanımı, TG düzeylerini etkin bir şekilde düşürdüğü halde koroner nedenli ölüm,

ölümcül olmayan Mİ, iskemik inme, akut koroner sendrom ve revaskülarizasyondan oluşan birleşik son nokta açısından bir yarar sağlamadı (p=0.79). Hatta iskemik inme beklenmedik bir şekilde niasin alanlarda daha yüksekti. HPS2 THRIVE çalışmasında 50-80 yaş arası ikincil korunma hastaları 40 mg simvastatin ve gerekirse ezetimib 10 mg sonrasında (ortalama LDL-K 64 mg/dL ulaşılmış) 2 g niasin/40 mg laropiprant veya plasebo alacak şekilde randomize edildiler. Dört yıllık izlemde birincil son nokta olan ilk majör vasküler olay (ölümcül olmayan Mİ veya koroner sebepli ölüm, her türlü inme, ve revaskülarizasyon) açısından iki grup arasında fark gözlenmedi. Ayrıca diyabeti olan hastalarda niasin kullanımı kan şekeri kontrolünü güçleştirirken, yeni tanı diyabet sayısında da artış gözlendi. Daha ötesi niasin grubunda gastrointestinal ülser, miyopati, ciltte döküntü, kanamalar ve enfeksiyonlarda artış görüldü.

Özellikle bu iki klinik çalışma ve daha önce yapılmış ve yine klinik yarar saptanmayan ACCORD çalışmasını gerektiren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), kısa bir süre önce statinlerin niasin veya fibratlarla birlikte kullanımına verdiği onayı geri çekmiştir.

Omega 3 ve Statin Kombinasyonu Çalışmaları

Eikosopentaenoik asit (EPA) ve statin kombinasyonunun araştırıldığı JELIS çalışması ise burada konu olan soruya cevap vermekten tamamen uzaktır.^[6] JELIS çalışmasında total kolesterol düzeyi >250 mg/dL olan ve KV risk açısından tamamen farklı (birincil ve ikincil korunma) gruplar bir araya konmuş ve baştan itibaren TG düzeylerine dikkat etmeden, EPA-Statin kombinasyonu veya yalnızca statin alacak şekilde randomize edilmiş. Sonrasında gruplar LDL ve HDL-dışı kolesterol hedeflerine erişip erişmediklerine bakarak takipte gelişen koroner arter hastalığı sıklığına göre karşılaştırmış. Bununla birlikte çalışmanın sonuçlarından birinde LDL ve/veya HDL-dışı kolesterol hedefine ulaşamayan hastalarda kombinasyon tedavisi alanlarda, yalnızca statin kullananlara göre %38 daha az majör koroner olay geliştiği tespit edilmiş.

Özetle eldeki bilgilere göre statin tedavisiyle hedef LDL-K düzeyine ulaşılan ancak TG düzeyi yüksek seyreden hastalarda kombinasyon tedavisi yapmanın yararlı olacağına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Harchaoui KE, Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES, Dallinga-Thie GM. Triglycerides and cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:216–22.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
3. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
4. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–67.
5. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–12.
6. Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *J Atheroscler Thromb* 2012;19:194–204.

Soru 66– Statin tedavisine hangi durumlarda fibrat tedavisi eklenmelidir?

Dr. Kubilay Karşıdağ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Hiperkolesterolemi, aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalıkların etyopatogenezinde önemli aktörlerden biridir. Ancak, hipertrigliseridemi, düşük HDL-Kolesterol düzeyleri ve artmış küçük yoğun LDL-Kolesterol üçlüsünün oluşturduğu “Aterojenik Lipoprotein Fenotipi” aterosklerotik hastalığın gelişmesinde hiperkolesterolemiden çok daha fazla atorejeniktir.

Aterosklerotik KV hastalıklarının tedavisi için hazırlanan bütün kılavuzların ortak görüşü, tedavinin birincil hedefinin LDL’yi düşürmek olduğu şeklindedir. Bunun için de ilk tercih edilecek ilaç statinlerdir. Hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan fibratlar lipit profiline olumlu etki gösterse de bu grup ilaçların KV sonlanım üzerine olumlu etkileri, statinlerden farklıdır. Birincil ve ikincil korunma çalışmalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortalite üzerine ya etkisiz veya önemsiz sonuçlara ulaşılmıştır. Bu tartışmalı durumun istisnası insülin direnci lipit profilini gösteren (trigliseridemi >200 mg/dL ve düşük HDL-K seviyeleri olan (<40 mg/dL) hastalar ve sınırda artmış trigliserit düzeylerine sahip metabolik sendrom hastalarıdır.

İnsülin direnci ve bunun sonunda gelişen tip 2 diyabet aterosklozusun en önemli nedenidir. İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin fizyopatolojisindeki iki önemli sorun glukotoksisite (hiperglisemi) ve lipotoksisitedir (hipertrigliseridemi). Hipertrigliseridemi sadece periferik dokuların insülin kullanımını değil, aynı zamanda beta hücrelerinin fonksiyonlarını da bozar. Plazma serbest yağ asitlerinin artışının başka etkileri de vardır: glukoz kullanımı bozulur, normal hücre sinyal ileti kaskadı kesilir, ROS artışı mitokondrial hasara

neden olur, hücrel stres yanıtı aktive olur. Sitokinlerin sekresyonlarının değişmesi, adacıkların gıdalara yanıtlarını değiştirir.

Özetle hiperglisidemi, tıpkı hiperglisemi gibi insülin direnci ve tip 2 diyabeti ağırlaştırarak aterojenik lipit profili gelişmesine neden olur.

Bu fizyopatolojik mekanizma metabolik sendrom ve tip 2 diyabete özgün olduğundan bu iki hastalık grubunda hipertrigliseridemini düzeltilmesi, dolaylı yoldan makrovasküler hastalık ve hipergliseminin tedavisi anlamına da gelmektedir. Metabolik sendrom ve diyabeti olmayan hiperkolesterolemik hastalarda trigliserit tedavisinin prognoz üzerindeki farklılığı bu mekanizma ile açıklanabilir.

Hipertrigliseridemi, aynı zamanda akut pankreatit etyopatolojisinde önemli rol oynayan etkenlerden biridir. Diyabette hipertrigliseridemi olmaksızın da pankreatit riski artmıştır. Pankreatit sonuçta beta hücre harabiyetini hızlandıracak bu da hiperglisemiyi daha da ağırlaştıracaktır.

Statin+fibrat kombinasyon tedavilerinde pratikte yaklaşım şekli şu şekilde izlenebilir. Trigliseridemi 500 mg/dL üzerinde ise, statin alıyor olsun olmasın fibrat tedavisi mutlaka başlanmalıdır. Hipertrigliseridemi tedavisinde egzersiz, alkol kısıtlanması ve beslenme düzenin sağlanması çok büyük payı vardır. İlaç dışı faktörler yerine getirildikten sonra özellikle insülin direnci temelli hastalıkları olan bireylerde trigliserit düzeyi 200 mg/dL üzerinde ise tedaviye fibrat da eklenmelidir. Kombinasyon tedavilerinde kas harabiyeti riskini en aza indirmek için mikronize fibratlar tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):60–71.
2. Eriki Ertunc M, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metabolic inflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. J Lipid Res 2016.
3. Brinton EA. Management of hypertriglyceridemia for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Cardiol Clin 2015;33:309–23.

Soru 67– PCSK9 nedir ve bu kadar popüler olmasının nedeni nedir?

Dr. Abdullah Tunçez

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9), 692 amino asit içeren bir serin proteazdır. İlk olarak merkezi sinir sisteminde tanımlanmış ve “nöral apoptoz ile düzenlenen konvertaz 1” olarak adlandırılmıştır.^[1] 2003 yılında, Abifadel ve ark. otozomal dominant ailevi hiperkolesterolemi bulunan iki ailede 1. kromozomdaki PCSK9 bölgesinde bir mutasyon tanımlamışlardır.^[2] 2006’da Zhao ve ark kan PCSK9 düzeyleri ölçülemeyen ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi 15 mg/dL olan iki hasta bildirmiştir.^[3] Söz konusu iki mükemmel çalışma, bu alandaki tüm araştırmalar için ilham kaynağı olmuştur.

PCSK9’un lipit metabolizmasındaki temel fonksiyonu hepatositlerin yüzeyinde bulunan LDL-R’nin parçalanmasıdır. Araştırmacılar PCSK9 işlevlerini destekleyen mutasyonların LDL-K düzeylerinde artışla sonuçlandığını ve PCSK9 işlev kaybına neden olan mutasyonların ise LDL-K düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. PCSK9 düzeylerindeki artış ve LDL-R azalması, LDL-K düzeyinin artmasıyla sonuçlanmaktadır.

Statin tedavisi alan hastalarda mevcut kılavuz önerilerine göre hedef LDL-K düzeylerine ulaşma oranı son derece düşük olup, yaklaşık %53 olarak bildirilmektedir. Öte yandan, statin intoleransı, statin alan hastaların %10-20’sini etkilemektedir. Ezetimib ve niasin gibi diğer antilipit ilaçlar, LDL-K düzeylerinde hafif azalma sağlamaktadır ve bu ilaçların kardiyovasküler mortaliteyle ilgili sonuçlarına ilişkin veriler çelişkilidir.^[4] Bu nedenle, özellikle yüksek riskli hastalarda (örn. koroner arter hastalığı) ve ailevi hiperkolesterolemide daha düşük LDL-K düzeylerine ulaşmayı sağlayacak ilaçlara ihtiyaç vardır.

Araştırmacılar LDL-K düzeylerini azaltma konusunda PCSK9 inhibisyonuna odaklanmıştır. Bu amaçla, monoklonal antikorlar olan evolokumab (AMG-145), alirokumab (REGN-727) ve boccocizumab (RN-316) geliştirilmiştir. Bu monoklonal PCSK9 antikorları insan PCSK9’u için tamamen spesifiktir. Bu yeni ilaçların son derece popüler olmasının nedeni, araştırmacıların bu ilaçlarla LDL-K düzeylerinde %60-75 azalma sağlandığını göstermiş olmalarıdır. Faz 3 klinik çalışmalarda bu ajanlar standart tedaviye (statinler veya diğer ilaçlar ile tedavi) ek olarak kullanıldığında, LDL-K’de %60 ek azalma sağlamıştır. Çalışmaların ön sonuçları kardiyovasküler olay oranında azalma eğilimi olduğunu da göstermiştir.^[5]

Bu ilaçlarla ilgili çok sayıda randomize, büyük ölçekli klinik çalışma devam etmektedir ve yakın zamanda, hiperkolesterolemi tedavisi için statinlerden sonra yeni ve umut verici bir ilaç grubuna kavuşacağımız kanaatindeyiz. Bu ilaçların yakın gelecekte başta yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalar ve ailevi hiperkolesterolemi hastaları olmak üzere klinik kullanıma girerek LDL-K hedeflerine ulaşılmasını kolaylaştıracağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928–33.
2. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
3. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514–23.
4. Avcı A, Demir K, Altunkeser BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and inhibitors. *Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42 Suppl 2:56–6.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–9.

Soru 68– Kimde PCSK9 inhibitörü kullanabiliriz, kimde kullanmalıyız?

Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ESC/EAS 2016 Dislipidemi Kılavuzunda PCSK9 İnhibitörleri (Alirokumab ve Evolokumab)

1. Tolere edilebilen en yüksek dozda statin ve ezetimib kullanımına rağmen hedefe ulaşılamayan ya da statini tolere edemeyen çok yüksek riskli hastalarda endikasyon grubu Sınıf 2b. (Bu tip hastalarda kullanabilirsiniz ama kullanmazsanız da yanlış yapmış olmazsınız deniliyor)

2. Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında eşlik eden kardiyovasküler hastalık varsa veya çok sayıda risk faktörü bir aradaysa, ya da statin intoleransı mevcutsa PCSK9 inhibitörü kullanım endikasyonu Sınıf 2a. (Bu hastalarda risk çok yüksek ve tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan Ailevi hiperkolesterolemide LDL'yi etkin olarak düşürdüğü kanıtlanan PCSK9 inhibitörlerinin* kullanılmasının faydalı olacağına inanılıyor).

*Heterozigot hastalarda her iki molekül de endikasyon almışken, Homozigot hastalarda henüz sadece Evalocumab'ın endikasyonu bulunmaktadır.

ACC 2016 Uzlaş Raporu: Statin Dışı LDL-Kolesterol Düşürücü İlaç Kullanımı

1-Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda tolere edilebilen en yüksek dozda statin kullanımına rağmen hedefe ulaşılamazsa ek ilaç kullanmanın olası fayda ve zararlarının hastayla konuşularak karar verilmesi öneriliyor. Hasta ilaç eklen-

mesini istemezse sadece statinle devam edilmesi, ilaç eklenmesine sıcak bakarsa öncelikle ezetimib ikinci seçenek olarak ise PCSK9 inhibitörü başlanması tavsiye ediliyor.

2-LDL-kolesterol değeri ≥ 190 mg/dL olan hastalarda (potansiyel olarak Ailevi hiperkolesterolemi hastaları) eşlik eden aterosklerotik hastalık bulunsun bulunmasın ek tedavinin olası faydasını ve zararını hastaya anlatın önerisi yine var. Eğer ilaç ekleme kararı verirsiniz ezetimib denmeden PCSK9 inhibitörü düşünebilirsiniz deniliyor (LDL-kolesterol düzeyinin çok yüksek olması ve ezetimibin LDL düşürücü etkisinin sınırlı kalması nedeniyle).

Kişisel Görüş

Henüz kanıtların oluşmadığı bu dönemde kanaatlerimize göre karar almamız kaçınılmaz oluyor. Ben 2 grup hastada PCSK9 inhibitörü kullanmayı düşündüm.

Birinci grup statin kullanımına rağmen akut koroner sendrom tablosuyla kliniğe başvuran hastalar. LDL-kolesterol değeri olarak da 100'ün üzerindeki hastaları tercih ederdim.

İkinci grup ise doğuştan şanssız bir gruba şans tanıma adına Ailevi hiperkolesterolemi hastaları. Bu grupta statin ve ezetimib kullanımına rağmen LDL'si 160'ın üzerinde giden hastaları seçerdim. Bir an önce kanıtların oluşup kanaatlerin geri planda kalması umuduyla...

Kaynaklar

1. Catapano AL. ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidemia. European Heart Journal 2016.
2. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92–125.

Soru 69– PCSK9 inhibitörü nasıl kullanılır? İzlemede hangi yan etkilere dikkat etmeliyiz?

Dr. Meral Kayıkcıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Monoklonal antikor teknolojisi nedeniyle antilipit tedavide yeni bir dönemi de başlatan Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin en önemli farkı ciltaltına enjeksiyonla periyodik uygulamalarıdır.

Uygulama, dozaj: PCSK9'a karşı geliştirilen monoklonal antikorlar arasında, klinik kullanıma en yakın olanlar tablo 1'de gösterilmiştir.^[1,2] Bunlardan Alirokumab, 2 haftada bir tek doz uygulamasına sahiptir, 75/150 mg farklı dozları ile doz titrasyonu yapılabilmesi açısından da avantaj sağlıyor olabilir. Bokosizumab'ın 150 mg'lık tek formu mevcut olup 15 günlük tek doz uygulanmaktadır. Evolokumab ise tek doza sahiptir ancak 2 haftada bir (140 mg) veya ayda bir (420 mg) uygulanma avantajı getirmiştir. Ayda bir uygulaması avantaj olmakla birlikte aylık dozda diğer dozdan farklı olarak 3 ayrı ekstremiteden 3 enjeksiyon yapılması gerekmektedir.^[2]

Antilipit etkinlik: Lipit düzeylerine etkinlik açısından ajanlar benzerdir. LDL-K düzeyinde %50-60'a varan düşüş yapmaktadırlar. Ulaşılan LDL-K düzey-

leri bugüne kadar bildirilen en düşük değerlerdir. Evolokumab alan olguların %37'sinde ve alirokumab alanların da %24'ünde LDL-K düzeylerinin iki ardışık ölçümde 25 mg/dL'nin altına indiği bildirilmiştir.^[3] Ayrıca antilipit etki ilk dozda (ilk 15 günde) ortaya çıkmaktadır. O yüzden ilk deneme dozunda yarar sağlayıp sağlamadıkları belli olmaktadır.

Yan etkiler: PCSK9 inhibisyonuna bağlı bildirilmiş ciddi bir yan etkide bugüne dek yoktur. Nötralizan antikor oluşuma dair klinik bildirim de olmamıştır. Enjeksiyon yerinde reaksiyon sıklığı da düşüktür. Teorik olarak bazı potansiyel yan etkiler üzerinde durulmaktadır. Bunlar: 1 LDL-reseptörlerinin aynı zamanda viral giriş işlevi de olduğundan viral enfeksiyonlarda artış olasılığı,^[4] R46L- PCSK9, işlev kaybı mutasyonu olanlarda insülin direnci ve glikoz intoleransı bildirildiğinden olası şeker metabolizması üzerine etkileri^[5] ve apolipoprotein B üzerine etkilerinden dolayı serbest yağ asidi klirensinde azalma ve visceral yağlanmada artıştır.^[6] Ayrıca PCSK9 ekspresyonu, merkezî sinir sisteminde de saptandığından olası nörolojik komplikasyonlar açısından da izlem devam etmektedir.^[1]

Tablo 1. PCSK9 inhibitörleri

Ajan	Alirokumab	Evolokumab	Bokosizumab
Doz ve uygulama sıklığı	75 mg, 2 hafta 1 150 mg 2 hafta 1	140 mg 2 hafta 1 420 mg 4 hafta 1	150 mg, 2 hafta 1
Firma	Sanofi	Amgen	Pfizer

Kaynaklar

1. Avcı A, Demir K, Altunkeser BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and inhibitors. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:56–67.
2. Kayıkcıoğlu M. Proprotein Konvertaz Subtilisin/keksin Tip 9 (PCSK9) Inhibitörleri: Etkinlik ve Güvenlilik Verileri. Güncel Kardiyoloji Dislipidemi Özel Sayısı 2016. p. 30–5.
3. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors-The Clinical Benefit of Lipid Drugs. N Engl J Med 2015;373:1588–91.
4. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circ Res 2014;114:1022–36.
5. Awan Z, Delvin EE, Levy E, Genest J, Davignon J, Seidah NG, et al. Regional distribution and metabolic effect of PCSK9 insLEU and R46L gene mutations and apoE genotype. Can J Cardiol 2013;29:927–33.
6. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, Bergeron E, Marcinkiewicz J, Nassoury N, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. J Biol Chem 2008;283:2363–72.

Soru 70– PCSK9 inhibitörleri kardiyovasküler korunma sağlıyor mu?

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düşürülmesi ile plak stabilizasyonu ve koroner olaylarda belirgin azalma sağlanır. Kılavuzlar LDL-K'nin belli hedeflere düşürülmesini önerse de mevcut tedavilerle her zaman mümkün olmamaktadır. Yeni geliştirilen PCSK9 inhibitörleri ile çok daha etkin düşüş sağlanması büyük bir beklenti ve umut yaratmıştır. Bu ajanlar aynı zamanda apolipoprotein B, total kolesterol, trigliserit ve HDL-dışı kolesterol ve lipoprotein(a) düzeylerini düşürmekte ve HDL ile apolipoprotein A1 düzeylerini de artırmaktadırlar.

Çalışmalarda PCSK9 inhibitörlerinin hem tek başına, hem statinle ve/veya ezetimible kombinasyonda etkin LDL-K düşüşü sağladıkları görülmektedir. LDL-K'de yaklaşık %50-60'a varan düşüş sağlanır. Statin almayanlarda, düşük orta veya yüksek doz statin alanlarda, ezetimib alanlarda benzer anlamlı düşüşler elde edilmiştir. Yaş, cinsiyet, diyabet ve risk düzeyi de sonuçları etkilememektedir. Bir yıla uzayan sonuçlar 12 haftalık sonuçlarla benzerdir.

PCSK9 inhibitörleri ile esas beklenti ise kardiyovasküler (KV) sonlanıma etkilerinin olup olmadığıdır. Halen devam eden 4 büyük faz-III plasebo-kontrollü çalışma tamamlandığında >70.000 hastaya ait klinik veri sağlanmış olacaktır.

ODYSSEY sonlanım çalışmasında,^[1] maksimal doz atorvastatin veya rosuvastatin alan ve 2-12 ay önce akut koroner sendrom geçirmiş 18,000 hastada alirokumab, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınma için LDL-K düzeylerinin >70 mg/dL olması esas kriterdir. 75 mg aliricumab alan hastalarda tekrarlayan ölçümlerde LDL-K düzeyleri <15 mg/dL olması çalışmayı kesme kriteri olarak kabul edilmiştir. LDL-K >50 mg/dL olan hastalarda doz 150 mg'a çıkılmaktadır. Hasta alımı tamamlanan çalışma yakın tarihte akut koroner sendrom geçirmiş ikincil korun-

ma hastalarında PCSK9 inhibisyonu ile LDL-K düzeylerinin <50 mg/dL altına indirilmesinin KV yararı olup olmadığını ortaya koyacaktır.

FOURIER çalışmasında,^[2] optimal dozda statin tedavisi alan 27.500 stabil KV hastalığı olan olgu değerlendirilmektedir. Çalışmaya alma kriteri LDL-K >70 mg/dL veya HDL-dışı kolesterolün >100 mg/dL olmasıdır. Hastalara 2 haftada bir 140 mg veya 4 haftada bir 420 mg evolokumab uygulanmaktadır. Doz titrasyonu söz konusu değildir. Hasta alınımını tamamlayan çalışmada ikincil korunmada stabil koroner arter hastalarında statin tedavisine evolokumab eklenmesinin KV olaylar üzerine etkisi aydınlatılmış olacaktır.

Bokosizumab ile yürüten 2 plasebo-kontrollü faz III çalışmada^[3] halen hasta alınımına devam edilmektedir. Bu çalışmalarda da KV olay açısından yüksek riskli olgulara bokosizumab 150 mg 2 haftada bir uygulanacaktır. Bunlardan SPIRE-1 çalışmasında LDL-K düzeyleri 70 ila 100 mg/dL arasında olan 17.000 hasta ve SPIRE-2'de LDL-K düzeyleri >100 mg/dL olan 9.000 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Bu çalışmaların KV hastalığı olmayan ama yüksek riskli birincil korunma kapsamındaki hastalarda PCSK9 inhibitörlerinin KV olay gelişimine etkisini ortaya koyması beklenmektedir.

Sonuç olarak, PCSK9 inhibitörleri ailevi, ailevi olmayan hiperkolesterolemi'de, statin ve ezetimib kullanılan ve kullanmayan hastalarda LDL-Kün yanı sıra, apolipoprotein B ve Lipoprotein(a)'yı düşüren, yeni, etkin ve umut veren ajanlardır.^[1] Beklentiler bu LDL düşüşünün KV olaylara yansımaları yönündedir. Bu yıl açıklanacak GLAGOV çalışmasında intravasküler ultrasonografi ile değerlendirilen koroner damarlara evalocumabın etkisi açıklanacaktır. Bu ajanlarla halen devam eden mortalite çalışmaları ise dislipidemi tedavisindeki esas yerlerini belirleyici olacaktır.

Kaynaklar

1. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682–9.
2. Amgen. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). 2015. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term¼ NCT01764633&Search¼Search>. Erişim aralık, 2015.
3. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJ, et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J* 2016;178:135–44.
4. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 2016;176:83–92.

Soru 71– Genetik, antilipit tedavide belirleyici olabilir mi?

Dr. Bahadır Kırılmaz

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Genetik analizlerde çok sayıda tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyleri ve kardiyovasküler (KV) risk arasında ilişki bulunmuştur.^[1] Bu yüzden genetiğin antilipit tedavide belirleyici rolü konusu günümüzde önem kazanmıştır. Güncel Avrupa ve Amerikan dislipidemi kılavuzlarında ailevi dislipidemi konusuna daha çok önem verilmektedir. Günümüzde mevcut antilipit tedavi ve diyet seçeneklerinin hedeflenen LDL-kolesterol değerlerine ulaşmada çoğu kez yetersiz kaldığı görülmektedir. Özellikle ailevi dislipidemili bireylerde bu durum daha da önem kazanmakta ve kişisel tedavi seçenekleri üzerine çalışmalar yürütülmektedir.

Ailevi dislipidemiler içerisinde ailevi kombine hiperlipidemi en çok görülen (1/100) formudur. Yüksek trigliserit ve LDL-kolesterol düzeyleri ile karakterizedir. Diğer sık görülen ailevi dislipidemi formu ise ailevi hiperkolesterolemi (AH)'dir (1/200-500).^[1] Bazı merkezlerde bu hastalarda ve diğer formlarında KV risk belirlenmesinde genotipleme yapılmaktadır. Genotipleme umut verici bir yöntemdir ancak günümüz koşullarında maliyeti yüksektir. Ayrıca AH'de genetik tanı şart değildir sadece klinik ile tanı konulması mümkündür.

AH'de genetik incelemede en çok saptanan LDL-reseptör ve apolipoprotein B mutasyonlarıdır.^[2] Genetik çalışmalarda düşük LDL-kolesterol seviyesi ile olumlu lipit profili gösteren mutasyonlarının varlığı yeni antilipit ajanların geliştirilmesi umudunu arttırmıştır. Bu duruma örnek olarak proprotein konvertase subtilisin /keksin tip 9 (PCSK9) düzeyleri ile LDL-kolesterol düzeyleri arasında ilişki verilebilir. Genetik çalışmalarda PCSK9'un fonksiyon kazanmasına sebep olan mutasyonların hiperkolesterolemiye yol açtığını, fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonların ise düşük LDL-kolesterol seviyeleri ve azalmış KV

hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde PCSK9 geninin silinmesinin yaşamsal fonksiyonlara etkisinin olmamasının görülmesi üzerine bu enzimin inhibisyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır.^[3] Anti-PCSK9 monoklonal antikoları ile LDL-kolesterol seviyelerinde %70 oranlarında düşmesini sağlayan yeni bir tedavi yolu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar sonucunda PCSK9 inhibitörleri olan alirokumab, evolokumab ve bokosizumab geliştirilmiştir.^[2] Bu ajanların kısa dönemde LDL-kolesterol düzeylerinde belirgin düşme sağlamasına karşın uzun dönem KV etkileri halen araştırılmaktadır. Bu antilipit ajanlarıyla birlikte dislipidemi tedavisinde genetiğin belirleyici rolü konusunda yeni ve sağlam kanıtlar ortaya konmuştur. Avrupa Ateroskleroz Derneğinin 2014 yılında yayımladığı uzlaşma raporunda PCSK9 inhibitörlerinin homozigot AH vakalarında tedavi algoritmasında kullanımını önermiştir.^[1] 2016 ESC dislipidemi tedavi kılavuzunda AH'de, çok yüksek riskli olgularda statinler ile tedaviye yeterli yanıt yoksa kullanımı bir seçenek olarak önerilmiştir.^[4]

Genetik özelliklerin KV hastalıklarının gelişiminde rolü olan kolesterol metabolizması üzerine belirgin etkisi AH'de açıkça görülmektedir. Bu kanıtlar bize genetik özelliklerin KV riskin belirlenmesi dışında tedavi planlanmasında ve tedavi başarısında belirleyici olduğunu göstermektedir. Yüksek KV riske sahip ve LDL-kolesterol düzeyi yüksek bireylerde antilipit tedavi öncesinde genetik faktörlerin tespiti ve bu faktörlerin özelliklerine göre tedavinin planlanması doğru bir strateji gibi gözükmektedir. Ancak günümüzde genetik temelli tedaviyle ilgili olarak; yüksek maliyetli olması, uzun dönemde LDL-kolesterol düzeylerinde düşmenin KV mortalite üzerine etkileri ve yan etkileri gibi konularda hala cevaplanması gereken sorular vardır.

Kaynaklar

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90.
2. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol* 2014;62:103–11.
3. Avcı A, Demir K, Altunkeser BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and inhibitors. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:56–67.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016.

Soru 72– LDL aferezi nedir? Kimlere uygulanmalı? Afereze başlama yaşı kaçtır?

Dr. Ahmet Temizhan

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

LDL Aferezi Nedir?

Ekstrakorporeal yoldan tedavi amacıyla kandaki düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) selektif olarak ayrıştırılarak uzaklaştırılması ve kalan komponentlerin geri verilmesidir. Tek aferez uygulaması ile LDL-kolesterol seviyesi %65-70 oranında düşer ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azalır. LDL-kolesterolün 1-2 hafta gibi bir sürede yeniden yükselmesi nedeniyle aferezin 1-2 hafta arayla tekrarlanması gerekmektedir.

Kullanılmakta olan 6 temel sistem vardır.^[1]

İmmunoadsorpsiyon: Anti-apolipoprotein (Apo)-B antikorlarını içeren kolonlar kullanılır.

Dekstran sülfat kolonlar: Apo-B lipoproteinleri plazmadan elektrostatik etkileşimle uzaklaştırır.

Heparin ekstrakorporal LDL presipitasyon (HELP): Heparin ve düşük pH ortamında apo-B'nin çökeltilmesi.

Hemoperfüzyon kullanarak lipoproteinlerin direk absorpsiyonu: Tüm kandan poliakrilat kaplı poliakrilamint yataklar ile elektrostatik etkileşim sağlanarak Apo-B lipoproteinlerin uzaklaştırılması.

Dekstran sülfat selüloz kolonlar: ikinci sıradaki yöntem ile aynıdır fakat tüm kanda yapılır

Membran ayrımsal filtrasyon: LDL, plazmadan filtre edilir.

Hepsinin kolesterol düşürme oranı ve yan etkisi benzerdir. Yakın zamanda dekstran sülfat plazma adsorpsiyonu ve HELP sistemleri Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından kaldırılmıştır.

Kimlere Uygulanmalı?

Ulusal ve Amerikan Aferez Derneğinin klinik pratikte terapötik aferez uygulama rehberlerine göre homozigot (HoAH) ve heterozigot ailevi hiperkolesterolemili (HeAH) hastalarında LDL aferezi önerilmektedir. Her iki rehberde de üç ülkenin LDL aferez endikasyon kriterleri vurgulanmıştır.^[1-3]

Kaynaklar

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013;28:145-284.
2. Coker M. LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:32-46.
3. Ulusal terapötik aferez rehberi. <http://www.aferez.org>.
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014;35:2146-57.
5. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47-55.

FDA

LDL-kolesterol >500 mg/dL olan fonksiyonel HoAH hastaları

LDL-kolesterol >300 mg/dL olan ve bilinen hiçbir koroner kalp hastalık (KKH) öyküsü olmayan fonksiyonel HeAH hastaları.

LDL-kolesterol >200 mg/dL olan ve KKH öyküsü olan fonksiyonel HeAH hastaları.

Almanya

HoAH hastalarda;

12 aydan fazla bir süre için belgelenmiş tıbbi tedavi ve azami diyet neticesinde LDL-kolesterolü yeterince düşürülemeyen ciddi hiperkolesterolemili hastalar.

Klinik ve görüntüleme yöntemleri ile belgelenmiş, izole lipoprotein(a) düzeyi >60 mg/dL ve normal sınırlarda LDL-kolesterol ile birlikte ilerleyen kardiyovasküler hastalıklı (KKH, periferik arter oklüzif hastalığı, serebrovasküler hastalıklar) hastalar.

Uluslararası AH Yönetim Paneli (İspanya)

HoAH hastaları için lipit aferezi standart tedavi olarak önerilmiştir.

Maksimum tedaviye rağmen LDL-kolesterol >160 mg/dL olan veya %40'tan daha az düşen semptomatik KKH olan HeAH hastalarında kullanılması tavsiye edilmiştir.

Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin yakın zamanda yayımladığı AH üzerine uzlaş panelinde HoAH hastalarında, kıstas verilmeden, lipoprotein aferezinin değerlendirilebileceği belirtilmiştir.^[4]

Afereze İdeal Başlama Yaşı Nedir?

Aferez tedavisine ne kadar erken başlanır ise o kadar çok fayda sağlanmaktadır. İdeal olarak 5 yaşına kadar başlanmalı ve 8 yaştan sonraya kalınmamalıdır. Afereze daha geç başlanan hastalarda deri birikimleri gerilese bile özellikle aort kapak darlığının ilerlemesi durdurulamamakta ve mortalite ile morbidite riski istenilen düzeyde düşmemektedir.^[5]

Soru 73– LDL Aferezi tedavisi alan hastalarda nelere dikkat etmeliyiz?

Dr. Meral Kayıkçoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Lipit aferezi (LA), homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH) hastaları için halen en etkin tedavi yöntemidir.^[1-4] Ancak, gerçek anlamda hayat kurtarıcı olabilmesi için süregelen LDL-K düşüşünün sağlanması gereklidir. Aferez işleminin doğası gereği periyodik yapılması bunu zorlaştırmaktadır. İşlem sonrası

LDL-K hızla yükselmeye başlamakta ve hastadan hastaya değişmekle birlikte birkaç gün içinde eski düzeyine dönmektedir. Hastanın kullandığı antilipit ilaçlar da bu süreci etkilemektedir. Bu nedenle HoAH'de haftada bir LA tedavisi önerilmektedir.^[4-6] İşlemin sıklığı ve her bir işlemin uygulama süresi, hastanın

Tablo 1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Lipit polikliniğinde uygulanan homozigot ailevi hiperkolesterolemi izlem ve tarama şeması görülmektedir

	Tanıda	İzlemede	Açıklama
Öykü	+	+	3 ayda bir ay fizik bakı tekrarı
Fizik bakı			
Aile öyküsü (erken KV olay, ksantom, ksantalezma, akraba evliliği varlığı vb.)	+	-	Aile öyküsünü aldıktan sonra mümkünse tüm aile bireylerinin lipit profili ve klinik değerlendirmesi yapılıyor (aile taraması).
Lipit profili (Toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, Lipoprotein A)	±	±	Tam lipit profili 3 ayda bir izlenirken, LDL dışında lipit anormalliği olmayanlarda, her aferez seansı giriş ve çıkış T. Kolesterol ve LDL-K
Biyokimya analizleri	+	+	Bazalde CRP, KCFT, BFT, Albümin, KŞ, Elektrolitler, TSH, Hemogram bakışı. İzlemede TSH hariç tümü 3 ayda bir tekrarlanıyor. Aferez giriş-çıkış Ca ⁺² , Hemogram, Albümin bakılıyor.
KV risk faktörlerinin taranması ve hastanın eğitimi (aile dahil)	+	+	İzlemede 3 ayda bir
EKG	+	+	İzlemede 3 ayda bir
Ekokardiyografi	+	+	Kapak etkilenimine göre 6-12 ayda bir
Karotis Doppler USG	+	+	Yılda bir
Renal arter Doppler USG	+	±	Yılda bir (sorunsuz hastada 2 yılda bir)
Göz dibi bakışı	+	+	Yılda bir
Efor testi	+	±	Semptom yoksa 6 ayda bir
Aşil tendonun kalınlığının ölçülmesi (ultrasonografi veya röntgen)	+	±	Yılda bir
Koroner BT anjiyografi	±	±	Rutin değil, hastanın kliniğine göre değişken
Koroner anjiyografi	-	-	Rutin değil, hastanın kliniğine göre değişken
Kardiyak MR görüntüleme	±	±	Kapak tutulumu varsa bazalde rutin yapılıyor, İzlemede tekrarına hastanın kliniğine göre karar veriliyor.

CRP: C-reaktif protein; KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri; BFT: Böbrek fonksiyon testleri; KŞ: Kan şekeri; TSH: Troit stimulan hormon; BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Manyetik rezonans.

uyumu, hastalığın ağırlık derecesi (klinik ve laboratuvar) ve ilerleyici kardiyovasküler (KV) hastalık durumu göz önüne alınarak belirlenmelidir. Düzenli LA tedavisinde bile hastaların %25'inde KV hastalıkta ilerleme veya yeniden gelişme bildirilmektedir.^[7] Bu nedenle hastalar düzenli (Tablo 1).

LA'nın başarılı kabul edilmesi için akut dönemde LDL-K'de yaklaşık %60 düşme sağlanmalıdır.^[4-6] Ancak kısa sürede LDL-K düzeyi yükseleceğinden sadece seans giriş-çıkış LDL-K düzeylerini ölçmek tedavinin etkinliğini görmek için yetersizdir. Bu amaçla zaman – LDL değişimini gösteren çeşitli formüller geliştirilmiştir.^[4] Güncel Ulusal Terapötik Aferez Rehberinde, tedavinin hedefi “zaman ortalamalı kolesterol düzeyini %45-55 ve LDL-K düzeyini %40-60 azaltmak” olarak belirlenmiştir.^[4] Tedaviye süresiz olarak devam edilmesi ve belirtilen zaman-ortalama kolesterol ve LDL-K düzeyleri düşürülerek hedef düzey korunacak şekilde işlem sıklığının ayarlanması (genelde 1-2 haftada bir) önerilmektedir.^[1-6] Bu hastalar için önerilen birincil ve ikincil korunma LDL-K düzeylerinin de sırasıyla 100 ve 70 mg/dL olduğu unutulmamalıdır.^[6]

LA, pahalı, zor ulaşılabilir, zaman alıcı ve invazif bir yöntem olması nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır. Afereze bağlı yan etkiler, işlem sırasında

hipotansiyon, karın ağrısı, bulantı, hipokalsemi, demir eksikliği anemisi ve alerjik reaksiyonlardır.^[2,3] Bu nedenle işlem sırasında hastalar yakın izlem altında olmalıdır. Aferez günü ACE inhibitörü verilmemelidir. Senkop ve debi düşüklüğü bu hastalarda siktir. Özellikle aort darlığı olan hastalarda bunu engellemek için işlem süresi uzatılıp, aferez hızı düşürülmelidir. LA işlemi sırasında albumin, hemoglobin vb de belli oranlarda kandan uzaklaştırmaktadır. Bunların düzeyleri de izlenmelidir. Bazı aferez yöntemlerinde kullanılan sitrata bağlı hastalarda rahatsız edici semptomlar ve hipokalsemi olabilir. Seans çıkışı Ca^{+2} düzeyi ölçülmelidir.

LA tedavisini reddetme ve başladıktan sonra bırakma oranları da yüksektir. Ege Üniversitesi erişkin aferez serisinde tedaviye devam oranı %60'dır.^[2] Gerekleşimin invazifliği gerekse kronik ve zaman alıcı bir tedavi olması hastalarda bıkkınlık ve uyumsuzluğa yol açmaktadır. Aile, okul ve iş yaşantısının sekteye uğraması, tedaviye uyumsuzluğu artırmaktadır. Sürengin bir hastalık olması ve aferez tedavisinin özellikleri sonucu neredeyse tüm olgularda gelişen depresif duygu durumu da uyumu düşürmektedir. Bu nedenle LA merkezlerinde psikolojik danışmanlık hizmeti de mutlaka verilmelidir. Tedaviye uyumsuzluğu azaltmanın bir yolu da hastanın ve ailesinin AH konusunda bilinçlendirilmesidir.

Kaynaklar

1. Kayıkçıoğlu M, Uzman Yanıtları: Ailesel hiperkolesterolemide aferez tedavisi kimlere önerilmelidir? Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013;41:182.
2. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47-55.
3. Kayıkçıoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42:599-611.
4. Coker M. LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia]. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:32-46.
5. Ulusal terapötik aferez rehberi. <http://www.aferez.org>.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014;35:2146-57.

Soru 74– Ailevi hiperkolesterolemi nedir? Tanı nasıl konur? Genetik tanı tedavi için şart mı?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), genetik olarak karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin olmaması (veya işlevsel yetersizliği) sonucu gelişen bir metabolik bozukluktur.^[1-4] Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalığın tanımlayıcı özelliği, serum kolesterol düzeylerinin aşırı yüksekliği ve buna bağlı gelişen deri, tendonlar ve arteryel duvarda kolesterol birikimi ile erken yaşta ciddi kardiyovasküler (KV) olayların görülmesidir. Damarların özellikle proksimal bölümlerinde biriken kolesterol, koroner arterlerde ciddi osteal darlıklara ve homozigotlarda aort darlığına yol açar. Heterozigot olgularda kan kolesterol düzeyi 250-500 mg/dL arasında olup, erkeklerde 30-50 yaş döneminde kadınlarda ise 40-60 yaş döneminde KV olaylar gelişmektedir.^[3] Homozigot AH (HoAH)'de ise kan kolesterolü çok daha yüksek (500-1000 mg/dL) düzeylerde ve erken çocukluk döneminden itibaren ciddi ateroskleroz başlamaktadır.^[1-3]

Son yıllarda AH, en sık görülen genetik hastalık olduğu anlaşılmıştır. Türkiye'de AH sıklığı bilinmemekle birlikte kabaca bir tahminle taşıyıcılık oranı 1/100 ila 1/200 arasında beklenebilir.^[4]

AH, LDL-reseptörü, apolipoprotein B (Apo B), pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) veya nadiren LDL-R adaptör protein 1 (LDLRAP 1)

proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir.^[1,3,4] En sık neden LDL-reseptör defektleridir. Bu nedenle statinlere yanıt genellikle yetersizdir.

Genetik bir hastalık olmasına rağmen tanı için genetik analiz gerekmemektedir. Tanı oldukça basit olup kan LDL-K düzeyleri ve fizik bakı bulgularına ve KV olay öyküsüne dayalıdır. Tanı için geliştirilen çeşitli cetveller olmakla birlikte ülkemizde kullanılmasını önerdiğimiz "Dutch Lipid Clinic Network" kriterleridir.^[1-4] Buna göre LDL-K >190 mg/dL olması ve beraberinde ailede erken KV hastalık öyküsü varlığı (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <60 yaş) tanı koymada yeterlidir. Ancak LDL-K düzeyleri 160 mg/dL'den itibaren şüphelenmelidir. Çocuk ve gençlerde LDL-K sınırları daha düşüktür.

Genç kalp krizlerinin önemli bir nedeni olan AH'de erken tanı çok önemlidir. Erken tanı ile bu hastaların etkin lipit düşüşü sağlanabilirse tamamen normal bir yaşam sürmeleri olasıdır. Bu nedenle de tarama önem kazanmaktadır. Güncel kılavuzlar bu hastalarda doğuştan itibaren yüksek kolesterole maruziyet nedeni ile KV risk hesaplamasına gerek olmadığını doğrudan her yaşta yüksek riskli kabul edilmeleri gerektiğini vurgulamaktadır.^[3] KV olayı olanlarda LDL-K hedefi <70 mg/dL, birincil korunma da ise <100 mg/dL'dir.

Kaynaklar

1. Sinan ÜY, Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:1-9.
2. Özcan ÖU, Güleç S. Heterozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:10-8.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
4. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia]. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:19-31.

Soru 75– Heterozigot ailevi hiperkolesterolemide tedavi algoritması nasıl olmalı?

Dr. Vedat Sansoy

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemide (HeAH) tanı konur konmaz kolesterol düşürücü yaşam tarzına ve ilaç tedavisine başlanmalıdır. Bu hastaların kardiyovasküler (KV) riski yüksek olduğundan düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) hedefi birincil korunmada <100 mg/dL, KV hastalık varsa <70 mg/dL olmalıdır.^[1-2]

Tedavide erken yaşlardan itibaren diğer risk faktörleri ile etkin bir mücadele gerekmektedir. Hastaların çoğunda atorvastatin veya rosuvastatin gibi güçlü statinlerin en yüksek dozları gerekir. Yüksek doz statinlerin yetersiz kaldığı veya iyi tolere edilemediği durumlarda kolesterol emilim inhibitörleri, safra asiti bağlayıcıları, niasin veya stanol esterleriyle kombinasyon tedavisi uygulanırsa da yararları sınırlıdır. Bunlardan statinlere ek olarak kullanımda en uygunu ezetimibdir, LDL-K’de ek %15-20 düşme sağlar. ABD’de ve Avrupa’da 10 yaş üzerinde kullanımı için endikasyon almıştır.^[1-2]

Ülkemizde henüz kullanıma girmeyen yeni ilaçlardan pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) inhibitörleri LDL-reseptörünün yıkımını önleyerek LDL-K düşürücü etki gösterirler ve AH tedavisinde kullanımları için ABD ve Avrupa’da onay almışlardır. Monoterapide veya statinlere ek olarak kullanıldıklarında LDL-K’yı %60 kadar düşürürler. Bu nedenle halen HeAH’de KV hastalık varlığında, ailede çok erken yaşta KV hastalık öyküsü bulunuyorsa veya statin ve ezetimib tedavisine rağmen LDL-K düzeyi hedefin çok üzerinde kalmışsa kullanımları düşünülmelidir. Statinleri tolere edemeyen veya yüksek lipoprotein(a) düzeyleri bulunan hastalarda da kullanılabilirler. Nitekim 2016 Avrupa Kardiyoloji Dislipidemi kılavuzunda HeAH’de KV hastalık varlığında ya da KV hastalık için yüksek risk taşıyan durumlarda (diğer KV risk faktörleri, aile öyküsü, yüksek lipoprotein (a)) ve de statin intoleransı durumunda PCSK9 inh tedavisinin düşünülebileceği belirtilmiştir (IIa-C).^[3]

HeAH tedavisi ile ilgili olarak çocuklarda plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte statin tedavisine erken başlamanın endotel işlevlerini düzelttiği, ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı ve KV sonlanımları azalttığı yönünde gözlemsel çalışmalar vardır. Kalp damar sağlığını koruyucu diyet ve statin tedavisine 8-10 yaşında başlanabilir. Statin düşük dozda başlanıp hedefe ulaşmaya kadar artırılır. Hedef LDL-K düzeyi çocuklarda 8-10 yaşta <155 mg/dL, 10 yaş üzerinde ise <135 mg/dL’dir (Statinlerin tümünün 10 yaş üzerinde, pravastatinin 8 yaş üzerinde kullanımları ABD’de endikasyon almıştır). Tedaviye başladıktan sonra lipit düzeyleri, ağırlık, fiziksel ve seksüel gelişme ve karaciğer enzimleri izlenmelidir. Statinler gebelikte ve emzirme döneminde kontrendike olduğundan kadınlar bu yönde uyarılmalıdır. AH’de erken yaşta tedaviye başlanması KV hastalık riskini normale yakın düzeylere indirebilir. Pravastatin gücü düşük bir statin olmasına karşın, karaciğerde sitokrom P450 sistemi metabolizması ile ilişkili olmadığından ilaç etkileşimleri açısından çocuklarda tercih edilebilir.

İlaç tedavisine rağmen yeterli LDL-K düşüşü sağlanamayan hastalarda LDL-aferezi gereklidir.^[4,5] FDA, HeAH hastalarında LDL aferezini 6 aylık diyet ve maksimum tolere edilebilen kombinasyon tedavisine rağmen LDL-K düzeyi KV hastalığı olmayanlarda 300 mg/dL’nin üzerinde kalmışsa veya KV hastalığı olanlarda 200 mg/dL’nin üzerinde kalmışsa onaylamaktadır. Uluslararası Ailesel Hiperkolesterolemi Yönetim Paneli (NFHAP), maksimum tedaviye rağmen LDL-K >160 mg/dL olan veya %40’tan daha az düşen semptomatik KAH olan HeAH hastalarında aferez uygulanmasını ek bir tedavi olarak önermektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın son yayınladığı Ulusal Terapötik Aferez Rehberinde, LDL aferezi için endikasyon belirlemede dünya genelinde kullanılan çeşitli hasta dahil etme kriterlerinden bir tanesinin kullanılabilceği belirtilmektedir.^[5]

Kaynaklar

1. Sinan ÜY, Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:1-9.
2. Özcan ÖU, Güleç S. Heterozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:10-8.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016.
4. Coker M. LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:32-46.
5. Ulusal terapötik aferez rehberi. <http://www.aferez.org>.

Soru 76– Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasına yaklaşım nasıl olmalı?

Dr. Öner Özdoğan

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoAH)'de erken tanı ve erken tedavi kardiyovasküler (KV) mortaliteyi önleyebilmek için çok önemlidir.^[1,3] HoAH, genellikle hayatın ilk 2 dekadında erken KV olaylar ve/veya çok yüksek kolesterol düzeyleri ya da deride kolesterol birikimleri ile karşımıza çıkar (Tablo 1).^[1,3] Konvansiyonel risk faktörü değerlendirilmesi doğumdan itibaren yüksek kolesterol maruziyeti nedeniyle bu hastalarda anlamlı değildir.^[2]

Diyet, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-reseptör (LDL-R) negatif olan HoAH hastalarında pek etkili olmasa da diğer KV faydaları nedeniyle önerilmektedir. KV risk faktörleri ile mücadele de mutlaka etkin şekilde gerçekleştirilmelidir. HoAH tedavisinde amaç LDL-K düzeylerinin birincil korunmada <70 mg/dL, ikincil korunmada ise <100 mg/dL'ye süregen olarak çekilmesidir.^[4] Bu amaçla sırasıyla statinler (yüksek yoğunluklu), ezetimib, reçineler ve yanıt alınamıyorsa aferez tedavisi uygulanmalıdır (Şekil 1).^[3] Antilipit tedavi (statinler), LDL-K düzeylerini hedefe indirmeye yetmese de KV olay gelişimini önlemeleri/ertelemeleri nedeniyle tanı konur konmaz tolere edilebi-

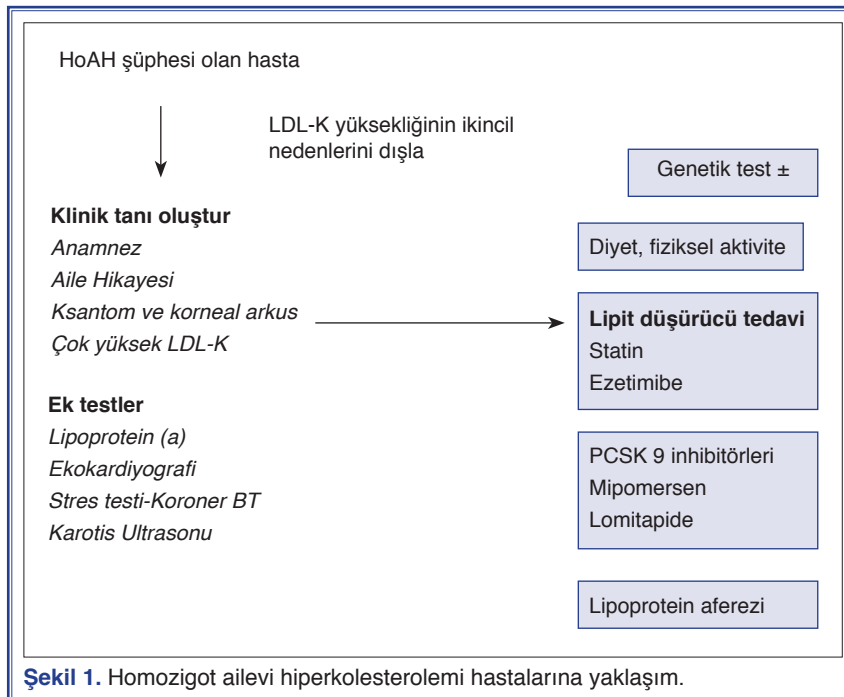
Tablo 1. Homozigot AH'de tanı kriterleri

1. AH ile ilişkili 2 mutattan alleledeki değişikliklerin genetik testlerle teyit edilmesi veya
2. Tedavi altında olmayanlarda LDL-K ≥ 500 mg/dL ve/veya tedavi altında LDL-K ≥ 300 mg/dL* olması ile birlikte:
 - 10 yaş öncesi deri veya tendon ksantomları varlığı veya
 - Her iki ebeveynde tedavi edilmemiş heterozigot AH düşündüren LDL-K değerlerinin varlığı*

*Bu LDL-K düzeyleri sadece belirleyicidir. Özellikle çocuk ve ya tedavi gören erişkinlerde daha düşük LDL-K değerleri Homozigot AH dışlamaz. AH: Ailevi hiperkolesterolemi.

len en yüksek dozda başlanmalıdır. Tedavinin ikinci basamağı ezetimibe (10 mg/gün) eklemektir ki ilave %15 LDL-K düşüşü sağlayacaktır. KV korunma için asemptomatik olsalar da asetil salisilik asit kullanılmamalıdır.^[1]

LDL aferezi, HoAH olgularında haftada 1 veya



2 kez düzenli uygulanmalıdır. Tercihan ilk başlangıç yaşı 6-7 yaş öncesi olmalıdır.^[1-5] HoAH için hayat kurtarıcı olmasına rağmen, gerçek yaşamda zor ve uyumu düşük bir tedavidir. Nitekim, daha süregelen ve etkin lipit düşüşü sağlayacak hem de daha kolay uygulanabilir yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. Bu amaçla 3 grup ilaç geliştirilme aşamasından klinik kullanıma geçmiştir. Bunlar, LDL-R yıkımını önleyen pro-protein konvertaz subtisilin/keksin 9 (PCSK9) inhibitörleri, Apolipoprotein (Apo)-B

sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (mipomersen) ve çok düşük dansiteli lipoprotein ve şilomikronlara aktarılması engelleyen mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) inhibitörü lomitapidedir. HoAH'de mipomersen ve lomitapide kullanımı FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır. PCSK9 inhibitörleri ise residüel LDL-reseptör aktivitesi olan HoAH hastalarında etkili olabilmektedir. Bu ajanlardan evolokumab'ın HoAH hastalarında kullanımını onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Kayıkçioğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47-55.
2. Kayıkçioğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42:599-611.
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014;35:2146-57.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016.
5. Coker M. LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:32-46.

Soru 77– Mipomersen nedir? Kime kullanılabilir?

Dr. Mehmet Birhan Yılmaz

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Mipomersen, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) apolipoproteini (Apo) olan Apo B-100 ile ilgili insan mesajcı RNA'sını hedef alan ve 20 nükleotid içeren ikinci nesil antisens bir oligonükleotiddir.^[1] Mipomersenin kardeş mRNA ile hibridizasyonu RNAz aracılı mRNA degradasyonuna yol açarak beklenen protein ürününün, yani Apo B-100'ün translasyonunda inhibisyona neden olmaktadır.^[1] Haftada bir kez subkutan yoldan uygulanan 200 mg'lık doz, LDL kolesterolde enjeksiyon başına ortalama %25 azalma sağlamaktadır.^[2] Ancak olgularda %70 LDL-kolesterol düşüşleri de bildirilmiştir. Mipomersen tedavisi sırasında en sık görülen advers olayların enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%84'e varan oran, %5'inde enjeksiyon bölgesi reaksiyonu tedaviyi bırakmaya yol açmıştır), grip benzeri semptomlar ve serum transaminaz yükselmeleri (özellikle ALT, %17'ye varan oran) olduğu kaydedilmiştir.^[2] Esas olarak karaciğerde yağlanmaya yol açmaktadır, ama bu yan etkiden ziyade Apo-B oluşumunu engellediğinden dolayı tüm anti-Apo-B

ajanlarda görülen bir sınıf etkisidir. Klinik önemi bilinmemekle birlikte Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bu nedenle izleme alınmıştır.

Mipomersen, FDA tarafından aferez tedavisinde olmayan Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoAH) bulunan hastalarda LDL kolesterolün daha da azaltılması için diyet ve lipit düşürücü ilaçlara ek olarak onaylanmıştır^[3] (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM323927.pdf>).

SIS 301012-CS5 (HoAH), MIPO3500108 (Şiddetli hiperkolesterolemi), ISIS301012-CS7 (HeAH), ISIS301012-CS12 (NCEP ATP III kılavuzuna göre yüksek risk) mipomersen geliştirme programının başlıca çalışmalarıdır. Mipomersenin HoAH dışındaki hasta gruplarında (örn heterozigot AH veya yüksek kardiyovasküler riskli hastalar gibi) güvenilirlik ve etkililiği ile bilgiler sınırlıdır.^[4,5] Henüz kardiyovasküler sonlanıma dair bir klinik çalışması da yoktur.

Kaynaklar

1. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2015;18:28–34.
2. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92–125.
3. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
4. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, Chin W, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015;36:566–75.
5. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2178–84.

Soru 78– Kolesterol ester transfer protein inhibitörlerinin dislipidemi tedavisinde yeri var mı?

Dr. Mehmet Birhan Yılmaz

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Kolesteril ester transfer proteini (CETP) kolesteril esterlerin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K)'den düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteine (VLDL) aktarılmasından sorumludur. Başlıca karaciğerdeki Kupffer hücrelerinden salgılanan, HDL bağlı hidrofobik bir glikoproteindir.^[1] Bu nedenle, CETP inhibisyonunun HDL-K'yi yükseltmesi ve LDL-K düzeylerini azaltması beklenmektedir. HDL-K düzeyleri ve kardiyovasküler (KV) olay riski arasında kuvvetli bir ters ilişki bulunduğundan, hipotetik olarak, CETP inhibisyonuyla HDL-K düzeyinin yükseltilmesinin KV sonuçlarda iyileşme sağlama potansiyeli vardır. Şimdiye kadar tanımlanmış ve faz-II programı geçmiş olan en az beş

farklı CETP inhibitörü vardır (Tablo 1): torcetrapib,^[2] dalcetrapib,^[3] anacetrapib,^[4] evacetrapib,^[5] TA-8995.^[6] Bunlar arasında torcetrapib, evacetrapib ve dalcetrapib programları devam etmemektedir. Bu ilaçlarla ilgili klinik çalışmaların başarısız olmasına ilişkin birçok potansiyel açıklama vardır; bunlar arasında hiperaldosteronizm, endotel fonksiyonunda bozulma, endotelial nitrik oksit azalması, endotelin üretiminde artış ve CRP düzeylerinin yükselmesi sayılabilir.^[7,8] Ancak, Dal-Outcome çalışmasında yapılan daha yakın tarihli bir analizde dalcetrapibin KV sonuçlar üzerine etkisinin ADCY9 genindeki polimorfizmlere göre belirlendiği, yaklaşık olarak her beş hastadan birinde uygun genetik profilin saptandığı ve bu neden-

Tablo 1. CETP inhibitörlerinin karşılaştırılması

Firma	İlaç	HDL ↑	Durum
Dal-Cor Pharmaceuticals	Dalcetrapib	%40	15.871 hasta Olaya dayalı bir çalışma olan Dal-Outcomes (çalışmaya alınmadan önceki 4-12 hf içinde akut koroner sendrom) ikinci ara dönem analizinde yararsızlığın ortaya konması nedeniyle sonlandırılmıştır 5.000 hasta Olaya dayalı bir çalışma olan Dal-GenE 2016 yılında başlatılmış olup, çalışmanın 2020 yılında tamamlanması planlanmaktadır
Merck Research Laboratories	Anacetrapib	%138.1*	30.000 hasta Olaya dayalı bir çalışma olan REVEAL çalışmasında elde edilen bulguların 2017'de açıklanması beklenmektedir
Eli Lilly & Company	Evacetrapib	%86*	12.000 hasta Olaya dayalı bir çalışma olan ACCELERATE yararsızlığın ortaya konması nedeniyle 2015 yılında sonlandırılmıştır
Pfizer Inc.	Torcetrapib	%72.1	15.067 hasta ILLUMINATE çalışması torcetrapib kullanımıyla ilişkili mortalite artışı nedeniyle erken dönemde, 2006'da sonlandırılmıştır
Dezima Pharma	TA-8995	%179.1*	Hafif dislipidemi bulunan hastaların yer aldığı, monoterapi veya statin tedavisiyle kombinasyon halinde uygulama yapılan, çok merkezli, randomize, faz 2, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışma (TULIP çalışması)

*Faz II program doğrultusunda.

le KV olaylara karşı önemli ölçüde koruma olduğu kaydedilmiş ancak kesin translasyonel mekanizma henüz anlaşılammıştır.^[9] Dolayısıyla, kişiye özel tedavi kavramına dayanan Dal-GenE çalışması baş-

latılmıştır. Potansiyel tehlikeli pleiotropik etkileri olmayan bir CETP inhibitörünün HDL-K düzeyi düşük ve KV riski yüksek hastalarda denemesi makul bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Wang Y, van der Tuin S, Tjeerdema N, van Dam AD, Rensen SS, Hendriks T, et al. Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells. *Hepatology* 2015;62:1710–22.
2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–22.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–99.
4. Arai H, Teramoto T, Daida H, Ikewaki K, Maeda Y, Nakagomi M, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016;249:215–23.
5. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F, Golledge J, Watts GF. Efficacy and Safety of Evacetrapib for Modifying Plasma Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des* 2016;22:595–608.
6. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, Round P, Ford J, Saleheen D, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2015;386:452–60.
7. Simic B, Hermann M, Shaw SG, Bigler L, Stalder U, Dörries C, et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J* 2012;33:1615–24.
8. Kosmas CE, DeJesus E, Rosario D, Vittorio TJ. CETP Inhibition: Past Failures and Future Hopes. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:37–42.
9. Tardif JC, Rhéaume E, Lemieux Perreault LP, Grégoire JC, Feroz Zada Y, Asselin G, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:372–82.

Soru 79– Lomitapide nedir? Kimde kullanmalıyız? İzlemede bir özellik var mı?

Dr. Levent Hürkan Can

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Lomitapide, mikrozomal trigliserit transfer protein (MTP) inhibitörüdür. Barsak ve karaciğerde, MTP'i inhibe ederek trigliserit ve fosfolipitlerin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlara aktarılmasını engeller.^[1,2] LDL'nin öncüsü olan VLDL'nin oluşmaması LDL-K düzeylerini düşürecektir. MTTP inhibisyonu ile sadece LDL-K değil, apolipoprotein (Apo) B içeren tüm aterosjenik lipoproteinlerde azalma olur. Bu nedenle rezidüel risk kapsamında ele alınan hipertrigliseridemi ve miks lipit bozuklukları da lomitapide kullanımından fayda görecektir.^[2,3] Ancak ilacın LDL-K düşürücü etkisi çok belirgin olduğundan sadece homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH)'de kullanılmaktadır.

Oral olarak kullanılan lomitapide, HoAH hastalarında 26 haftalık kullanımı süresinde standart tedaviye ilave olarak LDL-K ve Apo B düzeylerini %50 ve lipoprotein (a) düzeylerini %15 oranında düşürmüştür.^[3] Ayrıca LDL aferezi uygulanan hastalara lomitapide eklenmesi, yine 26 haftalık süreçte %34 olguda aferez ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmış veya aferez sıklıklarının azaltılabildiğini sağlamıştır.

Lomitapide, 2012'de FDA tarafından HoAH hastalarında maksimal tedavi (\pm aferez) ve diyet ek olarak LDL-K, Apo B ve HDL-dışı kolesterolü düşürücü

etkilerinden dolayı onaylanmıştır.^[2,3] Yetim ilaç ve nadir hastalıklarda beklendiği üzere, klinik çalışmasının çok az sayıda olması bu onay için kaygı yaratmakla birlikte, mortalitesi yüksek olan HoAH'de ciddi bir tedavi umudu teşkil ettiğinden dolayı daha fazla çalışmanın sonuçlanması beklenmeden klinik kullanımı onaylanmıştır. Avrupa otoritesi EMA da, Lomitapide'i 2013'de onaylamıştır. Lomitapide, EMA'da, erişkin HoAH hastalarının tedavisinde, düşük yağlı diyet ve diğer lipit düşürücü medikal tedavilere ek olarak, LDL aferezi ile birlikte veya bağımsız kullanımında onaylanmıştır.

Lomitapide, bağırsakta da etkili olduğundan yan etki olarak ciddi diyare ve gaz yakınmasına neden olabilir. Bunu önlemek için hastaların çok sıkı, yağdan fakir (toplam enerjinin <%20'si yağdan olacak şekilde) diyet yapmaları gerekmektedir.^[1-3] Tedavi ile beraber mutlaka yağda eriyen vitamin takviyesi kullanılmalıdır. İlacın beklenen bir yan etkisi de karaciğerde yağ birikimidir. Çalışmalarda 26 haftada karaciğerde yağ miktarında %9, 78 haftada ise %8 artış bildirilmiştir.^[2,3] Lomitapide bağlı gelişen karaciğer yağlanması, kronik kullanımla ilişkilidir ve geri dönüşlüdür. Bu etki aslında Apo B'yi azaltan tüm yeni antilipit ajanlarla gelişmesi beklenen bir etkidir.^[1-3]

Kaynaklar

1. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:19–31.
2. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia]. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47–55.
3. Cuchel M, Meagher E, Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal trig-liseride transfer protein inhibitor in patients with HoFH: a single -arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013;381:40–6.

Soru 80– Başlangıç LDL’si hedef değerlerin altında olan yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda ne yapalım, statin verelim mi?

Dr. M. Akif Düzenli

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler (KV) riske sahip ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) değerleri hedef düzeylerin altında olan hastalarda statin tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği bugüne kadar değerlendirilmemiştir. Şu an için sadece bazı büyük çalışmaların alt grup analizlerinden yada gözlemsel çalışmalardan bu konuyla ilgili sınırlı ve dolaylı bilgilere ulaşmak mümkündür.

Stabil anjina pektorisli hastalarda düşük ve yüksek doz atorvastatin tedavisini karşılaştıran TNT çalışmasının bir alt grup analizinde; bazal LDL-K değerleri ort 84 mg/dL olan ve her iki tedavi rejimiyle 64 mg/dL’nin altına düşen hastalarda herhangi bir risk artışı olmaksızın daha az klinik olay gelişmiştir. En fazla klinik fayda ise bazal LDL-K değerleri 72 mg/dL olan ve tedaviyle 40 mg/dL’nin altına düşmüş hastalarda sağlanmıştır.^[1] Bir gözlemsel çalışmada ise bazal LDL-K değerleri bilinmeyen stabil anjina pektorisli hastalarda statin sonrası; LDL-K düzeyi 70-100 mg/dL olanlarda, 100-130 mg/dL olanlara göre daha az KV olay görülmüş ancak LDL-K’ün 70 mg/dL’nin altına düşürülmesinin ek yararı görülmemiştir.^[2] Fakat LDL-K 70 mg/dL’nin altına düşen grupta daha fazla kalp yetersizliği olması, statin türü ve dozlarının farklı olması ve çalışmanın dizaynı sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

PROVE-IT TIMI 22 çalışmasında ise akut koroner sendromlu hastalarda statin tedavisiyle LDL-K değerleri <40 mg/dL ve 40-60 mg/dL seviyesine düşen has-

talarda daha az KV olay görülmüştür.^[3]

Yaşlı düşükün bireylerde, beslenme bozukluğu olanlarda, ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda ve komorbiditesi fazla hastalarda LDL-K düşüklüğü kötü sağlık göstergesi olarak düşünülür ve artmış mortaliteyle ilişkilidir. Bu durum lipit paradoksu olarak bilinir.^[4]

ACC-AHA 2013 kılavuzu aterosklerotik KV hastalığı olanlarda LDL-K değerlerine bakılmaksızın statin önermektedir. ESC-EAS 2016 kılavuzu ise akut koroner sendromlu tüm hastalarda yüksek doz statin önerirken, çok yüksek ve yüksek riskli olup LDL-K değerleri hedefin altında olan hastalarda ise ilaç tedavisinin düşünülebileceğini tavsiye etmiştir. Mevcut veriler ışığında akut koroner sendromlu ve LDL-K değerleri hedefin altında olan hastalarda; hastanın yaşı ve klinik özelliklerine göre doz seçimi yaparak statin tedavisi başlamak makul bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bazal LDL-K değerleri hedefin altında olan diğer çok yüksek ve yüksek riskli hastalarda ise hastaya özgü tedavi düzenlemek daha doğru olacaktır. Daha önce açıklanan düşük LDL-K düzeylerinin artmış mortaliteye işaret ettiği düşünülen hastalarda, LDL-K’ü çok düşük (30-40 mg/dL) olanlarda ve çok sayıda ilaç kullananlarda statin tedavisinden kaçınılarak yaşam biçimi değişikliklerini önermek akılcı olacaktır. Sağlıklı görünen ve statin tedavisinin sorun yaratmayacağı kanaatine varılan hastalarda ise düşük doz statin tedavisi düşünülebilir.

Kaynaklar

1. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007;100:747–52.
2. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. *JAMA Intern Med* 2016;176:1105–13.
3. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411–6.
4. Reddy VS, Bui QT, Jacobs JR, Begelman SM, Miller DP, French WJ; Investigators of National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) 4b–5. Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox). *Am J Cardiol* 2015;115:557–62.
5. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395–410.

Soru 81– Çocuk ve erken erişkinlerde normal LDL-K-kolesterol düzeyleri nedir? Ailede erken ateroskleroz varlığı çocuklarda hiperkolesterolemi sınırlarını etkiler mi?

Dr. Sema Kalkan Uçar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Çocuk ve erken erişkinliklerde heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (AH); homozigot formundan farklı olarak tendon ksantomları gibi fizik bakı bulguları ile kendini ortaya koymamaktadır. Hastaların bu dönemde asemptomatik olması nedeni ile aile öyküsü ve lipit düzeylerinin ölçülmesi, değerlendirilmelerinde esas kabul edilmektedir.^[1] Lipit düzeylerinin değerlendirilmesi ağırlıklı olarak LDL-kolesterol (LDL-K) üzerinden yapılmaktadır. Uluslararası kaynaklarca kabul edilen normal LDL-K-K değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.^[2] Hastalık açısından ise “sınır değerlerde” görüşler farklıdır. “Normal”, “Sınır” ve hastalık için “Kesin” değerler üzerinden yapılan değişik tanımlamalar mevcuttur. 2011 Amerikan ulusal sağlık, kalp, akciğer ve kan basıncı enstitüsü uzmanlarının çocuk ve adolesanlar için uzlaşma kararlarına göre LDL-K <110 mg/dL (normal); 110-129 mg/dL (sınır); ≥130 mg/dL (yüksek) kabul edilmiştir.^[3] İngiltere’nin Simon Broome ölçeğine göre ise <16 yaş çocuklarda LDL-K düzeyinin <155 mg/dL olması (normal); LDL >155 mg/dL ve beraberinde aşağıdaki iki seçenekten birinin olması: a) total kolesterolün >290 mg/dL veya erişkin akrabalarda [<50 yaş 2.derece (dede, anne, amca, dayı gibi) veya <60 yaş 1.derece (anne, baba, kardeş)] koroner arter hastalığının olması veya b) 16 yaş altı 1.derece akrabalarda total kolesterolün >260 mg/dL olması bireyi “olası” heterozigot AH hastası yapmaktadır.^[1] “Kesin” tanı için LDL >155 mg/dL ile birlikte hastanın kendisinde veya 1. veya 2. derece akrabada tendon ksantomların olması şartı aranmaktadır. LDL-reseptör, Apo-100, PCSK9 mutasyonlarının saptanması hastalığın “kesinleştiği” anlamı taşımaktadır.^[1] Hollanda ölçek sisteminde ise LDL-K düzeyinin <159 mg/dL olması normal kabul edilmektedir. Aile öyküsünde erken (<55 yaş erkeklerde ve <60 yaş kadınlarda) kardiyovasküler (KV) olayın olması, 1.

Tablo 1. Çocuklarda ve erken erişkinlik döneminde LDL-kolesterol için verilen alt ve üst sınırlar

Yaş grupları	LDL-Kolesterol (mg/dL)	
	Erkek	Kız
Kord kanı	10-50	10-50
1-9 yaş	60-140	60-150
10-19 yaş	50-170	50-170
20-29 yaş	60-175	60-160

derece akrabalarda >95 persantilin üzerinde LDL-K düzeyi ve/veya tendon ksantomların saptanması değerlendirilen birey açısından anlamlıdır.^[4]

LDL-K yüksekliklerinin çocukluk ve erken erişkin döneminde “sessiz” seyretmeleri nedeniyle 2011’de yapılan bir çağrı ile çocukluk çağında iki defa tarama yapılması önerilmektedir: birinci tarama 9-11 yaşları arasında ve devamında ikinci tarama 17-21 yaşlarında. Ayrıca KV risk faktörlerinin (hipertansiyon, tip I ve II diyabetes mellitus, fazla tartılık veya şişmanlık) varlığı da çocuklarda yaştan bağımsız “selektif” tarama nedenidir.^[5]

Sonuç olarak; çocukluklarda, bugün birçok merkez ve tanısal ölçeklendirme bildirgesi LDL-K: 160 mg/dL değerini (en az iki kez ölçülen) sınır kabul etme taraftarıdır. 160 mg/dL üstü değerlerde hastada erken KV olay olması durumunda “anlamlı” kabul edilmektedir. 190 mg/dL üzerindeki değerler ise ailevi KV hastalık, yüksek kolesterol ve belirgin bireysel kötü yaşam biçimi (hareketsizlik, sigara, beslenme alışkanlıkları ve obezite gibi) olmaksızın heterozigot AH için tanısal kabul edilmektedir. Bu yaklaşım pratik açıdan da önemlidir, çünkü farmakoterapi başlama kararını da bu değerler belirlemektedir.^[4]

Kaynaklar

1. Dale P, Shortland GJ, Datta D, Cole D, Hyperlipidaemia in paediatric practice. *Pediatrics and Child Health* 2014;25:3:149–53.
2. Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N. *Nelson Textbook of Pediatrics: 20th Elsevier Health Sciences*, 2011.
3. Yoon JM. Dyslipidemia in children and adolescents: when and how to diagnose and treat? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:85–92.
4. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol* 2015;9(5 Suppl):11–9.
5. Urbina EM, de Ferranti SD. Lipid Screening in Children and Adolescents. *JAMA* 2016;316:589–91.

Soru 82– Çocuklarda statinler tedavisi kaç yaşından itibaren hangi dozda kullanılabilir?

Dr. Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Hiperkolesterolemi tedavisinde özellikle heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (AH)'de "basamaklı" tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir.^[1] Bu nedenle hiperkolesterolemi tanısı alan bir çocuğun izleminde farmakoterapiye geçmeden önce en az 3-6 ay yaşam biçimi (egzersiz, diyet, adolesanlar için sigarayı bırakmak) değişimi istenmektedir. CHILD-2 diyeti olarak bilinen diyetin (doymuş yağ asitleri total kalorisinin %7'i aşmamalı ve kolesterol tüketimi 200 mg/günün altında) uygulanması önerilmektedir. Beş yaş üstü çocuklar için bitkisel steroller veya stanollerin kullanımı denenebilir.^[2] Spor etkinliğinin doğrudan LDL-kolesterol (LDL-K) üzerine ılımlı bir etkisi olmasa da HDL-kolesterol'ü yükselterek ve insülin duyarlılığını artırarak dolaylı bir yarar sağladıkları düşüncesi ile günlük fiziksel aktivitenin artırılması istenmektedir.^[3]

Farmakoterapinin başını çeken statinler, heterozigot AH'de 8-10 yaş arası başlanabilir. Pravastatin 8 yaş; simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin ve rosuvastatin 10 yaş üstü için FDA ve EMA onay almıştır.^[2] Yeni yayınlarda pitavastatin 6-17 yaş arasında etkin ve güvenilir bulunmuştur.^[4] Statin tedavisinin temel prensipleri: en az 2 ayrı yüksek LDL-K ölçümü varlığının aranması; başlangıç dozun mümkün olan en düşük seviyeden tercih edilmesi ve titrasyonda LDL-K düşüş oranları ve hasta tolerabilitesi esas kabul edilmesidir (Tablo 1).^[1] Aile öyküsü olmayan çocuklarda LDL-K ≥ 190 mg/dL ve ailede erken aterosklerotik hastalık öyküsü olanlarda LDL-K ≥ 160 mg/dL olması durumunda statin kullanımı önerilmektedir. Hedef genel olarak LDL-K < 130 mg/dL çekilmesi veya ≥ 50 bir düşüş amaçlanmakla birlikte; yaşa göre: 8-10 yaş çocuklar için LDL-K < 155 mg/dL; > 10 yaş çocuklar için 135 mg/dL değerleri tanımlanmaktadır.^[2] Cochrane analiz raporlarında, çocuklarda statin türü ve dozu

Tablo 1. Antilipit ajanların standart tedavi dozları

	Erişkinler	Çocuk ve adolesan
Simvastatin	10-80 mg/gün	10-40 mg/gün
Atorvastatin	10-80 mg/gün	10-40 mg/gün
Pravastatin	20-80 mg/gün	20-40 mg/gün
Fluvastatin	20-80 mg/gün	20-40 mg/gün
Rosuvastatin	10-40 mg/gün	10-20 mg/gün
Kolestiramin	12 g/gün	6 g/gün
Ezetimib	10 mg/gün	5 mg/gün

ile bağlantılı olarak LDL-K düşüşü %32 olarak bildirilmektedir (%21-39).^[3] Statinlerin yan etkileri çocuklarda sık olmamakla birlikte kas krampları, gastrointestinal yakınmalar, karaciğer işlev testlerinde yükselme ve rabdomyoliz açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Statin tedavisi öncesi ve sırasında çocuk hastaların büyümesi, pubertal gelişimi ve lipit profili ile birlikte karaciğer ve kas enzimleri izlenmelidir. Ayrıca, tedavi eden hekimlerin, özellikle ilaç etkileşimi konusunda bilgi sahibi olmaları gereklidir.^[2]

Reçineler ile LDL-K düzeyinde çocuklarda yaklaşık %15'lik bir düşüş sağlandığı bildirilmektedir. Bu ajanlar gastrointestinal yan etkileri nedeni ile, pratik yaşamda, statin güvenilirliği konusunda sıkıntılı durumlarda tercih edilmektedirler (örneğin küçük hastalarda). Ezetimib, genellikle statinler ile kontrolü zor olan şiddetli fenotipe sahip olan hastalarda statinler ile birlikte kullanılmaktadır.^[1]

Hollanda'da çocuklarda hedef LDL-K düzeylerine sadece %21 hastada ulaşıldığı saptanmıştır.^[5] Bu tedavi açığının gidermek için PCSK9 inhibitörleri, Lomitapid ve Mipomersen gibi ajanların daha etkin bir tedavi için araştırılması devam etmektedir.^[2]

Kaynaklar

1. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. *J Pediatr* 2015;167:338-43.e5.
2. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol* 2015;9(5 Suppl):11-9.
3. Hegele R, Tonstad S. Disorders of Lipoprotein Metabolism In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionis-Vici C, (eds). *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Inherited Metabolic Disorders*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. p. 671-89.
4. Luirink IK, Hutten BA, Wiegman A. Optimizing Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:629.
5. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.

Soru 83– Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında statin kullanımının yeri var mı? PKG öncesi statin yüklemesi yapılmalı mı?

Dr. Oğuz Yavuzgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Perkütan koroner girişim (PKG), optimal farmakolojik tedavi ile birlikte kullanıldığında, koroner arter hastalığının bir çok klinik tablosunda tedavinin önemli bir bileşenidir. Ancak, PKG sırasında ortaya çıkan miyokart hasarlanması kısa ve uzun dönem prognozu olumsuz etkilemektedir. Statinlerin PKG'den önce kısa süreli uygulanmasının bile klinik yarar sağlayabildiği ve işlem sırasındaki miyokart hasarını azaltabildiği gösterilmiştir. Mekanizmaları bilinmemekle birlikte, statinlerin aterosklerotik plak stabilizasyonu, koroner yavaş akımın önlenmesi, restenozun azaltılması ve kontrast nefropati riskinin azaltılması vb etkilerine benzer bir mekanizma olması olasıdır.^[1] PKG sırasındaki vasküler ve miyokardiyal protektif etkilerinin, akut dönemde ortaya çıkan, olasılıkla lipit düşürücü etkilerden bağımsız “pleiotropik etkilerden” kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu, temel olarak antioksidan, antiinflamatuar ve antitrombotik etkilere detaylandırılmaktadır.^[1] Statinlerin uygulandıktan 3 saat gibi kısa süre sonra bile nitrik oksit biyovarlığında hızlı bir artışa ve daha iyi bir endotel yanıtına yol açtıkları gösterilmiştir.

Bu görüşü destekleyen gözlemsel, tek merkezli çalışmalar, bunların meta analizleri ve randomize kontrollü çok merkezli çalışmalardan gelen kanıtlar giderek artmaktadır. Patti ve ark'nın meta-analizinde, 1996-2010 yılları arasında yapılmış, belirli bir standardı karşılayan, 13 prospektif ve randomize çalışmadan 3341 hasta incelenmiştir.^[2] Bu çalışmalardan ARMYDA-RECAPTURE dışında tümü statin almayan hastalarda yapılmış olup genel olarak antitrombotik tedavi protokolleri benzerdir. Özellikle yüksek doz statin yüklemesi yapılan gruplarda, işleme bağlı miyokart hasarlanması ve 30 günlük klinik sonuçlarda anlamlı yararlı etkiler görülmüştür (Tablo 1). Yüksek duyarlılık CRP'nin ölçüldüğü 9 çalışmanın verileri de statin tedavisinin işleme bağlı CRP değişimini azalttığını göstermiştir.^[2]

PKG'lerin konu alındığı ACCF/AHA/SCAI 2011 kılavuzunda, koroner girişim / stent uygulamaları öncesinde işleme bağlı miyokart enfarktüsünün önlenmesi amacıyla yüksek doz statin uygulanması, sı-

Tablo 1. İşlem sırasındaki ve 30 günlük klinik sonuçlardaki farklılıklar

Tüm toplanan çalışmalar	Yüksek doz statin ön ön uygulaması	Odds oranı (%95 güvenlik aralığı)	p
İşleme bağlı ME	118	0.56 (0.44-0.71)	<0.00001
İşleme bağlı miyokart hasarı			
PostPKG troponin >X1 NÜS	572	0.57 (0.49-0.67)	<0.00001
PostPKG CK-MB >X1 NÜS	380	0.61 (0.52-0.71)	0.00001
PostPKG troponin >X3 NÜS	289	0.57 (0.48-0.68)	<0.00001
30 gün içerisinde klinik olaylar			
Ölüm	3	0.42 (0.11-1.64)	0.2
Spontan ME	3	1.49 (0.25-8.92)	0.66
MAKO			
Ölüm/tüm ME/HDR	125	0.56 (0.44-0.71)	<0.00001
Ölüm/tüm ME/HDR/ST	126	0.56 (0.44-0.71)	<0.00001
Ölüm/spontan ME/HDR	8	0.44 (0.19-1.01)	0.05

ME: Miyokart enfarktüsü; NÜS: Normalin üst sınırı; CK-MB: Kreatin kinaz miyokart bandı; MAKO: Majör advers kardiyak olay; HDR: Hedef damar revaskül-arizasyonu; ST: Stent trombozu.

nıf IIa olarak kabul edilmiş olup, önceden statin kullanmayanlarda kanıt düzeyi A, idame tedavisindeki hastalarda ise kanıt düzeyi B olarak belirtilmiştir.^[3] ESC miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda konu özellikle belirtilmemiş olmakla beraber, orta ve ağır düzeyde renal yetmezlikli hastaların anjiyografik tetkikleri sırasında atorvastatin (80 mg), rosuvastatin (20-40 mg) ya da simvastatin (80 mg) kullanımının kontrast nefropatisini önlemek amacıyla, sınıf IIa, kanıt düzeyi A ile önerilmektedir.^[4] ESC 2016 Dislipidemi kılavuzu ise elektif PKG'de girişim öncesi kısa süreli ön/yüklem (arka plandaki kronik tedaviyle birlikte) amaçlı rutin yüksek doz statin te-

davisi önermektedir (IIa, kanıt-A).

Sonuç olarak, PKG uygulanacak tüm olgular için, işlem sırasındaki miyokart hasarını önlemek, koroner akımı ve perfüzyonu korumak, kontrasta bağlı nefropati riskini azaltmak ve 30 günlük klinik sonuçlarda olumlu etkiler elde etmek amacıyla statin uygulanmalıdır. Bu konuda en çok veri atorvastatin ve rosuvastatin^[5] ile olmakla birlikte genelde önerilen yüksek dozda, güçlü bir ajan kullanılmasıdır. Uygulama işleminden en az 24 saat önce yapılmalı ve tedaviye uzun dönemde devam edilmelidir. Bu uygulama yan etkiler ve maliyet açısından da sorun yaratmamaktadır.

Kaynaklar

1. Echeverri D, Cabrales J. Statins and percutaneous coronary intervention: a complementary synergy. *Clin Investig Arterioscler* 2013;25:112–22.
2. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–32.
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:2574–609.
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
5. Pan Y, Tan Y, Li B, Li X. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2015;14:97.

Soru 84– Akut koroner sendromlarda statin kullanımı: Hangi dozda, ne zaman?

Dr. Ömer Kozan

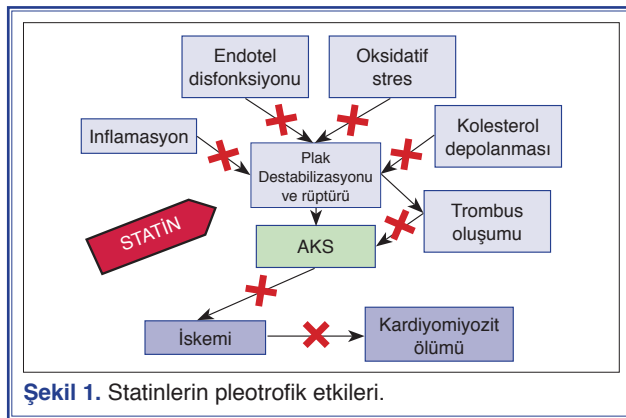
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Akut koroner sendromlar (AKS)'de yüksek doz statin kullanımı, tekrarlayan iskemik olayları ve revaskularizasyon olasılığını azaltmaktadır (1-5). Ancak sert sonuçlardaki etkisi tartışmalıdır. Kısa dönem (<4 ay) kullanımda mortalite etkisi olmamasına rağmen uzun süre (>24 ay) kullanımda mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Kılavuzlar, AKS'da hastaneden taburcu olmadan önce lipit düzeylerine bakılmaksızın yüksek doz statin başlanmasını önermektedir (sınıf 1-A öneri). Ancak optimal zaman ve doz konusunda fikir birliği yoktur. AKS'da patofizyolojik olarak inflamatuvar yanıtın ön planda olması nedeniyle statinler, pleotropik etkileri (inflamasyonu azaltıcı, endotel işlevlerini iyileştirici ve plak stabilizan-Şekil 1) dikkate alınarak erken (<24 saat) ve yüksek dozda uygulanmaktadır.^[1-5]

AKS sonrası statin tedavisine ne kadar geç başlanırsa olumlu kardiyovasküler (KV) etkiler o kadar geç çıkmaktadır. Örneğin AKS sonrası 6. aydan itibaren statin başlanan CARE ve 4S çalışmalarında yarar 1, 2 yıl içinde görülürken, AKS'da hastanede yatarken başlanan MIRACL ve hemen başlanan PROVE-IT TIMI22 çalışmalarında sırasıyla 16. hf ve 30. günde KV yararları sağlanmıştır. A-to-Z çalışmasında 4 ayda anlamlı

lık saptanamamış, daha sonra anlamlılığa ulaşmıştır. A-to-Z çalışması ve PROVE-IT TIMI 22 çalışmaları yüksek doz statin kullanımının yararlı olduğunu göstermiştir. Son çalışmalara göre de AKS'de yüksek doz statinin yararı 5 yıl süreyle devam etmektedir (Tablo 1).

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) dislipidemi kılavuzunda, Sınıf IA endikasyonla kontrendikasyon veya intolerans öyküsü bulunmayan tüm AKS'li hastalarda başlangıçtaki LDL-K değerlerine bakılmaksızın başvurudan sonra erken dönemde yüksek doz statin tedavisinin başlanması veya sürdürülmesi önerilmiştir. Tolere edilebilen en yüksek statin dozu ile LDL-K hedefine ulaşılmadığı takdirde, AKS sonrası dönemdeki hastalarda statinler ile kombinasyon halinde ezetimib düşünülmelidir (Sınıf IIa-B). Statinleri tolere edemeyen veya yetersiz gelen olgularda PCSK9 inhibitörleri verilebilir (Sınıf IIb-C). Bu kılavuza göre LDL-K <70 mg/dL veya başlangıç değeri 70 ve 135 mg/dL ise en az %50 azalma şeklindeki hedefe ulaşıp ulaşılmadığının ve herhangi bir güvenlik sorunu olup olmadığının belirlenmesi için lipitler AKS'den 4-6 hafta sonra tekrar ölçülmeli ve sonrasında tedavi dozunun buna göre ayarlanmalıdır.^[5]



Tablo 1. AKS'de yoğun statin tedavisi

	A to Z	MIRACL	PROVE IT
Hasta sayısı	4497	3086	4162
LDL-K (mg/dL)			
Erken	62	63	33
Geç	15	–	28
C-reaktif protein %	17	34	38
Olay azalması %			
Erken	0	16	18
Geç	11	–	16
Miyopati	9	0	0

Kaynaklar

- Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? J Am Coll Cardiol 2009;54:1425–33.
- Miyauchi K, Ray K. A review of statin use in patients with acute coronary syndrome in Western and Japanese populations. J Int Med Res 2013;41:523–36.
- Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;9:6870.
- Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2014;113:1753–64.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.

Soru 85– Koroner baypas olmuş bir hastada statin tedavisi ne zaman, hangi dozda başlanmalı? Bu hastalarda statin başlanmamanın veya kesmenin zararları olabilir mi?

Dr. Tahir Yağdı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Koroner aterosklerozun kabul edilmiş cerrahi tedavisi koroner arter bypass greftleme (KABG)'dir. Ne yazık ki bu cerrahi yöntem aterosklerozun ilerlemesini engellememekte, dolayısı ile KABG sonrasında ateroskleroz ile nativ damarlardaki olumsuz değişiklikler sürmektedir. Kronik ateroskleroz sürecine ek olarak KABG uygulanan hastalarda özellikle safen ven greftler (SVG)'de erken dönemde gözlenen tromboz ve intimal hiperplazi sağkalımı olumsuz etkilemektedir. SVG'lerin hazırlanmaları sırasında uğradıkları travma ile oluşan endotel hasarı ve inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, endotelial nitrik oksit yetersiz sentezi gibi etkenler de uzun dönemde açık kalım oranlarını düşürmektedir.

Cerrahi sonrasındaki erken ve uzun dönem başarının en önemli belirleyicilerinden biri ateroskleroza karşı önlemlerdeki sürekliliktir. Lipit düşürücü tedavi (LDT)'nin KABG sonrası aterosklerotik süreçleri yavaşlatmada etkili olduğunu anjiyografik olarak gösteren ilk çalışma 1987 yılında yayınlanan CLAS çalışmasıdır.^[1] Agresif LDT'nin faydasını gösteren çok önemli bir diğer çalışma olan Post-CABG'de^[2] düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) değerinin 100 mg/dL'nin altında tutulmasıyla yeni lezyonların ve oklüzyonların %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda çalışmalar statinlerin antilipit özelliklerine ek olarak sahip oldukları pleotropik etkileri sonucunda endotelial işlevleri düzelttiklerini, nitrik oksit etkinliğini arttırdıklarını, antioksidan özelliklere sahip olduklarını, inflamatuvar yanıtı azalttıklarını ve aterosklerotik plakları stabilize ettiklerini göstermiştir. Vazokonstrüksiyonu, trombozu ve trombosit agregasyonunu önleyici etkileri de olan statinlerin preoperatif dönemde verildiklerinde, operasyon sonrası ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, nörolojik disfonksiyon, böbrek yetmez-

liği, enfeksiyon ve ölüm oranlarını azaltmaktadırlar.

Bu veriler sonrasında Amerikan Kalp Cemiyeti, KABG hastalarında kontrendikasyon yoksa statin kullanımını sınıf 1 düzeyinde önermiştir.^[3] Avrupa Cemiyetleri de bu önerileri desteklemektedir.^[4]

Koroner baypas cerrahisine alınan hastaların çok büyük bölümü hali hazırda antitrombositer ilaç, beta-bloker, ACE inhibitörü, ilaç ve statin almaktadır. Statinlerin ameliyata kadar kesilmemesi, dahası başlanmamış ise başlanması uygundur. Statinlerin koroner kan akımının bozulduğu durumlarda koruyucu etkisi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preoperatif dönemde statin başlanmaması halinde postoperatif ölümcül aritmi, kararsız anjina, miyokart enfarktüsü ve ölüm oranlarının daha yüksek olacağı gösterilmiştir. Statinlerin verilmesi kadar doz ayarlanması da önemlidir. Statinlerin önerilen başlangıç ve maksimum dozları sırasıyla; pravastatin için 40-80 mg, simvastatin için 20-80 mg, fluvastatin için 40-80 mg, atorvastatin için 10-80 mg ve rosuvastatin için 10-40 mg'dır. Hedeflenen LDL-K düzeyi KABG hastalarında <70 mg/dL olarak belirlenmiştir.^[5] Yapılan çalışmalar yüksek yoğunluklu tedavinin (LDL-K düzeyini \geq %50 oranında düşüren günlük doz; Atorvastatin 80 mg/gün, Rosuvastatin 40 mg/gün gibi) aterosklerotik lezyon gelişimini yavaşlatmada daha etkin olduğunu, hatta lezyonları geriletebileceğini göstermektedir.

KABG sonrasında ateroskleroz gelişimini azalttığı kabul edilen, kılavuzlarda kuvvetli bir şekilde önerilen LDT tabii ki sadece ilacın uygun dozda reçete edilmesinden ibaret değildir. Hastanın doktoru ve diyet uzmanı ile birlikte ömür boyu sürecek olan bu tedaviye inanması, yaşam tarzında ve alışkanlıklarında dramatik değişiklikler yapmaya hazır olması, başarıya ulaşmak için olmazsa olmazdır.

Kaynaklar

1. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233–40.
2. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153–62.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.

Soru 86 – 70 yaş üstü hastada antilipit tedavi vermeli miyiz? Yaşlı hastada antilipit tedavide endikasyonlar, hedefler ve dozlar ne olmalı?

Dr. Filiz Özerkan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Toplumda 65 yaş üstü nüfus oranı artmaktadır. Kardiyovasküler (KV) hastalık görülme sıklığı da ilerleyen yaşla birlikte artar. Sigara, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi görülme sıklığı 65 yaş üstünde daha fazladır. Ayrıca KV hastalıklar >65 yaş popülasyonunda başta gelen ölüm nedenidir. Bu yaş grubunda erkeklerin %25'i ve kadınların %42'sinde total kolesterol düzeyi >240 mg/dL'dir.^[1]

Statinler, hastalığı önlemek ve yaşamı uzatmak amacıyla yaşlılarda da kullanılmaktadır. PROSPER (The Prospective Study of Pravastatinin the Elderly at Risk) çalışmasına KV hastalığı olan veya KV risk faktörleri bulunan 70-82 yaşındaki 5.804 kadın ve erkek hasta alınmıştır. Üç yıllık izlem sonrası plaseboya göre pravastatin alanlarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri %34 düşmüş, total mortalitede fark olmamasına karşın KV ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inme riski %15 azalmıştır.^[1,2] Bu çalışmada, yaşlılarda kognitif fonksiyonlar üzerinde statin tedavisinin olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir. Yaşlılarda yoğun veya ılımlı antilipit tedavinin etkilerini değerlendiren SAGE çalışmasına (Results of the Study Assessing Goals in the Elderly)

65-85 yaş arası, LDL-K 100-250 mg/dL arası olan, 48 saatlik Holter EKG'de 3 dk'dan uzun süreli >1 epizodu olan 893 koroner kalp hastası alınmıştır. Hastalar, atorvastatin 80 mg/gün (yoğun tedavi kolu) ve pravastatin 40 mg/gün (ılımlı tedavi kolu) olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir.^[3] On-iki aylık izlemde her iki statin rejimi miyokart iskemisinin süresi ve sıklığında aynı derecede etkin bulunmuştur. Yüksek yoğunluklu atorvastatin tedavisi lipitler üzerinde ve tüm nedenli ölümlerin azaltılmasında orta yoğunluklu pravastatin tedavisinden daha etkili idi. Çalışmanın sonucunda KV riski yüksek olan yaşlılarda yüksek yoğunluklu statin tedavisinin rutin olarak önerilebileceği belirtilmiştir.

Yaşlılarda yandaş hastalıkların sıklığı, çoğul ilaç kullanmaları, ilaç metabolizma değişiklikleri nedeniyle olası ilaç etkileşimleri endişelere yol açabilmektedir. Bu nedenle yan etkilerden kaçınmak için statinlere düşük dozda başlanmalı, optimal LDL-K düzeyine ulaşana kadar doz titre edilmelidir. Amerikan 2013 Lipit kılavuzu >75 yaşta KV riski yüksek bile olsa orta yoğunluklu statin tedavisini önermektedir. Tablo 1'de ESC 2016 dislipidemi kılavuzunun yaşlılarda dislipideminin tedavisine önerileri özetlenmiştir.^[1]

Tablo 1.

Öneriler	Sınıf	Kanıt
KV hastalık varlığı kanıtlanmış yaşlı hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.	I	A
Yaşlı kişilerde başka eşlik eden hastalıkların varlığı ve değişik farmakokinetik mekanizmaları olduğu için düşük dozda lipit düşürücü tedaviye başlanması, dozun dikkatlice gençler için hedeflenen lipit düzeylerine ulaşılana kadar titre edilmesi önerilir.	Ila	C
KV hastalığı olmayan, yaştan başka en azından bir ilave KV risk faktörü (hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet ve dislipidemi) bulunanlar yaşlılar için statin tedavisi düşünülmelidir.	Ila	B

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
2. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, Kearney PM, Sattar N, Perry I, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PLoS One 2013;8:e72642.
3. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation 2007;115:700-7.

Soru 87– Kadın ve erkek arasında antilipit tedavi açısından fark var mı?

Dr. Saide Aytekin

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Statin tedavisinin kardiyovasküler (KV) olaylarda ve mortalitede azalma sağladığı yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur. Ancak bu faydanın kadın ve erkeklerde farklılık gösterip göstermediği halen tartışma konusudur. Çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçların en önemli sebebinin, kadınların erkekler göre daha geç dönemde KV olaylarla karşılaşması ve ileri yaş popülasyonunun da genellikle çalışma dışı bırakılmasıdır.^[1] 2010 yılında yapılan bir meta-analizde, bilinen KV hastalığı olmayan kişilerde statin tedavisinin kadınlarda, erkeklerde olduğu kadar etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.^[2] 2012’de yapılan ve çoğunlukla birincil koruma için statin alan hastaların yer aldığı başka bir meta-analizde ise statinlerin her iki cinsiyet grubunda benzer etkili olduğu gösterilmiştir.^[3]

Yakın zamanda “The Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration” (Kolesterol Tedavi Araştırmacıları Birliği), standart statin tedavisinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı 22 çalışma ve yoğun statin tedavisinin daha düşük doz tedavi ile karşılaştırıldığı 5 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz yayımladı.^[1] 27 çalışmanın tamamında statin tedavisinin majör vasküler olayları hem erkek hem kadınlarda anlamlı azalttığı gösterildi. Bu azalma, standart statin tedavisinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı 22 çalışmada;

kadınlarda erkeklere göre anlamlılık biraz daha az olmasına rağmen her iki cinsiyet grubunda oldukça yüksekti. Yoğun statin tedavisinin daha düşük doz tedavi ile karşılaştırıldığı 5 çalışmanın analizinde ise; hem kadın hem erkeklerdeki azalma benzer bulundu. Ayrıca majör koroner olaylar, koroner revaskülarizasyon ve tüm sebeplere bağlı ölümden azalma kadın ve erkeklerde benzer bulundu.

Güncel dislipidemi kılavuzlarında; kadın ve erkek hastalarda tedavi açısından farklı önerilerde bulunulmamıştır. Risk değerlendirmesinde kullanılan Framingham risk skorlamasında^[4] ise; diğer risk faktörleri aynı olan erkek hastalarda, kadınlara göre KV riski daha fazladır. “American Heart Association” (AHA) ve “the American College of Cardiology” (ACC)’nin 2013 yetişkinlerde aterosklerotik KV riski azaltmak için hiperlipidemi tedavisine yönelik kılavuzunda; eğer hastaya özgü risk skoru hesaplama yöntemine (Framingham vb.) ulaşılamıyorsa, 40 yaş üzeri diyabetes mellituslu (DM), başka risk faktörleri de bulunan veya 50 yaş üzerinde olan erkek hastalar ve 45 yaş üzeri, DM’li, başka risk faktörleri de olan ya da 55 yaş üzerinde kadın hastaların, bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar ile aynı risk sınıfında değerlendirilmeleri önerilmektedir.^[5]

Kaynaklar

1. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
2. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31.
3. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572–82.
4. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–53.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013.

Soru 88– Gebede LDL-kolesterol yüksekse yaklaşım ne olmalı?

Dr. Necla Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Son yıllara kadar gebelikte gelişen dislipideminin klinik önemi olmayan fizyolojik bir olay olduğu düşünülmekteydi. Ancak, hiperkolesterolemik gebelerin 6 aylık fetuslarının aortalarında yağlı çizgilenmenin görülmesi ayrıca benzer bulguların hayvan modellerinde de gösterilmesiyle gebelikte dislipidemi üzerinde konuşulan bir konu haline gelmiştir.

Kolesterol, fetüsün gelişimi için önemlidir. Fetüs kendisi kolesterol sentezi yapabileceği gibi maternal kolesterol plasentadan geçerek fetal dolaşıma katılabilir. Maternal kolesterol düzeyleriyle fetusta yağlı çizgilenme gelişimi arasında direkt ilişki gösterilmiştir.

Gebelik için normal lipit veya lipoprotein düzeyleri için genel olarak kabul görmüş bir sınır değeri yoktur. Gebeliğin ilk 6 haftasında lipit düzeyleri düşerken daha sonraki her trimesterde progresif olarak artar. Gebeliğin 36. haftasında düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi %42 daha fazladır. Gebelik boyunca lipoprotein (a) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) de artar. Trigliseritler (TG) 14. haftadan itibaren artmaya başlar, 36. haftada kabaca üç katına ulaşır, ama genellikle 300 mg/dL'nin üzerine çıkmaz.

Genetik dislipidemisi olan gebelerde lipit düzeylerindeki artışlar aşırı düzeylere ulaşabilir. Fredrickson tip-I ve tip-V'de şiddetli, tip-III ve tip IV hiperlipidemide ise orta düzeyde olmak üzere gebelikte TG'ler beklenenden daha fazla artar. TG'ler >1000 mg/dL'i aşarsa akut pankreatit riski vardır. Akut pankreatit gebelikte nadirdir ancak artmış maternal ve fetal mortalite ile ilişkilidir. Gebelikteki yüksek TG düzeyleriyle gestasyonel hipertansiyon, preeklamsi, preterm eylem, gestasyonel yaşa göre daha büyük fetüs gibi sorunlar arasında da ilişki vardır.

Hiperlipidemik gebede öncelikle hipotroidi, alkol tüketimi, glukokortikoid kullanımı, kokain kullanımı,

böbrek hastalığı, lipodistrofi gibi durumlar gözden geçirilmelidir. TG yüksekliğinde hedef, pankreatit riskini azaltabilmek için TG'leri <400 mg/dL'ye indirmektir. Ciddi hipertrigliseridemide yağ tüketimi günlük kalori alımının %15-20'siyle sınırlandırılmadır. TG düzeyleri >500 mg/dL ise orta düzeyde TG düşürebilen omega-3 yağ asitleri önerilebilir. Gemfibrozil veya fenofibrat gebelikte kategori-C ajanlar olsalar da kullanıldığı olgular olabilmektedir. Akut pankreatit riski olan gebelerde plazmaferez başarı ile uygulanabilmektedir.

Gebede özellikle ailevi hiperkolesterolemi (AH) varlığında dikkatli olmak gerekir. Bu hastalarda gebelik öncesinde ve her trimesterde lipit profiline bakılmalıdır. Homozigot AH'de gebelik tolere edilemez. Gebelik sırasında akut koroner sendrom nedeniyle mortalite yüksektir. Hiperkolesterolemik annedeki artmış koroner olay riski yanı sıra fetal büyüme gerilikleri, hızlanmış fetal aterosklerozda önemli sorunlardır. Gebelikte kolesterol yüksekliği olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri ve özellikle kolesevelam olmak üzere safra asidi bağlayıcı reçineler kullanılabilir. Reçineler sistemik dolaşıma karışmadıkları için güvenlidir. Statinler teratojeniktir, gebelikte kullanımları önerilmez. Gebelik planlanmadan önce kesilmeli, emzirme bitinceye kadar başlanmamalıdır. Bazı durumlarda mipomersen (Sınıf B) ve LDL-aferezi gerekebilir. LDL-aferezi Homozigot AH ve koroner arter hastalığının eşlik ettiği heterozigot AH'de güvenle yapılabilir. Gebelikte uygulanmasıyla ilgili özel bir kılavuz yoktur.

Gebelikte statin kullanımı kategori-X iken fibrat, ezetimibe, niasin, kolestiramin ve omega 3 kullanımı kategori-C, Kolesevelam ve mipomersen kullanımı ise B'dir. Gebelik planlanmadan önce veya gebelik fark edilir edilmez safra bağlayıcı reçineler ve omega-3 yağ asitleri hariç tüm lipit düşürücü tedavilerin kesilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Wild R, Weedin EA, Wilson D. Dyslipidemia in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:55–63.
2. Russi G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. *Transfus Apher Sci* 2015;53:283–7.
3. Wild R, Weedin EA, Gill EA. Women's Health Considerations for Lipid Management. *Cardiol Clin* 2015;33:217–31.

Soru 89– Aort darlığı gelişiminde lipitlerin rolü var mı? Aort darlığı hastalarında lipitlere yönelik nasıl bir tedavi önerelim?

Dr. Engin Bozkurt

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Konjenital biküspit veya normal üç küspisli aort kapağının yaşla ilişkili kalsifik stenozu, erişkinlerde görülen en sık aort darlığı (AD) nedenidir. Toplum tabanlı ekokardiyografik bir çalışmada >65 yaş grubunun %2'sinde aşikar kalsifik AD varken, %29'u stenoz olmaksızın yaşa bağlı aort kapak sklerozu (AKSk) sergilemektedir. AKSk obstrüksiyon olmaksızın aort kapağının düzensiz kalınlaşması şeklinde ekokardiyografide saptanır. Dejeneratif aort kapak hastalığının risk faktörleri ile kardiyovasküler risk faktörleri büyük oranda benzerdir. Önceleri kapak üzerindeki mekanik stresin bozulmaya neden olduğu düşünülmesine rağmen yeni görüşe göre dejeneratif süreç lipit birikimi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) artışı, yüksek oksidatif stres ile makrofaj ve T-lenfositlerin infiltrasyonu gibi inflamatuvar ve proliferatif değişiklikler sonucu vasküler kalsifikasyona benzer (ancak aynı olmayan) kemik oluşumunu temsil eder. Kalsifik AD gelişiminde ve biyoprotez kapakların kalsifikasyonunda yer alan risk faktörleri vasküler aterosklerozdakine benzer şekilde, artmış serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve lipoprotein (a) [LP (a)] düzeyleri, diyabet, sigara

kullanımı ve hipertansiyonu içerir. Kalsifik AD'nin ayrıca inflamatuvar belirteçler ve metabolik sendrom bileşenleri ile de ilişkisi öne sürülmüştür. Nadiren AD aorta ve aortik kapağın ciddi aterosklerozu sonucunda da oluşabilir; bu tip AD sıklıkla ciddi hiperkolesterolemili hastalarda görülür ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili çocuklarda izlenir.

Darlık oluşum mekanizmalarından dolayı teorik olarak statinlerin aort kapağındaki lipit birikimini ve inflamasyonu önlemesi düşünülmektedir. Erken dönem kontrollü olmayan gözlemsel çalışmalarda agresif lipit düşürücü tedavinin AD'nin ilerleyişini yavaşlattığına dair sonuçlar gösterildi. Fakat "Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial Impact on Regression (SALTIRE; 155 hasta, 80 mg atorvastatin ve plasebo)", "SEAS (1873 hasta, simvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg ve plasebo)" ve "Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER; 269 hasta, rosuvastatin 40 mg ve plasebo)" gibi randomize kontrollü çalışmalarda yüksek doz statin kullanımının AD ilerleyişini azalttığı gösterilememiştir.^[1] Ayrıca "Inc-

Tablo 1. Aortik sklerozis ve aort darlığında lipit düşürücü çalışmalar

Çalışma	Yıl	Sayı	Hasta özellikleri	Takip (yıl)	Statin kullanımı sonucu
Pohle ve ark.	2001	104	Koroner ve AKK	Retrospektif	Düşük LDL-K ile AKK ilerleyişinde yavaşlama ilişkili
Aronow ve ark.	2001	180	Hafif AD olan hastalar	Retrospektif	AD'nin ilerleyişinde yavaşlama
Novaro ve ark.	2001	174	Hafif-orta AD	Retrospektif	AD'nin ilerleyişinde yavaşlama
Shavelle ve ark.	2002	65	AKK (tomografide)	Retrospektif	AKK ilerleyişinde yavaşlama
Bellamy ve ark.	2002	156	Ort gradyanı 10 mmHg ve AK alanı 2.0 cm ² olan AD	Retrospektif	AD'nin ilerleyişinde yavaşlama
Rosenhek ve ark.	2004	211	Aort velositesi >2.5 m/sn ve normal EF	Retrospektif	AD'nin ilerleyişinde yavaşlama, LDL-K'den bağımsız
Antoni-Canterin ve ark.	2005	1257	Hafif veya orta AD olan aortik sklerozis	Retrospektif	AD'nin ilerleyişinde değişiklik yok, ama aortik sklerozisin velositesinde azalma var

Tablo 1. Aortik sklerozis ve aort darlığında lipit düşürücü çalışmalar (devamı)

Çalışma	Yıl	Sayı	Hasta özellikleri	Takip (yıl)	Statin kullanımı sonucu
Ardehali ve ark.	2012	1689	Aortik sklerozis	Retrospektif	KV mortalitede azalma
SALTIRE	2005	151	Statin endikasyonu olmayan aort velositesi >2.5 m/sn olan AD	2.1	Atorvastatin tedavisi sonrası AD ilerleyişinde fark yok
RAAVE	2007	121	Kılavuzlara göre statin tedavisi önerilen AKA 1.0-1.5 cm ² olan orta-ciddi AD	1.5	Rosuvastatin ile AD ilerleyişinde yavaşlama ve daha düşük LDL-K düzeyi
SEAS	2008	1873	Aort velositesi 2.5-4.0 m/sn olan asemptomatik hafif-orta AD	4.4	Simvastatin ve ezetimibe tedavisi ile AD ilişkili KV sonuçlarda fark yok
ASTRONOMER	2010	269	Aort velositesi 2.5-4.0 m/sn olan hafif-orta AD	3.5	Rosuvastatin ile AD ilerleyişinde fark yok
Panahi ve ark.	2013	75	Hafif-orta AD hastaları	1	Atorvastatin ile daha düşük gradyan ama AD ilerleyişinde fark yok

AD: Aort darlığı; AK: Aort kapağı; AKA: Aort kapak alanı; AKK: Aort Kapak Kalsifikasyonu; KV: Kardiyovasküler.

remental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL)” ve “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)” çalışmalarının “post-hoc” analizlerinde, AD olmayan hastalar arasında plaseboya karşı yüksek doz ya da rutin doz statin tedavisinin AD insidansını azalttığı gösterilememiştir.^[2] AKSk1, statin tedavisi için daha uygun bir hedef gibi görülmekle birlikte yeterli veri bulunmamaktadır. AKSk1 çalışmalarında statin tedavisi ile AD ilerleyişinin hem azalabildiği hem de değişmediği görülmektedir.^[1] AKSk1 ile ilgili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün bu veriler ışığında son Avrupa Kardiyoloji Derneği dislipidemi kılavuzunda koroner arter hastalığı veya diğer endikasyonlar yokluğunda AD olan

hastalarda kolesterol düşürücü tedavi önerilmez.^[1] Aynı şekilde son Amerika Kardiyoloji Birliği kapak hastalıkları kılavuzunda da hafif-orta kalsifik aort kapak hastalığında kapağın hemodinamik ilerleyişini engellemek için statin tedavisi önerilmemektedir.^[3] Ancak son yıllarda Lp (a) üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında kalsifik AD için genetik temelli yaygın bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Lp(a)'nın oksidize fosfolipid (OxPL), proinflatuar ve prokalsifik içeriği ile kalsifik AD gelişiminde mekaniksel bağı saptanmıştır. Yüksek Lp (a) ve OxPL-apoB seviyeleri AD ilerleyişini hızlandırmakta ve aort kapak replasmanı ihtiyacını arttırmaktadır. LDL-K üzerine yapılan statin çalışmalarından ziyade Lp(a)'yı güçlü şekilde düşürmeye yönelik faz I çalışmasındaki molekül, AD tedavisinde yeni bir umut vaat etmektedir.^[4]

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Atherosclerosis 2016
2. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2014;3:e001111.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:e57-185.
4. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. Curr Opin Cardiol 2016;31:440-50.

Soru 90– Aort anevrizmalarının gelişiminde hiperkolesteroleminin rolü var mı? Tedavide statin, hangi dozda kullanılmalı?

Dr. Anıl Z. Apaydın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Aort anevrizmaları kompleks genetik temeli olduğu düşünülen etiyolojisi ve patogenezi halen aydınlatılmamış bir hastalıktır. En sık asendan ve abdominal aortada oluşur. Bu iki bölge anevrizmaları bazı açılardan farklılıklar gösterir. Asendan aort anevrizmaları daha genç hasta grubunda, kapak hastalığı ve diseksiyona bağlı gelişebilen ve bağ dokusu zayıflığının ön planda olduğu anevrizmalardır. Abdominal aort anevrizması (AAA) ise daha çok yaşlı erkeklerde görülen ve etiyolojisinde geleneksel olarak aterosklerozun başlıca etken olarak düşünüldüğü bir hastalıktır. Ancak lümen tıkayıcı aterosklerotik hastalık ve lümen genişlemeye yol açıcı mekanizmaların farklı damar duvarı patolojileri olduğu görüşü giderek benimsenmektedir. Anevrizma duvarında ateroskleroz bulunabilir. AAA gelişiminde aterosklerozun olası etkisi vaza vazorum tıkanması sonucu dejeneratif iskemik değişiklikler, beraberinde aort duvarındaki esneklik kaybının yol açtığı mekanik zayıflık olabilir. Anevrizma gelişiminde yangısal olayların esas etken olduğu, mekanik kuvvetlerin de katkı sağladığı düşünülmektedir. İleri aterosklerozu olan çoğu hastada AAA gelişmediği gibi, AAA olan bazı hastalarda hiçbir ateroskleroz bulgusu yoktur. AAA ve ateroskleroz bağlantısı muhtemelen sebep sonuç ilişkisinden ziyade çeşitli etmenlerle oluşan damar duvarı hasarına aterosklerozun ikincil bir katkı sağlaması şeklindedir.

AAA en sık 65 yaş üstü erkeklerde görülmektedir. Diğer risk faktörleri sigara içiciliği, hipertansiyon ve aile öyküsüdür. Hiperkolesterolemi bazı çalışmalarda zayıf bir risk faktörü olarak bulunmuş,^[1] bazılarında ise risk faktörü olarak bulunmamıştır.^[2] Blanchard ve arkadaşları AAA ve kolesterol düzeyi arasında bir bağ bulmamışlar, AAA risk faktörlerinin ateroskleroz risk faktörlerinden farklı olduğunu bildirmişlerdir.^[2] Hiperkolesteroleminin aort anevrizması gelişiminde etkisi olduğu hakkında elimizde kanıt yoktur. Statin kullanımının muhtemel pleiotropik etkiyle anevrizma gelişmesini yavaşlattığına dair istatistiksel açıdan zayıf birkaç retrospektif klinik çalışma dışında kanıt olmamasına ve bu durumu belirtmelerine rağmen Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Lipit kılavuzu Sınıf IIa öneri ve B kanıt düzeyi ile anevrizmaların ilerlemesini engellemek amacıyla statin verilmesini önermektedir.^[3-5] Burada hareket noktası olasılıkla aterosklerozun sistemik bir hastalık olması ve tüm damar yatağını aynı anda etkilemesidir. Bu hastalarda da LDL-K için tedavi hedefi <70 mg/dL'dir.

Hiperkolesteroleminin aort anevrizması gelişiminde rolü olduğuna dair sağlam kanıtlar olmadığından sadece anevrizma oluşmasını, büyümesini ya da rüptüre olmasını engellemek için statin verilmesinin etkili olmayacağı görüşündeyim.

Kaynaklar

1. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126:441–9.
2. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:575–83.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
4. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006;97:279–80.
5. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrün M, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:21–6.

Soru 91– Retinal vasküler hastalıklarda antilipit tedavi yararlı olabilir mi?

Dr. Özcan Kayıkçıoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Günümüzde sıklığı giderek artan retinal vasküler hastalıklar ele alındığında retina ven-arter tıkanmaları, diyabetik retinopati, iskemik optik nöropati en başta gelen konulardır. Retinal damarlardaki aterosklerotik değişiklikler sonucunda retinal arter ve venöz tıkanıklıklar yanı sıra optik sinir beslenmesini de etkileyebilmekte, iskemik optik nöropati tablosu geliştirebilmektedir. İleri yaş hastalarda izlenen yaşa bağlı makula dejeneresansı merkezi görmeyi bozarak hastaların görme keskinliğini önemli derece azaltan bir hastalıktır. Bu tablo içinde de retina ve koroidal damarlarda yetersizlik nedeni ile gelişen maküler iskemi suçlanan faktörlerdendir. Hiperlipidemi tüm retinal vasküler hastalıkların gelişimi açısından yıllardır bilinmekte olan önemli bir risk faktörüdür.^[1-5]

Diyabetik hastalarda doğrudan olmasa da hiperlipidemi varlığı damar yapısındaki bozulmaya katkı sağlayarak proliferatif diyabetik retinopati gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Öte yandan diyabetik makulopati tablosunda maküler ödem ve eksudasyonun hiperlipidemi ile ilişkisi bulunmaktadır. Fibratların kullanılmasının diyabetik retinopati progresyonunda yavaşlama yapabileceğine dair çalışma sonuçları olmakla birlikte, klinik pratikte bu amaçla fenofibrat uygulaması henüz yaygın kullanım alanı bulmamıştır.^[1]

Retina damar tıkanmaları, diyabetten sonra ikinci en sık izlediğimiz vasküler retinal hastalık grubudur. Retinal arter tıkanmaları ani görme kaybı yaparak göz hastalıkları açısından acil tedavi gerektiren bir durum ortaya çıkarır, ilk 24 saat içinde damar tıkanıklığı geriletilmez ise retinal dokularda kalıcı hasar gelişecektir.

Retinal venöz tıkanmalar ise görme kaybı yapan ancak acil girişim uygulanmayan durumlardır. Bu hastalıkların mekanizması içinde aterosklerotik değişiklikler yer almaktadır. Özellikle arter duvarında ortaya çıkan değişiklikler aynı adventisyal kılıf içinde yer aldığı retinal venlere de bası yaparak oklüzyon yapabilmektedir. Pratik uygulamalarımızda 50 yaş altında retinada vasküler sorunlar yaşayan hastalar ile karşılaştığımızda bu kişilerden mutlaka altta yatan etiyolojinin araştırılması önerilmektedir. Hiperkolesterolemi, aterosklerotik zemin hazırlayarak etiyolojide yer almaktadır.^[2] Damar sistemindeki değişiklikler posterior siliyer damarları etkileyerek iskemik optik nöropati tablosu içinde optik sinir beslenmesini bozabilmektedir.^[3]

Yaşlanmakta olan topluluklarda sıklığı ve ciddiyeti giderek artmakta olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezi olarak retina dokularındaki senil değişikliklerin yanında vasküler yetmezlik ve iskemik mekanizmalara dayanmakta, bu hastalıkta da aterosklerotik değişiklikler ve hiperlipidemi rol almaktadır. Doku içinde biriken “druzen” adı verilen lipit birikimleri damar çeperinde biriken aterom plakları ile de benzerlik göstermektedir. Hatta tedavide statin grubu ilaçlar denenmiş ancak geniş çalışmalar ile desteklenmemiştir.^[4,5]

Dahili yönden değerlendirilecek olan her hastanın göz dibi bakışının gerçekleştirilmesi sadece retina damarları ile ilgili değil, sistemik olarak tüm damar yapısının genel düzeyi hakkında bilgi verebilen en basit ve pratik görüntüleme yöntemi olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–51.
2. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013;33:901–10.
3. Feldon SE. Anterior ischemic optic neuropathy: trouble waiting to happen. *Ophthalmology* 1999;106:651–2.
4. Tsao SW, Fong DS. Do statins have a role in the prevention of age-related macular degeneration? *Drugs Aging* 2013;30:205–13.
5. Maguire MG, Ying GS, McCannel CA, Liu C, Dai Y; Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group. Statin use and the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial. *Ophthalmology* 2009;116:2381–5.

Soru 92– İnme geçirmiş hastada statin tedavisi vermek gerekli mi? Zararı olabilir mi?

Dr. Hadiye Şirin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Akut iskemik inmenin erken dönem tedavisindeki gelişmeler ile mortalitesinin azalmasına karşın, hala disabilite ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. İnme prognozunun iyileştirilmesine yönelik yeni tedavi stratejilerine gereksinim vardır. Akut miyokart iskemisinde ve kardiyovasküler (KV) risk azaltılmasında statin kullanımının yararı ile ilgili güçlü kanıtlar olmasına karşın, beyin dokusundaki etkisi ve inme prognozuna katkısına dair yeterli veri yoktur ve çalışmalar devam etmektedir.^[1,2]

Hiperkolesterolemi, ateroskleroza sekonder iskemik inmede ve laküner infarktlerde bağımsız ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sadece statin tedavisinin inmenin ikincil korunmasındaki yararı gösterilmiştir. Yüksek doz statin, atorvastatin 40-80 mg ve rosuvastatin 20-40 mg ile başlangıç düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi % 50 oranında düşürülür, orta düzeyde statin ile de %30-50 oranında. Tedavi öncesi mutlaka karaciğer enzim düzeyleri bakılmalıdır, normale klinik olarak hepatit bulguları olmadıkça kontrole gerek yoktur.^[1]

İki büyük çalışmada inme ve Geçici İskemik Atak (GİA) olguları değerlendirilmiştir, “the Heart Protection Study (HPS)” ve “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCLE)”. HPS çalışmasında simvastatin (40 mg) grubunda plaseboya oranla LDL-K düzeyinde 39 mg/dL düşme ve majör vasküler olaylarda %20, inme gelişme riskinde %25 ve iskemik inme gelişmesinde %38 azalma saptanmıştır. SPARCLE çalışmasında 1-6 ay içinde

inme veya GİA geçiren olgularda yüksek doz statin (atorvastatin 80 mg) alan olguların 5 yıl sonra değerlendirilmesinde plaseboya oranla LDL-K düzeylerinde 56 mg/dL (%43) düşme saptanmıştır, çalışmadaki ortalama LDL-K düzeyleri 73 mg/dL olup ölümcül olmayan ve ölümcül inme oranlarında %16, majör KV olaylarda %20 düşme saptanmıştır. Ancak 80 mg atorvastatin kullanan grupta hemorajik inme görülme oranları yüksek bulunmasına karşın (55/2365 karşı 33/2366 plasebo grubu) ölümcül inme oranı düşüktür (hazard oranı 0.57, %95 GA: 0.32-0.95, p=0.03). Deneysel çalışmalar inme sonrası statin tedavisinin akut olarak başlanmasının nörolojik prognoza olumlu katkısının olabileceğini göstermiştir. İnfarkt alanının azaltılarak nörolojik fonksiyonda iyileşme sağlamanın mekanizmasının, doğrudan anti-trombotik, anti-oksidan, anti-apoptotik veya nöroprotektif etkiye neden olarak olduğu sanılmaktadır. İnsanlarda statin kullanımı kollateral dolaşım oluşturarak, serebrovasküler reaksiyonları geliştirir, ve daha küçük bir infarkt alanı oluşur. Statin kullanımının indirekt etkisi tekrarlayıcı inme, koroner olaylar ve enfeksiyonları azaltarak olur.^[1,3]

Sonuç olarak, iskemik inme geçiren olgular yüksek oranda KV hastalık riski de taşımaktadırlar. Bu olgularda KV riski azaltmak için sağlıklı yaşam biçimi modifikasyonu, kan basıncı kontrolü, anti-agregan tedavi yanısıra statin tedavisi de kuvvetle endikedir. Yüksek-orta doz statin akut dönemde başlanması önerilmektedir, uzun dönem devam ve izlem yapılmalıdır.

Tablo 1. İnmeye yönelik birincil ve ikincil korunma için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
İnmeye yönelik birincil korunma için KV riski yüksek veya çok yüksek olan hastalarda belirlenmiş tedavi hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi önerilir.	I	A
İnmeye yönelik birincil koruma için KVH ile ilgili diğer tabloların görüldüğü hastalarda lipit düşürücü tedavi önerilir.	I	A
İnmeye yönelik ikincil koruma için kardiyoembolik olmayan iskemik inme veya GİA geçirmiş hastalarda yoğun statin tedavisi önerilir.	I	A

KVH: Kardiyovasküler hastalık; GİA: Geçici iskemik atak. ^aÖneri sınıfı. ^bKanıt düzeyi.

İntraserebral kanaması ve kontrendikasyonu olmayan 75 yaş altındaki olgularda yüksek doz statin kullanılabilir. Ancak 75 yaş üstü olgularda orta düzeyde statin verilmelidir. Ateroskleroz dışı nedenlere bağlı inmede

tedavi etyolojiye göre düzenlenmelidir.^[1,4] Tablo 1’de ESC 2016 Dislipidemi Kılavuzunun inmeye KV korunma için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin önerileri görülmektedir.^[5]

Kaynaklar

1. Dandapat S, Robinson JG2. Guidelines for Management of Hyperlipidemia: Implications for Treatment of Patients with Stroke Secondary to Atherosclerotic Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:24.
2. Charidimou A, Merwick Á. Statin therapy in acute ischemic stroke: Time for large randomized trials? *Neurology* 2016;86:1082–3.
3. Hong KS, Lee JS. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke* 2015;17:282–301.
4. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke* 2015;10:282–91.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *EJH* 2016.

Soru 93– Erektıl disfonksiyonu olan bir hastada statinlerin tedavide yeri olabilir mi?

Dr. Giray Kabakçı

Memorial Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Erektıl disfonksiyon (ED) erkeklerde yaygın bir sorun olup görölme sıklığı yaşıa göre değişkenlik göstermekte ve %3 ila %70 arasında olduğu belirtilmektedir. ED patofizyolojisi multifaköriyel olup konumuzla ilgili olan bölümü daha ayrıntılı olarak tablo-1’de belirtilmiştir.^[1] Özel nedenlerin varlığının dışında günümüzde yaygın kabul gören görüş, ED’nun endotel işlev bozukluğu ile başlayan genel vasküler bozukluğun sonucu olduğudur. Disfonksiyone endotelde nitrik oksit (NO) yapımının azalması korpus kavernozumda arteriyel ve korporal vazodilatasyona neden olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımının azalmasına yol açar.

ED’da ilk tercih olarak kullanılan Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri (PDE5i), PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP yıkımını engeller, düz kas gevşemesini düzenler, arteriyel kan akımını artırır, subtunikal venöz pleksusun kompresyonuna neden olarak penil ereksiyona yol açarlar. Ancak bir çok hasta PDE5i’ne yanıt vermemektedir. Bunun temel nedeninin bu grup ilaçların endotel disfonksiyonunu geri döndürememesi olduğú düşünölmektedir.

Statinler 3-hidroksi – metilglutaril-CoA redüktazı inhibe ederek mevolanat oluşumunu engeller, kolesterol yapımını azaltır, oksidi LDL yapım ve etkisini azaltarak endotel hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerini engeller ve sonuçta NO aktivitesini artırır. Çalışmalar statinlerin lipit profilini düzeltmeden önce endotel işlevlerini olumlu yönde etkilemeye başladığını göstermiştir.^[2] Ancak statin tedavisi testosteron düzeyini azaltabileceğine dair kontrolsüz çalışmalar olmakla birlikte bunun klinik yansımalarının önemli olduğuna dair bir veri yoktur.^[3]

Bu patofizyolojik bilgiler ışığında ED olan hastalarda statin kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar oluşmuştur. Bazı araştırma ve derlemelerde statin

Tablo 1. Erektıl disfonksiyon patofizyolojisi

Vaskülojenik
Kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferel vaskülopati, v.b)
Diyabetes mellitus
Hiperlipidemi
Sigara
Majör pelvik cerrahi veya radyoterapi
Nörojenik
Santral nedenler
Periferel nedenler
Anatomik veya yapısal
Hormonal
İlaç etkileri
Antihipertansif
Antidepresan
Antipsikotik
Antiandrojen
Keyif veren maddeler (alkol,eroin, kokain,vb)
Psikojenik
Travma

tedavisinin ED’a neden olabileceği ileri sürölürken, daha büyük prospektif araştırma, derleme ve meta-analizlerde statin tedavisinin ED açısından yararlı etkisinin olduğú ve özellikle PDE5i kullanan ve yeterli yanıt alınamayan hastalarda olumlu etkinin daha belirgin olduğú belirtilmiştir.^[4-5]

Avrupa Üroloji Derneğinin Mart 2015de güncellenen erektıl disfonksiyon kılavuzunda statinler, ED’a neden olan ilaçlar arasında yer almamaktadır (Tablo 1).

Sonuç olarak ED’u olan hastada statin kullanımı açısından engel yoktur. Ancak literatürdeki farklı sonuçları da düşünerek hastayı bireysel olarak değerlendirmek ve izlemek uygun olacaktır. Bu konuda büyük randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. Guidelines on male sexual dysfunction:erectile dysfunction and premature ejaculation,update march 2015, European Association of Urology, Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf. Accessed August 15, 2016.
- Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Setoguchi S, Egashira K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). Am J Cardiol 2001;88:1291–4.
- Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. J Sex Med 2010;7:1547–56.
- Rizvi K, Hampson JP, Harvey JN. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. Fam Pract 2002;19:95–8.
- Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Bu SY, Wang KJ. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl 2014;16:461–6.

Soru 94– Kalp yetersizliğinde anti-lipit tedavinin yeri var mı?

Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Kalp Yetersizliğinde (KY) anti-lipit tedavi endikasyonu söz konusu olduğunda iki KY grubunu dikkate almak gerekir. Bunlardan biri yerleşmiş KY olan (Evre C ve D) olgular diğeri ise KY için risk faktörleri bulunan veya asemptomatik sol ventrikül (SolV) disfonksiyonu bulunan (Evre A ve B) olgulardır.

Semptomatik KY kliniği gelişmiş olan Evre C ve D olgularda KY'yi tedavi etmeye yönelik statin tedavisinin bir yararı bulunmamaktadır. Rosuvastatin ile yapılan iki büyük randomize çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY hastalarında statin tedavisinin etkisi tamamen nötr çıkmıştır. The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) çalışmasında,^[1] iskemik KY bulunan, NYHA II-IV, EF \leq 40 olan ve klinik olarak antilipid tedavi ihtiyacı olmadığı düşünülen 5011 olgu rosuvastatin ve plaseboya randomize edilmiş ve 32 aylık izlemde birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve inme açısından fark bulunamamıştır. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico-heart failure (GISSI-HF) çalışmasında^[2] ise iskemik ve non-iskemik, semptomatik (NYHA II-IV), düşük EF'li (\leq 40) 4574 kalp yetersizliği olgusu dahil edilerek rosuvastatin ve plaseboya randomize edilmiş ve 3.9 yıllık izlemde rosuvastatin tedavisi ile birincil sonlanım noktası olan tüm nedenli mortalite veya KV hospitalizasyonda bir azalma saptanmamıştır. Ancak her 2 çalışmada statin tedavisi istenmeyen olaylar açısından bir risk artışı da getirmemiştir. Bu nedenle, kılavuzlar, kullanımını zorunlu kılan diğer endikasyonlar olmadıkça Evre C ve D KY'de, tek başına KY tedavisine

yönelik statin tedavisini önermemektedir.^[3-5] Ancak, koroner arter hastalığı (KAH) bulunan ve hiperlipidemi nedeniyle statin endikasyonu olan KY olgularında statin kullanılmasını ve kullanmakta olanlarda da tedaviye devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

Kalp yetersizliği için risk faktörleri (KAH, ME, diyabet, hipertansiyon vb) bulunan veya asemptomatik SolV disfonksiyonu bulunan Evre A ve B KY sürecindeki olgularda, aşikar KY gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi amacıyla endikasyonu durumunda statin tedavisi kılavuzlar tarafından kuvvetle önerilmektedir (Sınıf IA). Aterosklerotik kalp hastalığının KY gelişiminde çok önemli ve sık rastlanan bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hiperlipideminin agresif bir biçimde statinler ile tedavi edilmesinin yüksek riskli hastalarda KY gelişimini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir. 2016 ESC kılavuzu,^[3] SolV sistolik disfonksiyonuna bakmaksızın KAH için yüksek risk taşıyan veya KAH bulunanlarda, KY gelişimini önlemek veya geciktirmek amacıyla statin tedavisini Sınıf IA endikasyonda önermektedir. Benzer şekilde 2013 ACC/AHA KY kılavuzu,^[4] ME geçirmiş olgularda, KY gelişiminin önlenmesi için statin tedavisini Sınıf IA endikasyonda önermektedir.

Bu bilgiler ışığında, KY gelişimi için risk faktörleri bulunan veya asemptomatik SolV disfonksiyonu bulunan Evre A ve B olgularda KY gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi için statin tedavisinin çok önemli bir yerinin olduğu, semptomatik KY gelişmiş olan Evre C ve D olgularda ise zorlayıcı endikasyon dışında statin tedavisinin bir değerinin olmadığı söylenebilir.

Kaynaklar

1. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
2. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–9.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
5. Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçükoğlu MS, Nalbantgil S, et al. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice. *Anatol J Cardiol* 2015;15 Suppl 2:1–60.

Soru 95– Transplant hastasında LDL-kolesterol düzeylerine yaklaşım nasıl olmalı? Transplant olmuş hastalarda hangi anti-lipit ajanı, hangi dozda tercih etmeliyiz?

Dr. Sanem Nalbantgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Solid organ transplantasyonu uygulanan olgularda lipit bozuklukları sık olup gerek aterosklerotik hastalıkların gerekse transplant arterial vaskülopatinin gelişmesinde önemlidir. Kalp transplantasyonu sonrasında erken dönemde akut rejeksiyon, uzun dönemde ise kronik allograft vaskülopati (kronik rejeksiyon) mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Statinler ile yapılan ilk randomize çalışmada pravastatinin rejeksiyon ataklarını azalttığı ve sağ kalımı olumlu etkilediği ortaya konmuştur.^[1] Aynı molekül ile yapılan 10 yıllık izlemde de statinlerin sağ kalıma olan etkisi almayanlara göre anlamlı olarak farklıydı.^[2] Allograft vaskülopati üzerine olan olumlu etkileri de çalışmalarda bildirilmiştir.^[3] Transplant sonrası her hastaya lipit düzeylerine bakılmaksızın statin tedavisi başlanması önerilmektedir. Tedaviye erken başlanan olgularda statin tedavisinin olumlu etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Hiperlipidemi transplant sonrası olguların %60-80'inde gelişmektedir. İmmünespresif ilaçların lipit metabolizması üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Kortikosteroidler total kolesterol, VLDL, TG değerlerini artırırken kalsinörin inhibitörleri, özellikle siklosporin aterojenik lipoproteinlerin klirensini azaltır. Statin tedavisinin lipit düşürücü etkilerinin yanı sıra immunomodulasyonu düzenleyici etkileri de mevcuttur. Statinlerin olumlu etkilerinin MHC-II ekspresyonuna bağlı interferon gamma'ya etki ederek Natural Killer hücre aktivasyonunu baskılayarak etki ettiğine inanılmaktadır. Yine beta 2 intergrin ve lökosit fonksiyon antijen-1 (LFA-1) inhibisyonu, intimal proliferasyonun inhibisyonu, antikor ilişkili cevapların zayıflatılması öngörülen diğer etki mekanizmalarıdır.

Statinlerin kalsinörin inhibitörleri ile beraber kullanımını statinlerin serum düzeylerini artırabilir ve immun

Tablo 1. Önerilen ilaç dozları ve yan etkiler

İlaç	Doz (mg)	Yan etki
Pravastatin	20-40	Düşük myosit risk
Simvastatin	5-20 (>20 mg önerilmez)	Yüksek myosit riski
Atorvastatin	10-20	Yüksek myosit riski
Fluvastatin	40-80	Düşük myosit riski
Rosuvastatin	5-20	Myosit riski

modülatör etkilerini artırabilir. Bu olgularda statinlerin en yaygın yan etkisi rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği ile komplike olan myosit'tir. Risk lipofilik olan statinler için daha yüksektir. Kalsinörin inhibitör tedavisine bağlı yüksek serum statin değerlerine dikkat edilmesi önemlidir.

ISHLT tarafından hazırlanan kılavuzda tüm erişkin kalp transplant olgularında statin tedavisi operasyondan 1-2 hafta içinde başlanmalıdır (öneri düzeyi I, kanıt düzeyi A). Kalsinörin inhibitörleri ile olan etkileşimleri nedeniyle başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. Bu olgularda hedef lipit değerleri ortaya konmuş değildir.^[4] Yine yüksek doz statin kullanımının düşük doz tedaviye net bir üstünlüğü ortaya konamamıştır. Bu hastaların tedavisinin ve lipit hedef düzeylerinin düzenlenmesinde yandaş hastalıklarda dikkate alınmalıdır. Bu yıl yayımlanan ESC lipit kılavuzunda da hiperlipidemi tedavisi için ilk seçilecek ilaç grubu statinler olmalıdır (öneri düzeyi IIa, kanıt düzeyi B). Dozun tedricen artırılması yine vurgulanmaktadır. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgularda ezetimib ve fibratlar denenebilir (öneri düzeyi IIb, kanıt düzeyi C). Statin ve fibrat kombinasyonunda miyopati yan etkisi nedeniyle kaçınılmalıdır.^[5]

Kaynaklar

1. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
2. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-40.
3. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.
4. Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran DA, Carboni M, Dengler T, et al. The international society of heart and lung transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 2: immunosuppression and rejection 2010.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016.

Soru 96– İntra kardiyak defibrilatörü (ICD) olan bir hastada statin tedavisi ilave yarar sağlar mı?

Dr. Cengiz Ermiş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Bu soruya verilecek cevap aynı zamanda, ‘statin tedavisinin ventriküler aritmi yüküne etkisi var mıdır’ sorusuna yanıt teşkil edecektir ve kısa ve öz bir şekilde bu cevap ‘evet’ tir. 29 statin çalışmasını ve yaklaşık 114 bin hastayı içeren bir meta analiz statin tedavisinin ani kardiyak ölümü %10, ani olmayan kardiyak ölümü %22 oranında azalttığını ortaya koymuştur.^[1] Benzer şekilde bazı intra-kardiyak defibrilatör (ICD) çalışmaları da statin tedavisinin ventriküler aritmi insidansı ve süresine olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur, ancak bu çalışmaların çoğu koroner arter hastalarını değerlendirmeye almıştır.^[2,3] Bu yüzden statinlerin bu olumlu etkisinin iskemiye ve dolayısıyla iskemiye bağlı ventriküler aritmileri azaltıcı etkisine mi, yoksa gerçek antiaritmik etkisine mi bağlanması gerektiği net değildir.

Bu sebeple iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarını içeren çalışmaların statinlerin ventriküler aritmiler üzerine olan etkilerini daha öznel bir şekilde ortaya koyması beklenir. Bu bağlamda MADIT-CRT çalışması kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile birlikte ICD’si olan ve statin tedavisi alan iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarını inceleyen majör bir çalışmadır.^[4] 821 hasta ve 4 yıllık takip içeren bu ça-

lışma, statin tedavisinin bağımsız bir etkiyle ölüm ya da hızlı ventriküler taşikardi / ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmileri %77 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Bu sonuç statinlerin, anti-iskemik etkilerinden bağımsız olarak ventriküler aritmileri azalttığını ve temel sorumuzun da cevabı olarak, ICD’si olan hastalarda anti-takikardi “pacing”, kardiyoversiyon ya da defibrilasyon gibi tedavi ihtiyaçlarını azaltarak ilave fayda sağladığını göstermiştir.

Statinlerin antiaritmik etkileri pleiotropik özellikleri ile açıklanabilir. Statinler öncelikle ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmilerin patogenezinde önemli bir rol oynayan inflammasyonu azaltırlar. İnflammasyon ise kalp hızı değişkenliği ile ölçülen otonomik tonusu değiştirir.^[5] Başka bazı çalışmalar da statinlerin otonomik aktivasyonu etkileyerek kalp hızı değişkenliğini düzelttiğini^[6] ve hatta farelerde kardiyomiyositi, beta-adrenerjik stimülasyona karşı desensitize ettiğini ortaya koymuştur.^[7]

Sonuç olarak, statinler özellikle koroner arter hastalığı zemininde olmak üzere tüm yapısal kalp hastalığı varlığında ICD hastalarında ventriküler aritmileri ve bu aritmilere bağlı tedavileri azaltarak ilave fayda sağlar.

Kaynaklar

1. Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1571–81.
2. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:769–73.
3. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP; AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81–7.
4. Buber J, Goldenberg I, Moss AJ, Wang PJ, McNitt S, Hall WJ, et al. Reduction in life-threatening ventricular tachyarrhythmias in statin-treated patients with nonischemic cardiomyopathy enrolled in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:749–55.
5. Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J* 2008;156:759.e1–7.
6. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Bouloukos VJ, Kontopoulos AG. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:463–9.
7. Mühlhäuser U, Zolk O, Rau T, Münzel F, Wieland T, Eschenhagen T. Atorvastatin desensitizes beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes via reduced isoprenylation of G-protein gamma-subunits. *FASEB J* 2006;20:785–7.

Soru 97– Kalsiyum skoru yüksek hastada kolesterol düşürücü tedavide algoritma ne olmalı?

Dr. Muzaffer Değertekin

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Koroner kalsiyum skorlama 1990'lı yıllardan itibaren uygulamaya giren ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi kullanılarak koroner arterlerde ateroskleroza bağlı kalsiyum yükünün belirlenmesine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. En sık kullanılan metod Agatston ve arkadaşları tarafından önerilen ölçüm metodudur. Yüksek koroner kalsiyum skorunun uzun dönemde anlamlı olarak artmış kardiyovasküler (KV) olay sıklığı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir^[1]

Toplam KV risk bir bireyin belirli bir zaman içerisinde KV olay yaşama olasılığını anlatan bir kavramdır. Bu riskin belirlenmesi sağlıklı bireylerin KV olaylardan korunmasını sağlamanın yanında bireylerin risk gruplarına göre uygun birincil veya ikincil koruma önlemlerinin alınmasını sağlamaktadır.

Koroner kalsiyum skorlama özellikle asemptomatik bireylerde birincil koruma stratejilerinin belirlenmesinde bireyin risk grubunun net tayininde önemli yer tutmaktadır. Mevcut skorlama sistemlerinde yer alan parametreler (yaş, cinsiyet, kan basıncı vs.) bireyin riskinin olduğundan fazla veya az hesaplanmasına sebep olabilmektedir. Kalsiyum skorlama yöntemi ile klinik veya subklinik risk faktörlerinin bileşke etkisi gösterilebilir ve böylece daha doğru bir risk belirlenmesi yapılabilir. Ayrıca koroner kalsiyum skorunun sınırlı saptanması da yüksek negatif prediktif değer sahiptir.

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği Klinik Pratikte KV Hastalıkları Önleme kılavuzunda koroner kalsiyum skorlamanın risk düzenleyici bir yöntem olduğu ve SCORE ölçeği ile 10 yıllık risk skoru % 5 veya %10 gibi eşik değerlere yakın bireylerde koroner kalsiyum skorlamanın kullanılabilirliğini belirtmiştir.^[2]

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneği Dislipidemilerin Yönetimi kılavuzunda^[3] ise orta risk grubunda olan bireylerde koroner kalsiyum skorlamanın kullanılabilirliği ve Agatston skoru >400 üzerinde saptanması durumunda riskin artabileceği belirtilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda özellikle asemptomatik bireylerde KV hastalıklardan birincil koruma amaçlı toplam KV risk skoru belirlenmelidir. Dislipidemi tedavisinde orta risk grubundaki veya risk grubunun net belirlenemediği bireylerde koroner kalsiyum skoru kullanılabilir. Kalsiyum skorlaması ile bireyin mevcut risk grubundan daha mı fazla veya az riske sahip olduğu saptanarak, karşılık gelen kolesterol hedeflerine göre yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Örnek olarak toplam KV riski %4 olarak saptanan bir bireyde Agatston skoru >400 üzerinde bulunursa bu bireyin orta değil yüksek risk kategorisinde değerlendirilmesi kolesterol tedavi hedeflerinin buna göre seçilmesi doğru olacaktır.

Kaynaklar

1. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158–65.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:NP1–NP96.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016.

Soru 98– Hipertansif hastada yüksek kolesterole yaklaşım nasıl olmalı?

Dr. Alparslan Birdane

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Hipertansif hastaların çoğunda ilave bir kardiyovasküler (KV) risk veya hastalık olduğu bilinmektedir. Kan basıncı (KB) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K)'ün birlikte düşürülmesi KV olayları azaltmada tek başına herhangi birinin düşürülmesinden daha etkili olmaktadır.

2003'te yayınlanan ASCOT çalışmasında,^[1] toplam kolesterol düzeyi ≤ 250 mg/dL olan, koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan, KV hastalık için en az üç risk faktörü olan hipertansif hastalarda, 10 mg atorvastatinin KKH'nın birincil korunmasında olan etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada atorvastatinin KV sonlanımlarda anlamlı azalma sağladığı gösterildiğinden, çalışma 3.3 yılda erken sonlandırılmıştır. 2011 yılında ASCOT çalışmasının lipit düşürücü kolunun 11 yıllık sonuçları yayınlanmıştır.^[2] Atorvastatin kolunda tüm nedenli ölümlerde ve KV nedenli olmayan ölümlerde anlamlı azalma görülmüştür.

Yeni yayınlanan HOPE-3 çalışmasında^[3] KV hastalığı olmayan orta riskli (yıllık majör KV olay riski ortalama %1) bireyler 4 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. İlk gruba kandesartan hidroklorotiazid (kande-HTZ) ve rosuvastatin, ikinci gruba rosuvastatin ve pla-

sebo, üçüncü gruba kande-HTZ ve plasebo, dördüncü gruba plasebo verilmiştir. Çalışmaya alınanların bazal ort sistolik KB düzeyleri 138 mmHg ve ort LDL-K düzeylerinin ise 128 mg/dL idi. Statin ve kande-HTZ kombinasyon tedavisi verilen grupta, plaseboya göre 5.6 yıllık izlemde KV olaylarda azalma saptanmıştır. HOPE-3'de, rosuvastatinin olumlu etkileri KB ve lipit düzeylerinden bağımsız bulunmuştur. Bu nedenle çalışmada KB yüksek olanlarda kombinasyon tedavisi, KB normal olanlarda ise sadece statin tedavisi verilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir. HOPE-3 çalışması, KV hastalığı olmayan orta riskli bireylerde sabit rosuvastatin ve ikili antihipertansif tedavi başlanmasının KV olayları azalttığını göstermiştir.

Klinik pratikte kılavuzlar önemli bilgiler ve algoritmalar sunmaktadır. Dolayısıyla tedavinin düzenlenmesinde ve hastaların takibinde kılavuzlara göre hareket etmek gerekmektedir. KV hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve diyabeti olmayan asemptomatik hipertansif hastalarda yeni kılavuzlarda SCORE modeli ile toplam KV risk değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir.^[4] Hipertansif hastalarda SCORE modelinde hesaplanan değere göre lipit tedavisine yaklaşım belirlenmelidir.

Tablo 1. Toplam KV risk değerlendirilmesi ve LDL-K düzeylerine göre tedavi stratejileri^[5]

Toplam KV risk skoru (SCORE) %	LDL < 70 mg/dL	LDL 70-100 mg/dL	LDL 100-155 mg/dL	LDL 155-190 mg/dL	LDL ≥ 190 mg/dL
<1	Lipit tedavisine gerek yok	Lipit tedavisine gerek yok	Lipit tedavisine gerek yok	Lipit tedavisine gerek yok	Önce YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi
≥ 1 -<5	Lipit tedavisine gerek yok	Lipit tedavisine gerek yok	Önce YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi	Önce YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi	Önce YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi
≥ 5 -<10 veya yüksek riskli	Lipit tedavisine gerek yok	Önce YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi
≥ 10 veya çok yüksek riskli	YTD, olmazsa ilaç düşünülmesi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi

YTD: Yaşam tarzı değişikliği; KV: Kardiyovasküler; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

Kaynaklar

- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J* 2011;32:2525–32.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032–43.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: *European heart journal* 2016.

Soru 99– Metabolik sendromu olan non-diyabetik bir hastada LDL-kolesterol düşürücü tedavi için hedefler nedir?

Dr. Aytekin Oğuz

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Metabolik sendrom (MetS) ortak genetik ve çevresel etkenlerin sonucu olarak gelişen abdominal obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile karakterize bir aterometabolik risk faktörleri kümesidir. MetS'lu hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski 5 kat daha yüksektir. Diyabetten bağımsız olarak MetS'lu bir hastada kardiyovasküler (KV) olay riski de 2 kat artmıştır. MetS'daki dislipidemi insülin direnci ile ilişkili aterosjenik dislipidemidir. Aterosjenik lipit triyadı içerisinde trigliserit yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kanda küçük yoğun LDL-kolesterol varlığı da yer alır. MetS hastalarında klasik KV risk faktörleri olan obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve düşük HDL-kolesterol yanında trigliserit yüksekliği ve küçük yoğun LDL-kolesterol de risk artışında etkilidir.

MetS'da dislipidemi tedavisinde birincil hedef; kendisi metabolik sendromun bir komponenti olmasına rağmen, major lipit risk faktörü olan LDL-kolesteroldür. İkincil hedef ise HDL-dışı kolesterol veya apolipoprotein (Apo)-B düzeyleridir. LDL-kolesterol ve Apo-B için hedef değer <100 mg/dL, HDL-dışı kolesterol için <130 mg/dL'dir. Çok yüksek riskli hastalarda LDL-kolesterol hedefi <70 mg/dL'dir.^[1]

MetS'da LDL-Kolesterol düşürücü tedavinin olumlu etkileri ile ilgili kanıtlar statin çalışmalarına dayanmaktadır. Statinlerin sağladığı net KV risk azalışı yanında diyabet gelişiminde artışa yol açmaları gibi bir de dezavantajları vardır. Herhangi bir major

diyabet risk faktörü olmayanlarda statin kullanımı ile diyabet gelişmesi arasında bir ilişki görülmezken, bir veya daha fazla major diyabet risk faktörü taşıyanlarda diyabet gelişme riskinin %28'e ulaştığı görülmüştür. Ancak yine bu grupta statin kullanımının KV olaylar ve KV ölümlerden oluşan birincil sonlanımlar kümesinde %39'luk bir risk azalması gösterdiği saptanarak KV yararı ortaya konulmuştur.^[2]

MetS'un diyabet için çoklu risk faktörleri içerdiği göz önüne alındığında bu hastalarda statin tedavisi ile diyabet gelişme riskinin en az %28 veya daha fazla artacağı aşıkardır. Diyabet gelişme riski rosuvastatin ile en yüksek oranda bildirilmiş olmasına rağmen hangi statinin daha fazla diyabetojenik olduğuna ait bir ortak görüş veya yüksek düzeyde kanıt mevcut değildir. Muhtemelen kullanılan statinin dozu ve potansi ile diyabet geliştirme riski arasında bir korelasyon olduğu kabul edilmektedir.^[3]

Temelinde abdominal obezitenin yattığı MetS'da diyabet gelişme riskini azaltmak için yaşam tarzı değişikliklerinin ısrarla vurgulanması ve uygulanması kritik önem taşır. Abdominal obezitedeki düzelme tüm MetS parametrelerinde düzelme ve statinle oluşacak diyabet gelişme riskinde de dramatik bir düşüş sağlayacaktır.

MetS'da artmış KV risk nedeniyle çoklu risk faktörlerine yönelik etkin koruyucu tedavi uygulanmalıdır. Statin tedavisinin buradaki yeri özellikle yüksek riskli hastalarda potansiyel diyabetojenik etkisini göz ardı ettirecek derecede önemlidir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.
2. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012;380:565–71.
3. Watts GF, Ooi EM. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins. Lancet 2012;380:541–3.

Soru 100– Diyabetik hastada antilipit tedavi nasıl olmalı? Hedefler, ilaçlar, tercihler farklı mı?

Dr. Abdurrahman Çömlekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, İzmir

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler (KV) hastalık riskinin arttığı hatta KV hastalık eşdeğeri olduğu uzun süredir bilinmektedir.^[1]

UKPDS çalışması diyabetiklerde kan şekeri regülasyonunun yanı sıra düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düşürücü tedavinin mortaliteyi azaltıcı etki bakımından ilk sırada yer aldığını göstermiştir.^[2] Diyabetik hastalarda yapılmış birincil korunma çalışması CARDS çalışmasında LDL-K değerlerinin 10 mg/gün atorvastatin ile ılımlı azaltılması yalnızca yüksek LDL-K değerleri olanlarda değil, LDL-K normale yakın hastalarda da KV riski azaltan etki gösterdiği anlaşılmıştır.^[3]

Güncel kılavuzlara göre (Tablo 1) aterosklerotik KV hastalığı (AKVH) olan tüm diyabetikler yaşam tarzı değişikliği yanı sıra yüksek doz statin almalıdır. Kırk yaş altı AKVH risk faktörleri bulunan hastalar ılımlı veya yüksek dozda statin almalıdır. Yaş grubu 40–75 arası olan AKVH risk faktörleri bulunmayan hastalar ılımlı dozda statin tedavisi almalıdır. 40–75 yaş grubunda olup ek AKVH faktörleri bulunan hastalar yüksek doz statin tedavisi almalıdır. Yetmiş-beş yaş üzeri olan ek KV hastalık risk faktörleri olmayan

hastalar ılımlı dozda statin tedavisi almalıdır. Yetmiş beş yaş üzeri olan ek AKVH risk faktörleri bulunan hastalar ılımlı-yüksek doz statin tedavisi almalıdır. Klinik pratikte hekim, statin tedavisinin dozunu bireysel yanıtı göre (yan etkiler, tolere edebilme, LDL-K düzeyleri) ayarlamalıdır.^[4,5]

Tip 2 diyabetiklerde trigliserit değerinin >500 mg/dL olduğu hastalarda artan pankreatit riskinin azaltılmasına yönelik tedbirler alınmalıdır. İkincil nedenler gözden geçirilmeli ve medikal tedavide fibrat grubu tercih edilmelidir. Diğer hastalarda birincil tedavi hedefi LDL olmalıdır.^[4-6]

Ezetimib statin kombinasyonunun ılımlı statin tedavisine göre ek fayda sağladığı gösterilmiş olup yeni akut koroner sendrom geçiren LDL-K düzeyi >50 mg/dL olan veya yüksek doz statin tedavisini tolere edemeyenlere uygulanmalı. Statin tedavisine ek fibrat kombinasyonunun KV sonuçlar üzerine faydası olduğu gösterilememiştir. Bu karşın erkeklerde trigliserit >204 mg/dL ve HDL-K <34 mg/dL olanlarda düşünülebilir. Statin niasin kombinasyonunun faydası gösterilememiştir. Önerilmemektedir.^[5]

Tablo 1. Diyabetik hastalarda statin ve kombinasyon tedavisinde öneriler

Yaş	Risk faktörleri	Statin tedavisi yoğunluğu
<40 yaş	Yok	Yok
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık risk faktörleri*	İlımlı veya yüksek
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık	Yüksek
40–75 yaş	Yok	İlımlı
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık risk faktörleri*	Yüksek
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık	Yüksek
	Yüksek doz statini tolere edemeyen ve akut koroner sendrom ve LDL >50 mg/dL olan hastalar	İlımlı + ezetimib
>75 yaş	Yok	İlımlı
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık risk faktörleri*	İlımlı veya yüksek
	Aterosklerotik kardivasküler hastalık	Yüksek
	Yüksek doz statini tolere edemeyen ve akut koroner sendrom ve LDL >50 mg/dL olan hastalar	İlımlı + ezetimib

*Aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleri. LDL kolesterol >100 mg/dL, yüksek kan basıncı, sigara içimi, obezite, ailede prematür kardiyovasküler hastalık öyküsü.

Tablo 2. Yüksek doz ve ılımlı doz statin tedavisi

Yüksek doz statin tedavisi	İlmlı doz statin tedavisi
LDL kolesterolü >50 düşürür	LDL kolesterolü %30–50 düşürür
Atorvastatin 40–80 mg	Atorvastatin 10–20 mg
Rosuvastatin 20–40 mg	Rosuvastatin 5–10 mg
	Simvastatin 20–40 mg
	Pravastatin 40–80 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 2–4 mg

Kaynaklar

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
2. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998;316:823–8.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):49–73.
5. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:60–71.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.

Soru 101– Kronik böbrek hastalarında lipit düşürücü tedavinin yeri nedir? Kime, ne zaman tedavi verilmelidir?

Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 aydan daha uzun süre böbrekte yapısal veya işlevsel bozukluk olması ve bunun sağlık açısından önem taşıması olarak tanımlanmaktadır. KBH teşhisi ve evrelemesi için glomerüler filtrasyon değeri (GFR) bilinmelidir. GFR değerine göre KBH 5 temel evreye ayrılmaktadır (Tablo 1). KBH’da GFR azaldıkça, yalnız KBH’nın ilerleme riski değil kardiyovasküler (KV) risk de artmaktadır. Özellikle evre 3’ten itibaren KV risk yükselmekte, evre 4 ve 5’te risk çok yükselmektedir. Bu nedenle KBH olguları, KV risk etvellerinin kullanılmasına gerek olmaksızın yüksek risk kategorisine dahil edilmektedir.

KBH’de lipoprotein metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler oldukça aterojenik bir lipit profili oluşturmaktadır. GFR’nin azalması ve idrarda albuminürinin artması ile birlikte KBH’de yüksek trigliserit, düşük HDL-K, yüksek LDL-K düzeyleri görülmektedir. Ancak, KBH’de eşlik eden inflamasyon ve malnutrisyon nedeniyle LDL-K, koroner riskin belirlenmesinde genel toplumda olduğu gibi bir belirteç olarak kullanılmamalıdır. KBH’de LDL-K değerleri ne olursa olsun riskin KBH evresine paralel olarak yükseldiği unutulmamalıdır.

KBH’de lipit tedavisine ilişkin çok sayıda çalışmanın değerlendirildiği metaanalizler, statin tedavisinin özellikle KBH olan ama diyalize girmeyen

hastalarda mortalite ve KV olayları önemli oranda azalttığını göstermiştir. Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda ise çoğunlukla nötral sonuçlar elde edilmiştir. Bu veriler ışığında 2013 yılında yayınlanan “KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease” ve kısa bir süre önce yayınlanan “2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias” kılavuzlarının KBH olgularında lipit düşürücü tedavi önerileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Kılavuzlar, KBH olan hastalarda statin tedavisinin güvenliğinin de dikkate alınması gerektiğini ve kullanılan ilaç dozlarının, özellikle ileri evre KBH hastalarında ayarlanmasının önemli olduğunu belirtmektedirler. Yüksek dozların potansiyel toksik etkileri nedeni ile ileri evre KBH hastalarında, çalışmalarla desteklenen düşük dozların kullanımı önerilmektedir (Tablo 3). Statin tedavisinin KBH olan hastalarda daha farklı yan etkileri olduğuna dair kanıt yoktur. Ancak KBH olan hastalarda çok sayıda ilaç kullanıldığı için ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Özetle, gerek KDIGO gerekse ESC/EAS kılavuzları, KBH olan hastaların KV risk açısından yüksek veya çok yüksek risk grubunda olduklarının dikkate alınmasını ve hastaların çok önemli bir kısmına LDL-K değerinden bağımsız olarak statin veya statin/ezetimib kombinasyonu kullanılmasını önermektedirler.

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dak/1.73 m ²)
1	Normal veya yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı	89–60
3A	Hafif-orta derece azalmış GFR	59–45
3B	Orta-ağır derece azalmış GFR	44–30
4	Ağır derece azalmış GFR	29–15
5	Böbrek yetmezliği	<15

GFR: Glomerüler filtrasyon değeri.

Tablo 2. Kronik böbrek hastalarında lipit tedavisine ilişkin KDIGO 2013 ve ESC/EAS 2016 kılavuzlarındaki temel öneriler

KDIGO 2013 Kılavuzu		ESC/EAS 2018 kılavuzu	
Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi
• ≥ 50 yaş üzerinde ve $GFR < 60$ ml/dak/1.73 m ² olan KBH Evre 3A-5 (diyaliz veya böbrek nakli hastası olmayan) hastalarında bir statin veya statin/ezetimib kombinasyonu ile tedavi tavsiye edilmektedir.	1A	KBH Evre 3-5 hastalarının KV risk açısından yüksek veya çok yüksek risk grubunda olduğu dik-kate alınmalıdır.	I A
• ≥ 50 yaş üzerinde ve $GFR \geq 60$ ml/dak/1.73 m ² olan KBH Evre 1-2 hastalarında bir statin veya statin/ezetimib kombinasyonu ile tedavi tavsiye edilmektedir.	1B	Diyalize girmeyen KBH hastalarında statin veya statin/ezetimib kombinasyonu ile tedavi endikedir.	I A
• 18-49 yaş arasında, diyaliz veya böbrek nakli hastası olmayan KBH hastalarında, aşağıdaki durumlardan bir ya da daha fazlası varsa, statin tedavisi önerilmektedir: <ul style="list-style-type: none"> - Bilinen koroner hastalık (miyokart enfarktüsü veya koroner revaskülarizasyon) - Diyabet - İskemik inme hikayesi - 10 yıllık koroner ölüm veya miyokart enfarktüsü risk tahmini $> 10\%$ 	2A		
• Diyaliz tedavisinde olan KBH hastalarına, statin veya statin/ezetimib kombinasyonu başlanması önerilmemektedir.	2A	Diyalize giren ve aterosklerotik KV hastalığı olmayan KBH hastalarında, statin tedavisi başlanmamalıdır.	II A
• Diyaliz tedavisine başladığı sırada statin veya statin/ezetimib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda, bu tedavinin devam etmesi önerilmektedir.	2C	Diyaliz tedavisine başladığı sırada statin veya statin/ezetimib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda bu ilaçlara, KV hastalığı olanlar başta olmak üzere, devam edilmelidir.	IIa C
• Böbrek nakli hastalarına statin ile tedavi önerilmektedir.	2B	Böbrek nakli hastalarında statin ile tedavi düşünülmelidir.	IIb C

KBH: Kronik böbrek hastalığı; GFR: Glomerüler filtrasyon değeri; KV: Kardiyovasküler.

Tablo 3. İleri evre (Evre 3A-5) kronik böbrek hastalarında önerilen statin dozları

Statin	KBH Evre 3A-5
Fluvastatin	80
Atorvastatin	20
Rosuvastatin	10
Simvastatin/Ezetimib	20/10
Pravastatin	40
Simvastatin	40

Kaynaklar

1. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013;3:259–305.
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016.

Soru 102– Hemodiyaliz hastasında LDL hedefi ne olmalı? Statin vermek gerekli mi?

Dr. Gülay Aşcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Dünyadaki yaklaşık üç milyon son dönem böbrek hastalığı olgusunun 2/3'ü yaşamlarını hemodiyaliz (HD) sayesinde sürdürebilmektedir. Öte yandan, HD hastaları benzer yaştaki genel popülasyona kıyasla 7 kat artmış ölüm riskine sahiptir. En önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler (KV) hastalık da son derece sıktır; 30 yaşında bir HD hastasının KV hastalık riski, genel popülasyonda 70 yaşındaki bireye benzerdir. KV mortalite genel popülasyondakinin 8.1 katıdır. Kronik böbrek yetmezliği varlığı bir KV hastalık eşdeğeri kabul edilmektedir. KV mortalite en çok koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ya da aritmilerden kaynaklanmaktadır. Genel popülasyonda kardiyak nedenlere bağlı ölüm oranında yıllar içinde azalma olmasına karşın, diyaliz popülasyonunda bu azalma gözlenmemektedir.

Genel popülasyonda LDL-K düzeyleri ile KV mortalite arasında direkt ve güçlü bir ilişki gösterilmiştir. HD hastalarında da dislipidemi sıktır ve KV hastalık için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak, serum total veya LDL-K düzeyleri ile KV hastalık varlığı arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada serum LDL-K düzeyinin 70 mg/dL'nin altında olması artmış tüm-nedenli mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu paradoksal risk artışı enflamasyon ve malnütrisyonla ilişkili saptanmıştır. Kimi gözlemsel çalışmalarda ise, serum kolesterol düzeyleri ile mortalite arasında U-şeklinde bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. HD hastalarında LDL-K düzeyi KV olay riskini belirlememektedir.

Genel popülasyonda HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) total ve LDL kolesterol düzeylerinde düşüş ile birlikte, koroner arter hastalığı ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık

HD hastalarında yapılan randomize çalışmalarda (4D, AURORA ve SHARP çalışmaları) ve meta-analizlerde statin kullanımının (ezetimib ile birlikte veya değil) KV mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

HD hastalarının çoğunda trigliserit yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü yanı sıra, LDL düzeyleri normal veya düşük saptanmaktadır. Artmış apolipoprotein-B üretimi ve VLDL metabolizmasında azalma hipertrigliserideminin ana nedenidir. Aterojenik olan şilomikron kalıntı partikül düzeyleri de yüksektir. Statin tedavisinin bu değişimler üzerine etkisi yoktur.

HD hastalarında dislipidemi yaklaşım önerileri genel popülasyondan farklıdır. KDIGO klinik pratik kılavuzu 50 yaş üzeri diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği hastalarında statin kullanımını önermektedir (Sınıf 1B). Hemodiyaliz veya periton diyalizi hastalarında statin tedavisi başlanması rutin olarak önerilmemektedir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında statin tedavisine yanıtın iyi olmamasının nedenlerinden biri de KV hastalık patogenezinin genel popülasyona göre farklı olması olabilir. Genel popülasyonda KV hastalıkların birincil nedeni ateroskleroz iken, HD hastalarında ek olarak hipervolemi, artmış ve hızlanmış mediyal vasküler kalsifikasyon, arteryel sertlik, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliği ve aritmi nedeni ani kardiyak ölüm gibi ilave faktörler de söz konusudur.

Sonuç olarak, genel popülasyonda statin kullanımının mortaliteyi ve KV olay gelişimini azalttığı iyi bilinmektedir. Ancak HD hastalarında ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme gelişimi üzerine statinlerin etkisi yoktur.

Kaynaklar

1. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782–9.
2. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.e10.
3. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
4. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
5. Qunibi WY. Dyslipidemia in Dialysis Patients. *Semin Dial* 2015;28:345–53.

Soru 103– Periferik arter hastalığında antilipit tedavinin yeri var mı?

Dr. Tanzer Çalkavur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Periferik arter hastalığı (PeAH) sistemik aterosklerozun önemli bir klinik yansıması olmasına karşın, diğer ateroskleroz sendromlarına kıyasla medikal tedavisi yakın zamana oldukça ihmal edilmiştir. RE-ACH Kayıt çalışmasında 3. yılda vasküler kaynaklı ölümler, koroner arter hastalığına (KAH) ve karotis arter hastalığına oranla PeAH’nda daha yüksektir.^[1] Bunun altında yatan neden PeAH’nın yeterli medikal tedavi edilmemesi olabilir. Kılavuzlarda PeAH için önerilen standart medikal tedavi olan antitrombositler ve statinler KAH ile karşılaştırıldığında çok daha düşük oranda kullanılmaktadır.^[2]

PeAH’da iki temel tedavi hedefi vardır: hastanın semptomatolojisini (klodikasyo intermittant) azaltmak ve kardiyovasküler komplikasyonları engellemek. Statinler PeAH’da bu iki temel hedefe ulaşmada etkindirler. Klodikasyo intermittant yakınması olan hastalarda statin tedavisinin hastaların fizik aktiviteleri üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir.^[3–6] Yayınlanan serilerinin bir Cochrane anali-

zinde statin ile tedavi edilen klodikasyo intermittantlı hastaların ağrısız yürüme mesafesinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[7] Statinlerin, ağrısız yürüme mesafesindeki artışı nasıl oluşturduğu konusunda tam bir açıklama getirilmese de, LDL’yi düşürme etkisinden bağımsız olarak endotel işlevlerinde düzelme, aterosklerotik plak stabilizasyonu ve vasküler inflamasyonda azalma yaratan pleiotropik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^[8]

Heart Protection çalışmasının PeAH alt grup analizinde statin kullanılan hastalarda, kontrol grubuna göre kardiyovasküler olaylarda %24’lük bir azalma saptanmıştır.^[9] İzole PeAH olan hasta gruplarında yapılan çalışmalar, az olmakla birlikte 68 hastalık bir seride agresif statin tedavisinin miyokart enfarktüsü, inme ve vasküler ölüm oranını azalttığı gibi ekstremite amputasyon riskini de azalttığı gösterilmiştir.^[10]

Statinler, PeAH’da her iki tedavi hedefi üzerine etkin olması nedeniyle rutin tedavimizin çok önemli bir silahıdır.

Kaynaklar

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9.
2. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1588–96.
3. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481–6.
4. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757–61.
5. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:998–1004.
6. Hiatt WR, Hirsch AT, Creager MA, Rajagopalan S, Mohler ER, Ballantyne CM, et al. Effect of niacin ER/lovastatin on claudication symptoms in patients with peripheral artery disease. *Vasc Med* 2010;15:171–9.
7. Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, Price J, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
8. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–9.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–54.
10. West AM, Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Wang H, Hagspiel KD, et al. Low-density lipoprotein lowering does not improve calf muscle perfusion, energetics, or exercise performance in peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1068–76.

Soru 104– Atriyal fibrilasyonda kolesterol düşürücü tedavi ek yarar sağlar mı? Tedavide hedefler ve dozlar açısından fark var mı?

Dr. Kudret Aytemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Atriyal fibrilasyonun (AF) başlamasında ve devam etmesinde rol oynayan esas mekanizmaların atriyumdaki elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmedir.^[1] Bu patofizyolojik süreçlerin gelişiminde ise inflamasyon, oksidatif stres ve nihayetinde atriyal fibrozis gelişimi temel faktörler olarak yerini almaktadır.^[2] Statinler, lipit düşürücü etkileri nedeniyle iskemik kalp hastalıkları ve inmeye karşı hem birincil hem de ikincil korunmada sıklıkla kullanılan ilaç grubu arasında yer almaktadır.^[3] Statinlerin lipit düşürücü etkileri yanında, AF gelişimini önlemede etkili olabilecek anti-inflamatuvar ve anti-oksidan pleiotropik etkileri de bulunmaktadır.^[4] Meta-analizler, sinüs ritmindeki hastalarda statin kullanımını ile AF gelişme riskinin azaldığını göstermiştir.^[5] Hayvan çalışmalarında statinlerin atriyal elektriksel ya da yapısal yeniden şekillenmeyi azalttığı rapor edilse de,^[6] statinlerin AF gelişimini hangi moleküler mekanizmalar ile önlediği net değildir. AF hastalarında “upstream tedavi”nin amacı hastalığa yatkınlığı ya da hastalığın ilerlemesini engellemek amacıyla atriyal substratın modifiye edilmesidir.^[7] Dolayısıyla statin grubu ilaçlar da literatürde yer alan kanıtlar doğrultusunda “upstream tedavi” başlığı altında incelenmektedir. Güncel Amerikan ve Avrupa AF tanısı ve tedavi kılavuzlarına göre kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda, AF’den birincil korunmada statin tedav-

visinin yeri yoktur (Sınıf III, Kanıt düzeyi: B).^[7] Bu kılavuzlarda sadece koroner baypas cerrahisi geçiren hastalarda, ameliyat sonrası yeni AF gelişiminin birincil önlenmesinde statin tedavisinin faydalı olabileceği ve bu nedenden dolayı başlanması önerilmektedir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi: A). Kılavuzlara kanıt oluşturan küçük çaplı çalışmaların çoğunluğunda statin alt grubu olarak atorvastatin tercih edilirken, ilaç dozları çalışmalar arası değişkenlik göstermektedir. Kılavuzlarda hangi statin alt grubunun by-pass cerrahisinden ne kadar süre önce ve hangi dozda başlanması gerektiği belirtilmemiş olsa da, mevcut çalışmalarda ameliyat sonrası AF gelişimini önlemek için ameliyattan en az 1 hafta önce ve yüksek dozda statin tedavisinin başlanması gerektiği belirtilmektedir. Ek olarak, yeni yayımlanan randomize kontrollü STICS çalışması sonuçları,^[8] önceki kanıtların aksine, 20 mg/g rosuvastatin tedavisinin baypas cerrahisi sonrası AF gelişimini önlemediğini göstermiştir ve bu çalışma sonuçlarının zaten düşük öneri sınıfına sahip “baypas ameliyatı sonrası AF”nin önlenmesinde statin tedavisiyle ilgili güncel klinik uygulamaları etkileyebileceği düşünülmektedir. Bay-pas cerrahisi sonrası AF’nin önlenmesi dışındaki durumlarda, statin tedavisinin AF’nin önlenmesinde ek klinik yararının olmadığı ve tedavide yerinin olmadığı da bu kılavuzlarda vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.
2. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, Sunman H, Sahiner L, Kaya EB, et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43:259-68.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:7-18.
5. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:99.
6. Li J, Xia W, Feng W, Qu X. Effects of rosuvastatin on serum asymmetric dimethylarginine levels and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:456-64.
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
8. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-53.