



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA STATİN KULLANIMINA BAĞLI
GELİŞEN KAS İSKELET SİSTEMİ PROBLEMLERİ VE
D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Fatma Özlem SAPMAZ

**ANKARA
2014**



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA STATİN KULLANIMINA BAĞLI
GELİŞEN KAS İSKELET SİSTEMİ PROBLEMLERİ VE
D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma Özlem SAPMAZ

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süreyya ERGİN**

**ANKARA
2014**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği geçen; tezimin her aşamasında verdiği destek ve katkılar ile göstermiş olduğu ilgi, anlayış ve nezaketten dolayı; karşılaştığım her sorunda desteğini hep yanımda hissettiğim öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Süreyya ERGİN'e;

İhtisas sürem boyunca eğitimime çok büyük katkısı olan; bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren; bilimsel açıdan gelişmemde emeği geçen; yenilikçi yaklaşımıyla kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Deniz EVCİK'e;

Bilgi ve birikimlerini paylaşarak eğitimim boyunca bana destek olan; hem ablalık hem hocalık yaparak manevi desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Saime AY'a;

Her problemimde yanına koştuğum; özellikle rehabilitasyon alanında bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli ablam Yrd. Doç. Dr. Sibel KİBAR'a;

İhtisas sürem boyunca gösterdikleri dostluk ve yardımlarından dolayı birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına;

Rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan tüm hocalarıma;

Tezimin istatistik analizini yapan Uzm. Dr. Sinan ÇALIŞKAN'a;

Sadece zorlu asistanlık sürecimde değil hayatımın her aşamasında desteklerini her zaman hissettiğim ve her zaman yanımda olan biricik annem, babam ve kardeşlerime; sevgi ve saygısıyla beni yalnız bırakmayan canım eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatma Özlem SAPMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Statinler.....	2
2.1.1 Statinlerle İlgili Genel Bilgiler	2
2.1.2 Statinlerin Etki Mekanizmaları.....	3
2.1.3 Statinlerin Pleiotropik Etkileri.....	5
2.1.3.1 Antioksidan Etki	5
2.1.3.2 Antiinflamatuvar Etkisi.....	6
2.1.3.3 Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi.....	6
2.1.3.5 Endotel Üzerine Direkt Etkisi.....	7
2.1.3.6 Düz Kas Hücre Çoğalması ve Göçü Üzerine Etkisi	7
2.1.3.7 Antiaritmik Etkisi.....	7
2.1.4 Statinlerin Yan Etkileri.....	8
2.1.5 Statin Miyopatisi.....	8
2.1.5.1 Statin Myopatisi Mekanizması.....	9
2.1.6 Statin Miyopatisinde Klinik Özellikler.....	11
2.1.6.1 Asemptomatik CK Yüksekliği	12
2.1.6.2 Miyalji.....	12
2.1.6.3 Miyozit.....	12
2.1.6.4 Rabdomiyoliz.....	13
2.1.7 Statin Miyopatisinde Risk Faktörleri.....	13
2.1.7.1 Hastayla ilişkili risk faktörleri.....	13
2.1.7.2. Statinle İlgili Risk Faktörleri.....	15

2.2 D Vitamini.....	17
2.2.1 D Vitamini Fotobiyogenezi	18
2.2.2 D Vitamini Metabolizması	20
2.2.3 D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması.....	23
2.2.4 D Vitamini ve Kas İskelet Sistemi.....	24
2.2.5 D Vitamininin Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri.....	25
2.2.5.1 D Vitamini ve Kardiovasküler Sistem	25
2.2.5.2 D vitamini ve İmmünite	26
2.2.5.3 D vitamini ve Kanser	26
2.2.5.4 D vitamini ve Diyabet.....	27
2.2.5.5 D vitamini ve Otoimmün Hastalıklar.....	27
2.2.5.6 Depresyon ve Kognitif Durum.....	28
2.2.5.7 D Vitamini ve Osteoartrit.....	28
2.2.6 D Vitamini Eksikliği.....	29
2.2.7 D Vitamini Eksikliğinin Patofizyolojisi	33
2.2.8 D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi	34
2.2.9 D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	34
2.2.10 D Vitamini Toksisitesi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	37
3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	37
3.3 Hastaların Değerlendirilmesi ve Fizik Muayene	39
3.4 Değerlendirme Yöntemleri	39
3.4.1 Ağrı.....	39
3.4.2 Hastaların Kendini Genel Değerlendirmesi ve Doktorun Hastayı Genel Değerlendirmesi	40
3.4.3 Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi	40
3.5 İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	59
7. ÖZET.....	60

8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR.....	62
10. EKLER	75
Ek-1. Etik Kurul Onam Formu	75
EK-2. Çalışmanın Gönüllü Onam Formu	76
Ek-3. Çalışma Formu	79
Ek-4. Nottingham Sağlık Profili	81

KISALTMALAR

UV-B	: Ultraviyole-B
VDR	: Vitamin D reseptörü
NSP	: Nottingham Sağlık Profili
LDL-C	: Low density lipoprotein C/ Düşük yoğunluklu lipoprotein-C
PTH	: Parathormon
NO	: Nitrik oksit
OATP1B1	: Organik anyon transport polipeptid C
CK	: Kreatin kinaz
EMG	: Elektromiyografi
CYP	: Sitokrom P450
Co Q	: Koenzim Q
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Vitamin D3	: Kolekalsiferol
Vitamin D2	: Ergokalsiferol
MS	: multiple skleroz
GAS	: görsel analog skala

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Statinlerin kolesterol sentezine etkisi	4
Şekil 2.2.	Vitamin D3 (Kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (Kalsiferol veya Ergosterol)	18
Şekil 2.3.	Kolesterolden Kolekasiferol Sentezi	19
Şekil 2.4.	D vitaminin metabolizması	21
Şekil 2.5.	D vitamini eksikliği sebepleri ve sonuçları	30
Şekil 4.1.	Çalışmanın akış şeması	42
Şekil 4.2.	VKİ ile kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasındaki ilişki	46
Şekil 4.3.	Kas iskelet sistemi problemi olan grupta D vitamini değerlerinin dağılımı.....	47
Şekil 4.4.	Kas iskelet sistemi problemi olmayan grupta D vitamini düzeylerinin dağılımı.....	48
Şekil 4.5.	Nottingham Sağlık Profiline gruplararası dağılımı	49

TABLULAR

	Sayfa No:
Tablo 2.1. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin klinik farmakokinetikleri	3
Tablo 2.2. Statin miyopatisinin mekanizması	9
Tablo 2.3. Statin miyopatisinin klinik özellikleri.....	12
Tablo 2.4. D vitamini kaynakları.....	20
Tablo 2.5. D vitamini seviyeleri ve yorumu.....	29
Tablo 2.6. 2011 IOM önerilerine göre D vitamini eksikliğinin profilaksisi	34
Tablo 2.7. D vitamini eksikliği ve replasmanı	35
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	43
Tablo 4.2. Statin kullanımına göre hastaların oranları ve kullanım süreleri	43
Tablo 4.3. Statin kullanımına bağlı gelişen miyopati oranları ve D vitamini düzeyleri.....	44
Tablo 4.4. Statin kullanımına göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımı	45
Tablo 4.5. Kullanılan statin dozuna göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımı	45
Tablo 4.6. Cinsiyete göre kas iskelet sistemi gelişme oranları	47
Tablo 4.7. NSP alt değerlendirmelerinin gruplararası karşılaştırması	50
Tablo 4.8. Kas iskelet sistemi problemi ve NSP arasındaki korelasyon	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Statinler, aterosklerotik olayların önlenmesinde sıklıkla kullanılan genellikle iyi tolere edilebilen güvenli ilaçlardır. Bununla birlikte statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin yılda en az 1.5 milyon kişide geliştiği tahmin edilmektedir (1). Bu hastalar sıklıkla proksimal kaslarda ağrı ya da gece kramplarıyla seyreden miyaljiden yakınır. Statin myopatisi gelişiminde bir çok risk faktörünün yanında, son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin de rolü olabileceği tartışılmaya başlanmıştır (2).

D vitamini az miktarda hayvansal ve bitkisel gıdalar yoluyla vücuda alınan, insan cildinde güneşten gelen Ultraviyole-B (UV-B) radyasyonun etkisiyle sentezlenen, 25 ve 1 α hidroksilasyon işlemi sonrasında biyolojik olarak aktif hale gelen hidrofobik bir vitamindir. Klasik hedef organları olarak bilinen böbrek, kemik ve ince barsak, üzerine etki ederek, parathormon (PTH)'la birlikte vücutta kalsiyum (Ca) homeostazını sağlar (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin (VDR) varlığı iskelet kasının da içlerinde bulunduğu otuz kadar değişik hücre ve dokuda gösterilmiştir. Bu reseptörler üzerinden D vitamini hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozu, immün ve hormonal regülasyon üzerinde etkiliyken, bir çok kanser tipi, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir (3). D vitamininin son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilen giderek artan önemine karşılık, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda eksikliği bir pandemi halini almıştır (4).

Vitamin D eksikliği ve statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunun gösterilmesi, statin myopatisinde yeni terapötik stratejilerin oluşturulmasını sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı da;

1. Statin kullanan hastalarda, statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi.
2. Gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Statinler

2.1.1 Statinlerle İlgili Genel Bilgiler

Koroner arter hastalıkları ardından serebrovasküler olaylar bugün dünyada en önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu vasküler hastalıklarda asıl patofizyolojik mekanizma ateroskleroz ve ateroskleroz gelişiminde ise ana etken hiperlipidemi varlığıdır. Hiperlipidemi geliştikten sonra okside, düşük yoğunluklu lipoprotein-C (low density lipoprotein C/LDL-C) monositler tarafından fagosite edilir, köpük hücreleri oluşur. Bu köpük hücreleri damar duvarında birikerek bir inflamasyon meydana getirir. Sürekli kendini tekrarlayan bu kaskad neticesinde damar duvarında hasar oluşur (5).

Yüksek mortaliteye neden olan bu patofizyolojik mekanizma anlaşıldıktan sonra lipid düşürücü ajanlarla ateroskleroz gelişimi engellenmeye çalışılmış ve bu amaçla ilk olarak 1940'da klofibrat üretilmiştir. Klofibrat sonrasında, niasin, kolestiramin, gemfibrozil ve 1987'de ise Alberts ve arkadaşları tarafından insanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan ve *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatin'i geliştirmişlerdir (5,6). Lovastatin'in United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir (7).

Statinler hiperkolesterolemi tedavisinde sıklıkla kullanılan kolay tolere edilebilen, güvenli ilaçlardır ve 1987 yılında piyasaya girdiklerinden beri yıllık yaklaşık olarak 100 milyon kullanıcıya reçete edilmektedir (8,9).

Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olanlar olmak üzere 2'ye ayrılır;

1. Doğal statinler (fungal kaynaklı): Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin
2. Sentetik statinler: Serivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinlerin maksimum etkinlikleri 3 - 4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz - yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-kolesterolde ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir.

Statinlerin intestinal absorpsiyonu hızlıdır ve 4 saat için pik plazma konsantrasyonuna ulaşırlar ve hepatic ilk geçiş eliminasyonuna uğradıklarından yarı ömürleri kısadır. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olanlar (atorvastatin, rosuvastatin) sabah verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir (10).

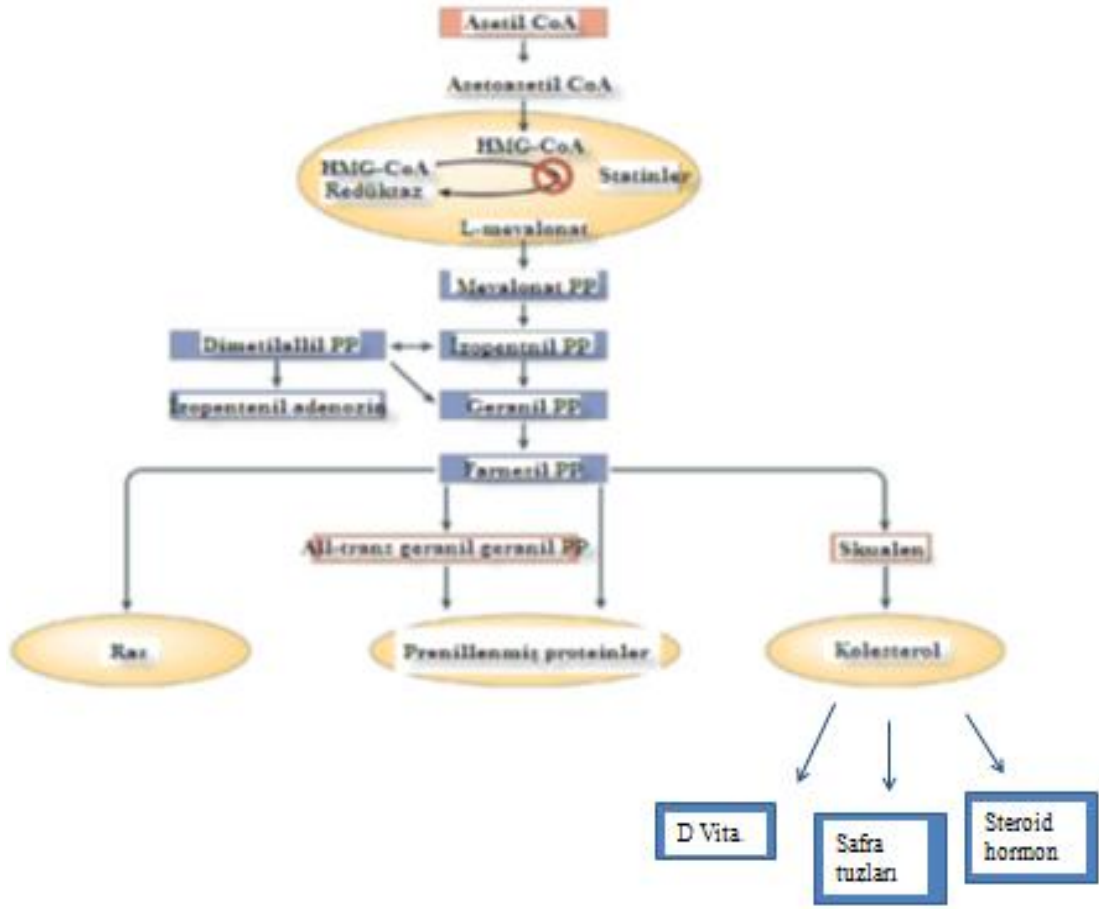
Tablo 2.1. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin klinik farmakokinetikleri

Parametre	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Biyoyarlanım	12	6	5	18	20	5
Lipofilisite	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Proteine bağlanma	80-90	> 99	> 95	43-55	88	94-98
Metabolizma	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	-	-/ CYP2C9?	CYP3A4
Metabolitler	Aktif	Laktif	Aktif	inaktif	Aktif	Aktif
T1/2 (h)	15-30	4,7	2,9	1,3-2,8	20,8	2-3
Üriner atılım (%)	2	6	10	20	10	13

(10 numaralı referansa göre yapılmıştır.)

2.1.2 Statinlerin Etki Mekanizmaları

Statinlerin primer etkisi, LDL kolesterol düzeyini azaltmaktır. Asetil Co-A'dan kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan 3- hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı geri dönüşümlü inhibe ederek, plazma kolesterol, LDL-kolesterol, apo-B ve trigliseridleri düşürür, HDL-kolesterol düzeyini ise yükseltir (11) (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Statinlerin kolesterol sentezine etkisi

Statinler karaciğerde LDL reseptör aktivitesi artmasına ve LDL'nin karaciğerden direkt alımını uyararak LDL kolesterol düzeylerinin azalmasına yol açarlar. LDL öncüllerinin (VLDL) karaciğerde alımının artması da, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü azaltarak LDL düzeylerini azaltabilir. VLDL'nin karaciğerde üretiminin azalması ve VLDL kalıntılarının katabolizmasının artması, statinlerin trigliserid düzeyi üzerindeki etkisine katkıda bulunur (12). 250 mg/dl'nin üzerindeki trigliserid seviyeleri statinler tarafından çoğunlukla düşürülür ve düşme oranı LDL kolesterolde sağlanan düşme yüzdesine benzerdir (13).

Statinlerin aterojenik lipoproteinleri azaltmalarıyla ilişkili ikincil mekanizmalar ise karaciğerde apolipoprotein B100 sentezini baskılamaları ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentez ve salınımlarını azaltmalarıdır (14).

Aterosklerozun gerilemesi hastaların bir kısmında gerçekleşir ve belirgin aterosklerotik gerileme 6 aydan önce gözlenmez (15). Antihiperlipidemik tedavi ile

aterosklerotik lezyonlarda damar duvar alanı veya kalınlığı değişmeden gerileme gözlenmektedir. Yalnız aterosklerozun gerilemesinin tam olarak statin tedavisinin kaçınıcı ayında başladığının tespiti özellikle koroner ateroskleroz için sınırlıdır. Aortik ve karotid arter plaklarıyla ilgili yüksek çözünürlüklü MRI çalışmalarında 6 aydan önce gerileme izlenmemektedir (16). En erken gerileme 12.aydan itibaren izlenmektedir ve plak boyutunda gerileme lümen alanında artışla sonuçlanan arteriyel yeniden şekillenme tarafından takip edilmektedir (17).

2.1.3 Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleiotropik etki adı verilir. Bu etki, ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Statinlar, Mevolonat yolunun kolesterolun dışındaki ürünleri olan Farnesil Pirofosfat (FPP) ve Geranil Pirofosfat (GPP) sentezini inhibe ederler. Bu yapılar hücre içi bazı proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda görev alarak hücre içi sinyalizasyon ve trafikte görev alırlar ve inhibisyonları durumunda ortaya çıkan etkiler pleiotropik etkilerini oluşturur (5,18). Bu etkileri şunlardır;

2.1.3.1 Antioksidan Etki

Birçok çalışmada statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikal hasarında kısmı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Lovastatin, lökositlerin uyardığı LDL-C oksidasyonunu azaltmakta ve süperoksit dismutaz enzimini korumaktadır. Fluvastatin LDL- C 'nin ekzojen oksidasyonunu yavaşlatırken, atorvastatin'in pek çok oksidatif sistemde lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (19). Buna ek olarak simvastatin tedavisi alan hiperkolesterolemili kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla antioksidan özelliği olan alfa tokoferolün arttığı saptanmıştır (20).

2.1.3.2 Antiinflamatuvar Etkisi

Aterogenezin erken basamaklarından biri, endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu monositlerin endotele yapışması ve subendoteliyal boşluğa ilerlemeleridir. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ile büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) ve nükleer faktör kappa-B (NF-KB)'nin zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atorvastatinin bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin, hiperkolesterolemisi olan kişilerde monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını engellediği gösterilmiştir (21).

Klinik çalımlar kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir prognostik faktör olan C-reaktiv protein düzeyinin ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin statin tedavisi ile azaldığını göstermiştir (22).

2.1.3.3 Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi

Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler, serumdaki LDL-C'ü azaltarak plak içine giren LDL-C 'ün azalmasına sebep olurlar. Statinlerin, özellikle plağın kolesterol esterlerinin azalmasında ve birikiminin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmekte, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale gelmesini sağlamaktadır. Yine statin tedavisiyle intima ve mediada makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (23).

2.1.3.4 Antitrombotik etki

Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini, dolayısıyla da membranın akışkanlığını değiştirerek trombosit agregasyonu ve trombosit fonksiyonlarını azaltır. Statinlere bağlı bu etki lipid düşürücü etkiden daha kısa

sürede meydana gelir (24). Yüksek LDL-C'e eşlik eden tromboksan A2 (TxA2) oluşumu platelet reaktivitesi arttırmaktadır. Statin tedavisinin TxA2 oluşumunu azaltarak platelet reaktivitesinde azalma sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (25).

2.1.3.5 Endotel Üzerine Direkt Etkisi

Endotel fonksiyonunun en önemli mediatörü nitrik oksit (NO) tir. NO salınımında azalma sonucu trombosit adezyonu artar, vazokonstriksiyon olur, yüzey gerilimi ile lökosit adezyonu artar ve bunların sonucunda da tromboz kolaylaşır. Hiperkolesterolemide endotel disfonksiyonunun nedeni artmış oksidatif streştir ve yine hiperkolesterolemi durumunda artan endotel aracılıklı süperoksit radikalleri, NO'nun parçalanmasına neden olur. Yapılan birkaç çalışmada, statin tedavisi alan hiperkolesterolemili hastalarda tedavi ile aterosklerotik damarlarda başlangıçta var olan endotel disfonksiyonda düzelme serum kolesterol düzeyinde azalmadan daha önce olmaktadır. Aynı şekilde pravastatin tedavisi sonucu total kolesterolün %31 azalması ile vazokonstriktör cevap %80 azalırken, koroner kan akımında %60 oranında artma gözlenmiştir (25-28).

2.1.3.6 Düz Kas Hücre Çoğalması ve Göçü Üzerine Etkisi

Ateroskleroz oluşumunun en önemli basamağı, lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre çoğalması ve göç etmesidir. Yapılan deneylerde statinlerin, hücre migrasyonu ve proliferasyonunu %70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre içi sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir (23).

2.1.3.7 Antiaritmik Etkisi

Statinler atriyal fibrilasyonda yararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu etkileri, endotel disfonksiyonu düzelterek, NO seviyelerini arttırarak, inflamtuvar cevabı baskılayarak, antioksidan ve antitrombotik özellikleriyle sağlar (29).

Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin ayrıca immunsupresif (30), onkoprotektif (31), antihipertansif (33,34), insülin rezistansını düzeltici (35), fatal ve nonfatal inme oranlarını azaltıcı (36-38) etkileri gösterilmiştir.

Bugün statinler tüm dünya üzerinde ateroskleroz progresyonunda daha radikal yavaşlama elde etmek için, artan sayıda hasta tarafından giderek artan dozlarda kullanılmaya başlanmıştır ve buna rağmen halen dünya üzerinde statinden fayda görebilecek hastaların ancak yarısının statin kullandığı iddia edilmektedir (5). Bunun sonucunda zaman ilerledikçe statinler daha fazla sayıda hastaya verilecek ve artan sayıda hastada kullanımlarıyla birlikte potansiyel yan etkilerinin görülme sıklığı da artacaktır.

2.1.4 Statinlerin Yan Etkileri

Statinler genellikle iyi tolere edilebilen güvenli ilaçlardır (39). Hepatik transaminazlarda artış genellikle vakaların %0.5-2.0'sinde ortaya çıkar ve doza bağımlıdır (40). Büyük statin çalışmalarında klinik olarak önemli (normalin 3 katı) transaminaz yüksekliği sıklığı plasebo benzeridir. Bununla birlikte transaminaz yüksekliği sıklıkla dozun azaltılması veya aynı dozun devamı ile normale dönmektedir. Transaminaz düzeylerinde normal sınırın 3 katı veya daha fazla artışın devam etmesi durumunda ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı kontrendikasyon olarak belirlenmiştir. Statin kullanımıyla ciddi karaciğer patolojisi görülebmesine rağmen oldukça nadirdir (41).

2.1.5 Statin Miyopatisi

En sık görülen iyatrojenik miyopatidir. Yılda en az 1,5 milyon kişinin statin kullanımına bağlı kas şikayeti yaşadığı tahmin edilmektedir. Sıklığıyla ilgili görüş birliği olmamakla birlikte literatürde farklı kaynaklarda %1-25 arasında değişen sıklıklar bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarda %1 den, klinik araştırmalarda %25 arasında değişir (1). Statin miyopatisi, ilacın kullanımını takiben herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda ilacın başlangıcıyla kas şikayetlerinin ortaya çıkması arasında geçen ortalama sürenin 1 ay olduğu ancak şikayetlerin 1

hafta kadar kısa bir zamanda veya uzun yıllar sonra da gelişebileceği gösterilmiştir. İlaç kesildikten sonra kas gücünün ve CK seviyelerin normale gelmesi 1-2 gün veya 2-3 haftayı almaktadır (42,43).

2.1.5.1 Statin Myopatisi Mekanizması

Statin myopatisinin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Statin myopopatisi ile ilgili bazı mekanizmalar tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Statin myopatisinin mekanizması

Mekanizmanın Tipi
Membran eksitabilitesi
Mitokondriyal fonksiyon
Ubiquinon azalma
Kalsiyum homestasis
Apopitozda indüklenme
Genetik etkenler

1. Membran Eksitabilitesi: Statinler selektif olarak 3 hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-Co A) reduktazı inhibe ederler ve genellikle diğer enzim ve reseptör sistemlerine afiniteleri yoktur. HMG-Co A redüktaz kolesterol sentezinde anahtar enzimdir ve HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü katalizler. Mevalonat sadece kolesterol prekürsörü değildir aynı zamanda izoprenoidin ara metabolitidir. İzoprenoid posttranskripsiyonel lipid modifikasyonunda önemli bir rol oynar. İzoprenoid eksikliğinde transfer RNA, glikoprotein, elektron transport zincir proteinleri heme A ve ubiquinone (koenzim Q) sentezinde bozukluk olabilir (8).

İskelet kasını da içine alan birçok dokuda membran kolestreolü membran akışkanlığını kontrol eder. Membran akışkanlığındaki değişiklik kas membran eksitabilitesini azaltan iyon kanallarını etkileyebilir. Özellikle klorid kanalları iskelet

kası dinelenim membran potansiyelini ve membran repolarizasyonu ile ilişkilidir (44).

2. Mitokondiyal Fonksiyon ve Ubiquinon Azalma: Mitokondriyal teori; statinlerin kolesterol ve koenzim Q nun prekürsörü olan mevalonat sentezini inhibe etmesi ve oluşan koenzim Q 10 eksikliğiyle statin myopati gelişimini indüklenir (44-46). Koenzim Q elektron transport zincirinin kofaktörü ve mitokondri ve lipit membran için önemli bir antioksidandır. Kas hücrelerinde koenzim Q 10 bitmesine bağlı olarak rabdomiyolizi de içeren kas iskelet sistemi bulguları oluşur (7). Değişik statin tedavilerinde koenzim Q 10'da %20-40 azalma saptanmıştır (47). İnsan ve hayvan çalışmalarında kastaki koenzim Q düzeyinde azalma ile myopati arasında direkt ilişki yoktur (46,48). Bunlara dayanılarak: Statin tedavisiyle mitokondiyal fonksiyon bozulabilir ve bu etki egzersiz ile şiddetlendirilebilir (8).

3. Kalsiyum Homestazında Bozukluk: Hayvan çalışmalarında, statinlerin mitokondriyal Ca geçirgenliği ve sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımını artırarak sitozolik Ca düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (49). Artmış sitozolik Ca hücre ölümünde rol oynayan caspaz 3, proteolitik enzimlerin aktivasyonuna yol açar. Böylece Ca ATPaz aktivitesi sarkoplazmik retikulumda azalır. Ca homestazındaki bozukluk mitokondriyal membran depolarizasyonuna neden olur (50).

4. Apoptozda İndüklenme: Apoptoz programlı hücre ölümüdür (51). İn vivo ve in vitro çalışmalarda, statinler iskelet kasında apoptoz ve myopatiyi tetikleyebildiği saptanmıştır (52,53). Birçok güncel çalışmalarda statinlerin farnesil pirofosfatı etkilediği ve sitozolik kalsiyum düzeyini artırarak doz bağımlı programlı hücre ölümüne neden olabileceği saptanmıştır (39). Bu doz bağımlı süreç, vasküler düz kas hücresinde (54), endotelial hücrede (54), romatoid sinoviyal hücrelerde, kardiyak myozitler ve birçok kanser hücresini içermektedir (51).

5. Genetik Etkenler: Statin konsantrasyonlarını artırarak statinle ilişkili myopatiye neden olan mekanizmalardan biri, statin hepatik gerialımını etkileyen genetik faktörlerdir. Statinler hepatosit içine organik anyon transport polipeptid C (OATP1B1) ile taşınırlar. OATP1B1 ise SLCO1B1 geni tarafından kodlanır. Pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin ve losuvastatin bu mekanizma ile alınır. Fluvastatin OATP-C ile transport edilmez. Lipofilik olmasından dolayı

kolaylıkla hepatosit membranını geçer (55). SLCO1B1 genetik varyasyonu, pravastatin, atorvastatin ve serivastatinin karaciğer tansportunu azaltır (18).

Sitokrom P450 (CYP) birçok statinin faz1 metabolizmasıyla ilişkili ve 30'dan fazla izoenzimi olan bir enzim sistemidir (18). CYP 3A4, CYP2D6 ilaç metabolizmasındaki major CYP enzimleridir (56). CYP3A4/5, CYP2D6 ve CYP 2C9 genetik varyantları vardır ve ilaç metabolizmasını etkiler. Statin miyopatisinde CYP değerini azaltan iki faktör vardır. Birincisi, statin gibi CYP tarafından metabolize olan ilaçlar, ikincisi statinlerin ayrıca glukoronidasyon ile metabolize olmasıdır (18).

Serotonin nörotransmitterleri ağrı persepsiyonunu etkiler. Sertonijerjik gen varyasyonları ile statinle tedavi edilen hastalarda myaljinin ciddiyetinin değişkenliğinde payı olabilir (18).

2.1.6 Statin Miyopatisinde Klinik Özellikler

Semptomları içinde ön planda; %88 hastada proksimal kaslarda ve bel bölgesinde daha yoğun olmakla birlikte yaygın, hareketle artan kas ağrısı ve hassasiyeti ile %74 hastada yorgunluk sayılabilir. Ayrıca tendonlarda ve tendon yapışma yerlerinde ağrı, gece krampları ve kas kuvvetsizliği gelişebilir (42,57).

Statin kullanımına bağlı en ciddi yan etkisi, kas iskelet sistemi üzerine olan nadir görülen rabdomiyoliz şeklinde olan etkisidir. Daha sık olarak myalji, kramp ve güçsüzlükle giden orta düzeyde kas iskelet sistemi problemleri ortaya çıkar. Fakat bazı hastalarda bireysel farklılıklara bağlı olarak asemptomatik kreatin kinaz (CK) elevasyonu görülebiliyor (58).

Statin miyopatisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 7924 hiperlipidemik hasta 1 yıl takip altında yüksek doz statin kullanmış, 832 hastada (%11) kas semptomları ortaya çıkmış. Myalji ortalama birinci ayda başlamış fakat herhangi bir zamanda da ortaya çıkabildiği saptanmış. Wisconsin Üniversitesi'nde 45 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada da 13 yıl boyunca hastalar takip edilmiş statinle ilişkili miyopati saptanmış. Semptomların başlama zamanı ortalama 6.3 ay, statin kesildikten sonra myaljinin sonlanması 2.3 ay sürmüştür (51).

Klinik spektrumu çok geniş olduğu için 4 ana grupta incelenmektedir;

Tablo 2.3. Statin miyopatisinin klinik özellikleri

Tip	Semptom
Asemptomatik CK yüksekliği	Kas semptomları olmadan CK yüksekliği
Miyalji	Kas ağrısı; CK normal
Miyozit	İnflamasyon, CK yüksek (üst limitin 10 katından daha az)
Rabdomiyoloiz	Yukarıdaki semptomlar, CK yüksek (üst limitin 10 katı üzeri yükseklik), renal yetmezlik

2.1.6.1 Asemptomatik CK Yüksekliği

Statin kullanan hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Bu grupta kas ağrısı ve kuvvetsizliği yoktur. Sadece laboratuarda CK değerlerinde yükseklik tespit edilir. CK normalin üst sınırınının 10 katına ulaşana kadar müdahale edilmez (58).

2.1.6.2 Miyalji

Statin kullanan hastalarda myalji insidansı randomize kontrollü çalışmalarda yaklaşık olarak %1.5 - 5'tir. Bunun yanında iki prospektif gözlemsel çalışmada %10-15 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu grupta sadece kas ağrıları vardır. Hastalar kaslarında ağrı ya da gece kramptan yakınır. Kuvvetsizlik yoktur. CK değerleri genelde normaldir. Hasta ağrıyı tolere edebiliyorsa müdahale edilmez. Hasta tolere edemiyorsa doz değişikliği, gün aşırı uygulama, ilaç değişikliği ve son olarak da ilacın kesilmesi düşünülebilir (51).

2.1.6.3 Miyozit

Yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, CK yüksekliği ile birlikte hasssiyet ve güçsüzlük ortaya çıkar. Görülme sıklığı 11/ 100.000'dir. Ancak CK normalin üst sınırınının 10 katından daha fazla yükselmez. Bu durum ortaya çıktığında ilaç

kesilebilir ve steroid, intravenöz immünglobulin gibi tedavi seçenekleri denenmesi gerekebilir (51).

2.1.6.4 Rabdomiyoliz

Statin kullanımına bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği, intravasküler koagülasyon ve ölümlü sonuçlanabilen ciddi bir yan etkidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesine göre fatal rabdomiyoliz oranı 1 milyonda 0.15'tir. Hastada ciddi miyalji ve kuvvetsizlik vardır. Laboratuarda CK değerleri normalin üst sınırının 10 katını geçmiştir, miyoglobüri vardır. Tedavi palyatiftir, ilaç kesilir, yoğun hidrasyon ve elektrolit takibi yapılır (57,59).

Statin miyopatisinde ilacın kesilmesi halinde semptomlar 1 hafta ile 4 ay arasında değişen bir sürede (ortalama 2,3 ay) geri döner. Tanı genelde klinik olarak konulur. Altta yatan başka miyopati varlığından şüphelenildiğinde veya ilaç kesildikten sonra belli bir süre geçmesine rağmen semptomlar gerilemiyorsa diğer olası miyopatileri ekarte etmek amacıyla elektromiyografi (EMG) veya kas biyopsisi yapılması uygundur (51).

- Statın Miyopatisinde EMG: Sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG çalışmaları (etkilenen lifler genelde tip 2 lifler olduğu için) normal olarak bulunur. Ancak bazı hastalarda anormal spontan aktivite ve miyopatik motor unite aksiyon potansiyelleri (MUAP) da gözlenebilir. Literatürde sadece 6 hastada miyotonik potansiyeller bildirilmiştir (60,61).

- Statın Miyopatisinde Kas Biyopsisi: Genelde az sayıda nekrotik lif ile kas içi lipit depolanması görülür ve inflamasyon izlenmez (60).

2.1.7 Statın Miyopatisinde Risk Faktörleri

2.1.7.1 Hastayla ilişkili risk faktörleri

1. **Endojen faktörler (62):** Bunlar kişinin kendisinden kaynaklanan faktörlerdir.

- >80 yaş: Hepatik ve renal klirensta azalma ve buna bağlı ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin değişmesine neden olur (39).
- Düşük vücut kitle indeksi (VKİ)
- Kadın cinsiyet: Kadınlar erkeklere göre 1.5-1.7 kat daha fazla klinikle ilişkili yan etki oranına sahiptir (39).
- Hipotiroidizm
- Diabet, koenzim Q 10 depleksiyonuna neden olarak statin miyopatisinde risk oluşturur (39).
- Hipertansiyon
- Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu
- Daha önce kendisinde ve/veya ailesel kas semptomu varlığı, kramp, hipotiroidizm, CK düzeyinde yükseklik
- Özellikle kadın ve tip 1 diyabet, hipotiroidizm, kronik karaciğer hastalığı hipertansiyon tedavisi alanlarda risk daha da artmış

2. Eksojen faktörler (62): Kişiy dışarıdan etki eden faktörlerdir.

- Ağır egzersiz programı
- Araya giren enfeksiyon
- Major cerrahi ya da travma
- Diyet (greyfurt suyu)
- Aşırı alkol kullanma
- Politerapi

3. Genetik yatkınlık:

- Statin uptake sisteminde genetik varyasyon

Statinle hepatositler içine SCLO1B1 geni tarafından kodlanan OATP1B1 ile taşınırlar. Birçok çalışmada SLCO1B1 gen polimorfizminin statin miyopatisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda bu polimorfizimin özellikle simvastatinle ilişkili miyopate daha sık olduğu saptanmıştır (39).

- CYP enzim sisteminde genetik varyasyon

CYP enzim sistemi, birçok statinin faz 1 metabolizması ile ilişkili önemli enzim sistemidir. Birçok statin değişik CYP izoenzimleri tarafından metabolize edilir. Bu enzimelerde olan genetik varyasyonlar statin metabolizmasını etkilemektedir (39).

- Koenzim Q (Co Q) sentezi

Oh ve arkadaşlarının çalışmasında, Co Q 2 geninde olan genetik varyasyon frekansı 133 statin tolere edemeyen, 138 statin tolere eden kişide karşılaştırılmış. CoQ 2, CoQ10 sentez yolunda ikinci gendir. CoQ 2 tek nükleotid polimorfizmi ve statin miyopatisi arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır (39).

- Kalıtılan kas hastalıkları (18)
 - a. Glikojen depo hastalıkları (McArdle hastalığı ve Pompe hastalığı)
 - b. Lipit metabolizma bozukluğu olan, karnitin palmitol 2 (CPT2) eksikliği,
 - c. Myoadenilat deaminaz (MADA) eksikliği
 - d. İmmun aracılı nekrotizan inflamatuvar miyopati
 - e. Mitokondrial miyopatiler
 - f. Hyalin inklüzyon miyopatisi
 - g. Rippling kas hastalığı
 - h. Myasthenia graves
 - i. Muskuler distrofiler statin miyopatisi gelişimi ile ilişkilidir.

2.1.7.2. Statinle İlgili Risk Faktörleri

- **İlaçla İlgili Faktörler:**
 - a. Farmakokinetik: Pravastatin ve rosuvastatin hidrofilik statinlerdir ve aktif transport ile hepatosit içine taşınırlar. Hidrofilik statinlerin kas hücresi gibi hepatik olmayan hücrelere de girişi azalmıştır. Böylece miyopatiye daha az neden olur. Miyopati riski lipofilik statinlerle (atorvastatin, simvastatin, lovastatin..) daha yüksektir. Membran yapısını etkilerler. Pasif difüzyon ile taşınır. Hidrofilik olan statinlerin

taşınmasında ise (rosuvastatin, pravastatin ve fluvastatin) multidrag resistance protein 2 (MRP 2) gerekmektedir (63).

- b. Statin dozu: Statin terapötik yararını LDL- C'ü düşürerek gösterir. Bir çalışmada yüksek doz statin kullanımı, düşük dozun 10 katında CK yüksekliğine sebep olmaktadır (63).

- **Statin- ilaç etkileşimi**

- a. Serum statin konsantrasyonunu yükselten ilaçlarla birlikte kullanım (63):

Statinlerin büyük kısmı CYP yolağındaki enzimlerle, büyük çoğunlukla da CYP 3A4 ile metabolize edilirler. Dolayısıyla, CYP inhibitörleri veya metabolizmalarındaki diğer basamakları inhibe eden ajanlar serum statin konsantrasyonunu artırarak toksisite riskini artırır.

- ✓ CYP 3A4 inhibitörleri ile etkileşim: Simvastatin, atorvastatin ve lovastatin hepatic mikrozomal CYP3A4 sistemi tarafından metabolize edilir.
 - Proteaz inhibitörleri
 - Makrolid antibiyotikler,
 - Azol antifungaller,
 - Kalsiyum kanal blokerleri,
 - Diltiazem,
 - Nefazodone antidepresanı
 - Üzüm suyu.
 - Amiadaron
- ✓ CYP2C9 ile etkileşim: fluvastatin ve düşük derecede rosuvastatin CYP2C9 un substratıdır.
 - Warfarin
 - Histamin H2 reseptör antagonisti, cimetidine ve ranitidine,
 - Omeprazol- proton pompa inhibitörü.
- ✓ Spesifik statin kombinasyon tedavisi:
 - Statin fibrat kombinasyonu: Gemfibrozil birçok statinin kan düzeylerini arttırır. Gemfibrozille birlikte randomiyoliz görülme riski artmıştır.

- Statin- niasin kombinasyonu: Niasin kullanımıyla HDL düzeyinin arttırıldığı, LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein, Lp (a) ve trigliserid düzeylerinde düşme olur. Vaka örneklerinde statin- niasin kombinasyonunda rabdomiyoliz görülmüş.
- Statin- ezetimibe kombinasyonu

- **Vitamin D eksikliği: -Vitamin B12 eksikliği**

Mekanizması net değildir. Statinler karaciğerde CYP 3A4 ile metabolize edilir. Bu enzim invitro 25-hidroksilaz aktivitesi de gösterir. D vitamini eksikliğinde 'preferential shunting (çevresel şant oluşumu)' denilen bir mekanizma ile karaciğerdeki CYP3A4'un 25-OH vitamin D üretimine yönlendiği, bu nedenle statinleri metabolize edecek enzim konsantrasyonunun azaldığı ve sonuçta artan statin konsantrasyonu nedeniyle toksisite geliştiği hipotezi mevcuttur.

Her ne kadar bazı hastalarda tek başına D vitamini eksikliği miyaljiye sebep olabirmiş gibi görünse de, miyaljinin statin kullanımını takiben ortaya çıkması ve D vitamini tedavisi ile gerileme olması; D vitamini eksikliğinin statine bağlı kas hasarına direk katkıda bulunuyor olabileceği ihtimalini akla getirmektedir (64).

Vitamin D'nin CYP 3A4'ü aktive ettiği bilinmektedir. Vitamin D 3'ün aktif dihidroksile edilmiş metaboliti, CYP2B6, CYP 2C9 dışında CYP 3A4 ekspresyonuna neden olur. Hidroksile olmuş vitamin D deriveleri HMG-CoA reduktaz aktivitesine sahiptir (65).

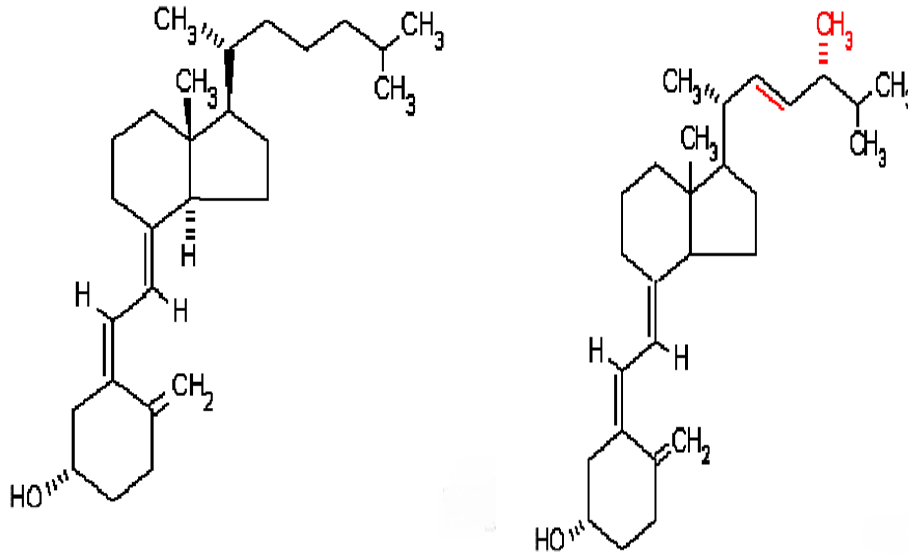
2.2 D Vitamini

D vitamini (1,25- (OH)₂ D), kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlenmesi dışında, aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D₃, VDR aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. Böylece hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozu, immün ve hormonal regülasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır. Bu

etkiler dışında D vitamininin birçok kanser tipi, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir (3).

2.2.1 D Vitamini Fotobiyogenezi

D vitamini doğada, deride sentezlenen vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve besinlerle alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) olmak üzere iki formda bulunur. Vitamin D₂ ve D₃ ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize oldukları için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar (3,66).

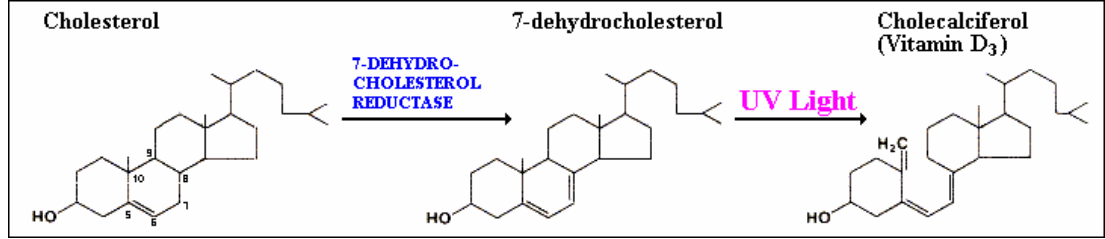


Şekil 2.2. Vitamin D₃ (Kolekalsiferol) ve Vitamin D₂ (Kalsiferol veya Ergosterol)

İnsanlar için ana kaynak yiyeceklerden ve diyet desteklerinden alınarak, deride UV-B yani radyasyonun etkisiyle 7 dehidrokolesterolden sentezlenen vitamin D₃'tür. Vitamin D₂'ye göre daha az toksiktir (66).

Vitamin D₃, kolesterolün prekürsörü olan 7-dehidrokolestrolün (provitamin D₃) bir türevidir. Cilt, gün ışığı veya belirli yapay ışık kaynaklarına maruz kaldığında, ultraviyole radyasyon epidermise girer ve 7-dehidrokolestrolün vitamin D₃'e transformasyonuna neden olur. Dalga boyları 290–315 nm arası olan ışınlar, 7-dehidrokolestroldeki C5 ve C7 'deki çift bağlar tarafından emilir ve böylece vitamin D₃ oluşur. Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında gündüz saat 10:00 ile 15:00

arasında cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ciltte vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Bir defada güneşe maruz kaldıktan bir kaç saat sonra ciltte, previtaminden vitamin D3 yapılır. Vitamin D3 sentezlendikten sonra vitamin D-bağlayıcı protein (DBP/transkalsiferin) ile az bir kısmı da albumine bağlanarak epidermisten dolaşıma taşınır (3,67)



Şekil 2.3. Kolesterolden Kolekasiferol Sentezi

Vitamin üretimi deri pigmentasyonuna ve negatif geri besleme mekanizmasına bağlıdır (68). Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolestrolle yarışır ve böylece vitamin D3 sentezini sınırlayabilir. Deniz kıyafeti giyen bir erişkinin bir minimal eritemal doz (MED) UV radyasyona maruz kalması sonrası ciltte sentezlenen D vitamini miktarı, oral olarak alınan 10 000-25 000 IU D vitaminine eş değerdir ve dolaşımda kalma süresi eksojen olarak alınanın iki katı kadardır.

Bunun dışında az miktarda bazı doğal hayvansal kaynaklarla D3 formunda ve ihmal edilebilecek kadar da bitkisel kaynaklarla D2 formunda vücuda alınabilir. Bu eksojen kaynaklar arasında somon, uskumru, sardalya gibi bazı yağlı balıklar, doğu Asya'da yetişen bir tür mantar ve yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi sayılabilir (66). Ayrıca Amerika ve Kanada ile bazı Avrupa ülkelerinde süt, yoğurt, peynir, bazı tahıllar, bazı ekmek çeşitleri ve portakal suları D vitamini ile zenginleştirilmiş olarak satılmaktadır. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez, vitamin D'nin yeterli düzeyde olması sadece yeterli güneş ışığına bağlıdır (3).

Tablo 2.4. D vitamini kaynakları

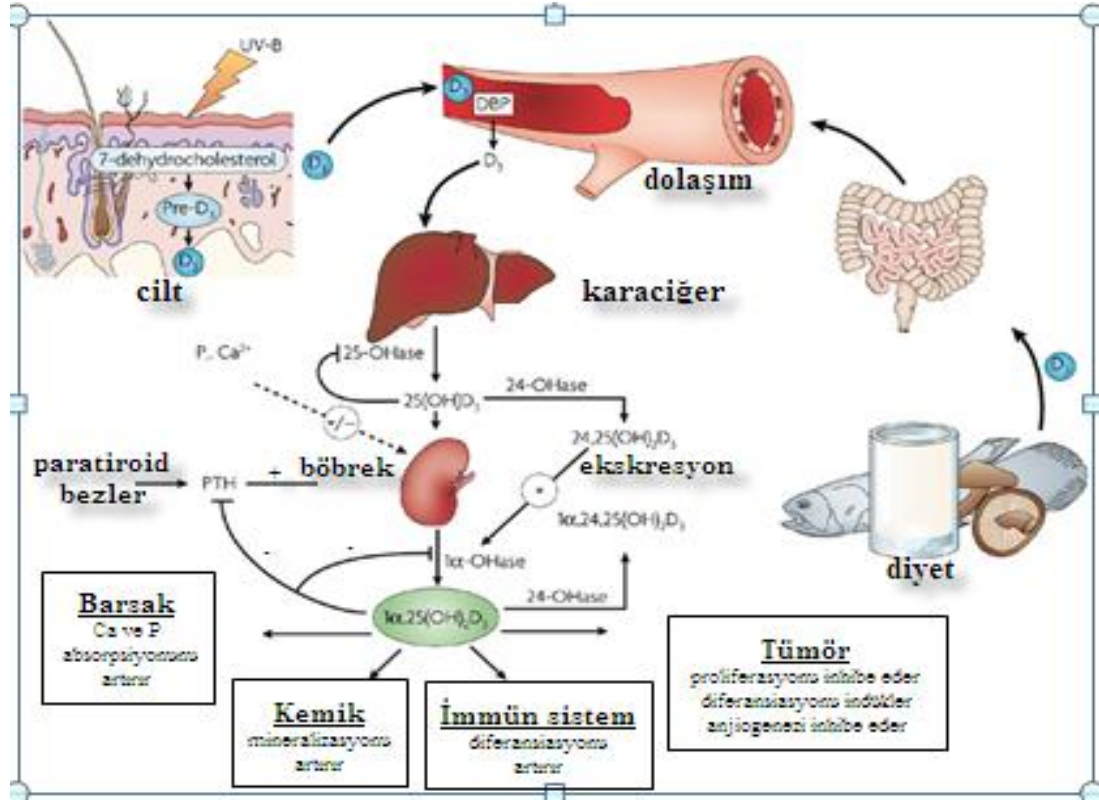
KAYNAK	D VİTAMİNİ
Balık yağı	400-1000 IU/ çaykaşığı vitamin D3
Somon (doğal)	600-1000 IU/ 100 gr vitamin D3
Somon (kültür)	100-250 IU/ 100 gr vitamin D3-D2
Somon (konserve)	300-600 IU/ 100 gr vitamin D3
Sardalya (konserve)	300 IU/ 100 gr vitamin D3
Uskumru (konserve)	250 IU/ 100 gr vitamin D3
Ton balığı (konserve)	236 IU/ 100 gr vitamin D3
Shitake mantarı (taze)	100 IU/ 100 gr vitamin D2
Shitake mantarı (kurutulmuş)	1600 IU/100 gr vitamin D2
Yumurta sarısı	20 IU/ adet vitamin D3-D2
Güneş ışığı/ UV-B radyasyon (mayo ile)	20.000 IU/ 1 MED vitamin D3
Güneş ışığı/ UV-B radyasyon (kollar bacaklar)	6.000 IU/ 1 MED vitamin D3

(4 numaralı referanstan uyarlanmıştır.)

Vitamin D2 ve D3'ün metabolizmaları benzerdir. Ancak literatürde vitamin D3'ün D2'ye göre kan 25-OH vitamin D seviyelerini yükseltmede ve idame ettirmede %87 daha potent olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (69).

2.2.2 D Vitamini Metabolizması

Kanda taşınan vitamin D2 ve D3, önce karaciğerde hepatik mitokondriyal ve /veya mikrozomal enzimler ile 25-OH vitamin D'ye ve sonra da böbrekte 1 α hidroksillenerek biyolojik aktif form olan 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştürülür (2).



Şekil 2.4. D vitamininin metabolizması

(www.nature.com adresinden 30.05.2014 tarihinde alınarak Türkçeleştirilmiştir.)

Karaciğerdeki 25 hidroksilasyon reaksiyonu çok hızlı ve kontrolsüzdür ve dolayısıyla endojen yolla sentezlenen veya eksojen yolla alınan D vitamininin tümünü yansıtır. Dolaşımdaki esas metabolitlerden birisi olan 25-OH vitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 21 gündür. Serumda 25-OH vitamin D ve bazı metabolitleri 'Competitive binding assay' yöntemiyle ölçülmektedir. Farklı laboratuarlarda normal serum 25-OH vitamin D düzeyi 8- 80ng/mL arasında değişmektedir. Güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 25-OH vitamin D düzeyi, kalsiyum metabolizması üzerine herhangi bir kötü etkisi olmaksızın 100 ng/mL'ye kadar çıkabilmektedir. Serum 25-OH vitamin D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksi vitamin D₂ [25 (OH) D₂] hemde hem 25-hidroksi vitamin D₃ [25 (OH) D₃] 'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25- hidroksillenmiş radikalın oranı diyetle vitamin D₂ ve vitamin D₃ 'ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D₃ miktarına bağlıdır (67).

D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün “geri besleme” kontrolü yoluyla denetlenir. Öte yandan diyetle alım ya da endojen vitamin D₃ sentez artışı, serum 25-OH vitamin D düzeylerini yükseltir. 25-OH vitamin D, karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D-bağlayıcı proteine bağlanır. Ardından, hem C1 ve hem de C24’te bir stereospesifik hidroksilasyona uğrayarak böbreğe tasınır (67).

Böbrek 25-OH vitamin D’nin biyolojik olarak aktif metabolitine dönüşümünde çok önemli bir rol oynar. Hipokalsemi varlığında renal 25-OH vitamin D-1 α hidroksilaz aktivitesi artar ve 25-OH vitamin D’nin 1, 25-OHvitamin D’ ye dönüşüm hızı artar. Bununla birlikte hipokalsemi bu hidroksilasyonu direkt olarak kontrol etmeyebilir. Serum kalsiyumunda normalin altında herhangi bir düşüş PTH sekresyonunun artışı için bir uyarıdır ki bu da renal proksimal toplayıcı tübülde 1, 25-OH vitamin D sentezini artırır. Renal 1, 25-OH vitamin D üretimi parathormonun (PTH) dolaşımında (ve muhtemelen renal intraselüler) fosfat konsantrasyonunu düşürücü etkilerini artırır. 1,25-OH vitamin D aynı zamanda 25-OH vitamin D-1- α -hidroksilaz aktivitesini azaltıp 25-OH vitamin D’nin 24R,25- dihidroksivitamin D’ye [24,25 (OH) 2D] dönüşümünü artırarak 25 (OH) D metabolizmasını da etkiler. 24,25-OH vitamin D normalde serumda 0,5–5,0 ng/mL konsantrasyonunda bulunur. 24,25-OH vitamin D aynı zamanda 25-OH vitamin D–1- α -hidroksilaz için de bir substrat olup 1 α 24R,25-trihidroksivitamin D’ye [1,24,25 (OH)3D] dönüştürülür, bu da biyolojik olarak inaktif bir madde olan kalsitroik asite metabolize olur. 1,25-OH vitamin D için nükleer reseptörler içeren kondrositler, derideki keratinosit ve fibroblastlar ve inestinal ve melanom hücreleri de 25-OH vitamin D’yi 24,25-OH vitamin D’ye metabolize edebilir (67).

1,25-OH vitamin D reseptörleri bu hormon için böbrek, barsaklar ve kemiğe klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, kalp kası, tiroid, pankreas beta hücreleri, akciğer, karaciğer, kolon, prostat gonadlar, beyin, iskelet kası, düz kas dolaşımdaki monositler ile aktive B ve T lenfositlerinde de bulunmaktadır (2).

Serum vitamin D ve 25-OH vitamin D düzeyleri, mevsimlerle ve D vitamini alımı ile değişirken, 1,25-OH vitamin D düzeyleri mevsimsel varyasyonlar, diyetle vitamin D artışı ya da gün ışığına maruziyetten etkilenmemektedir. D vitamini alımı

ve dolaşımında 25-OH vitamin D düzeyi yeterli olduğu sürece dolaşımında 1,25-OH vitamin D konsantrasyonunu sıkı kontrol etmek amacıyla metabolik etkiler renal 25-OH vitamin D-1 α - hidroksilazı kontrol eder. Serum 1,25-OH vitamin D konsantrasyonu 16–65 pg/mL ve serum yarılanma ömrü 3–6 saat arasında değişir (67). Böbrekteki hidroksilasyon PTH, hipokalsemi ve hipofosfatemi ile regüle olurken, 1,25-OH vitamin D ile inhibe olur.

2.2.3 D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması

D vitamininin en iyi bilinen etkisi kalsiyum metabolizması üzerine olandır. D vitamini, oral olarak alınan kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu artırarak ve renal kalsiyum itirahını azaltarak, kan kalsiyum seviyesini yükseltir. Osteoblastik aktiviteyi uyarır, kemik matriksin kalsifikasyonunu stimüle eder. Dolaşımında yeterli miktarda bulunan aktif D vitamini ve kalsiyum negatif feedback yoluyla PTH üretimini baskılar (70).

D vitamini eksikliğinde kan Ca konsantrasyonu azalır, buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Kemiklerde osteoklastik aktivite artar, kemik mineral dansitesinde düşüklük, osteopeni ve osteoporoz gelişir. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinde vertebral ve non-vertebral kırık riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Ayrıca yine sekonder hiperparatiroidi üzerinden artan fosfatüri sonucu serum fosfor seviyesi azalır. Kan Ca ve fosfor dengesindeki bu bozulma sonucu kemik mineralizasyonu aksar ve çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi ortaya çıkar (4,71,72)

Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasında ki rolünü kısaca özetlersek; (67)

- 1) Kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması
- 2) PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması
- 3) Böbreğin distal tübüllerdeki PTH'na bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması
- 4) Direkt olarak barsaktan emilimi uyararak kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi
- 5) Besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılamayacak kadar yetersiz ise, nöromuskuler aktivitenin korunması için serum kalsiyum

seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikte ki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması

6) Hücre büyümesi ve farklılaşması.

2.2.4 D Vitamini ve Kas iskelet Sistemi

Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Vitamin D eksikliği kemikte deminerilizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformiteler olur (73). Erişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve kırık riskini artırır (71,74).

İlk olarak 1985'te fare miyoblast kültüründe VDR'nin saptanmasıyla kas hücrelerinin D vitamini için target organlardan biri olduğu anlaşılmış (75) ve yakın zamanda iskelet kası hücrelerinden de VDR izole edilmiştir (76). Vitamin D eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması kalsidiolün kasta VDR'lere bağlanması ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliğinde VDR'ler ve kalsidiolün bağlanma bölgeleri azalır. Bu nedenle kas gücünün sağlanmasında kalsidiol kalsitriolden daha önemli yer tutmaktadır (3).

D vitamini kas hücresinde;

- Sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum üzerindeki kalsiyum pompa aktivitesi aracılığıyla hücre içine kalsiyum alımını düzenler ve hücre içi kalsiyum seviyelerini değiştirir. Bu sayede kas kasılma ve gevşemesi üzerine etki eder.
- ATP sentezinde kullanılan ve bu yolla enerji metabolizmasında rol alan fosforun hücre içine alımını ve depolanmasını uyarır.
- Diferensiasyon ve proliferasyonu stimule eder (2).

Ayrıca kastaki VDR ekspresyonunun yaşlanmayla azaldığı gösterilmiş ve yaşla ortaya çıkan kas kuvvetindeki azalmanın VDR ekspresyonundaki bu azalmanın bir sonucu olabileceği iddia edilmiştir (77). Yine VDR polimorfizmi olarak

adlandırılan VDR geninin DNA sekansındaki bazı dizilim farklılıklarının da kişiler arası kas kuvveti farkında rol oynadığı saptanmıştır (78,79).

D vitamini düzeyleri ile kas kontraktilesi, kas gücü ve postural stabilite arasında güçlü bir korelasyon vardır. D vitamini eksikliğinde kasta osteomalazik miyopati denilen tablo ortaya çıkar. Kaslarda yaygın ağrı, proksimal kaslarda kuvvetsizlik, sandalyeden kalkma ve merdiven çıkmada güçlük, düşme sıklığında artış, parestezi ve yürüme bozukluğu görülür. Fizik muayenede kalca fleksörleri, ekstansörleri ve abduktörleri ile diz fleksör ve ekstansörlerinde kuvvet kaybı tespit edilebilir, duyu ve derin tendon refleksi korunmuştur. Kas biopsilerinde tip 2 liflerde atrofi, yağ infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir (80). Yaşlanma ile kötü fiziksel performans da düşme ile ilişkilendirilmiştir (3). Düşme sıklığındaki artış ani denge kayıplarında hızlı cevap oluşumunu sağlayan tip 2 liflerdeki dejenerasyona bağlanabileceği gibi, ayrıca D vitamini eksikliğinin diğer bir sonucu olan vestibüler disfonksiyonun da bu tabloda rolü olabileceği ifade edilmektedir (81).

Nonspesifik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastaların %93 'ünde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinde %94 hastada kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı görülmüştür (3).

2.2.5 D Vitamininin Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

Son olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda D vitaminin olası inflamatuvar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artışıyla ilişkilendirilmektedir (3).

2.2.5.1 D Vitamini ve Kardiyovasküler Sistem

Vitamin D reseptörleri düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde de bulunduğundan kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi olabilir (80).

Giovanucci ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada tüm diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak 25-OH vitamin D

seviyesi 30 ng/ml'nin üzerinde olan erkeklerde miyokard infarktüsü riskinin %50 azaldığı saptanmıştır (82).

D vitamini kardiyovasküler sistemde miyokard üzerine, damarlar üzerine ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etki gösterirler (83).

- Myokard üzerine olan etkileri; kalsiyum akımının modülasyonu ve kontraktilite, renin supresyonu ekstrasellüler matriks döngüsün modülasyonu ve antihipertrofik etkileri vardır.
- Damarlar üzerine olan etkileri; vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu, endotel fonksiyonlarında iyileşme ve antiaterosklerotik etki yapar.
- Kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olan etkileri ise, renoprotektif, antihipertansif, antidiyabetik, PTH supresyonu, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkisi vardır.
- Bunların dışında, D vitamini eksikliğinde hidroksimetil glutaril Co-A redüktaz üzerinde D vitamini tarafından sağlanan inhibisyonun ortadan kalkması sonucu trigliserit seviyelerinde artış görülür (2).

2.2.5.2 D vitamini ve İmmünite

1,25-OH vitamin D güçlü bir immünmodülatördür. 25-OH vitamin D düzeyleri düşük olan kişilerin mikobakterium tuberculosis enfeksiyonlarına yakalanma riski daha yüksektir ve enfeksiyon daha ağır gelişmektedir. Diğer mikrobiyal hastalıklarda da 25-OH vitamin D'nin rolü araştırılmış ve üst solunum yolu enfeksiyonları yılın hangi mevsimi olursa olsun 25-OH vitamin D düştüğünde veya 25-OH vitamin D düzeylerinin düştüğü kış aylarında daha sık karşımıza çıkmaktadır (84). Olası mekanizmalar içinde; monositler, aktive B ve T lenfositler üzerinde immünomodülatuar etkisi ile oluşur (85).

2.2.5.3 D vitamini ve Kanser

İlk görüşler 1936 yılında ortaya atılmıştır. Amerikalı denizcilerde güneşe fazla maruziyet sonrası deri kanserlerinin daha fazla, fakat diğer tip kanserlerin daha az görülmesiyle bu görüş oluşmuştur (85).

Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi farklı kanser hücreleri VDR bulundurur. D vitamini reseptörlerinin bazı lösemi hücrelerinde antiproliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. D vitamininin yüksek konsantrasyonları solid tümörlerden elde edilen hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir (3).

Günlük 1 µg'lık vitamin D'nin, Hodgkin dışı lenfomalı (düşük grade) bir hastaya verilmesinin anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan kanserlerinde 1,25-OH vitamin D3'e bağlı fibronektin üretiminin uyarılmasının hormonun engelleyici etkisinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir. D vitamininin tümör hücrelerinin üzerindeki inhibitor etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, bu etkinin tümörün hücre tipine göre değişebileceği anlaşılmaktadır (86).

2.2.5.4 D vitamini ve Diyabet

Tip 1 diyabetin önlenmesinde vitamin D terapötik bir rol oynamaktadır. Yüksek doz vitamin D desteği sonrası immün regülasyon sağlanmakta ve devamında tip 1 diyabet progresyonu etkilenebilmektedir (87). Bu durum, beta hücresi fonksiyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF alfa) yapacağı etkilerle ilişkilidir (84).

Tip 2 diyabette D vitamini, insülin sekresyonunu ve sensitivitesini etkileyebilir (87). Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğinde fibrinojen, CRP ve HbA1c artışı D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha fazladır (84). VDR'ler pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (3,84) ve VDR'deki genetik değişiklikler de diyabet riski ile ilişkilidir (84).

2.2.5.5 D vitamini ve Otoimmün Hastalıklar

D vitamininin makrofaj, dentritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immün modülatör hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu etkilediği bir kaç çalışmada gösterilmiştir. Bu immunmodülatör etkiler romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, insülin bağımlı diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı ve multiple skleroz (MS) gibi çeşitli oto-immün hastalıkları akla getirmiştir (3).

Bugün, 6-15 yaş arası artan oranda güneş ışığı maruziyetinin multiple MS gelişim riskinde azalmayla sonuçlanmasının altında yatan mekanizmalardan birinin de, artan D vitamini konsantrasyonları üzerinden immun sistem modülasyonu olduğu görüşü hakimdir (70). Kuzey ve güney enlemlerinde yaşayanlarda, tropikal enlemlerde yaşayanlara göre daha yaygın MS gelişimi saptanmış. D vitamini eksikliğinde MS gelişimi destekleyen bir kaç çalışma mevcuttur (88) ve relapslı remisyonlu MS'li hastalarda relapslar sırasında düşük D vitamini seviyeleri bildirilmiştir (3).

D vitamini alımı sonrası romatoid artrit gelişim riskinde azalma saptanmış, ek olarak vitamin D ile tedavi edilen romatoid artritli hastalar klinik iyileşme göstermiştir (89).

Düşük D vitamini düzeyi ve sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalık aktivitesi arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE 'li hastalarda vitamin D eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (90).

2.2.5.6 Depresyon ve Kognitif Durum

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR reseptörlerinin varlığı ve D vitamininin antioksidatif etkisidir (3).

2.2.5.7 D Vitamini ve Osteoartrit

Osteoartrit geriatric hastalarda dizabiliteye neden olabilen eklem replasmanına kadar giden önemli maliyet problemlerine neden olabilen bir hastalıktır. Hunter ve ark. (91) yaptığı bir çalışmada radyolojik olarak dizde osteofit olanlarda kemik turnoverinde artma, PTH düzeylerinde artma, D vitamini düzeylerinde düşme saptanmış (68).

2.2.6 D Vitamini Eksikliği

D vitamininin çoklu sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri göz önüne alındığında ve patolojilerin önlenmesi için gerekli kritik değerler incelendiğinde bugün yeterlilik sınırı 30 ng/mL olarak belirlenmiştir. Kanda D vitamini seviyeleri ve yorumu tablo 2.5'te verilmiştir (71,92).

Tablo 2.5 D vitamini seviyeleri ve yorumu

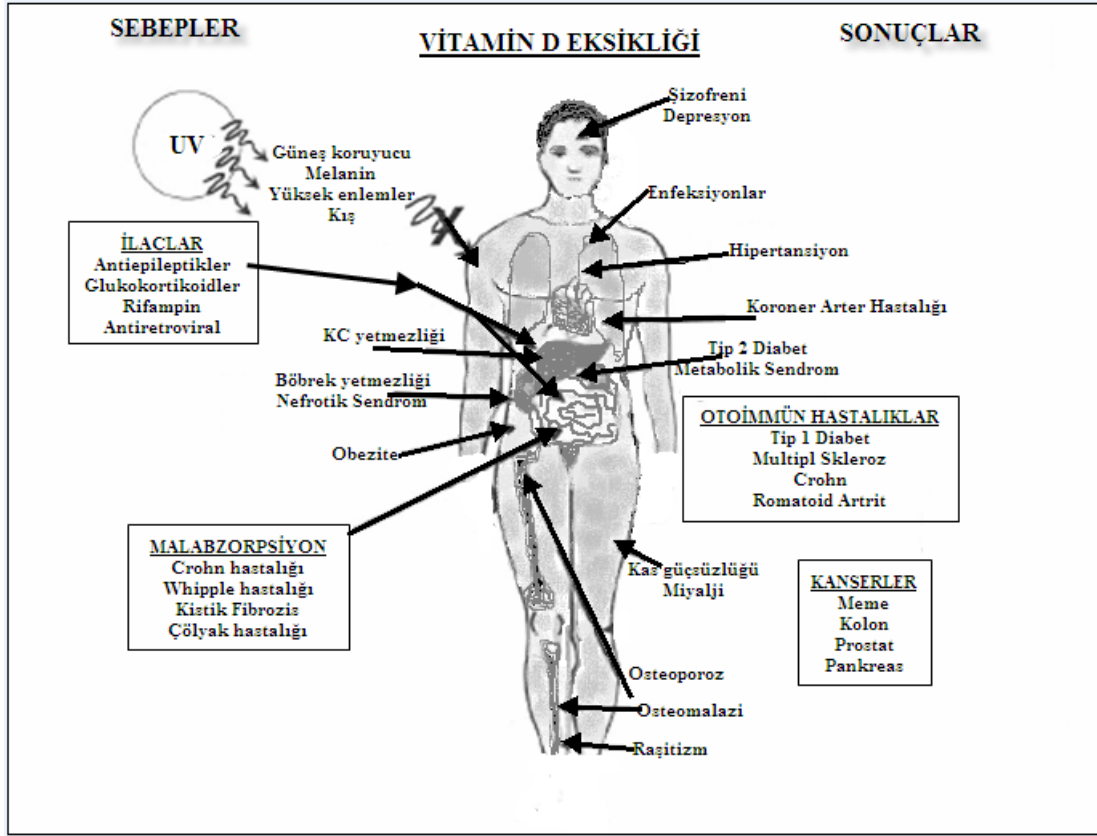
D vitamini düzeyi		Yorum
ng/mL	nmol/L	
>30	>75	Yeterlilik
20-30	50-75	Yetersizlik
<20	<50	Eksiklik

(71 numaralı referanstan uyarlanmıştır.)

Bu tanımlamalara göre bugün dünyadaki tüm çocuk ve erişkinlerin %30-50'sinde; Avrupa, Amerika ve Kanada'daki erişkin erkek ve kadınların ise %20-100'ünde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (68,71).

Nedeni ne olursa olsun laboratuvar değerlerine bakıldığında vitamin D eksikliğinde kalsiyum düzeyleri normal veya düşük, oysa fosfor ve 25-OH vitamin D düzeyleri sürekli düşüktür. Bunun tersine sekonder hiperparatiroidi nedeniyle 1,25-OH vitamin D düzeyleri normal veya yükselmiş olabilir ve gerçekte dolaşımdaki 1,25-OH vitamin D düzeyleri 25-OH vitamin D düzeyinden 1000 kat daha düşüktür. Hipokalsemi sadece vitamin D eksikliğinin kronik ve ağır olduğu durumlarda görülür. Bu durum tetani oluşturabilecek kadar ağır olabilir (93).

İnsanlar için D vitamininin en önemli kaynağı güneşten gelen UV-B ışınlarıdır. Dolayısıyla bu ışınların cilde girişine mani olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir (Şekil 2.5); (71).



Şekil 2.5. D vitamini eksikliği sebepleri ve sonuçları

Risk Faktörleri

1. Yetersiz güneş ışını

- Son yıllarda UV radyasyonun çeşitli cilt kanserlerine sebep olduğu yönünde yapılan bilimsel yayınlar ve bu etkiden korunmak amacıyla, güneş koruma faktörü 15 olan güneşten koruyucu kremlerin kullanılmasının, UV-B radyasyonu %99 oranında absorbe ettiğini ve bu kremlerin kullanımı sonucu deride D vitamini sentezinin %99 oranında azaldığını gösteren yayınlar vardır (94).
- Kapalı giyim tarzı da yine UV-B ışınlarının cilde ulaşmasını engellemek yoluyla D vitamini seviyelerinin düşük olmasına yol açar (70).
- Ten rengi koyu olan bireylerde ciltte fazla miktarlarda bulunan melanin de UV-B radyasyon için önemli bir absorbandır ve bu nedenle Afro-Amerikalılarda ve esmer tenli kişilerde D vitamini sentezi açık tenli kişilere göre önemli oranlarda düşüktür (95). Düşük D vitamini

düzelelerine rağmen osteoporotik kırıklar bu kişilerde daha az görülür. Bunun da nedeninin intestinal Ca ve D vitamini emilim özellikleri, PTH aktivasyonuna iskelet direnci ve diğler bilinmeyen mekanizmalar olduğu düşünölmektedir (66).

- Diğler faktörler: Enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değışimlere, güneş ışınlarının yeryüzünde geldiği açıya (güneş zirve açısı, zenith açısı) hava kirliliğinin düzeyine bağılıdır. UV-B maksimum olarak saat 10-14 arası bulunur.; mayo ile 1 minimal eritematöz ışın dozu almak vitamin D 'nin 20.000 IU eş değerinde koruma sağlar. Yüksek enlemlerde, bu saatler dışında ve kış mevsiminde güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı açı olan Zenith açısının daha büyük olması ve ışınların daha fazla mesafe katetmesi nedeniyle atmosferi geçip cilt yüzeyine ulaşan UV-B fotonlarının miktarı azalır ve açı arttığı için previtamin üretiminden sorumlu olan yüksek enerjili ultraviyole fotonların daha fazla bir kısmı ozon tabakası tarafından emilir (96,3). Bu nedenle kuzey ve güney yarım kürede özellikle 33. enlemin sırasıyla kuzey ve güneyinde kalan bölgelerde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hiç gerçekleşmemektedir (4).

2. Yaş

- Yaş ilerledikçe cildin vitamin D₃ üretim kapasitesi azalır (3). Bunun nedeni yaşla birlikte ciltte, D vitamini prekursorü olan 7-dehidrokolesterol konsantrasyonunun azalmasıdır. Buna göre 70 yaşındaki bir insanda ciltteki 7-dehidrokolesterol miktarı genç erişkindekinin %25'i kadardır ve sonuç olarak D vitamini sentezi de %75 azalmıştır (97). Ayrıca, süt alımında azalma ve yaşla bağlantılı laktoz intoleransı olur. Yaşlanan böbreklerle birlikte vitamin D renal dönüşümünde azalma meydana gelir. İmmobilite de bu durumu destekler (93).

3. Diyet

- Vitamin D den zengin yiyecekleri kısıtlamak, örneğın yağlı balık, karaciğler yağı, zenginleştirilmiş yiyecekleri alım azlığı veya bu katkıları kullanmamak; kesin vejeteryanlar ve süt içmeyenler risk altındadır (93).

- Önemli bir sorun haline gelen obezite de vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. D vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğu için vücut kitle endeksi 30 kg/m² ve üzeri olan kişilerde D vitamininin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır (3).
- Kisiye özel emzirme de, insan sütünde vitamin D düşüktür; Vitamin D'nin 4000 IU vitamin D ile suplementasyonu hem annede hemde çocukta yeterli düzeylerde başarı sağladığı gösterilmiştir.

4. İlaç etkileşimleri

- Vitamin D aktivitesini bozan veya klirensini artıran bazı antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin), glukokortikoidler, rifampin, İnsan İmmun Yetmezlik Virusu (Human Immunodeficiency Virus/HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar ve lityum eksikliğe yol açabilir (71).
- Vitamin D absorpsiyonunu bozan ilaçlar mineral yağlı laksatifler veya yağ yerine geçen ilaçlardır (93).

5. Diğer faktörler

- Oral yolla alınmış olan D vitamininin barsaklardan emilimini engelleyen Crohn, Whipple, Çöliak hastalıkları ve kistik fibrozis gibi malabsorpsiyonla giden durumlar, ayrıca karaciğer ve böbreklerdeki hidrosilasyon reaksiyonlarının bozulduğu hepatik ve renal yetmezlikler de, D vitamini eksikliği sebebi olabilir (71).

Bugün D vitamini eksikliği tüm dünya üzerinde neredeyse bir pandemi halini almıştır. Daha önce bahsedilen, eksikliğin çoklu sistemler üzerindeki olumsuz etkilerine ilaveten Amerika'da 2008 yılında yapılan ve tüm populasyonu yansıtan bir çalışmada D vitamini seviyesi 17,8 ng/ml'nin altında olan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %26 artış olduğu tespit edilmiştir (98). Tüm bu bilgilerin ışığında D vitamininin günümüzdeki önemi giderek artmaktadır.

2.2.7 D Vitamini Eksikliğinin Patofizyolojisi

Çeşitli hastalıklar, özellikle vitamin D alımı ya da metabolizmasında değişiklikler veya fosfat kaybına yol açmaları nedeniyle, rikets veya osteomalazi ile ilişkilidir. Hipovitaminoz D, vitamin D3'ün ciltte yetersiz endojen yapımı, diyetle yetersiz alımı ve/veya diyetle alınan vitamin D'nin ince barsaktan yeterli miktarda emilememesi nedeniyle gelişir.

Vitamin D etkilerine direnç ise;

- 1- Vitamin D etkisini antagonize eden ilaçların kullanımı
- 2- Vitamin D metabolizmasında değişiklikler
- 3- 1,25- OH vitamin D reseptörlerinin yetersiz sayıda veya fonksiyonda olması nedeniyle gelişir.

Hipovitaminozis D sonucunda;

- 1- Mineral iyon metabolizması ve PTH salınımında bozukluklar
- 2- İskelette mineralizasyon defektleri (rikets, osteomalazi) gelişir.

Glomerüler filtrasyon hızı normal olduğunda ana değişiklikler normal veya normale yakın serum kalsiyum düzeyleri, PTH düzeylerinde artış ve düşük 25-OH vitamin D düzeyleridir.

Kalsiyum metabolizması yönünden, vitamin D etkisindeki eksiklik barsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına ve hipokalsemiye neden olur. Hipokalsemi PTH sekresyonunu uyarır (sekonder hiperparatiroidizm),buda kemikten kalsiyum salınımını artırır, böbrekten kalsiyum klirensini azaltır ve böylece hipokalsemiyi düzeltmeye çalışır. Sonuç olarak çoğu hastada kalsiyum düzeyi normal ya da normale yakın olur (Tedavi edilmemiş ağır hipovitaminoz D'nin son dönemlerinde ağır hipokalsemi gelişir). Özellikle hastalığın erken dönemlerinde hipofosfatemi hipokalsemiden daha belirgindir. İntestinal fosfat emilim etkinliğide azalmıştır. PTH sekresyonunda artış kısmen hipokalsemiyi düzELTSede renal tübüler geri emilimini azaltarak idrarda fosfat kaybına yol açar. Bu etki hipofosfatemi gelişiminde en önemli faktördür. Yaşla renal 25-OH vitamin D-1 α hidroksilazın PTH'ya cevabı

azalır, dolaşımında 1,25-OH vitamin D düşer ve yaşlılıkta kalsiyum emiliminin azalmasına katkıda bulunur (66).

2.2.8 D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi

D vitamininin endojen sentezinin bahsedilen sebeplerle yeterli düzeyde olmayışı ve doğal gıda maddelerinde de günlük ihtiyacı karşılayacak ölçüde bulunmayışı nedeniyle vitamin takviyesi olarak dışarıdan alınması gereklidir. Bu konuda literatürde çok sayıda yayın vardır. Son olarak Institute of Medicine (IOM) 2011 yılında yayınladığı raporda günlük D vitamini ihtiyacını infantlarda 400 IU/gün, 1-70 yaş arasında 600 IU/gün, >70 yaşta ise 800 IU/gün olarak belirlemiştir. Aynı raporda D vitamini için No Observable Adverse Effect Level (NOAEL) 10 000 IU/gün, üst sınır ise 4 000 IU/gün olarak belirtilmiştir (100).

Tablo 2.6 . 2011 IOM önerilerine göre D vitamini eksikliğinin profilaksisi

Yaş /özel dönem	Günlük önerilen alım miktarı	Alınması önerilen üst sınır
0-6 ay	400 IU	1000 IU
6-12 ay	400 IU	1500 IU
1-3 yaş	400 IU	2500 IU
4-8 yaş	400 IU	3000 IU
9-70 yaş	600 IU	4000 IU
> 70 yaş	800 IU	4000 IU
Gebelik / laktasyon	600 IU	4000 IU

2.2.9 D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Eksikliği tespit edildiğinde D vitamininin nasıl replase edileceği konusunda değişik görüşler vardır bunlardan birkaçı;

- 2010 yılında Van Groningen ve arkadaşları yetersizlik ve eksiklik durumunda verilmesi gereken D vitamini dozunu hesaplamak için bir formül geliştirmişlerdir;

$$\text{Doz (IU)} = 40 \times [75\text{-serum 25 OHD (nmol/L)}] \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}$$

Formülde D vitamininin birimi nmol/L'dir ve aşağıdaki eşitlik kullanılarak nmol/L ve ng/mL arasında dönüşüm yapılabilir (100).

$$\text{ng/mL} \times 2,5 = \text{nmol/L}$$

Sonuçta hesaplanan D vitamini dozu haftalık 25 000 IU, bölünmüş dozlar halinde hastaya verilmelidir. Daha yüksek dozlarda D vitamini replasmanı yapılması, hidroksilasyon reaksiyonlarında doygunluğa ulaşılabacağından verilen ekstra D vitamininin biyoyararlanımı düşeceği için önerilmemiştir (101).

- Khan ve arkadaşlarının önerilerine göre de; (102)

Tablo 2.7. D vitamini eksikliği ve replasmanı

vitamin D düzeyi (ng/ml)	Vitamin D3 replasman dozu (IU)	Replasman sıklığı
20-30	1000-2000	günlük
12-20	2000	günlük
12 nin altı (asemptomatik)	4000-5000	günlük
12'nin altı (septomatik)	30.000	haftalık

- Holick ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanan guideline'a göre ise eksiklik durumunda tüm hastalara haftalık 50 000 IU vitamin D2 veya D3, 8 hafta boyunca verilmelidir. Ancak bu guideline'da yetersizlik durumunda nasıl bir replasman şeması uygulanması gerektiği açık değildir. Ayrıca obez hastalar için de daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş ancak bunun nasıl belirleneceği netlik kazanmamıştır (4).

2.2.10 D Vitamini Toksisitesi

D vitamini seviyesi kanda >200-250 ng/mL'yi aşarsa toksisite söz konusu olur. Literatürde toksisite gelişen vakalarda >40 000 IU/gün gibi dozların kontrolsüz olarak uzun süre boyunca kullanıldığı görülmektedir. D vitamini toksisitesine yol açan en düşük kumulatif doz ise 3 hafta içinde alınan 3 600 000 IU'lık doz olarak bildirilmiştir (2,101).

D vitamini toksisitesi varlığında D vitamininin yağ dokusunda depolanmasından bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25-OH vitamin D düzeylerine neden olabilmektedir. 25-OH vitamin D düzeyinin sürekli yüksek olması ince barsaktan Ca emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu yolu ile şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır. D vitamini intoksikasyonu vakalarında serum 25-OH vitamin D düzeyi yüksek, serum 1,25-OH vitamin D düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi düşük seviyelerde olup hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur. Hastalarda nefrokalsinozis ve erişkinde koroner ateroskleroza neden olabilir.

D vitamini intoksikasyonu hemen daima iatrojeniktir, ya sağlık personelinin rikets olmadan yüksek doz D vitamini önermesine ya da ailelerin uygunsuz dozda D vitamini vermesine bağlıdır.

D vitamini toksisitesinin erken belirtileri; iştahsızlık, kabızlık, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem şikayetleridir. Birkaç gün ya da hafta içerisinde kemik ağrısı, halsizlik, apati, geçmeyen baş ağrısı, bradiaritmiler, EKG bozuklukları, kas ve eklem ağrıları meydana gelebilir. Nadiren kas güçsüzlüğü, idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma, hipertansiyon, nefrokalsinozis görülebilir. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi tedavisinde acil tedavi için gerekenler yapılırken en kısa sürede bifosfanat tedavisine başlanmalıdır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2012- Mart 2013 ve Ekim 2013- Mart 2014 tarihleri arasında başvuran, en az bir aydır statin kullanmakta olan toplam 142 hasta dahil edilmiştir.

Bu araştırma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda, Ufuk Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonu onayı (Ek-1) alınarak yapılmıştır.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) En az bir aydır statin kullanmakta olan hastalar
- 2) Myopatisi olan grup için, hastaların klinik olarak statin miyaljisi, myozit, rabdomyoliz tanısı olması
 - Statin miyaljisi: Statine başladıktan sonra ortaya çıkan, yorgunluk, kas krampları ve tendon ağrılarının eşlik edebildiği, proksimalde daha belirgin, yaygın ve egzersizle artan karakterde kas ağrısı olan tablodur.
 - Statin miyoziti: Statine başladıktan sonra ortaya çıkan, kas ağrılarının yanı sıra kas kuvvetsizliğinin de olduğu tablodur
 - Statine bağlı rabdomyoliz: Statine başladıktan sonra ortaya çıkan ciddi kas ağrısı ve kuvvetsizliğin olduğu ve kreatin kinaz düzeylerinin normalin üst sınırının 10 katını geçtiği tablodur (51).

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Hastanın D vitamini desteği alıyor olması
- 2) D vitamini metabolizmasını etkileyen durumlar
 - Malabzorpsiyon sendromları

- Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, whipple hastalığı, kistik fibrozis
 - Böbrek yetmezliği
 - Nefrotik sendrom
 - Kronik karaciğer hastalığı
 - İlaçlar
 - Glukokortikoidler, antiepileptikler, rifampin
- 3) Yüksek fiziksel aktivite düzeyi
- 4) Statin metabolizmasını etkileyen durumlar
- Düşük VKİ (< 20)
 - Alkolizm
 - Hipotiroidizm
 - Altta yatan bilinen kas hastalığı öyküsü olması
 - İlaçlar
 - Fibratlar, gemfibrozil, makrolid antibiyotikler, siklosporin, verapamil, diltiazem, azol antifungaller, amiadoron, HIV proteaz inhinitörleri
- 5) Myalji dışı kas iskelet sistemi problemleri
- Tendinit
 - Bursit
 - Fibromyalji
 - Myofasial ağrı sendromu
 - Kas strain/sprain
 - Radikülopati
 - Osteoartrit

3.3 Hastaların Değerlendirilmesi ve Fizik Muayene

Hastaların yaşları, cinsiyetleri kaydedildi. Boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) [vücut ağırlığı (kg)/boy² (m²)] hesaplandı. Hastaların kullanmakta oldukları statin dozu, kullanım süreleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, kullanmakta oldukları diğer ilaçlar, son 6 ay içinde D vitamini takviyesi alıp almadıkları, güneşlenme alışkanlıkları sorgulanarak ayrıntılı bir biçimde not edildi. Fiziksel aktivite düzeyleri 7 günlük aktivitenin sorgulanmasıyla belirlendi. Haftanın 7 günü günde en az 30 dakika yüksek yoğunluklu aktivite (ağır kaldırma, kasma, aerobik, basketbol, futbol, yüksek hızda bisiklete binme), haftanın 7 günü, günde en az 1 saat orta yoğunlukta aktivite (halk oyunları, dans, bowling, çiftler tenis oyunu, normal hızda bisiklete binme (yürüme hariç) yapan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kas iskelet sistemi problemi olan hastaların kas iskelet sistemi problemlerinin süresi kaydedildi ve statin kullanımıyla ilişkisi sorgulandı.

Tüm hastalara ayrıntılı kas iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene yapıldı.

Tüm hastaların tam kan sayımı, karaciğer- böbrek ve tiroit fonksiyon testleri, kan elektrolitleri incelendi. Miyopati olan hastaları ayırt edebilmek amacıyla kreatin kinaz düzeyleri istendi. Myopati ve D vitamini ilişkisini incelemek amacıyla 25-OH vitamin D düzeylerine bakıldı (Ek-2).

Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve verilerin bilimsel araştırma amacıyla kullanılacağı kendilerine açıklandı. Tüm hastalardan gönüllü olur formu imzalatılarak onamları alındı (Ek-3).

3.4 Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1 Ağrı

Kas iskelet sistemi problemi olan hastaların ağrı düzeyleri görsel analog skala (GAS) kullanılarak değerlendirildi.

GAS (Ek-4), ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik olarak takibinde en sık kullanılan uygulaması basit, kısa sürede uygulanabilen bir skaladır. Sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. GAS, 100 mm'lik bir çizgi olup, çizginin sol tarafı (0 mm) hiç ağrı olmaması durumunda, sağ tarafı (100 mm) ise dayanılmaz ağrı olması durumunda işaretlenmektedir. Bu çizginin başlangıcından sonuna gidildiğinde ağrı şiddetinin arttığı söylenir. Buna göre, hastalardan bu çizgi üzerine koyacakları işaret ile hissettikleri ağrının şiddetini belirlemeleri istenir. Hastanın işaretlediği nokta cetvelle ölçülerek mm cinsinden kaydedilir. Bu testin avantajları; testin kolay anlaşılır olması, ölçümlerin tekrarlanabilmesi, kısa sürede yapılabilmesi ve uygulama kolaylığıdır. Ancak bazen hastalar ölçümü rastgele yapabilirler, bu nedenle hasta ölçümden önce yeterince ve açık bir şekilde bilgilendirilmelidir (104).

3.4.2 Hastaların Kendini Genel Değerlendirmesi ve Doktorun Hastayı Genel Değerlendirmesi

Hastaların genel değerlendirimi ve doktorun hastayı genel değerlendirimi de GAS (0-100 mm) skalası kullanılarak yapıldı (Ek-5).

3.4.3 Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için 'Nottingham Sağlık Profili (NSP)' anketi kullanıldı (Ek-6). Algılanan sağlık statüsünün ölçümünde kullanılan NSP, kişilerin kendilerinin cevaplayabileceği iki bölümden meydana gelen basit ve kısa bir ankettir. Bu anket, fiziksel, sosyal ve ruhsal iyilik hali ile ilgili geniş bir tanımlamayı yansıtmaktadır ve uygulaması yaklaşık 10 dakika sürmektedir.

Anketin birinci bölümündeki sorular, kişilerin sağlık durumları ile ilişkili konulara değinirken, ikinci bölümünde ise içinde bulunulan sağlık düzeyinin günlük yaşam üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik sorulara yer verilmektedir. Anket toplam 38 sorudan meydana gelmekte ve bu sorular fiziksel hareketlilik, ağrı, uyku, enerji, sosyal izolasyon ve duygusal reaksiyonlar gibi 6 alanı ilgilendirmektedir.

Soruları cevaplayanlardan okudukları ifadelerin kendi durumlarını yansıtmamasına göre “Evet” ya da “Hayır” şeklinde işaret koymaları istenmektedir.

NSP'nin skorlamasında; bir boyuttaki tüm ifadelerden gelen “hayır” cevapları için “0”, “evet” cevapları için “1” değeri verildi. Elde edilen skorun 0 'a yaklaşması düşük düzeyde algılanan sağlık durumunu, 1'e yaklaşması daha iyi sağlık durumunu ifade etmektedir (105).

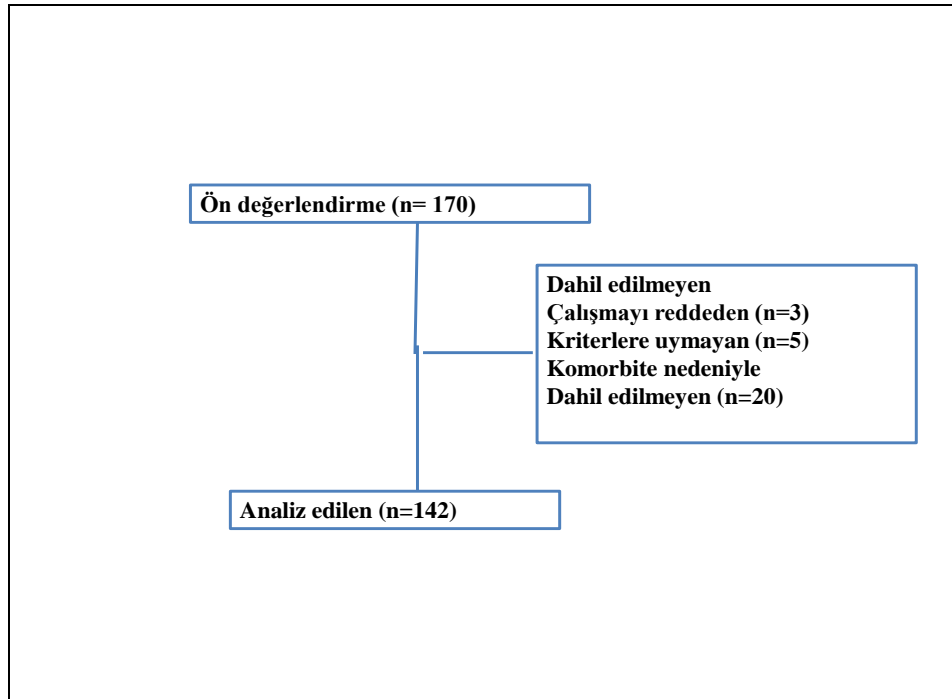
NSP'in Türkçeye adaptasyonu ve psikometrik özellikleri Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (106).

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS software for windows, version 16.0 (SPSS Inc Chicago Illinois, USA) ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. İncelenen verilerde normal dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov (k-s) Testi uygulandı. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler kullanıldı. Devamsız iki değişkenin arasında bir bağımlılığın olup olmadığı Ki-kare ve Fischer-Exact testi ile değerlendirildi. İki bağımsız değişkenin analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişki, Sperman korelasyon analiziyle değerlendirildi. Analiz sonuçları $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için D vitamini düzeyinin yaz koşullarından etkilenmemesi amacıyla 2012 Ocak- 2013 Mart, 2013 Ekim- 2014 Mart ayları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran veya miyalji dışı nedenlerle kliniğimizde yatarak tedavi gören 170 hasta ön değerlendirmeye alındı. Hastalardan 3 kişi çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Beş hasta kognitif disfonksiyon ve ciddi immobilité nedeniyle, 20 hasta kas iskelet sistemi ağrılarına neden olacak diğer komorbid hastalıkları nedeniyle çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 142 hasta üzerinde değerlendirmeler yapılarak, istatistiksel analize alındı. Şekil 4.1’de gösterildiği gibi toplam 142 hasta çalışmaya alındı ve takip edildi.



Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması

Çalışmaya alınan 142 hastanın, sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hastaların, 107’si (%75.4) kadın, 35’i (%24.6) erkek, yaş ortalaması $63,65 \pm 10,09$ ve vücut kitle indeksi $27,03 \pm 4,30$ ’du.

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellikler	
Yaş	63.65 ± 10.09
Cinsiyet	
Kadın	107 (%75.4)
Erkek	35 (%24.6)
Vücut kitle indeksi	27.03 ± 4.30

Çalışmaya alınan hastaların en çok kullandığı statin grubu ilaç atorvastatindi. Kullanılan statin dozu 15.21 ± 7.11 mg, süresi 4.70 ± 3.97 aydı. Tablo 4.2’de kullanılan statin grubu ilaçların dağılımı ve dozları görülmektedir. Hastaların kas iskelet sistemi problemlerinin varlığı değerlendirildiğinde en sık karşımıza patoloji çıkan miyalji oldu (n=29, %20.4). D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) 142 hastanın 107 sinde görüldü. Hastaların statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi patolojik bulguları ve ve D vitamini düzeyleri tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Statin kullanımına göre hastaların oranları ve kullanım süreleri

Özellikler	
Statinler n (%)	
Atorvastatin	86 (%60.6)
Rosuvastatin	35 (%24.6)
Simvastatin	14 (%9.9)
Pravastatin	4 (%2.8)
Fluvastatin	3 (%2.1)
Kullanılan statin dozu (mg- ort ± SD)	15.21 ± 7.11
Statin kullanım süresi (ay-ort ± SD)	4.7 ± 3.97

Tablo 4.3. Statin kullanımına bağlı gelişen myopati oranları ve D vitamini düzeyleri

Özellikler	
Myopati türü n (%)	
Miyopati yok	103 (%72.5)
Miyalji	29 (%20.4)
Miyozit	2 (%1.4)
Asemptomatik CK yüksekliği	8 (%5.6)
D vitamini grupları (ng/ml)	
≤ 20 Dvitamini eksikliği	107 (%75.4)
20-30 D vitamini yetersizliği	31 (%21.8)
> 30 normal	4 (%2.8)

CK: kreatin kinaz

Bizim çalışmamızda, kas iskelet sistemi problemleri en çok atorvastatin kullanımını sonrası oluştu. Atorvastatin kullanan 86 hasta içinde; 20 hastada myalji (%23.3), sadece 2 hastada myozit (%2.3) ve 5 hastada (%5.8) asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği saptandı. Simvastatin kullanan 14 hastanın; 4'ünde (%28.4) myalji, 2'sinde asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği, rosuvastatin kullanan 35 hasta içinde 4 kişide (%11.4) myalji saptandı. Pravastatin ve fluvastatin kullanımını nadirdi ve pravastatin kullanan 4 kişinin 1'inde (%25) asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği, fluvastatin kullanan 3 kişiden 1 'inde (%33.3) myalji saptandı. Kullanılan statin türü ile kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varlığı saptanamadı. (p= 0.187) Tablo 4.4'te kullanılan statinlerin grubuna göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımını görülmektedir.

Tablo 4.4. Statin kullanımına göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımı

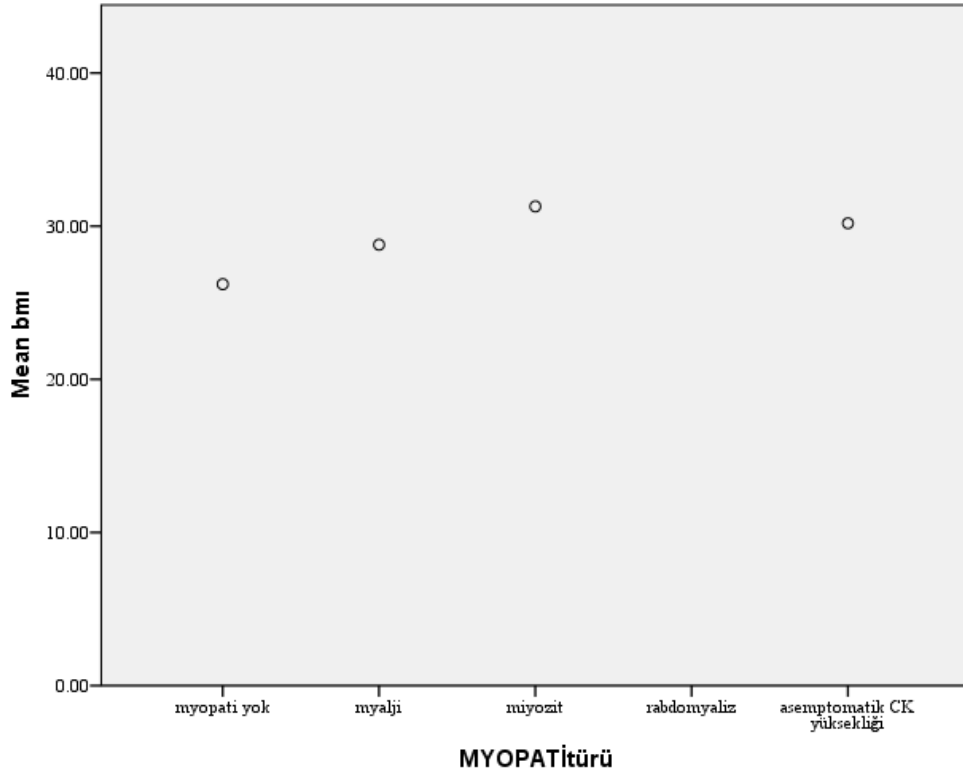
Kullanılan statin	Miyopati olmayan n (%)	Myalji n (%)	Miyozit n (%)	Aseptomatik CK yüksekliği n (%)	Toplam n (%)
Atorvastatin	59 (%68.6)	20 (%23.3)	2 (%2.3)	5 (%5.8)	86 (%100)
Simvastatin	8 (%57.1)	4 (%28.6)	0 (%0)	2 (%14.3)	14 (%100)
Rosuvastatin	31 (%88.6)	4 (%11.4)	0 (%0)	0 (%0)	35 (%100)
Pravastatin	3 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	4 (%100)
Fluvastatin	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)
Toplam n (%)	103 (%72.5)	29 (%20.4)	2 (%1.4)	8 (%5.6)	142 (%100)

Kullanılan statin dozu ile kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında, 10 mg dozunda statin kullanan hastaların %17.5'inde 20 mg dozda statin kullananların %48.3 'ünde ve 40 mg dozda kullananların %50' sinde kas iskelet sistemi problemleri geliştiği görüldü. Buna göre herhangi bir statinin dozu arttıkça kas iskelet sistemi problemi görülme oranlarının da arttığı saptandı. Ancak istatistiksel değerlendirmesinde, kullanılan dozla kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasında anlamlı fark saptanamadı ($p= 0.307$). Tablo 4.5'te kullanılan statinlerin dozuna göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.5. Kullanılan statin dozuna göre kas iskelet sistemi problemlerinin dağılımı

Statin dozu (mg)	Miyopati olmayan n (%)	Myalji n (%)	Miyozit n (%)	Aseptomatik KK yüksekliği n (%)	Toplam n (%)
10 mg	61 (%76.3)	12 (%15)	2 (%2.5)	5 (%6.3)	80 (%100)
20 mg	39 (%69.6)	14 (%25)	0 (%0)	3 (%5.4)	56 (%100)
40 mg	3 (%50)	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)
Toplam	103 (%72.5)	29 (%20.4)	2 (%1.4)	8 (%5.6)	142 (%100)

Kas iskelet sistemi problemi gelişen hastalarda myopatinin; yaş, vücut kitle indeksi ve statin kullanım süresiyle bağlantısı değerlendirildi. Statin kullanım süresi ortalaması 4.70 ± 3.97 ay, VKİ ile kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasında anlamlı ilişki ($p= 0.00$) saptanırken, yaşla ($p = 0.26$) ve statin kullanım süresiyle ($p = 0.25$) kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anlamlı ilişki saptanan vücut kitle indeksi ile korelasyon bakıldığında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı. Özellikle kas iskelet sistemi problemlerinden miyozit gelişiminde ortalama VKİ en yüksekti. Kas iskelet sistemi problemi olmayan grupta ise VKİ düşük olarak saptandı.



Şekil 4.2. VKİ ile kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasındaki ilişki

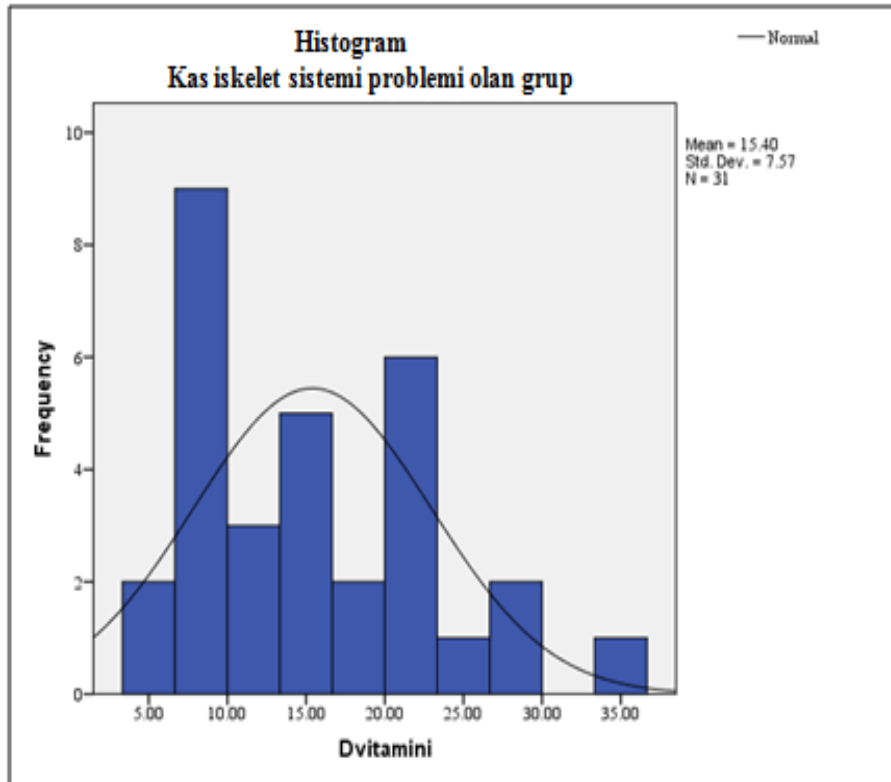
Kas iskelet sistemi problemi gelişen grubu cinsiyet açısından incelediğimizde; özellikle kadınlarda erkeklere oranla daha fazla kas iskelet sistemi problemi geliştiği görüldü ($p = 0.002$). 107 kadın içerisinde 29’unda (%27,1) ve 35 erkek içerisinde 2’sinde (%5.8) kas iskelet sistemi problemi geliştiği saptandı.

Tablo 4.6. Cinsiyete göre kas iskelet sistemi gelişme oranları

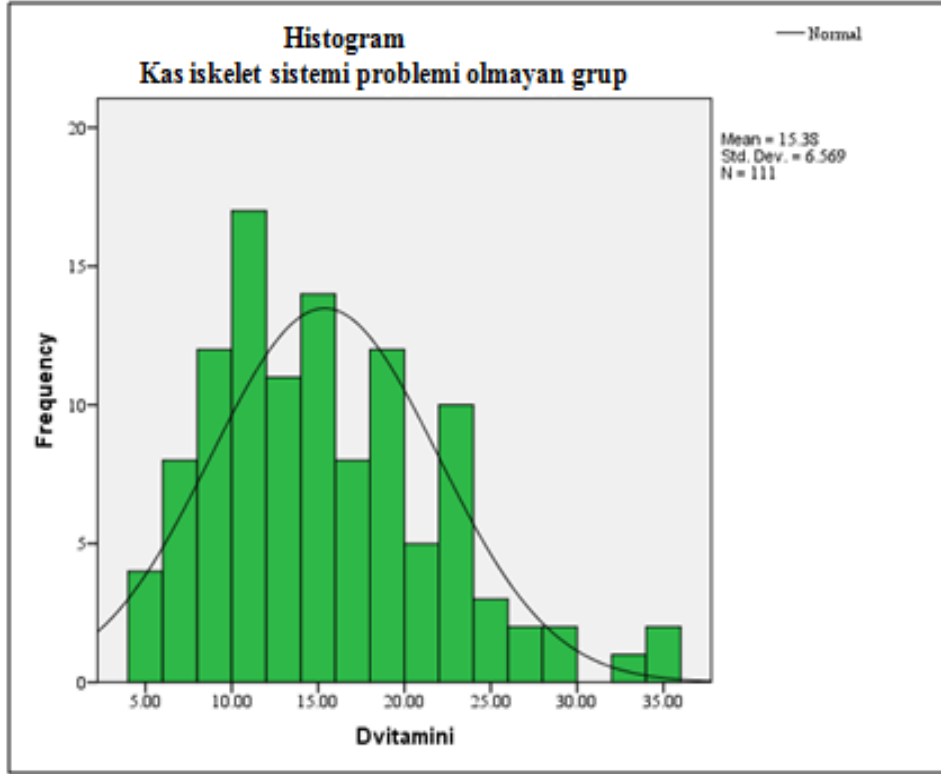
Cinsiyet	Kas iskelet sistemi problemi yok N (%)	Myalji N (%)	Miyozit N (%)	Asemptomatik CK yüksekliği n (%)	Toplam N (%)
Kadın	74 (%69.2)	28 (%26.2)	1 (%0.9)	4 (%3.7)	107 (%100)
Erkek	29 (%82.9)	1 (%2.9)	1 (%2.9)	4 (%11.4)	35 (%100)
Toplam	103 (%72.6)	29 (%20.4)	2 (%1.4)	8 (%5.6)	142 (%100)

Kas iskelet sistemi problemi olan ve olmayan iki grubun D vitamini seviyelerini değerlendirdiğimizde kas iskelet sistemi problemi olanlarda D vitamini seviyesi $15,40 \pm 7,5$ iken olmayan grupta D vitamini seviyesi $15,38 \pm 6,5$ ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,78$).

Her iki gruptaki hastaların D vitamini değerleri dağılımı şekil 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kas iskelet sistemi problemi olan grupta D vitamini değerlerinin dağılımı



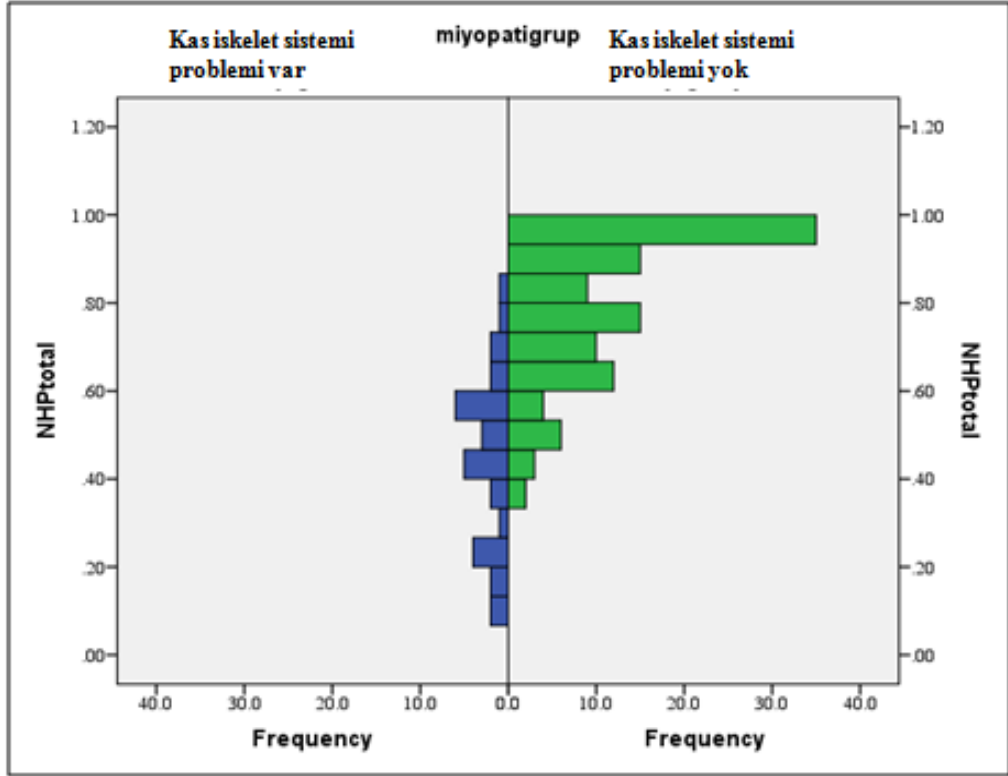
Şekil 4.4. Kas iskelet sistemi problemi olmayan grupta D vitamini düzeylerinin dağılımı

D vitamini sınır değeri olarak öncelikli olarak eksiklik değeri olan 30 ng /ml' nin altındaki değerler alındı. Bu değerın altında olan değerlerle kas iskelet sistemi problemi gelişimi arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı (p=1.0). D vitamini eksikliği düzeyleri (<30 ng/ml) kas iskelet sistemi problemi olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi. Kas iskelet sistemi problemi olanların %96.7 'sinde kas iskelet sistemi problemi olmayanların %97.2 'sinde D vitamini eksikliği belirlendi.

Biz ayrıca daha ileri bir sınır değeri olarak yetersizlik düzeyi olan 20ng/ml' nin altındaki değerleri araştırdık. Kas iskelet sistemi problemi olan grupta 20 ng/ml 'nin altında D vitamini olan 86 sayıda (%67.7) hasta saptanırken, kas iskelet sistemi problemi olmayanlarda D vitamini yetersizliği 21 (%77.4) hastada saptandı. Yine gelişen kas iskelet sistemi problemleriyle D vitamini yetersizliği olan hastalarda D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p= 0.66).

Her iki grubun yaşam kalitesi değerlendirimi için Nottingham Sağlık Profili ölçümü kullanıldı. İki grubun ortalamalarında; kas iskelet sistemi problemi olanlarda

NSP total skoru $0,44 \pm 0,19$ iken kas iskelet sistemi problemi olmayanlarda $0,79 \pm 0,17$ saptandı. Her iki grubun NSP total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.00$). NSP total skorunun gruplar arası dağılımı şekil 4.5 'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Nottingham Sağlık Profiline gruplar arası dağılımı

Nottingham sağlık profili değerlendirmesinde tüm alt değerlendirmelerinin kas iskelet sistemi problemi olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırması tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. NSP alt değerlendirmelerinin gruplararası karşılaştırması

	NSP enerji (Ort ± SD)	NSP ağrı (Ort ± SD)	NSP duygusal reaksiyo (Ort ± SD)	NSP uyku (Ort ± SD)	NSP sosyal izolasyon (Ort ± SD)	NSP Fiziksel hareket (Ort ± SD)	NSP total (Ort ± SD)
Kas iskelet sistemi problemi olan grup	0,17±0,25	0,43±0,25	0,45±0,32	0,36±0,27	0,72±0,32	0,58±0,16	0,44±0,19
Kas iskelet sistemi problemi olmayan grup	0,49±0,41	0,9±0,11	0,74±0,27	0,81±0,26	0,88±0,20	0,89±0,13	0,79±0,17
P değeri	0,00	0,00	0,00	0,00	0,005	0,00	0,00

P değeri < 0.05, NSP: Nottigham sağlık profili

Kas iskelet sistemi problemi olanların yaşam kalitesi ilişkisini kendi içinde değerlendirdik ve NSP leğinin tüm alt gruplarının değerlendirimlerinde; fiziksel hareketlilik, ağrı, uyku, enerji, sosyal izolasyon ve duygusal reaksiyonlar ve total değerlendirmesi arasında anlamlı ilişki saptandı. P değerleri sırasıyla 0.00, 0.00, 0.00, 0.002, 0.015, 0.00 ve 0.00 idi. Aralarında korelasyona spearman korelasyon ile bakıldığında kas iskelet sistemi problemi ile değişen dercelerde negatif korelasyon saptandı. Kas iskelet sistemi problemi olanlarada NSP değerlerinin düştüğü ve yaşam kalitesinde bozulma meydana geldiği grld. NSP subgruplarının kendi içinde korelasyonuna baktığımızda pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 4.8. Kas iskelet sistemi problemi ve NSP arasındaki korelasyon

Spearman korelasyon	Kas iskelet problemi olan grupta		NSP enerji	NSP Ağrı	NSP Duygusareak.	NSP Uyku	NSP Sosyal İzolasyon	NSP Fiziksel Hareket	NSP total
		Korelasyon katsayısı	-.261 **	-.518 **	-.247 **	-.415 **	-.182 **	-.446 **	-.422 **
P değeri	.002	.000	.003	.000	.030	.000	.000		
N	142	142	142	142	142	142	142		

P değeri < 0.05, NSP: Nottigham sağlık profili

5. TARTIŞMA

Statin kullanımına bağlı gelişen en ciddi yan etkiler kas iskelet sistemi üzerine olan etkileridir. daha sık olarak miyalji, kramp ve güçsüzlükle giden orta düzeyde kas iskelet sistemi problemleri ortaya çıkar (50). Statin kullanımına bağlı kas iskelet sistemi problemi gelişiminde D vitamini eksikliği rol oynadığı düşünölen bir durumdur (64). D vitamini eksikliği günümüzde özellikle endüstrileşen toplumlarda pandemi halini gelmiştir (4). Yapılan çalışmalar kas iskelet sistemi problemlerine ek olarak, D vitamininin pek çok organ ve sistemde hücrese düzeyde etkileri olduğunu ve eksikliğinin morbidite ve hatta mortalitede artışla seyrettiği gösterilmiştir (98).

Bu çalışmayla, Türk toplumunda, statin kullanan hastalarda, gelişen kas iskelet sistemi problemleri belirlendi ve bu problemlerin D vitamini eksikliği (< 30 ng/ml) ve yetersizliğiyle (< 20 ng/ml) ilişkisi değerlendirildi. Bununla beraber statin kullanımına bağlı olarak gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda en çok kullanılan statin atorvastatindi. Statin kullanımına bağlı en sık gelişen kas iskelet sistemi probleminin miyalji olduğu saptandı. Özellikle kadınlarda daha sık kas iskelet sistemi problemleri ortaya çıktığı göröldü. Gelişen kas iskelet sistemi problemleriyle ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmaya alınan hastalar kas iskelet sistemi problemi gelişen ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir grubun D vitamini yetersizliği (<20 ng/ml) ve eksikliğiyle (<30 ng/ml) kas iskelet sistemi problemleri gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kas iskelet sistemi problemi olan hastalarda yaşam kalitesi daha kötü olduğu belirlendi.

Hastaların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında, yaş ortalamaları 63.65 ± 10.09 yıl ve 142 hastanın 107 'si (%75.4) kadın, 35'i (%24.6) erkekten oluşuyordu. Kurnik ve arkadaşlarının statin kullanımına bağlı kas ağrısının D vitamini ile ilişkisi ile ilgili yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalamalarının 64.8 ± 10.6 yıl olması ve 4868 'inin (%71.5) kadın, 1940 'ının (%28.5) erkek olması bizim çalışmamız ile benzerlik gösteriyodu (107). Benzer şekilde Ahmet ve arkadaşlarının çalışmasında

326 kadın hasta, 295 erkek hasta (108), Duell ve arkadaşlarının çalışmasında da 99 hastanın %43 ünü erkek hastalar, %57 sini kadın hastalar oluşturuyordu (109).

Bizim çalışmamızda en sık kullanılan statin atorvastatindi, ardından sırasıyla en sık rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin kullanıldığı tespit edildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Glueck ve arkadaşlarının çalışmasında 150 hastanın 79 'u (%53) atorvastatin, 57 'si (%38) rosuvastatin, 35'i (%23) simvastatin ve 38'i (%25) diğer statinleri (lovastatin, pravastatin, fluvastatin) kullanıyordu (110). Bizim çalışmamıza benzer olarak yüksek doz statin kullanımına bağlı hafif ve orta düzeyde kas iskelet sistemi semptomlarının gelişimiyle ilgili yapılan PRİMO çalışmasına katılan 7893 hastanın en çok kullandığı statinin fluvastatin (3121, %39,5), ardından pravastatin (1901, %24) atorvastatin (1844, %23,5) ve en az olarak da simvastatin (1027, %13) olduğu bildirilmiştir (111). Yine Kurnik ve ark.nın çalışmasında 6808 hasta içinde en çok simvastatin tercih edilmişti (107). Bunun yanında Ahmed ve ark. çalışmasında en çok tercih edilen statinin rosuvastatin olduğu görülmüştür. (108). Yapılan her çalışmada kullanılan statin tipleri ve dozlarının bu kadar farklı olması değişik toplumlarda ve merkezlerde doktorlar tarafından tercih edilen statinlerin farklı olmasından kaynaklanabilir diye düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinden en sık görülen miyalji varlığıydı (%20.4). Ardından sırasıyla asemptomatik CK yüksekliği (%5.6) ve miyozit (%1.4) varlığı saptandı. Çalışmamızda statin kullanımına bağlı gelişen miyopati türlerinden biri olan renal yetmezlik, intravasküler koagülasyon ve ölümlle sonuçlanabilen rabdomiyolize ise rastlanmadı. Fransa'da yapılmış bir çalışmada, 815 statin tedavisi alan hastalardan 165'inde (%23) kas iskelet sistemi yan etkileri gelişmiş (112). Duell ve ark. statin kullanımına bağlı gelişen miyalji oranını %38.8 olarak bildirmiştir (109). İki tane prospektif gözlemsel çalışmada miyalji oranları %10-15 oranlarında saptanmıştır (111,113). Randomize kontrollü çalışmalarda miyalji insidansı gözlemsel çalışmalardan daha düşük oranda %1.5- 5 oranında saptanmıştır (114,115). Riphagen ve ark. çalışmaya aldıkları 84 hastanın 20'sinde miyalji (%24), 5'inde miyozit (%6) tespit etmişler ve yine bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi rabdomiyoliz saptanmamıştır (116). Başka bir çalışmada 272 hastanın 106' sında (%39) statinle ilişkili kas iskelet sistemi problemi gelişirken bunların 95' inde (%35) miyalji,

20'sinde (%7) CK yüksekliği saptanmıştır (117). Bu çalışmalarda gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin prevalansı verileri farklıdır; bunun böyle sonuçlanmasının sebebi, statinle ilişkili gelişen kas iskelet sistemi problemlerinde farklı yöntemlerin tanıda kullanılması nedeniyle güçleşmiştir (114). Birçok araştırmada, anamnez ve fizik muayene ile tanı konarken (58,108,111), bazılarında CK değerleri kullanılmıştır (118). Ayrıca statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri için hastadan alınan subjektif verilerle tanı konmaktadır. Statin kullanımı sonrası gelişen kas iskelet sistemi problemleri için hastayla ilgili (ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük VKİ, sekonder hastalıklar, genetik yatkınlık...) ve ilaçla ilgili (farmakokinetiği, ilaç dozu ve değer ilaçlarla etkileşimleri) gibi birçok risk faktörü vardır (62). Bu çalışmalarda hastaların risk faktörleri değişkendir bu da sonuçların farklı olmasında neden olabilir. Daha objektif prevalans verilerini plasebo kontrollü, uygun bir kontrol grubu alınarak yapılan çalışmalar ile elde edebiliriz.

Statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin tüm vücutta generalize olmakla birlikte proksimallerde daha şiddetli, egzersizle artan, istirahatle azalan karakterde olduğu bildirilmiştir (5,40). Bu çalışmada da miyalji grubunda ağrı karakteri bunu araştıracak ek değerlendirme yapmamamıza rağmen ağrının şekli literatür ile uyumlu idi.

Düşük VKİ statine bağlı kas iskelet sistemi problemlerinde risk faktörü olarak gösterilmiş (4,62) olmasına rağmen bizim alışmamızda VKİ daha yüksek olanlarda kas iskelet sistemi problemleri daha sık saptandı. Kronik sistemik düşük düzeyde inflamasyon buna yol açmış olabilir. Özelikle obez kişilerde inflamasyon belirteçleri yüksektir (119) ve sedanter bir yaşamları vardır (120). Düşük orta düzeyde egzersiz programı antiinflamatuvar etkiyle kas ağrılarının, tutukluğun ve yorgunluğun azaltılmasında rolü vardır (121). Bu sebeplerden dolayı VKİ yüksek olanlarda kas isk sistemi problemleri artar. Bunun yanında statin kullananlarda bu etki belirgin hale geçmiş olabilir.

2007 yılında Boltan ve arkadaşları tarafından yayınlanmış yaklaşık 6yıl boyunca hiperlipidemi tedavisi için simvastatin kullanımına bağlı fatal miyopati gelişiminin tartışıldığı bir olguda, 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesinin düşüklüğü saptanmıştır (122). Bu olguyla birlikte Goldstein ve ark. D vitamini eksikiliğinin kas

güçsüzlüğü ve ciddi miyopati ile ilişkisini göz önüne alarak, Boltan ve arkadaşlarının olgusuna göre literatürde ilk olarak statine bağlı miyopatide D vitamininin rolünü vurgulamıştır (123). Başka bir olgu sunumunda beş değişik statini kas iskelet sistemi problemleri gelişimi nedeniyle tolere edemeyen bir kadın hastanın serum 25 OH vitamin D düzeyi 17 ng/mL olarak bildirilmiş, 100.000. IU/ hafta D vitamini tedavisiyle üç ay sonra 25 OH vitamin D düzeyi 42.2 düzeyine yükselmiştir. D vitamini tedavisi sonrası kas iskelet sistemi problemleri iyileşmiş ve kullandığı statini tolere edebilir hale gelmiştir (124). Lee ve arkadaşlarının statin kullanımına bağlı miyalji tanısı alan 11 hastalık ilk olgu serilerinde de hastaların tümünde 25-OH vitamin D seviyeleri 30 ng/mL'nin altında saptanmış ve D vitamini replasmanı sonrası 8 hastanın miyalji şikayeti iyileşmiştir (64).

Duell ve arkadaşlarının statin kullanan 99 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri içinde, myalji varlığı hastaların %38.8'inde bildirilmiş ve ortalama 25 OH vitamin D düzeyi miyaljisi olanlarda 20.5ng/ml, olmayanlarda ise 30.1ng/ml olarak tespit edilmiştir. Myaljisi olanların %81.3 'ünde D vitamini 30 ng/ml 'nin altında ve %62.5 'inde D vitamini 20 ng/ml 'nin altında saptanmıştır (109). Ahmet ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise Mayıs 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında statin kullanan 621 hastanın 128'sinde kas iskelet sistemi problemi saptanırken, 493 'ünün asemptomatik olduğu tespit edilmiştir. Myaljisi olan grubun D vitamini ortalamaları 28,7 ng/ml'iken, kontrol grubunda 34,3 ng/ml olarak saptanmış. Myaljisi olan grubun %64 'ünde D vitamini eksikliği (32 ng/ml >) olduğu gösterilmiş, D vitamini düzeyi düşük olan 38 hastaya D vitamini replasmanı yapılmıştır. Bu hastalarda D vitamini düzeyi 20.4 ng/ml 'den 48.2 ng/ml'ye yükselmiş ve 35 hastanın kas iskelet sistemi problemleri gerilemiş (108).

Glueck ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada statin kullanımına bağlı kas iskelet sistemi problemi gelişen 68 hastada vitamin D eksikliği de saptanmış ve kullandıkları statin kesilip D vitamini replasmanı yapılmış. 62 hastanın semptomları gerilemiş, D vitamini düzeyleri 22 ng/ml'den 43 ng/ml'ye yükselmiş ve kullandıkları statini tolere edebilir düzeye geldikleri bildirilmiştir (125). Hasta sayısının fazla olduğu başka bir çalışmada D vitamini seviyesi 4 farklı seviyede değerlendirilmiş, D vitamininin en düşük olduğu grupta statine bağlı miyaljisi olan

hastaların daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle D vitamini düzeylerinin 15 ng/ml üstünde olduğu değerlerde statine bağlı myalji gelişiminin öngörülebileceği belirtilmiştir (126).

Statine bağlı kas iskelet sistemi problemlerine D vitamini eksikliğinin etkisini gösteren bu çalışmaların yanı sıra, D vitamini eksikliğiyle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Backes ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada 129 hasta değerlendirilmiş, statin kullanımına bağlı myalji saptanan 57 hastada 25-OH vitamin D değeri 21.4 ng/ml iken myalji olmayan 72 hastada 21.8 ng/ml saptanmıştır. Bu çalışmada ek olarak D vitamini değeri 30 ng/ml altı ve 15 ng/ml altı olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş ve miyaljisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (127). Başka bir çalışmada bu değerler kas iskelet sistemi problemi olan grupta 18 ng/ml iken, kas iskelet sistemi problemi olmayan grupta 15.2 ng/ml olarak saptanmıştır (116). Son olarak 2014 yılında yayınlanmış olan Eisen ve arkadaşlarının çalışmasında, statin kullanımına bağlı kas iskelet sistemi problemlerinden miyaljisi olanlarda D vitamini düzeyi 18.5 ng/ml iken, olmayanlarda 19.5 ng/ml olarak tespit edilmiştir (117). Daha geniş bir populasyonu içine alan Kurnik ve arkadaşlarının çalışmasında da D vitamini eksikliğiyle kas iskelet sistemi problemi arasında ilişki saptanamamıştır (107).

Bizim çalışmamızın sonuçları da son yıllarda yayınlanan literatürleri destekler nitelikteydi. Kas iskelet sistemi problemi olan ve olmayan grup arasında 25 OH vitamin D seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürdeki yayınlar gibi hasta grupları içinde farklı yaş, cinsiyet, VKİ ve fiziksel aktivite düzeyindeki hastalar bir arada değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Aslında literatürde statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinde D vitamini eksikliğinin rolü olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamız bu bulguları desteklememektedir. Bunun da nedeni hastaların D vitamini düzeylerinin neredeyse tüm hastalarda D vitamini eksikliği ya da yetmezliği düzeyinde olması olabilir.

Türk populasyonunda D vitamini değerlerini yansıtan son zamanlarda giderek artan sayıda çalışma vardır. Toplumumuzun giyim alışkanlığı nedeniyle kapalı ve açık giyinen kişiler arası D vitamini düzeylerini yansıtan çalışmalarda kapalı giyim

tarzı olanlarda D vitamini daha düşük saptanmıştır (128,129,130,131). Geriatrik ve genç kadınlar arasında D vitamini düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada da her iki grupta da yetersizlik saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda D vitamini seviyeleri çoğu hastada eksiklik düzeyinde (< 30 ng/ml) saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin klinikte yaygın olarak görüldüğü gibi bizim çalışmamızda bu durumu destekliyordu. Bizim çalışmamıza dahil edilen popülasyonun Ankara'da güneş ışığının az olduğu özellikle kış döneminde (Ekim- Mart ayları arasında) çalışmaya alınması, Zenith açısının daha büyük olması, hastaların çoğu, yaz ayları dışında güneşlenmediğini belirtmesi ve kadın oranı yüksek olan çalışmamızda, kapalı giyim tarzı sorgulanmaması, işe gidenler için işe gelip giderken, tüm çalışma popülasyonu de alış-veriş gibi aktivitelerde güneşe çıktıklarını belirtmeleri ve çalışma popülasyonunun yaş ortalamasının büyük olması bizim çalışmamızda D vitamini yetersizliğini açıklamaktadır.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki Türk toplumunda D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir. Çalışmaya alınan popülasyonun, kullanılan statinin, etnik grubun farklı olmasından ya da SNP ve CYP3A4 aktivitesi gibi genetik faktörler nedeniyle bu farklılık oluşmuş olabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda kas iskelet sistemi problemi olan grupta vitamin D suplementasyonu yapılırken statin kesilmiştir ve kas iskelet sistemi probleminin ortadan kalkışının statinlerin kesilmesine mi yoksa D vitamini suplementasyonuna mı bağlı olduğu ayrılamaz diye düşünüyoruz.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bugüne kadar statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri ile ilgili olarak yapılmış çalışmalarda GAS skoru ve yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılmamıştı. Sonuçta kas iskelet sistemi problemi olan gruptaki hastaların VAS skorları 10 ile 100 arasında değişen değerler olarak tespit edildi ve ortalaması 61,4 saptandı.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre, yaşam kalitesi değerleri ve alt parametrelerinden fiziksel hareketlilik, ağrı, uyku, enerji seviyesi, sosyal izolasyon ve duygusal reaksiyonlar puanları ile statine bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemleri olanlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi. Buna göre statin kullanımına bağlı kas iskelet sistemi problemi gelişen kişilerde, NSP toplam skoru ve alt birim skorları düşük bulunmaktadır ve yaşam kalitesi kötü şekilde

etkilenmektedir. Statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinde yaşam kalitesini değerlendiren bildiğimiz kadarıyla literatürde ayrıntılı bir çalışma bulunmamaktadır. Statin tedavisi kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin önlenmesinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Herhangi bir statin türü ilaçlar hastalara baŐlanmadan önce yararları, olası yan etkileri ve hedeflerimiz hakkında hastaları bilgilendirmek gerekir. BaŐlanacak olan statin LDL-C düşürücü etkisine, tolerasyonuna ve fiyatına göre seçilmelidir. İlaç baŐlandıktan sonra olası kas iskelet sistemi yan etkileri açısından hasta sorgulanmalı ve yan etki ortaya çıkanlarda farklı ajan ya da düşük dozla tedaviye devam edilmelidir (133).

Sonuç olarak bu çalışma, statin kullanan kişilerde gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin prevalansını, risk faktörü olan D vitamini eksikliğinin rolünü ve yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Araştırmanın kuvvetli yönü statine bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin D vitamini düzeyleriyle ilişkisini araŐtıran çalışmalar olmasına rağmen bu gelişen myopatide yaşam kalitesi değerlendirmesine ait literatür yoktur. Çalışmanın zayıf yönü ise toplumdaki statin kullanımına bağlı gelişen myopati prevalansını araŐtıran bir çalışma için katılan hasta sayısı azdır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan hastaların en çok kullandığı statin grubu ilacın atorvastatin olduğu ve atorvastatinin kas iskelet sistemi problemleriyle en fazla ilişkisi olan statin olduğu saptandı.
- Statin kullanımına bağlı en sık gelişen kas iskelet sistemi probleminin miyalji olduğu görüldü.
- Kas iskelet sistemi problemi gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrılan hastalarımızda ölçülen 25-OH vitamin D düzeyleri alt sınırın altında düşük olarak bulundu. Bunun yanında her iki grubun 25-OH vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri <30 ng/ml ve <20 ng/ml olarak iki gruba ayrıldı, bu hastaların miyopati sıklıkları belirlendi. Vitamini düzeyleriyle miyopati varlığının ilişkisi araştırıldığında, her iki grup içinde miyopati ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü..
- Kas iskelet sistemi problemi olan ve olmayan iki grubun da yaşam kalitesi değerlendirmesinde, özellikle kas iskeletsistemi problemi olan grupta yaşam kalitesinin daha kötü olduğu saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma statinlere bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir.

7. ÖZET

Statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi ile ilişkili yan etkiler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu yan etkilerin gelişiminde, D vitamini eksikliğinin rolü olabileceği son yıllarda tartışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı; statin kullanan kişilerde D vitamini eksikliğinin, kas iskelet sistemi yan etkilerin gelişiminde risk faktörü olup olmadığını araştırmak ve statin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemektir. Çalışmaya en az bir aydır statin kullanmakta olan hastalar dahil edildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp vücut kitle indeksi hesaplandı. Kas iskelet sistemi problemi olanlar tespit edilip şikayetlerinin süresi ve statin kullanımıyla ilişkisi sorgulandı. Tüm hastalara ayrıntılı kas iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene yapılarak kreatin kinaz ve 25- OH vitamin D değerleri kaydedildi. Ağrı değerlendirmesi için görsel analog skala (GAS) ve yaşam kalitesi değerlendirmesi için Nottingham Sağlık Profili anketi uygulandı. Ayrıca hastanın kendisini genel değerlendirimi ve doktorun hastayı genel değerlendirmesi GAS kullanılarak yapıldı. Statin kullanan 142 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda en sık gelişen kas iskelet sistemi probleminin myalji (n=29, %20.4) olduğu saptandı. kas iskelet sistemi problemi gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayırdığımız hastaların D vitamini düzeyleri yeterlilik sınırının altındaydı ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı. Her iki grup arasında yaşam kalitesi değerlendirmesinde de myopati olan grupta yaşam kalitesi değerleri myopati olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu araştırmada elde edilen veriler ışığında; statin kullanımına bağlı gelişen kas iskelet sistemi problemlerinde D vitamini eksikliğinin risk faktörü olamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: D vitamini, statinle ilişkili kas iskelet sistemi problemleri, yaşam kalitesi

8. ABSTRACT

Treatment with statins often complicated by muscle-related adverse effects. In the recent years, the possibility of vitamin D deficiency playing a role also in musculoskeletal problems in statin users development has started to be discussed. The aim of this study was to determine if low plasma vitamin D level is a risk factor for musculoskeletal problems in statin users and to examine the effects on quality of life. The study includes statin treated patients who are using that for at least one month. Their detailed history taken and body mass index were calculated. Patients who have musculoskeletal problems were identified and relationship between statin use and duration of the complaint was assessed. Detailed musculoskeletal system and neurological examinations were performed on all patients and 25-OH vitamin D and creatine kinase levels, were recorded. Assessment parameters were pain and quality of life. Patients' global assessment and doctor's global assessment were also measured. Pain intensity, patients' - doctor's global assessment were measured with visual analog scale (VAS). Quality of life was assessed with Nottingham Health Profile (NHP). 142 patients who treated with statins were included in the study. In these patients, the most frequently occurring musculoskeletal problems were myalgia (n = 29, 20.4). When patients with statin-induced myopathy and statin-treated patients without myopathy were examined, it was found that mean vitamin D levels were under the sufficiency level in both groups, and there is no significant difference between them. Assessed by quality of life between the two groups, patients with myopathy group quality of life values were lower as compared to the without myopathy group. Under the light of data obtained in this study, it was concluded that vitamin D deficiency might not be a risk factor for the development of statin induced myalgia.

Keywords: Vitamin D, statin associated musculoskeletal problems, quality of life

9. KAYNAKLAR

1. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Priscilla MC, Cole SM, Keadle J, Chapkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD, Effects of statin on skeletal muscle function, *Circulation*. 2013; 127:96-103
2. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin d deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011;215:23-29
3. Tellioglu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında vitamin D. Arşiv kaynak tarama dergisi 2013; 22 (2) 259-271
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:1911-1930
5. Lardizabal JA, Deedwania P. Lipid-lowering therapy with statins for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiology clinics*. 2011;29:87-103
6. Alberts AW, Chenj, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Alberts SG, Hensens O, Hirsfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin:a highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductaseand a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 77: 3957-3961, 1980
7. Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Invest Drugs*. 11:125–141, 2002
8. Tomaszewski M, Stepien KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ, Statin- induced myopathies. *Pharmacological Reports*. 2011,63,859-866
9. Sathasivam S, Lecky B, Statin induced myopathy, *BMJ* 2008; 337:a2286
10. Wang H, Blumberg JB, Chen CYO, ChoiSW, Corcoran MP, Harris SS, Jacques PF, Krsito AS, Lai CQ, Fava SL, Matthan NR, Mckay DL, Meydani M,Parnell

- LD, Prokopy MP, Scott TM, Lichtenstein AH. Dietary modulators of statin efficacy in cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine* 2014
11. Johansen ME, Green LA, Sen A, Kircher S, Richardson CR. Cardiovascular risk and statin use in the United States. *Annals of Family Medicine* Vol 12, no:3 May/june 2014
 12. Mosca L. Hiperlipidemi Tedavisi. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. *Crawford Kardiyoloji. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti. Türkçe 1. baskı.2003.Bölüm 1:7.1-7.19*
 13. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 81: 66B-69B, 1998
 14. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, Graff J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non HDL-C and apo B with risk reduction from statin therapy: A meta- analysis of randomized trials. *Journal of American Heart Association* 2014;3:1-8
 15. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 35: 1-10, 2000.
 16. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon JJ. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 104: 249-52, 2001.
 17. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 106: 2884-7, 2002.
 18. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD, The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 210 (2010) 337-343
 19. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ, Delpont R, Vermaak WJ, Vorster HH. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Chim Acta.* 263 1:67-77, 1997

20. Pereira EC, Bertolami MC, Faludi AA, Sevanian A, Abdalla DSP. Antioxidant effect of simvastatin is not enhanced by its association with α -tocopherol in hypercholesterolemic patients. *Free Radical Biology & Medicine*. Vol37,no:9pp 1440-1448,2004
21. Ferro D, Parotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-31.
22. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: Molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Current Pharmaceutical Design* 2012,18,1519-1530
23. Koh KK, Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47:648-57
24. Owens AP, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *The Annual Review of Medicine* 2014. 65:433-45
25. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2001;21:1712-1719
26. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: AN update of its pharmacological properties and use in dislipidemia. *Drugs* 2001;61:1835-81.
27. Liao JK. Beyond lipid lowering the rol of statins in cardiovascular protection. *Int Cardiol* 2002;86:5-18.
28. Amerongen GN, Vermeer MA, Aminou PN, Lankelma J, Emeis JJ, Hinsbergh VWM. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-09.
29. Hadi AR, Mahmeed WA, Suwaidi JA, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 533-551

30. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of Pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-7.
31. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16:508-19.
32. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1020-5.
33. Glorioso N, Troffa C, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34:1281-6.
34. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patient. *Atherosclerosis* 2000; 150:121-7.
35. 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.
36. The LIPID Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad base of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
37. Ridker PM, Rifai N, et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98:839-44.
38. Schwartz GG, Olsson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic event in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.

39. Bharwaj S, Selvarajah S, Schneider EB, Muscular effects of statins in elderly female: a review *Clinical Interventions in Aging* 2013;8,47-59
40. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity, *Gastroenterology*, volume 126, issue 5, pages 1287-1292, may 2004
41. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross toxicity with simvastatin *Lancet*. 353: 1763- 1764,1999
42. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: From myalgia to rhabdomyolysis. *Current opinion in lipidology*. 2007;18:401-408
43. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Archives of internal medicine*. 2005;165:2671- 2676
44. Staffa JA, Chang J, Green L: Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis *N Engl J Med*, 2002, 346, 539-540.
45. Klopstock T, Drug induced myopathies. *Curr Opin Neurol*,2008, 21,590-595
46. Marcoff L, Thompson PD: The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49,2231-2237
47. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Adverse effects of statins- mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*.2009;4:209-228
48. Chatzizisis YS, Vaklavas C, Giannoglou GD. Coenzyme Q10 depletion: Etiopathogenic or predisposing factor in statin associated myopathy? *Am J Cardiol*.2008:101:1071
49. Owezarek J, Jasinska M, Orszulak-Michalak D: Drug induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep*, 2005,57,23-34
50. Charles RH, Jacobson T: The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Current Opinion in Lipidology* 2007,18:401-408
51. Dirks AJ, Jones KM: Statin- induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol*,2006,291,c1208-c1212

52. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A: New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*, 2008;8:333-338
53. Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ: Neuprotective properties of statins. *Pharmacol Rep*, 2005;57-561-569
54. Meda C, Plank C, Mykhaylyk O, Schmidt K, Mayer B: Effects of statins on nitric oxide/ c GMP signaling in human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacol Rep*, 2010, 62,, 100-112
55. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ, SLCO1BA polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:356-66
56. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors *Clin Pharmacokinet* 2002;41: 343-70
57. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:a2286
58. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy *JAMA*, April 2, 2003-vol 289, no. 13
59. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80:832-838
60. Ahn SC. Neuromuscular complications of statins. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2008;19:47-59, vi
61. de Almeida DF, Lissa TV, Melo AC, Jr. Myotonic potentials in statin-induced rhabdomyolysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008;66:891-893
62. Oskarsson B. Myopathy: Five new things. *Neurology*. 2011;76:S14-19
63. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD: Statin myopathy: incidence, risk factors and pathophysiology. *Curr Atheroscler. Rep* 2007 Nov; 9 (5):389-96
64. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin d insufficiency--a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clinical endocrinology*. 2009;71:154-155
65. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *Q J med* 2012; 105: 487-91

66. Mark A, Moyad MD, MPH, Vitamin D: A rapid review, *Dermatology nursing*.2009;21 (1)
67. Harrison iç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri–2013, Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları:2198–2201
68. Perez-Lopez FR, Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* 58 (2007) 117-137
69. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin d (3) is more potent than vitamin d (2) in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:E447-452
70. Lips P. Vitamin d physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*.2006;92:4-8
71. Holick MF, Chen TC. Vitamin d deficiency: A worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87:1080S-1086S
72. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin d for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84:18-28
73. Bordelon P,Ghetu MW, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80:841-6
74. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in elderly. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:537-40
75. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors and activities in muscle. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260:8882-8891
76. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical journal*. 2001;33:19-24

77. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin d receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2004;19:265-269
78. Bahat G, Saka B, Erten N, Özbek U, Coşkunpınar E, Yıldız S, Şahinkaya T, Karan MA. Bsm1 polymorphism in vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2010 Jun; 22 (3) 198-205
79. Windelickx A, De Mars G, Beunan G, Aerssens J, Delecluse C, Lefure J, Thomis MA. Polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos int* 2007 Sep; 18 (9) 1235-42
80. Polly P, Tan TC. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function *Frontiers in physiology.* April 2014 volum5 art. 145: 1-7
81. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila E, Syvala H, Lou YR, Kalueff AV, Pyykko I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin d receptor mutant mice. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2009;114:161-166
82. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin d and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Archives of internal medicine.* 2008;168:1174-1180
83. Kızıdır V, D vitamini'nin kardiyovasküler ve metabolik etkileri, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4 (3):398-404
84. Sözen T, D hormonu güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Derg.* 2011; 422: 14-27
85. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin d status, 1,25-dihydroxyvitamin d3, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition.* 2004;80:1717S-1720S
86. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79, No. 3, 362–371, March 2004*

87. Harinarayan CV, Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones* 2014,13 (2): 163-181
88. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European journal of Clinical Nutrition* (2004) 58, 1095-1109
89. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity review* volume 7, issue 1, nov 2007, pages 59-64
90. Abou-Roya A, Abou-Roya S, Helmi M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Rheumatology* vol. 40, no.3 265-272
91. Hunter DJ, Hart D, Snieder H, Bettica P, Swaminathan R, Spector TD. Evidence of altered bone turnover i vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1311-6
92. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* August 2010; 85 (8): 752-758
93. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D, Health consequences for Canadians *Can Fam Physician*.2007 May; 53 (5): 841–854
94. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen fort he evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *J.Am. Acad Dermatol*.1990 may 22 (5 pt1)772-5
95. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin. Nutr.* June 1998.vol67 no:6 1108-1110
96. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin d. *Archives of biochemistry and biophysics*.2007;460:213-217

97. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin d, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989;2:1104-1105
98. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*. 2008;168:1629-1637
99. Aloia JF. Clinical review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin d: Where do we go from here? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:2987-2996
100. Hamilton B. Vitamin d and human skeletal muscle. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20:182-190
101. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin d-deficient adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162:805-811
102. Khan QJ, Fabian CJ. How I treat vitamin D deficiency. *Journal of oncology practice* vol.6 issue 297-101
103. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013,5,3605-3616
104. Ofluoğlu D. Ağrı olcekleri. In: Beyazova M, Kutsal, Y.G., ed. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara; 2011:3579-3582
105. McDowell, *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires*, third edition, Oxford University Press, 2006; 639-49
106. Kucukdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S et al. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23 (1):31-8.
107. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnický Y, Halkin H, Loebstein R. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25 (OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 36-41

108. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/ml) are associated with reversible myositis- myalgia in statin treated patients. *Translational Research* January 2009 11-16
109. Duell PB, Connor WE, Vitamin D deficiency is associated with myalgias in hyperlipidemic subjects taking statins. *Circulation* 2008; 118: s 470
110. Glueck C, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, Goldenberg N. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Current Medical Research & Opinion* vol 27, no:9 2011, 1683-1690.
111. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients- the PRIMO study. *Cardiovascular drugs and therapy* 19 403-414 2005.
112. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovascular Drugs Ther.* 2003;17:459-65.
113. Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ. Simvastatin and side effects. *New Zealand Med J* 1991;104: 493-95
114. Joy TR, Hegele R, Narrative review: statin –related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009, 150,858-868
115. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am j Cardiol*, 2006, 97, 52C-60C
116. Riphagen IJ, Muskiet AJ, DeJongste MJL. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Current Medical Research & Opinion* Vol 28, no:7 2012, 1247-1252
117. Eisen A, Lev E, Lakobishvili Z, Porter A, Brosh D, Hasdai D, Mager A. Low plasma vitamin D levels and muscle- related adverse effects in statin users. *IMAJ.* Vol 16. January 2014. 42-45

118. Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther* 2007; 29:1761-70
119. Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, et al. Relation of high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- alpha and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol.*2005;96:92-7
120. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. ATTICA study. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *Prev. Med* 2005;40: 432-7
121. Markovitch D, Tyrrell RM, Thompson D. Acute moderate- intensity exercise in middle-aged men has neither pro- nor anti-inflammatory effect. *J Appl. Physiol* Jul2008 105 (1): 260-265
122. Boltan DD, Lachar W, Khetan A, Bouffard JP, Roberts WC. Fatal and widespread skeletal myopathy confirmed morphologically years after initiation of simvastatin therapy. *The American journal of cardiology.* 2007;99:1171-1176
123. Goldstein MR. Myopathy, statins, and vitamin d deficiency. *The American journal of cardiology.* 2007;100:1328
124. Bell DS. Resolution of statin-induced myalgias by correcting vitamin d deficiency. *Southern medical journal.* 2010;103:690-692
125. Glueck C, Abuchaibe C, Wang P. Symptomatic myositis-myalgia in hypercholesterolemic statin-treated patients with concurrent vitamin D deficiency leading to statin intolerance may reflect a reversible interaction between vitamin D deficiency and statins on skeletal muscle. *Medical hypotheses* 77 (2011) 658-661

126. Snantha GP, Ramos J, Thomas- Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia- A retrospective cohort study. PLOS one February 2014. Volume 9.issue 2
127. Backes JM, Barnes BJ, Ruisinger JF, Moriarty PM. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels among those with or without statin- associated myalgias. *Atherosclerosis* 218 (2011) 247-249
128. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin d deficiency in turkish women. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23:173-177
129. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin d status and bone mineral density of veiled and unveiled turkish women. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2001;10:765-770
130. Güler T, Sivas F, Başkan BM, Günesen Ö, Alemdaroğlu E, Özorun K. The effect of outfitting style on bone mineral density *Rheumatol Int.* (2007) 27: 723-727
131. Budak N, Çiçek B, Şahin H, Tutuş A. Bone mineral density and serum 25 – hydroxyvitamin D level: is there any difference according to dressing style of the female university students. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. Volume 55, Number 7 (November 2004) 569-575
132. Arasil T, Uysal AR, İdil A, Agbaht K, Gullu S, Yalcin P, Dincer G, Tuncbilek A. Vitamin D status of women living in Ankara. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. June 2010 39-43
133. Alexander KP, Blazing MA, Rosenson RS, Hazard E, Aronow WS, Smith SC, Ohman EM. Management of hyperlipidemia in older adults. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14:49

10. EKLER

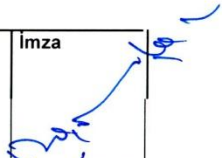

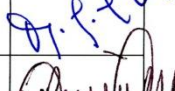


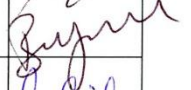

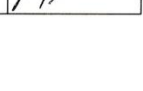

Ek-1. Etik Kurul Onam Formu

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROJE BAŞVURU TARİH /SAYI▶	310120141
	ARAŞTIRMANIN ADI	Türk toplumunda statin kullanımına bağlı oluşan kas iskelet sistemi sorunlarının yaşam kalitesi üzerine etkisi ve D vitamini ile ilişkisi
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI	Dr. Özlem Sapmaz
	ARAŞTIRMANIN YERİ	X
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	X
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	X
	OLGU RAPOR FORMU	
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	X
ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)		
KARAR BİLGİLERİ	Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süreyya Ergin sorumluluğunda Dr. Özlem Sapmaz' ın uzmanlık tezi olarak yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 31/01/2014 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonun' nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine karar verilmiştir.	

KOMİSYON BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/ K	İlişki	Katılım	İmza
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Erdener TİMURKAYNAK	Beyin Cerrahisi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Recai Pabuçcu	Kadın Hastalıkları ve Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Selda DEMİRTAŞ	Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç.Dr. Handan DOĞAN	Patoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç.Dr. Berrin Yüksel	Tıbbi Genetik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Şahika GÜNER	Tıbbi Farmakoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Nilgün SÜER	Eczacı	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

E/K: Cinsiyeti;

*Araştırmayla ilişki;

** Toplantıda bulunma

EK-2. Çalışmanın Gönüllü Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Başlığı: Türk toplumunda statin kullanımına bağlı oluşan kas iskelet sistemi problemleri ve D vitamini ile ilişkisi

Gönüllü No:

Gönüllünün Adının Başharfleri:

“Bir bilimsel çalışmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz. Dilerseniz arkadaşlarınız, aileniz ve hekiminizle tartışın. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız bize sorun. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararı için etraflıca düşünün.”

D vitamini eksikliği Türk toplumunda oldukça yaygındır. Özellikle bu vitamin eksikliğinde yaygın kas ağrıları olmaktadır. Statin (lipid düşürücü ilaçlar) yine artan kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar kullanmaya başladıktan sonra %9-25 kas iskelet problemleri gelişebilmektedir. Bu çalışmada da statin kullanan hastalarda oluşan kas iskelet sistemi problemlerinin oranı ve bu problemlerin yaşam kalitesi üzerine etkisini ve D vitamini düzeyleriyle ilişkisini araştırmayı planladık.

Bu çalışmaya sizi seçmemizin nedeni sizin de en az 1 aydır kolesterol düşürücü ilaç olarak statin kullanıyor olmanızdır.

Bu çalışmaya katılmanız durumunda sizin ayrıntılı anamnezi alınacak, kullanılmakta olduğunuz statin dozu ve süresi, eşlik eden sistemik hastalıklarınız, kullanmakta olduğunuz diğer ilaçlarınız, son 6 ay içinde D vitamini takviyesi alıp almadığınız, fiziksel aktivite düzeyiniz, güneşlenme alışkanlığınız kaydedilecek.. Tüm hastalara ayrıntılı kas iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene yapılacaktır. Tüm hastalara rutin olarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri 25 OH vitamin D değerleri ve çalışma ya özel myopati türünü değerlendirmek için kas iskelet sistemi problemleri olandan kreatin kinaz düzeyi istenecek. Ağrınızın şiddetini değerlendirmek için ağrı değerlendirim anketi uygulanacaktır. Ağrı değerlendirim anketinde, 100 mmlik bir çizgide ağrının şiddetini işaretlemeniz istenecektir.

İstirahat ağrısının şiddeti, hastanın kendini global değerlendirimi, doktorun hastayı global değerlendirimi GAS ile değerlendirilecektir.

Yaşam kalitesi ölçeği olarak da Nottingham Health Profile kullanılacak. Enerji, ağrı, fiziksel mobilite, uyku, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyondan oluşan altı kategoride cevapları evet/hayır şeklinde 38 sorudan oluşur. Ankette o anki yakınmalar sorgulanır. Belirli alanlara verilen pozitif cevaplar şiddeti değerlendirmede kullanılır. Bu işlemler sizin muayeneniz sırasında yapılacaktır. Bu anketlerin doldurulması dışında ekstra tetkik istenmeyecektir.

Çalışmaya sizin gibi statin türü ilaç kullanan 150 hasta alınacaktır. Alınan hastalar muayene sonrasında anketleri dolduracaktır. Bizim amacımız statin kullanan hastalarda kas iskelet sistemi problemlerini saptamamak d vitamini ile ilişkisini saptaması amaçlanmıştır..

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilsiniz. Eğer bu çalışmaya katılmak istemezseniz sizin hastalığınızla ilgili gerekli tedavileriniz uygulanacaktır.

Çalışmaya katıldığınız için size bir para ödemesi yapılmayacaktır. Sizden ekstra para ödemeniz istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmayı kabul edip daha sonra bırakmak isterseniz bırakabilirsiniz. Gerekli tedavileriniz aynen devam edecektir. Bu çalışmadaki her türlü kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Sadece doktorunuz bilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bunun size derhal veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Bu çalışma etik kurul onayı ile yapılacaktır.

“Daha fazla bilgi almak istersem ya da acil bir durum olursa doktorumu arayabilirim.”

“ Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için ve tedavi sırasında oluşabilecek herhangi bir yan etki durumunda doktorunuza başvurmanız mümkündür.

Bilgi için sayın Arş. Grv. Dr. F. Özlem SAPMAZ ile doğrudan görüşebilir ya da 2044355.nolu telefondan ulaşabilirsiniz.”

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Başlığı: Türk toplumunda statin kullanımına bağlı oluşan kas iskelet sistemi sorunlarının yaşam kalitesi üzerine etkisi ve D vitamini ile ilişkisi

Gönüllü No:

Gönüllünün Adının Başharfleri:

Yukarıdaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme formunu okudum. Aklıma takılan soruları sorabildim. Bu araştırmaya katılmamın gönüllülük esasına göre olduğunu anladım. İstediğim taktirde herhangi bir neden göstermeksizin ve sonraki tıbbi bakımım aksamadan bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince inceleneceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu koşullarla söz konusu çalışmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası gereği halinde tekrar okumam ve bilgi almam amacıyla bana verilmiştir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek-3. Çalışma Formu

**TÜRK TOPLUMUNDA STATİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KAS
İSKELET SİSTEMİ PROBLEMLERİ VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**

Ad soyad:

Yaş:

Kilo- boy:

Cinsiyet:

Kullandığı statin –doz- süre:

Kullanmakta olduğu diğer ilaçlar:

Sistemik hastalıklar:

Güneşlenme alışkanlığı:

Fiziksel aktivite:

Tam kan sayımı:

Karaciğer – böbrek fonksiyon testleri:

Kreatin kinaz düzeyi:

25 OH Vitamin D düzeyi:

Ağrının Değerlendirilmesi

1) Ağrınızın şiddetini işaretleyiniz

X-----X

hiç yok

dayanılmaz şiddette ağrı

2) Hastanın kendini genel değerlendirmesi

X-----X

çok iyi

çok kötü

3) Doktorun hastayı genel değerlendirmesi

X-----X

çok iyi

çok kötü

Ek-4. Nottingham Sağlık Profili

NOTTINGHAM SAĞLIK PROFİLİ BÖLÜM 1

Aşağıda insanların günlük hayatta karşılaşılabilecekleri bazı problemler sıralanmıştır. Listeye bakınız ve şu anda sahip olduğunuz problem için *Evet*, olmadığınız problem için *Hayır* kutucuğunu işaretleyiniz. *Lütfen her soruyu cevaplayınız.* Emin değilseniz, şu anda *en doğru* olduğunuzu düşündüğünüz cevabı işaretleyiniz.

ENERJİ

	<i>Evet</i>	<i>Hayır</i>
1. Enerjim Kısa sürede tükeniyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Herşey çaba harcamamı gerektiriyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Her zaman yorgunum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AĞRI

1. Merdivenleri inerken ve çıkarken ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ayakta durduğum zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pozisyonumu değiştirirken ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Oturduğum zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Yürüdüğüm zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Geceleri ağrım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Dayanılmaz ağrılarım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sürekli ağrılar içindeyim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGUSAL REAKSİYONLAR

1. Günler çok ağır geçiyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kendimi sinirli hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Eğlenmenin ve hoşça vakit geçirmenin nasıl bir şey olduğunu unuttum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bu günlerde kolaylıkla öfkeleniyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Birtakım şeyler beni huzursuz ediyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Keyfim kaçmış bir şekilde uyanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Endişelenmek geceleri uykumu kaçırıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sanki kontrolümü kaybediyormuşum gibi hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hayatın yaşamaya değer olmadığını düşünüyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UYKU

1. Sabahın erken saatlerinde istemeden uyanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Uykuya dalmam uzun sürüyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Geceleri kötü uyuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Uyumama yardımcı olması için ilaç alıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gecenin büyük bir kısmında uyanık olarak yatıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SOSYAL İZOLASYON

- | | <i>Evet</i> | <i>Hayır</i> |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. İnsanlarla geçinmek güç geliyor. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. İnsanlarla iletişim kurarken zorlanıyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Kendimi yakın hissedeceğim kimsenin olmadığını düşünüyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Kendimi yalnız hissediyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. İnsanlara yük olduğumu düşünüyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

FİZİKSEL HAREKETLİLİK

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Bir şeylere uzanmak çok zor geliyor. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Eğilirken zorlanıyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Merdivenlerden inerken ve çıkarken güçlük çekiyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Uzun süre ayakta duramıyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Sadece ev içinde yürüyebiliyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Giyinirken zorlanıyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Dışarıda yürümek için yardıma ihtiyaç duyuyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Kesinlikle yürüyemiyorum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |