

Türkiye’de statin kullanımının LDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildiği sistematik derleme

Evaluation of statin use on LDL cholesterol levels in Turkey: A systematic review

Dr. Pınar Kızılırmak,¹ Dr. Zeki Öngen,² Dr. Meral Kayıkçıoğlu,³ Dr. Lale Tokgözoğlu⁴

¹Amgen Türkiye, Medikal Departmanı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Türkiye’de yapılmış veya yayınlanmış makalelerin verilerini değerlendirerek Türk toplumunda statin tedavisinin düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyi üzerine etkilerini ortaya koymaktır.

Yöntemler: 1 Ocak 2008-31 Aralık 2017 tarihleri arasında yayınlanmış ve başlık veya özetinde LDL ve TURK terimlerini içeren yayınlar arasında statin ile tedavi edilen hastaların ortalama LDL-kolesterol değerleri içeren yayınlar çalışmaya dahil edildi. Toplam 1795 adet yayın arasından seçilen 39 yayındaki toplam 63 çalışma kolu analize dahil edildi ve 3,486 hastanın verileri değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizi yapıldı. Verilerin “hasta sayısına göre ağırlıklandırılmış ortalama değerleri” hesaplandı.

Bulgular: Popülasyonun %57.7’sini erkekler oluşturmaktadır. Ortalama yaş 52.9±10.1’dir. Statin ile tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %26.8, LDL-kolesterol düzeyinde %34.9, trigliserit düzeyinde %17.1 azalma gözlenirken, yüksek yağlı lipoprotein-kolesterol düzeyinde kayda değer bir değişim gözlenmemiştir. Tedavi sonrası LDL-kolesterol düzeyi <70 mg/dL olanların oranı tüm popülasyonda %15.3’tür. Düşük doz statin tedavisi alan hastalar içinde tedaviden sonra LDL-kolesterol düzeyi <70 mg/dL olanların oranı %10.2, yüksek doz statin tedavisi alanlarda %28.0’dır. Tedavi ile LDL-kolesterol düzeyi <70 mg/dL olanların oranı iki ay ve daha kısa süreyle statin tedavisi alanlarda %25.7, 2-4 ay statin tedavisi alanlarda %11.4 ve >4 ay tedavi alanlarda ise %9.7’dir. Hedefte olan hastaların oranları atorvastatin alanlarda %21.8, simvastatin alanlarda %21.7, rosuvastatin alanlarda %17.9, fluvastatin alanlarda %8.6 ve pravastatin alanlarda %0.8’dir.

Sonuç: Türkiye’de statin kullanan hastaların ancak %15’inde LDL-kolesterol düzeyi 70 mg/dL’nin altındadır. Özellikle kardiyovasküler riski yüksek hastalarda kılavuzlarda önerilen hedeflere ulaşmak için mevcut tedavinin düzenlenmesi dikkate alınabilir.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to examine and present the effect of statin treatment on the low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level of patients in Turkey by evaluating the data of studies conducted in the country.

Methods: Manuscripts published between January 1, 2008 and December 31, 2017 with terms ‘LDL’ and ‘TURK’ in the title or abstract and reporting LDL cholesterol data of patients treated with statins were evaluated for inclusion in the study. From the initial search result a total of 1795 papers, 39 manuscripts with 63 study arms were selected for analysis and the data of 3486 patients were included. Descriptive analysis was used to assess the data. Weighted averages of the data were also calculated.

Results: The female/male ratio was 42/58. The mean age was 52.9±10.1 years. The proportion of patients with the recommended LDL cholesterol level of <70 mg/dL after treatment with statins was 15.3%. In all, 10.2% of the patients who were prescribed a low-dose statin and 28.0% of those who were prescribed a high-dose statin had an LDL cholesterol of <70 mg/dL after treatment. Among patients who were being treated with statins for ≤2 months, 25.7% achieved an LDL cholesterol level of <70 mg/dL. Among those who were being treated with statins for 2-4 months and >4 months the proportion was 11.4% and 9.7%, respectively. The percentage of patients at the target level was 21.8%, 21.7%, 17.9%, 8.6%, and 0.8% among those using atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, and pravastatin, respectively.

Conclusion: In Turkey, only 15% of the patients who had received statin therapy had a LDL cholesterol level of <70 mg/dL. Revision of the current treatment should be considered to reach the target levels recommended in the guidelines, especially for patients with high cardiovascular risk.

Geliş tarihi: 16.11.2018 Kabul tarihi: 09.07.2019

Yazışma adresi: Dr. Pınar Kızılırmak, Amgen Türkiye, Medikal Departmanı, Beşiktaş, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 386 34 34 e-posta: pkizilirmak@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Hiperkolesterolemi, özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyindeki yükselme aterosklerotik kalp hastalıkları (koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı) riskinde artış ile ilişkilidir.^[1] Epidemiyolojik çalışmalar LDL-kolesterolü kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi için bağımsız bir öngörücü olarak tanımlamıştır. The Framingham Heart Study, kadın ve erkeklerde LDL-kolesterol >160 mg/dL düzeyinin <130 mg/dL referans değere göre KVH gelişme riskinde >1.5 kat daha fazla artışa neden olduğunu göstermiştir.^[2] Atherosclerosis Risk in Communities çalışmasında, LDL-kolesterolde her 39 mg/dL'lik artış KVH olay riskini yaklaşık %40 oranında yükseltmiştir.^[3] Gerek klinik araştırma sonuçları gerekse epidemiyolojik verilerin tutarlı sonuçları sonucunda tedavi kılavuzları LDL-kolesterol düzeylerini tedavinin birincil hedefi olarak belirlemiştir. Günümüzde de kılavuzların belirlediği LDL-kolesterol hedeflerine hastanın ulaşması, hem KVH olanlarda hem de KVH riski yüksek bireylerde tedavinin en önemli başarılarından biri olarak kabul edilmektedir. 1980'lerden itibaren kullanıma giren statin grubu ilaçlar da LDL-kolesterolün düşürülmesi dolayısıyla da KVH'nin önlenmesinin temel taşı oluşturmaktadır. Randomize klinik çalışmaların verileri, statinlerin KVH'nin hem birincil, hem de ikincil önlenmesinde etkinliğini net bir şekilde ortaya koymuştur.^[4-7] LDL-kolesterol hedeflerinin net tanımlanması ve yaygın statin kullanımına rağmen LDL hedeflerinin sağlanamadığı hasta sayısı da az değildir. Türkiye'de 9 merkezde, 575 dislipidemi hastasının incelendiği Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia çalışması, ülkemizde hedef LDL-kolesterol düzeylerine ulaşma oranlarının düşük olduğu ortaya koymuştur.^[8] Bu oranlar, Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) (2004) kılavuzu kriterlerine göre, %35.1, Avrupa kılavuzu kriterlerine göre %47.8'dir. European Association for the Study of Diabetes tarafından yüksek riskli hastalar için önerilen <70 mg/dL hedef LDL-kolesterol ulaşma oranı ise, %21.3'te kalmaktadır. European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice çalışmasında, Avrupa'da dislipidemi prevalansı %57.7 iken Türkiye'de diğer ülkelere göre daha düşük olduğu (%34.5) bildirilmiştir.^[9] Aynı çalışmada, Türkiye'de total kolesterol hedef düzeyine (<5 mmol/L) ulaşma oranı %30.4 saptanmıştır ve bu oran Avrupa için elde edilen orandan (%41.2) belirgin daha düşük

olduğuna vurgu yapılmıştır.^[9] Yakın zamanda yapılan Türkiye'de dislipidemi prevalansının değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinde, tüm popülasyonda

Kısaltmalar:

EUROASPIRE III	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III
GA	Güven aralığı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
NCEP ATP III	Adult Treatment Panel III National Cholesterol Education Program
OO	Odds oranı

LDL-kolesterol yüksekliği (≥ 130 mg/dL) prevalansının %29.1 olduğu, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü (≤ 50 mg/dL kadında ve ≤ 40 mg/dL erkekte) prevalansının %46.1 ve trigliserid yüksekliği prevalansının %36.5 olduğu rapor edilmiştir.^[10] Bu veriler, dislipideminin halen ülkemizde majör bir halk sağlığı problemi olduğuna, her 10 kişiden yaklaşık 3'ünde hiperkolesterolemi, her 2 kişiden 1'inde HDL-kolesterol düşüklüğü ve her 3 kişiden 1'inde trigliserid yüksekliği olduğuna işaret etmektedir.^[9] European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III (EUROASPIRE III) çalışmasına ait Türkiye ve Avrupa verilerinin karşılaştırıldığı çalışmada da, koroner arter hastalarında indeks olay sonrası statin kullanımı oranının Avrupa'da %78.1 iken Türkiye'de %65 olduğu bildirilmiştir.^[11]

Bu verilerin ışığında planlanan bu çalışmada Türkiye'de yapılmış veya yayınlanmış makalelerin verilerini değerlendirerek statin tedavisi ile serum lipit düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin ve özellikle de LDL-kolesterol hedeflerine ne oranda ulaşıldığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Aynı zamanda kullanılan statinin tipi, dozu veya kullanım süresinin LDL-kolesterol düzeylerini ne oranda etkilediği ve yine LDL-kolesterol hedeflerine ulaşmada yeterli olup olmadığı araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu derlemeyi oluşturan yayınların seçiminde öncelikle PubMed yayın veri tabanı taranarak 1 Ocak 2008-31 Aralık 2017 tarihleri arasında yayınlanmış ve başlık veya özetinde LDL* ve TURK* terimlerini içeren yayınların özetleri listelendi. Bu yöntemle 1795 adet yayına ulaşıldı. İlk aşamada, yayınların başlıkları incelendi ve listeye iki kere dahil olan 21 adet yayın elendi. Daha sonra, kalan 1774 adet yayının özetleri incelendi. Bu yayınlar arasında şu iki kritere uygun

yayınlar seçildi: *i*) çalışma popülasyonunda statin ile tedavi kolu olması ve *ii*) hastalara ait ortalama LDL-kolesterol değerinin belirtilmiş olması.

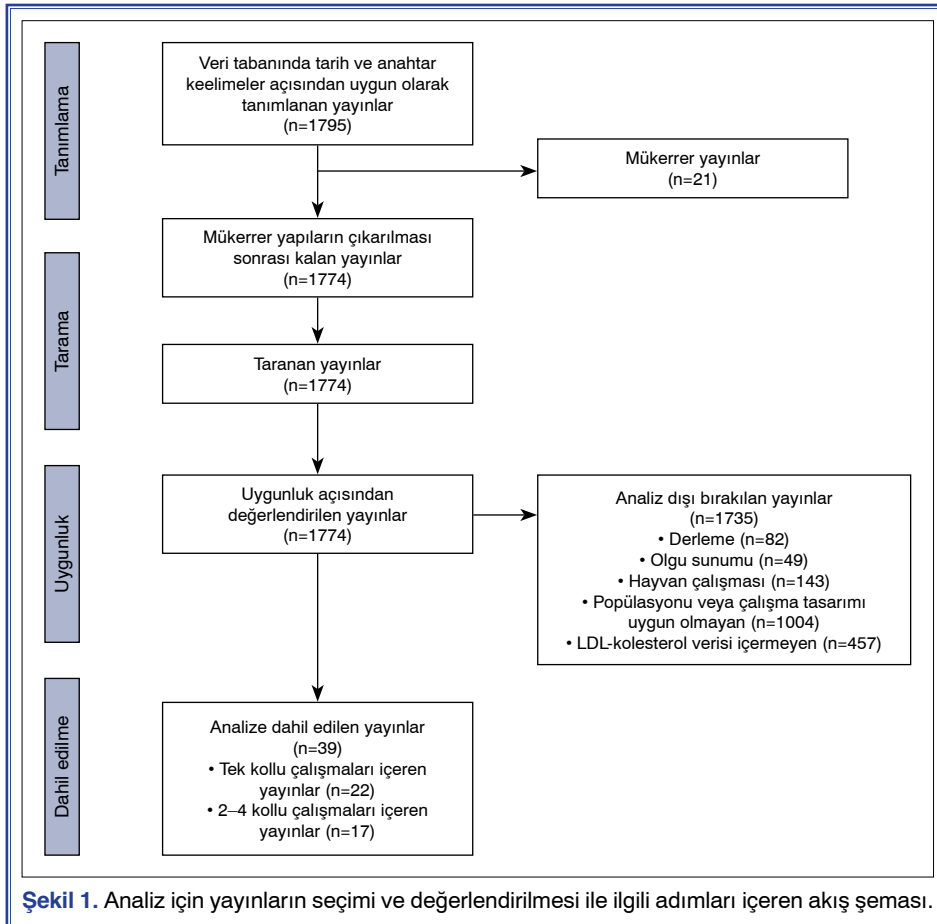
1735 adet yayın çalışma dışı bırakıldı. Bunlar 82 derleme, 49 olgu sunumu, 143 hayvan çalışması, 1004 popülasyonu ya da çalışma tasarımı uygun olmayan (örneğin; Türk toplumu üzerinde yapılmamış, statinlerin etkilerini içermeyen, tedavi sonrası verileri içermeyen yayınlar) ve 457 LDL-kolesterol verisi içermeyen yayını kapsamıştır. Sonuç olarak, 39 adet tam metin şeklindeki yayın çalışmaya dahil edildi. Bunlar arasında 22 yayın tek-kollu çalışmalardan oluşurken kalan 17 yayında ise 2-4 arası çalışma kolu yer almaktadır. Sonuç olarak, 39 yayında toplam 63 çalışma kolu analize dahil edildi. Yayınların seçimi ve değerlendirilmesi ile ilgili adımlar PRISMA kılavuzuna uygun Şekil 1’de gösterilmiştir.^[12] Analize alınan yayınlarla ilgili demografik veriler ve lipit profili değerleri Ek Tablo’da listelenmiştir.

Statin tedavisinin lipit parametreleri üzerine etkilerini analiz ederken ilk basamakta, statin dozundan

bağımsız şekilde tüm çalışma kolları değerlendirildi. Ek olarak hastalarda statin tedavisi süresine bağlı lipit profilinin değişimi de analiz edildi. Bunun için statin kullanım süreleri, ≤ 2 ay, 2–4 ay ve >4 aylık tedavi süreleri olmak üzere 3 grupta ele alındı. Ayrıca çalışma kolları düşük doz statin ve yüksek doz statin şeklinde ikiye ayrılarak da analiz edildi. Yüksek doz statin ise atorvastatin için ≥ 40 mg/gün veya rosuvastatin ≥ 20 mg/gün kullanımı olarak tanımlandı. Daha düşük dozlardaki atorvastatin ve rosuvastatin kullanımı ile hangi dozda olursa olsun fluvastatin, simvastatin ve pravastatin kullanımı ise düşük doz statin kullanımı olarak alındı.^[13] Son olarak da statin tedavisinin öncesi ve sonrasında LDL-kolesterol düzeylerinin dağılımlarının oranları saptandı. LDL-kolesterol için dağılım aralıkları <40 , 41–70, 71–100, 101–130, 131–160, 161–190 ve >190 mg/dL olmak üzere belirlendi.

İstatistiksel analiz

Bu analizin öncelikli amacı, statin ile tedavi edilen hastalarda LDL-kolesterol düzeyi açısından hedef düzeylere ulaşan hastaların oranını ve LDL-kolesterol



Tablo 1. Analize dahil edilen çalışmalarda farklı popülasyonlarda hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipit değerleri ve tedavi ile lipit değerlerinde yüzde değişim miktarları

	Total kolesterol (mg/dL)			LDL-kolesterol (mg/dL)			HDL-kolesterol (mg/dL)			Trigliserid (mg/dL)		
	Önce	Sonra	Azalma	Önce	Sonra	Azalma	Önce	Sonra	Artış	Önce	Sonra	Azalma
			%			%			%			%
Tüm hastalar	236.4±35.3	172.7±32.0	%26.8	154.6±28.0	102.8±26.2	%34.9	46.1±11.0	46.3±11.0	%1.4	173.7±75.9	142.6±63.9	%17.1
Statin dozuna göre												
Düşük doz statin	241.0±36.4	181.3±33.8	%23.9	155.5±27.4	107.8±27.3	%31.7	49.5±12.7	48.6±11.7	-%1.0	172.7±73.5	150.3±63.8	%12.8
Yüksek doz statin	225.7±32.9	153.0±25.2	%32.2	151.0±28.9	89.2±21.0	%41.0	40.1±8.0	42.1±9.2	%5.7	174.3±80.8	123.3±63.2	%27.1
Statin tedavisinin süresine göre												
≤2 ay	232.6±33.2	159.4±31.3	%31.4	156.5±25.5	91.4±25.1	%41.7	45.3±10.8	44.4±9.9	-%2.6	166.0±71.2	138.8±61.7	%14.8
2-4 ay	237.8±31.6	177.9±29.7	%24.8	154.8±24.7	104.3±22.8	%34.2	47.2±11.7	48.2±11.1	%2.4	165.5±72.1	143.6±59.6	%14.9
>4 ay	239.5±41.4	181.2±33.0	%23.3	152.2±34.6	110.7±28.7	%28.1	45.9±10.7	47.1±12.2	%5.2	191.1±85.4	147.1±71.1	%21.8
Statin tipine göre												
Atorvastatin	232.5±35.5	163.3±26.7	%29.3	150.5±28.4	93.7±22.0	%38.2	42.7±9.2	43.4±10.2	%2.1	174.4±71.8	129.2±53.7	%25.9
Rosuvastatin	240.5±36.3	164.2±32.4	%31.6	165.4±28.3	99.1±26.9	%40.3	41.5±10.2	45.2±10.1	%8.9	176.2±80.5	139.1±70.6	%19.3
Fluvastatin	241.2±33.0	188.3±33.6	%21.6	153.1±27.7	108.9±27.2	%27.9	53.2±13.9	50.5±13.1	-%4.7	169.7±76.0	160.9±73.4	%5.1
Simvastatin	219.3±27.4	159.7±33.2	%27.0	139.8±25.7	95.0±26.1	%35.4	46.9±11.0	46.9±10.7	%3.0	158.6±73.7	124.4±57.8	%21.7
Pravastatin	231.1±83.5	211.3±37.2	%8.6	165.7±29.7	133.4±26.6	%19.5	46.3±10.3	44.1±8.6	-%4.8	243.5±96.8	190.9±55.2	%21.6

HDL: Yüksek dansiteli kolesterol; LDL: Düşük dansiteli kolesterol.

düzeyinde sağlanan yüzde olarak azalma miktarlarını vurgulamaktı. Ek olarak verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizi yapıldı ve bulgular yüzde (%) veya ortalama ± standart sapma olarak da ifade edildi. Ayrıca verilerin “hasta sayısına göre ağırlıklandırılmış ortalama değerleri” de hesaplandı.

Analize alınan yayınlarda bildirilen LDL-kolesterol değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri dikkate alınarak yayınlardaki çalışma gruplarında LDL-kolesterol değerlerinin varyasyon katsayıları (standart sapmanın ortalamaya oranı) hesaplandı. Tedavi öncesinde LDL-kolesterol değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri bildirilmiş olan 57 yayının 53’ünde varyasyon katsayısı %30’un altında, dördünde ise %30 veya üstünde idi; maksimum varyasyon katsayısı %40.2 idi. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri bildirilmiş olan 59 yayının 38’inde varyasyon katsayısı %30’un altında, 21’inde ise %30 veya üstünde idi; maksimum varyasyon katsayısı %45.6 idi. Buna göre analize alınan tüm çalışma gruplarında LDL-kolesterol değerlerinin normal (varyasyon katsayısı <%30) veya normale yakın (varyasyon katsayısı %30-50) dağılım gösterdiği varsayıldı. Diğer taraftan, total kolesterol, HDL-kolesterol ve genellikle normal-dışı dağılım gösteren trigliserid değerleri ile ilgili olarak normal dağılım varsayımına dayalı analiz yapılmamıştır.

Yayınlarda bildirilen LDL-kolesterol değeri ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak ve LDL-kolesterol değerlerinin normal dağılım gösterdiği göz önüne alınarak her bir yayındaki bireylerin LDL-kolesterol kategorilerine göre

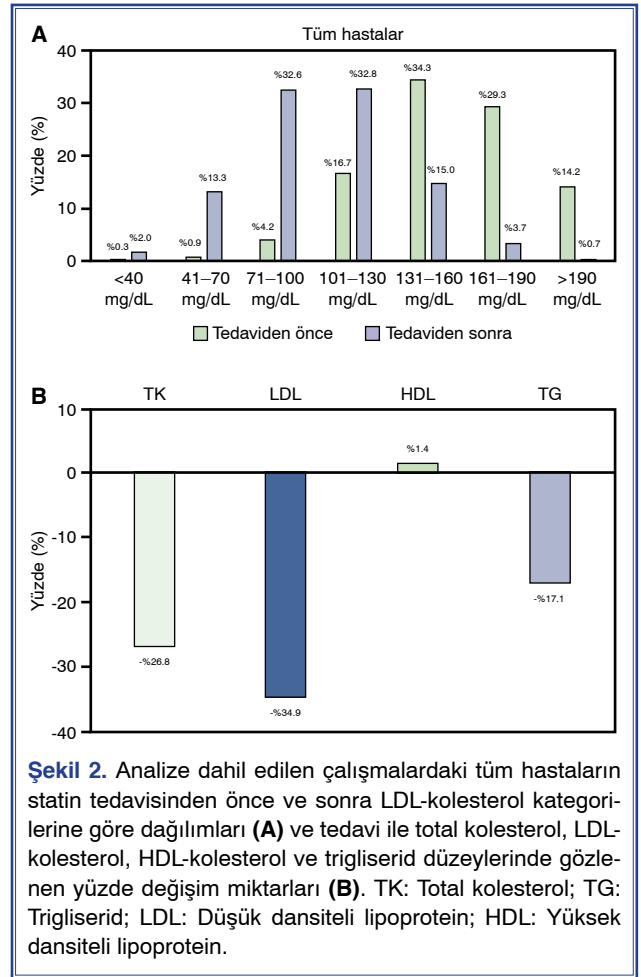
tahmini dağılım oranları Excell'deki NORM.DIST (x; mean; standard_dev; cumulative) fonksiyonu ile hesaplandı. Örneğin; LDL-kolesterol düzeyi ortalama değeri 117 mg/dL, standart sapma değerinin 30 mg/dL olduğu bir popülasyonda LDL-kolesterol düzeyi 70 mg/dL'nin altında olanların oranı bu fonksiyona göre NORM.DIST (40; 117; 30; 1) = %5.9 olarak hesaplanmıştır. Bu fonksiyonu kullanarak yapılan hesaplamalarda ortalama değerle birlikte standart sapma değerinin de bilinmesi gerekmektedir. Analize alınan yayınların çok büyük kısmında standart sapma değerleri bildirilmiştir. Standart sapma değerinin bildirilmediği, sadece standart hata değerinin verildiği yayınlardaki popülasyonlar için "Standart Sapma = Standart Hata * SQRT (n-1)" formülü kullanılarak standart sapma değeri tahmin edilmiştir. Örneğin standart hatanın 3.5, hasta sayısının 90 olduğu hasta grubunda standart Sapma = 3.5 * SQRT (90-1) = 33.0 olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Yayınlar konu olan çalışmalardaki toplam 3.486 hastanın verileri değerlendirildi. Her bir çalışma kolundaki hasta sayısı 12-219 arasındadır. Çalışmalarda yer alan statinler 31 çalışma kolunda atorvastatin, 12 çalışma kolunda rosuvastatin, 9 çalışma kolunda fluvastatin, 7 çalışma kolunda simvastatin ve bir çalışma kolunda pravastatindir. Atorvastatin ve rosuvastatinin kullanıldığı iki çalışmada sonuçlar statin tipine göre ayrı ayrı değil, birlikte verilmiştir. Bir çalışmada da kullanılan statin tipi belirtilmemiştir.

Tüm popülasyona ait demografik özellikler ve lipit profili

Analize dahil edilen çalışmalardaki tüm hastaların yaş ortalaması 52.9±10.1 olup kadın/erkek oranı %42/%58 idi. Olguların %91'inde KVH, %69'unda diabetes mellitus ve %55'inde hipertansiyon mevcuttu. Tablo 1'de analize dahil edilen çalışmalardaki tüm lipit parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri ile % değişim oranları sunulmuştur. Buna göre tüm popülasyon değerlendirildiğinde, tedavi sonrası total kolesterol düzeyinde %26.8, LDL-kolesterol düzeyinde %34.9 ve trigliserid düzeyinde %17.1 azalma gözlenmiştir. LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı tedavi öncesinde %22.2 iken statin tedavisi sonrasında %80.6'ya yükselmiştir. Tedavi ile LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenle-



Şekil 2. Analize dahil edilen çalışmalardaki tüm hastaların statin tedavisinden önce ve sonra LDL-kolesterol kategorilerine göre dağılımları (A) ve tedavi ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde gözlenen yüzde değişim miktarları (B). TK: Total kolesterol; TG: Trigliserid; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

rin oranı %47.9, 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise %15.3 olarak gerçekleşmiştir (Tablo 2, Şekil 2a ve b).

Kullanılan statin dozuna göre lipit profili değişiklikleri

Düşük doz statin tedavisi altındaki popülasyonda ait lipit profili: Tablo 1'de görüldüğü gibi, düşük doz statin tedavisi altında olan 44 çalışma kolundaki toplam 2,346 hastada tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %23.9, LDL-kolesterol düzeyinde %31.7 ve trigliserid düzeyinde %12.8 düşüş gözlenmiştir. LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı tedavi öncesinde %21.2 iken düşük doz statin tedavisi sonrasında %77.4'e yükselmiştir. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %41.0, 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise %10.2 olarak gerçekleşmiştir (Tablo 2, Şekil 3a ve b).

Yüksek doz statin tedavisi altındaki popülasyonda ait lipit profili: Yüksek doz statin tedavisi altın-

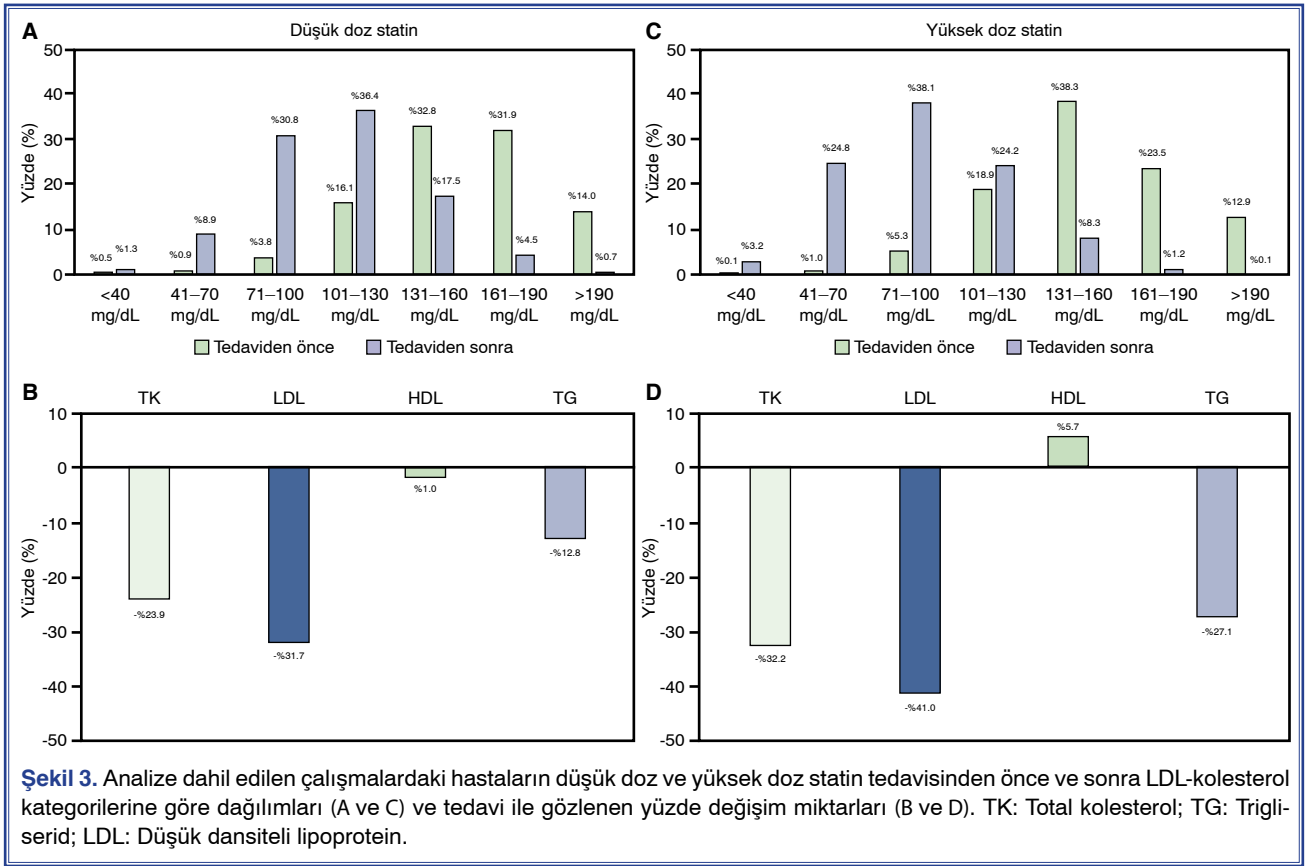
Tablo 2. Analize dahil edilen çalışmalardaki hastaların statin tedavisinden önce ve sonra düşük dansiteli-kolesterol düzeylerine göre dağılımları

	Düşük dansiteli kolesterol düzeyi (mg/dL)						
	<40	41–70	71–100	101–130	131–160	161–190	>190
Tüm popülasyonda (%)							
Tedaviden önce	0.3	0.9	4.2	16.7	34.3	29.3	14.2
Tedaviden sonra	2.0	13.3	32.6	32.8	15.0	3.7	0.7
Statin dozuna göre							
Tedaviden önce							
Düşük doz statin alanlarda	0.5	0.9	3.8	16.1	32.8	31.9	14.0
Yüksek doz statin alanlarda	0.1	1.0	5.3	18.9	38.3	23.5	12.9
Tedaviden sonra							
Düşük doz statin alanlarda	1.3	8.9	30.8	36.4	17.5	4.5	0.7
Yüksek doz statin alanlarda	3.2	24.8	38.1	24.2	8.3	1.2	0.1
Statin tedavisinin süresine göre							
Tedaviden önce (%)							
<=2 ay	0.1	0.4	2.6	14.6	37.3	32.6	12.5
2–4 ay	0.4	0.8	3.4	15.7	36.5	30.7	12.6
>4 ay	0.6	1.7	6.9	20.4	28.6	23.8	18.0
Tedaviden sonra (%)							
<=2 ay	3.6	22.0	37.2	26.0	9.0	1.8	0.3
2–4 ay	0.6	10.8	35.7	34.6	14.3	3.5	0.6
>4 ay	1.5	8.2	26.3	37.6	20.7	5.1	0.7
Kullanılan statinin tipine göre							
Tedaviden önce (%)							
Atorvastatin	0.7	1.2	4.4	19.5	37.6	24.3	12.3
Rosuvastatin	0.0	0.4	3.0	11.2	26.7	36.3	22.3
Fluvastatin	0.1	0.9	4.9	16.6	33.8	32.0	11.6
Simvastatin	0.6	1.3	4.8	25.5	49.5	14.8	3.7
Pravastatin	0.0	0.1	1.3	10.1	30.9	36.9	20.7
Tedaviden sonra (%)							
Atorvastatin	2.2	19.6	39.8	26.9	8.9	2.1	0.4
Rosuvastatin	3.3	14.6	31.5	35.0	13.4	2.0	0.2
Fluvastatin	0.8	7.8	30.7	38.2	17.5	4.3	0.7
Simvastatin	2.9	18.8	37.2	27.5	10.9	2.3	0.5
Pravastatin	0.0	0.8	9.6	34.5	39.2	14.2	1.7

da olan 17 çalışma kolundaki toplam 982 hastada tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %32.2, LDL-kolesterol düzeyinde %41.0 ve trigliserid düzeyinde %27.1 azalma gözlenmiştir. HDL-kolesterol düzeyinin yüksek doz statin tedavisinden sonra %5.7 yükseldiği görülmektedir (Tablo 1). LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı te-

davi öncesinde %25.3 iken yüksek doz statin tedavisi sonrasında %90.3'e yükselmiştir. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %66.1 ve 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise %28.0 olarak saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 3c ve d).

Farklı sürelerde statin tedavisi alan popülasyonlara ait lipit profili: İki ay ve daha kısa süreyle statin te-



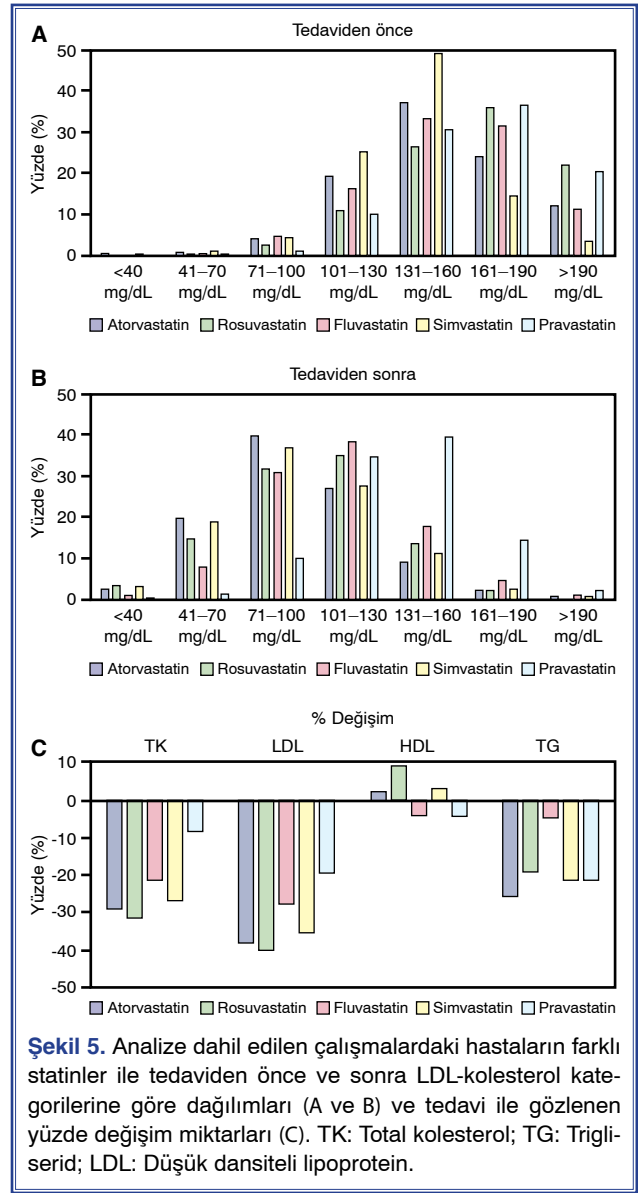
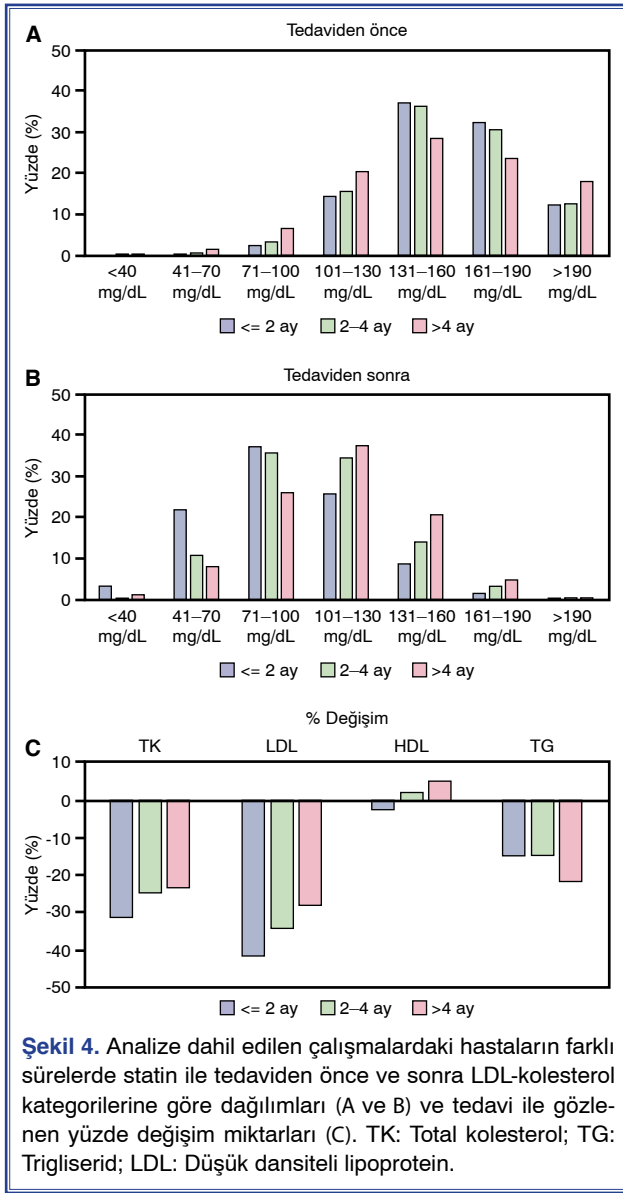
davisi alan hastaların tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %31.4, LDL-kolesterol düzeyinde %41.7 ve trigliserid düzeyinde %14.8 azalma gözlenmiştir (Tablo 1). LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı tedavi öncesinde %17.7 iken iki ay ve daha kısa süreyle statin tedavisi sonrasında %88.8'e yükselmiştir. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %62.9, 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise %25.7 saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 4).

Statin tedavisini 2-4 ay süreyle alan hastalarda ise tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %24.8, LDL-kolesterol düzeyinde %34.2 ve trigliserid düzeyinde %14.9 düşme gözlenmiştir. HDL-kolesterol düzeyinin yüksek doz statin tedavisinden sonra %2.4 yükseldiği saptanmıştır (Tablo 1). LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı tedavi öncesinde %20.3 iken 2-4 aya süreyle statin tedavisi sonrasında %81.7'ye yükselmiştir. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %47.0, 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise sadece %11.4 olmuştur (Tablo 2, Şekil 4). Statin tedavisini >4 ay alan hastaların tedaviden sonra total ko-

lesterol düzeyinde %23.3, LDL-kolesterol düzeyinde %28.1 ve trigliserid düzeyinde %21.8 azalma gözlenmiştir. HDL-kolesterol düzeyinin yüksek doz statin tedavisinden sonra %5.2 yükseldiği görülmektedir (Tablo 1). LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranı tedavi öncesinde %29.6 iken dört aydan daha uzun süreyle statin tedavisi sonrasında %73.6'ya yükselmiştir. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %36.0, 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise sadece %9.7'dir (Tablo 2, Şekil 4).

Farklı statin tedavisi alan popülasyonlara ait lipid profili: Farklı statinlerle tedaviden sonra total kolesterol düzeyinde %8.6 ile %31.6 arasında, LDL-kolesterol düzeyinde %19.5 ile %40.3 arasında ve trigliserid düzeyinde %5.1 ile %25.9 arasında azalma gözlenmiştir. Atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatin kullanan hastalarda HDL-kolesterol düzeyinin tedaviden sonra %2.1 ile %8.9 arasında yükseldiği görülmektedir (Tablo 1, Şekil 5).

LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'den düşük olan hastaların oranının tedavi öncesinde %11.5 ile



%32.2 arasında değiştiği popülasyonlarda farklı statinlerle tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %44.9 ile %88.5 arasında, 100 mg/dL'nin altına inenlerin oranı %10.5 ile %61.7 arasında ve 70 mg/dL'nin altına inenlerin oranı ise %0.9 ile %21.8 arasında gerçekleşmiştir (Tablo 2, Şekil 5).

TARTIŞMA

Türkiye'de yapılmış veya yayınlanmış makalelerin verilerini değerlendirerek KVH riski yüksek hastalarda farklı statinler ile farklı doz ve sürelerde tedavinin LDL-kolesterol üzerine etkisinin değerlendirildiği bu

sistemik derlemenin sonuçları, yüksek doz statinle tedavinin ve 2 aydan daha uzun süre statinle tedavinin hastaların total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğunu, HDL-kolesterol düzeylerini yükselttiğini ancak hedef LDL-kolesterol düzeyinde (<70 mg/dL) olanların oranlarının düşük kaldığını ortaya koymaktadır. Ek olarak, beş farklı statinle tedavi edilen hastaların hedef LDL-kolesterol düzeyine ulaşma durumları değerlendirildiğinde, tümünde bu oranların oldukça düşük seviyelerde kaldığı izlenmektedir.

Dislipidemi prevalansı üzerine yapılan çalışmaların büyük kısmı NCEP ATP III tarafından tanımlanan kriterlere dayanmaktadır (total kolesterol ≥ 240

mg/dL, trigliseridler >200 mg/dL, LDL-kolesterol >160 mg/dL ve HDL-kolesterol erkekte <40 mg/dL ve kadında <50 mg/dL).^[14] 1999-2002 yılları arasında ABD’de yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey çalışmasında, dislipidemi prevalansı %52.9 bildirilmiştir.^[15] Avrupa kılavuzlarının kriterlerini (genel popülasyon için: trigliseridler >190 mg/dL, LDL-kolesterol <115 mg/dL; KVH veya diyabet hastaları için: trigliseridler <175 mg/dL ve LDL-kolesterol <100 mg/dL) temel alan German Metabolic and Cardiovascular Risk Project çalışmasında ise dislipidemi prevalansı %76 olarak bildirilmiştir.^[16] Üç yüz altmış bir ülke-yıl ve 3 milyon kişinin 2008 yılına ait verilerinin değerlendirildiği geniş çaplı bir sistematik analiz, yaşa göre standardize edilmiş total kolesterol düzeyinin dünya genelinde ekonomik açıdan gelişmiş bölgelerde gerileme gösterirken (yaklaşık 0.2 mmol/L/10 yıl), Doğu Asya ve Güneydoğu Asya ve Pasifik’te artış gösterdiğini (erkekte 0.08 mmol/L/10 yıl ve kadında 0.09 mmol/L/10 yıl) ortaya koymuştur.^[17] İtalyan erişkin popülasyonunda lipit profilinin incelendiği The Health Examination Survey ve Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare çalışmalarında, 1998-2002 yılları arasında erkekte ortalama 205 mg/dL ve kadında 207 mg/dL olan total kolesterolün 2008–2012 arasında artarak erkekte 211 mg/dL’ye ve kadında 217 mg/dL’ye yükseldiği dolayısıyla prevalansın erkekte %13.5 ve kadında %12 artış gösterdiği bildirilmiştir.^[18] Son 15 yılda Türkiye’yi örnekleyen veya örnekleme potansiyeli olan epidemiyolojik çalışmaların tarandığı meta-analizde LDL-kolesterol sınır düzeyi >130 ve/veya ≥130 mg/dL olarak kabul edildiğinde, hiperkolesterolemi prevalansının genel popülasyonda %29.1 [%95 güven aralığı (GA) 23.6–35.0] olduğu saptanmıştır.^[10]

NCEPATPIII, aşikar KVH’si olan ve/veya 10 yıllık KVH riski >%20 olan bireyler için, LDL-kolesterolde 100 mg/dL hatta 70 mg/dL hedefine ulaşmak üzere statin tedavisini önermektedir.^[14] Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels çalışmasında, bazal LDL-kolesterol seviyesinin ortalama 133 mg/dL’den 74 mg/dL’ye azaltılması ile birincil sonlanım olan inmede %16’lık ve tüm koroner olaylarda %42’lik rölatif risk azalması sağlanmıştır.^[19]

Mahley ve ark.^[20] yürüttüğü Türk Kalp çalışmasının sonuçları, toplumumuzda HDL-kolesterol düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir (erkekte %38.3 ve kadında %45.5). Ancak daha sonra yapılan epidemi-

yolojik çalışmalar bunu desteklememiştir. Örneğin, METSAR çalışmasında, ortalama HDL-kolesterol düzeyi 49.2 mg/dL olarak bildirilmiştir.^[21] Türkiye’de 724 koroner kalp hastasında KVH risk faktörlerinin kontrolünü araştıran Survey of Risk Factor Management çalışmasında ise ortalama HDL-kolesterol düzeyi 44.4 mg/dL saptanmıştır. Statin tedavisi altındaki hastalarda, LDL-kolesterol hedef düzeyi 70 mg/dL olanların oranının sadece %12.2 olduğu ve hastaların yaklaşık yarısında HDL-kolesterol düşüklüğü olduğuna dikkat çekilmektedir.^[22] Koroner kalp hastalarında yürütülen EUROASPIRE III çalışmasında da,^[11] Türkiye’de hastaların ortalama HDL-kolesterol düzeyi Avrupa’ya göre daha düşüktür. HDL-kolesterol düşüklüğü prevalansının Avrupa’da %36.7 iken Türkiye’de %50.2 olduğu ve 22 Avrupa ülkesi arasında sıralamada Romanya ve Güney Kıbrıs’tan sonra üçüncü sırada olduğu görülmektedir.

Bizim analizimizde ise, tüm çalışma popülasyonu değerlendirildiğinde, HDL-kolesterol düzeyinin statin tedavisi öncesi ve sonrası değişmediği ve düşük seyrettiği görülmektedir. Alt analizleri incelendiğimizde, düşük doz statin tedavisi alan ve ≤2 ay süreyle statin tedavisi alan hastaların tedavi sonrası HDL-kolesterol düzeylerinin tedavi öncesine göre hafif de olsa azalma gösterdiği görülmektedir (sırası ile %1’lik ve %2.6’lık azalmalar). Yüksek doz statin alanlarda HDL-kolesterol düzeyinde %5.7’lik, 2–4 ay statin alanlarda %2.4’lük ve ≥4 ay statin alanlarda %5.2’lik oldukça düşük oranlarda artış belirlenmiştir. Framingham çalışmasının verileri, total kolesterolü <200 mg/dL ve HDL-kolesterolü <40 mg/dL olan hastalarda, total kolesterolü >260 mg/dL ve HDL-kolesterolü 50-59 mg/dL olanlara göre KVH insidansının daha yüksek olduğunu (%9’a karşılık %11.2) göstermiştir (total kolesterolü >260 mg/dL ve HDL-kolesterolü >60 mg/dL olan kişilerde KVD insidansı %3.8).^[23] Dolayısıyla, HDL-kolesterolün statin tedavisi öncesinde ve sonrasında düşük olması KVH riski yüksek olan hastaların izlemi sırasında dikkat edilmesi gereken bir husustur.

Statin tedavisinin yoğunluğu değerlendirildiğinde çalışmamızda; yüksek doz statinle tedavi edilenlerde LDL-kolesterolde düşüş tedavi sonrası %41’e ulaşırken, düşük yoğunluklu statin alanlarda bu oran %31.7’dir. Standart statin içeren tedaviler (örneğin; 20–40 mg simvastatin/gün) LDL-kolesterol düzeylerini yaklaşık üçte bir oranında, yüksek doz statin içe-

renler (örneğin; 40–80 mg atorvastatin/gün) yarı yarıya düşürebilmektedir.^[24,25] Düşük doz statin tedavisi alanlarda hedef LDL-kolesterol <70 mg/dL düzeyinde olanların oranı %10.2 iken, yüksek doz alanlarda %28'dir. Görüldüğü gibi, bu oranlar çok düşük olup hem çok daha fazla hastada daha fazla yüksek yoğunluk statin kullanılması gerektiğini, hem de kombinasyon tedavisi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Öte yandan, ülkemizdeki geleneksel kapalı toplum yapısının ve Türkiye genelinde %23 olan yüksek akraba evliliği oranının^[26] başta ailevi hiperkolesterolemi olmak üzere genetik dislipidemilerin sıklığını artırdığı bilinmektedir.^[27] Çalışmamızda gösterilen yüksek doz statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol düzeylerinin 70 mg/dL altına düşenlerin oranının düşük olduğunun ortaya konması da toplumumuzda statinlere dirençli genetik dislipidemilerin sıklığının yüksekliğini gösteriyor olabilir.

Total kolesterolde ve LDL-kolesterolde gerçekleşen düşüşler tedavi süresi uzadıkça azalma eğilimi göstermektedir. Bu durum hastaların kullandıkları statinlerin etkinlik ve doz açısından farklı olmalarına bağlı olabilir. Bu konunun aydınlatılması için, farklı statinlerin standart ve yüksek dozlarının farklı tedavi süreleri sonunda (≤ 2 ay, 2–4 ay ve >4 ay) lipit profilini ne şekilde etkilediklerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir.

İki yüz elli bini aşkın bireyi içeren 181 plasebo kontrollü çalışmanın dahil edildiği ve farklı statinlerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, atorvastatin >40 mg/gün, rosuvastatin >10 mg/gün ve simvastatin >40 mg/gün LDL-kolesterol ve total kolesterol düşürücü etkileri açısından eşdeğer etkinlikte bulunmuştur.^[28] KVH'si olan veya KVH riski bulunan 199.721 denek üzerinde yürütülmüş 92 plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde de, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin ve simvastatin etkinlikleri açısından karşılaştırılmıştır.^[29] Majör koroner olayları azaltma etkinliği açısından atorvastatin [Odds oranı (OO) 0.66, %95 GA 0.48–0.94] ve fluvastatin (OO 0.59, %95 GA 0.36–0.95) benzer dozlarında rosuvastatinden daha etkin bulunmuştur. Majör koroner olayların sekonder önlenmesinde, pravastatin (OO 0.65, %95 GA 0.43–0.99) ve simvastatine (OO 0.68, %95 GA 0.38–0.98) kıyasla atorvastatin daha etkin bulunmuştur. Primer önlem etkinlikleri açısından statinler arasında bir fark görülmemiştir. Tüm popülasyonda, ölüm ve majör koroner

hastalığı azaltma etkinlikleri açısından en iyi tedavi etme probabilitesine sahip ilaçlar atorvastatin (%80), fluvastatin (%79) ve simvastatin (%62) olmuştur.^[29] Analizimizde beş farklı statinle tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipit profilleri de incelenmiştir. Verilerimize göre, atorvastatin ve simvastatin alanların tedaviden sonra büyük bir oranında LDL-kolesterol 71–100 mg/dL aralığına çekilmiştir (sırası ile, %39.8 ve %37.2). Fluvastatin, rosuvastatin ve pravastatin alanlarda tedaviden sonra hastaların daha fazla oranlarda LDL-kolesterol 101–130 mg/dL ve 71–100 mg/dL aralığında bulunduğu görülmektedir. Tedavi gruplarında her bir ilacın dozu ve süresi farklılık gösterdiğinden etkinlik açısından karşılaştırılmaları mümkün olmamakla birlikte LDL-kolesterol <70 mg/dL düzeyinde olan hastaların yüzdeleri açısından bakıldığında, atorvastatin (%21.8) ve simvastatin (%21.7) alanlarda oranların benzer olduğu ve en düşük oranın da pravastatin tedavisi alanlarda olduğu (%0.8) görülmektedir. Statinlerin etkinlikleri bazı popülasyonlarda daha yüksek olarak bildirilmektedir, Örneğin; Japon ırkında pravastatin etkinliği daha yüksek olarak bildirilmiştir.^[30] Bu çalışmada ülkemizde böyle bir farklılık olmadığı, statinlerin daha önceleri beyaz ırkta bildirilen şekilde etkili olduğu gözlenmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen verilerle gözlemsel çalışma verileri veya gerçek yaşamdan elde edilen veriler her zaman örtüşmemekte, hatta çoğu kez çelişmektedir. Bu sistematik derlemede lokal ve çoğu gözlemsel nitelikteki çalışmaların verileri toplu olarak değerlendirilmiştir. Bu analizin sonuçlarının mevcut bilgi birikimine ve hekimlerin uygulamalarına ek katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, diğer sistematik derlemeler için geçerli olan yöntemsel kısıtlılıkları içermektedir. Analize alınan çalışmaların planı, metodolojik kalitesi ve çalışmaya dahil ettikleri hastaların özellikleri açısından değişkenlik göstermesi ve tek bir veri tabanı kullanarak sadece yayımlanmış çalışmaların dahil edilmiş olması (negatif sonuç veren çalışmaların genellikle yayınlanmaması nedeniyle bu verilere ulaşılamaması) kısıtlılıkların başında gelmektedir. Ek olarak, analize alınan çalışmaların tümünde tedavi hedeflerine ulaşma durumlarının (KVH risk düzeyi ve/veya primer/sekonder korunma olması) yer almaması da diğer bir kısıtlılıktır. Dolayısıyla, çalışmamızın konuyla ilgili tüm mevcut araştırma sonuçlarının analizini içermediği göz ardı edilmemelidir. Esasen 2008

yılından itibaren hekimlerde yoğun statin tedavisine yönelik eğilimin arttığı göz önüne alındığında, oldukça heterojen bir grubun değerlendirildiği çalışmamızda bu durumun da analiz sonuçlarımızı etkilemesi mümkündür. Bir diğer önemli kısıtlılık da, bu analize alınan çalışmalar için Türkiye nüfusunu yansıtan çalışmalar olması şeklinde bir alınma kriteri olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarının ülke genelini yansıtmayacağıdır.

Sonuç olarak, Türkiye’de son 10 yıla ait statin çalışmalarının sistematik derlemesi farklı dozlarda ve farklı sürelerde statin kullanan hastaların total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini ortaya koymakta ve beş farklı statinle tedavi edilen hastaların hedef LDL-kolesterol düzeyine ulaşma oranlarının çok düşük seviyelerde kaldığı göstermektedir. Tedavi sonrasında hedef LDL-kolesterol düzeyinin (<70 mg/dL) altına inenlerin oranı ise sadece %28.0 olarak saptanmıştır. İlgili tedavi kılavuzlarının önerilerine çok uzak olan bu sonuçlar, ülkemizde giderek artan KVH olay sıklığının önemli bir nedeni olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: P.K. ilaç endüstrisi çalışanıdır (Amgen); Z.Ö.Y: Beyanı yoktur; M.K.: Abbott ve Menarini’den fahri (ders ve danışmanlık) ve Amryt Pharma, Amgen ve Sanofi’den araştırma fonu almıştır. Amgen, Medicines Company, Regenerone, Sanofi ve Pfizer ile son iki yıl klinik çalışmalara katılmıştır.; L.T.: Bu çalışmanın dışında Abbott, Merck, Amgen, Astra, Novartis, Daiichi Sankyo, Pfizer, Actelion, Servier, Sanofi, Menarini, Mylan, Recordati ve Novonordisk’den kişisel ücretler almıştır.

Yazar katkıları: Konsept: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Tasarım: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Kontrol: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Materyal: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Veri toplama: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Analiz: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Kaynak toplama: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Yazım: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.; Kritik revizyon: P.K., Z.Ö., M.K., L.T.

KAYNAKLAR

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Authors/task force members: additional contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058. [CrossRef]
- Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47. [CrossRef]
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoproteins(a), apolipoproteins A-1 and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108–13. [CrossRef]
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7. [CrossRef]
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9. [CrossRef]
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus ‘usual’ Care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220–8. [CrossRef]
- Kültürsary H. Results of the rosuvastatin studies in Turkey. *Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35:24–30.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–52. [CrossRef]
- Kayıkcioglu M, Tokgozoglu L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, et al. Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies for cardiovascular risk factors conducted in Turkey: prevalence of dyslipidemias and lipid data. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:556–74.
- Tokgozoğlu L, Kaya EB, Erol C, Ergene O; EUROASPIRE III Turkey Study Group. EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:164–72.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systemic reviews and meta analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264–9. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
15. Bays HE, Chapman RH, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. Comparison of self-reported survey (SHIELD) versus NHANES data estimating prevalence of dyslipidemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1179–86. [CrossRef]
 16. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Löscher C, Hauner H, Schunkert H, Vogt A, et al. Dyslipidemia in primary care - prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:31. [CrossRef]
 17. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systemic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011;377:578–86. [CrossRef]
 18. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:161–2. [CrossRef]
 19. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59. [CrossRef]
 20. Mahley RW, Palaoğlu 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.
 21. 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. [CrossRef]
 22. Tokgözoğlu L, Oğuz A, Balcı MK, Temizhan A, Güldal Altunoğlu E, Bektaş O, et al. Turkish assessment of SURF (Survey of Risk Factor Management) study: Control rates of cardiovascular risk factors derived from databases of 15 different levels of health centers in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:398–407.
 23. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–8. [CrossRef]
 24. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol* 1997;79:38–42. [CrossRef]
 25. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996;14:11–24. [CrossRef]
 26. Turkish Statistical Institute, Turkish family life evaluation 2016, Available from: <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id>.
 27. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Yilmaz M, Kaynar L, Aktan M, Durmuş RB, et al. A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis* 2018;270:42–8. [CrossRef]
 28. Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:658–70. [CrossRef]
 29. Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:641–57. [CrossRef]
 30. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, Ohtsuki T, Aoki S, Nezu T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071–8. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; lipid profili; statin; Türkiye.

Keywords: Low-density lipoprotein cholesterol; lipid profile; statin; Turkey.