

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LİPİTTEN ZENGİN DİETE BAĞLI POSTPRANDİYAL OKSİDATİF
STRESİN OLUŞTURDUĞU ENDOTEL HASARI ÜZERİNE
ROSUVASTATİNİN GÜNLÜK TEK DOZ VE ÜÇ DOZ KULLANIMININ
ETKİLERİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. RIZA AKTAŞ

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç.Dr. Turhan Yavuz

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1700-TU-08 proje
numarası ile desteklenmiştir.**

2009-İSPARTA

ÖNSÖZ

Kalp ve Damar cerrahisi eğitimim sırasında bana her türlü desteği verip yol gösteren ve bu mesleği sevmemi sağlayan hocam Doç. Dr. Turhan Yavuz'a,

Her konuda yardımlarını esirgemeyen ve cerrahi yeteneklerimde gelişmemi sağlayan hocalarım Doç.Dr.Hüseyin Okutan'a, Yrd.Doç.Dr.R.Oktay Peker'e, Yrd.Doç.Dr.İlker Kiriş'e, Yrd.Doç.Dr.Şenol Gülmen'e,

Tezimin hazırlanmasında, biyokimyasal ve patolojik değerlendirmeler esnasında katkılarını esirgemeyen Doç.Dr. Selçuk Kaya ve Dr. Kayhan Başak'a

Aynı klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan eşim Burcu ve sevimli surat oğlum Efe Can'a en içten teşekkürlerimi borç bilirim

Dr. Rıza Aktaş

SİMGELER VE KISALTMALAR

- eNOS** Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
- ICAM-1** Hücre İçi Adezyon Molekülü -1
- VCAM-1** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü -1
- KAH** Koroner Arter Hastalığı
- MDA** Malonaldehit
- TK** Total Kolesterol
- NCEP** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
- ATP** Yetişkin Tedavi Paneli
- LDL** Düşük Dansiteli Lipoprotein
- IDL** Ara Dansiteli Lipoprotein
- VLDL** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
- HDL** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- LP (a)** Lipoprotein (a)
- HMG – CoA** Hidroksi Metil Glutaril- Koenzim A
- NO** Nitrik Oksit
- ET-1** Endotelin-1
- OxLDL** Oksidize Düşük Dansiteli Lipoprotein
- TZL** Trigliseritten Zengin Lipoprotein
- FMD** Akıma Bağlı Dilatasyon
- SHO** Standart Hata Ortalaması

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 ATEROSKLEROZ.....	4
2.2 ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ.....	4
2.3. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.3.1 Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması.....	8
2.3.2 Sigara Kullanımı.....	8
2.3.3 Yaş ve Cinsiyet.....	8
2.3.4 Hipertansiyon.....	9
2.3.5 Diabetes Mellitus.....	10
2.3.6 Dislipidemi.....	11
2.3.7 Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri.....	12
2.3.8 Diğer Predispozan Risk Faktörleri.....	14
2.4 ATEROSKLEROZ VE LİPOPROTEİNLER.....	14
2.4.1 Lipoproteinlerin Temel Yapısı.....	15
2.4.2 Plazma Lipoproteinleri.....	16
2.4.3 LDL Kolesterol Yüksekliği.....	18

2.4.4 HDL Kolesterol Düşüklüğü.....	21
2.4.5 Trigliseridler.....	22
2.4.6 Aterojenik Dislipidemi.....	22
2.5 ENDOTEL DİSFONKSİYONU.....	23
2.5.1 Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları.....	23
2.5.2 Endotelden Kaynaklanan Mediatorler.....	24
2.5.3 Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel disfonksiyonu.....	25
2.5.4 Postprandiyal Oksidatif Stres ve Ateroskleroz.....	29
2.5.5 Postprandiyal lipemi ile ateroskerozu ilişkilendiren deneysel kanıtlar....	29
2.5.6 Klinik çalışmalar.....	29
2.5.7 Mekanizmaya yönelik kanıtlar.....	30
2.5.8 Postprandiyal Hiperglisemi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	32
2.6 HİPERLİPİDEMİDE TEDAVİ HEDEFLERİ.....	38
2.6.1 Nasıl Tedavi Edilmeli?.....	38
2.6.2 Risk Değerlendirilmesi ve Risk Kategorileri.....	40
2.6.3 Primer Korunmada Tedavi Seçimleri.....	42
2.6.3.1 Düşük riskli hastalar.....	42
2.6.3.2 Orta riskli hastalar.....	42
2.6.3.3 Orta derecede yüksek riskli hastalar.....	43
2.6.4 Sekonder korunmada tedavi.....	43
2.7 LİPİD DÜZENLEYEN İLAÇLAR VE MEKANİZMALARI.....	44

2.7.1 Safra asidi bağlayan ilaçlar.....	44
2.7.2 Nikotinic asit.....	44
2.7.3 HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler).....	44
2.7.4 Fibrik asit deriveleri.....	44
2.7.5 Probucol.....	44
2.7.6 Ezetimibe.....	45
2.8 STATİNLER.....	45
2.8.1 Rosuvastatin hakkında kısa bilgi.....	46
2.8.2 Statinlerin Pleotropik Etkileri.....	47
2.8.3 Statinlerin Kolesterol Düzeyini Düşürücü Etkilerinden Bağımsız Etkileri	47
2.8.4 Yapılmış olan klinik çalışmalar.....	49
2.8.5 Statinler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri.....	49
2.8.6 Statinler ve Yeni Gelişmeler.....	50
2.8.7 Statinlerin yan etkileri.....	50
2.8.7.1 Hepatik yan etkileri.....	51
2.8.7.2 Myopati.....	51
3. MATERYAL METOD.....	53
3.1 Deney Hayvanı.....	53
3.2 Deney Gruplarının Oluşturulması.....	53
3.3 Farmakolojik Ajanların Verilmesi.....	54
3.4 Biyokimyasal Analizler.....	55

3.4.1 Total Kolesterol Ölçümü.....	57
3.4.2 Trigliserid Ölçümü.....	57
3.4.3 HDL-Kolesterol Ölçümü.....	57
3.4.4 LDL-Kolesterol Ölçümü.....	57
3.4.5 VCAM-1 Ölçümü.....	57
3.4.6 Endotelin-1 Ölçümü.....	57
3.4.7 Nitrik Oksid Ölçümü.....	57
3.5 Histopatolojik Analiz.....	58
3.6 İstatistiksel Analizler.....	59
4. BULGULAR.....	60
4.1 Biyokimyasal Bulgular.....	60
4.2 Histopatolojik Bulgular.....	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	75
6.ÖZET.....	81
7.SUMMARY.....	83
8.KAYNAKLAR.....	85

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesine göre 2020 yılında koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (1). Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet koroner arter hastalığı için iyi tanımlanmış major risk faktörleridir. Bunlar içinde diyabet, ATP III kılavuzunda kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (2). Postprandiyal hiperglisemi büyük oranda çizgili kaslarda glikoz alımına karşı insülin direncini yansıtır ve diyabetin erken safhalarında görülen major bozukluktur (3). Son yıllarda Diyabetes Mellitus yerine, bozulmuş glikoz toleransı veya postprandiyal hiperglisemi kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Birçok çalışmada henüz aterom plağı oluşmadan, erken evrede endotel fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu sonucunda, nitrik oksidin (NO) sentez ve salınımının azalması, aterom plağı oluşumundan, koroner arter hastalığına ve akut koroner sendrom gelişmesine doğru hızla ilerleyen süreci başlatır (4-5). Endotel fonksiyonunun bozulması, koroner arter hastalığını haber veren en erken bulgudur.

Hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. Statinler, kolesterol sentezinin erken hız sınırlayıcı basamağında; hidroksi metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek, HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü bloke ederler. Bu durum karaciğerde LDL reseptörlerinin artmasına yol açar ve kolesterolün karaciğere alınımı artırır. Statinler terapötik dozda kan kolesterol düzeyini etkili şekilde düşürürler. Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemili bireylerde HMG-CoA redüktazın statin ile inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (6-7). Plazma LDL aferezinin endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiş ve statinlerin serum kolesterol seviyesini düşürerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (8).

Oksidatif metabolizma aerobik hayatın temelidir. Enerji için alınan besinler oksijenle birleşerek oksidatif fosforile olurlar. Biyolojik sistemlerde oksijenin

kullanımı sonucunda serbest oksijen radikaller (SOR) oluşur. Bu oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasından kaynaklanır ve biyolojik sitemlerde oksijen kullanımıyla oluşan SOR'ler DNA, protein ve lipidleri etkileyerek hasara neden olabilirler. Buna oksidatif stres denilir (9) .

Postprandiyal oksidatif stres, organizmada lipid ve karbonhidrattan zengin besin alımının oluşturduğu bir strestir (10-11). Bu makromoleküller organizmanın redoks potansiyelini etkilerler. Postprandiyal evrede dolaşımda artan lipid ve karbonhidratların seviyesindeki artış oksidatif streste artmaya neden olur ki bu aterosklerozla ilişkilidir (12). Özellikle LDL, postprandiyal oksidatif stresin ilk hedefidir.

Postprandiyal oksidatif stres besinsel oksidatif stresin alt formudur. Postprandiyal doymamış yağ asitleri LDL' yi etkileyerek oksidize LDL (oxLDL) haline getirirler. OxLDL de aterojeniktir. Postprandiyal evrede alınan besinlerdeki hiperlipidemik ve hiperglisemik maddeler endotelyuma bağlı vazodilatasyonu bozarak oksidatif strese neden olurlar (13). Postprandiyal oksidatif stres, oksidize lipid ürününden zengin besinle beraber antioksidan alınması durumunda azalmaktadır.

Bir defa yüksek oranda yağlı beslenme bile normokolesterolik sağlıklı kişilerde 4 saate kadar endotel fonksiyonunu bozar ve bu antioksidan etkili maddelerle bloke edilebilir. Hiperlipidemiklerde ise postprandiyal evrede endotelyum bağımlı vazodilatasyon bozulur (14). Postprandiyal hipertrigliseridemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür.

Zilvermit, ateroskerozu postprandiyal evrede oluşan oksidatif stresin zamanla birikiminden kaynaklanan bir fenomen olarak değerlendirmiştir (15). Bu açıdan bakıldığında, postprandiyal evrede trigliseridden zengin lipoproteinlerin birikmesi şilomikron klerensini azaltır. Bu uzamış hiperlipidemik evre damar hasarına neden olur.Bunun kronik birikici etkisi de aterosklerozisin ilerleme nedenidir. Postprandiyal evrede oluşan aşırı lipid hidroperoksitler ve diğer SOR' leri endotelde disfonksiyona neden olarak NO üretimini ve NO sentaz aktivitesini azaltır.Plotnick ve arkadaşları akım bağımlı dilatasyonun fazla yağlı besin alımından sonra 2.saatte %50, 4.saatte %70 bozulduğunu göstermişlerdir (16).

Postprandiyal evrede, diyetteki lipidler barsaklardan periferel dokulara şilomikronlarla taşınır (18). Postprandiyal evrede şilomikron ve VLDL konsantrasyonu oldukça yüksektir. Koroner arter hastalığında şilomikron kalıntılarının yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bunların birikimi, emilim ve atılımı arası dengeye bağlıdır (17).

Statinler normalde günde tek doz olarak kullanılmaktadırlar. Kolesterol üzerine etkileri özellikle 3.haftada başlamakla birlikte, antioksidan etkilerinin 5.gün civarında başladığı bilinmektedir (Nawawi ve ark. Atherosclerosis, 2003;169(2):283-291). Ancak Zilversmit' inde ifade ettiği gibi eğer postprandiyal oksidatif stres birikici etkiliyse ve ateroskleroz bu etkilerin birikimi ile oluşuyorsa her öğün endojen antioksidanlara destek olmak gerekebilir.

Belkide ateroskleroz Zilversmit' in dile getirdiği gibi postprandiyal evrede oluşan etkilerin birikiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle her öğün yemek sonrası oluşan etkilerin toplamı endotelde değişikliklere neden olmakta ve bu aterosklerozun ilerlemesine neden olmaktadır. Postprandiyal oksidatif stresin kronik vasküler etkileri bilinmemektedir. Eğer postprandiyal oksidatif stres damar üzerinde histopatolojik ve biyokimyasal düzeyde etkili oluyorsa, her yemekle beraber bu etkilerin antagonize edilmesi gereklidir.

Postprandiyal oksidatif stres her öğün sonrası gelişen bir olaydır ve genellikle besinlerdeki lipid içeriği ve karbonhidrat içeriğine bağlı olarak endojen antioksidanlar bu stresin etkilerini azaltmakta yetersiz kalmaktadırlar. Dolayısı ile dışardan eksojen olarak endotel koruyucu ajan verilmesi faydalı olabilir. Bugünkü bilgilerimize göre statinlerin her öğün yemekle alınmasının postprandiyal oksidatif stresi azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada amacımız , postprandiyal oksidatif stresin kronik vasküler etkisi olup olmadığını tesbit etmek ve eğer etkili ise statinlerin tek doz yada her öğün yemekle beraber kullanılmasının bu kronik damar değişiklikleri üzerine ne gibi etkileri olduğunu göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişik büyüklükte sistemik arterleri etkileyen intimal bir hastalıktır. Normal insan intiması endotel hücrelerle örtülüdür. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadir mast hücreleri, ekstrasellüler matriks elemanları içerirler.

Aterojenik uyarıdan bağımsız olarak özellikle arterlerin bifurkasyon bölgelerinde doğumdan itibaren, arterlerde tam tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Aterosklerozun erken lezyonları, sağlam, aktif ve disfonksiyone endotelde bu intimal kalınlaşmaların mevcut olduğu bölgelerde gelişir (19). Endotel hasarı, endotel tarafından vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Endotel hasarı devam ettikçe trombositler de endotele yapışır. Monosit adezyonu, düz kas hücre göçü, makrofaj ve düz kas hücrelerinde lipid birikimi devam ederek intimada köpük hücre birikimini artırır ve makroskopik olarak yağlı çizgilenmelerin görülmesine yol açar (20).

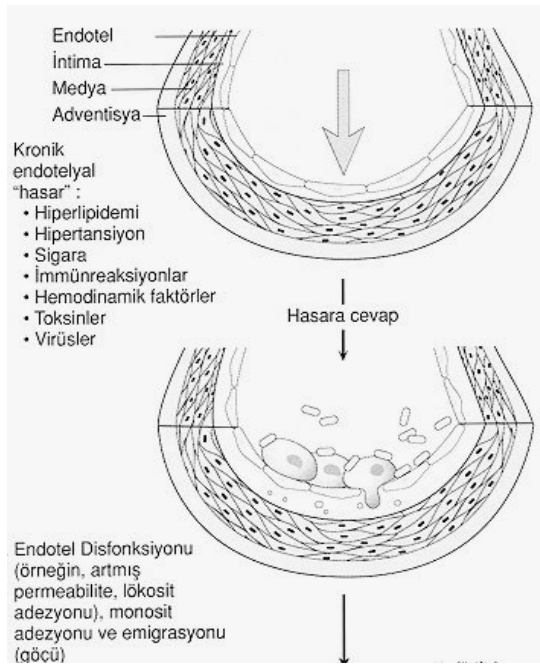
2.2 ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ

Ateroskleroz tanım olarak, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar fibroproliferatif cevaptır (21,22). Bu cevapta okside lipoproteinlerin damar intimasında birikmesi, immün hücrelerin bu alana toplanarak ve sitokinler salgılayarak bu inflamatuvar sürecin ilerlemesini sağlaması yanında, düz kas hücre proliferasyonu da önemlidir. Bu durum damar duvarının kalınlaşması, esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık gurubu olan arteriyosklerozun bir parçasıdır. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık rastlanan ve en önemli formudur ve bu iki terim zaman zaman aynı anlamda kullanılmaktadır.

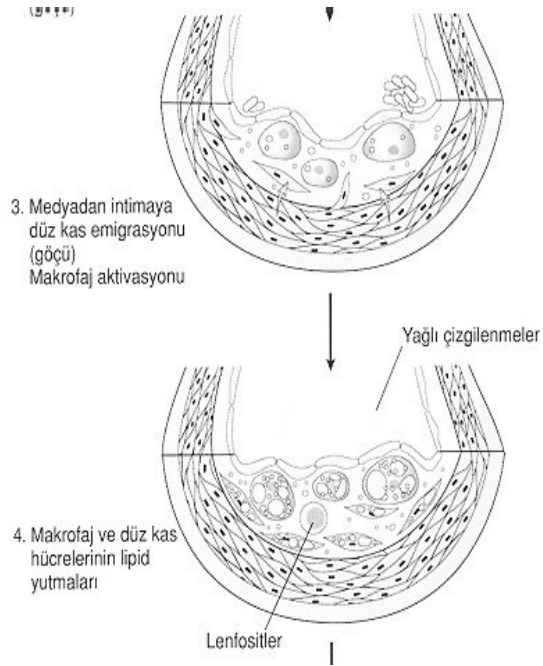
Aterosklerozun hastalık süreci esas olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (23). Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtlara bağlı olduğunu düşündürür. Ateroskleroz ile

travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerliklerin ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patojenezi için "hasara yanıt" hipotezini ortaya koymuşlardır (24).

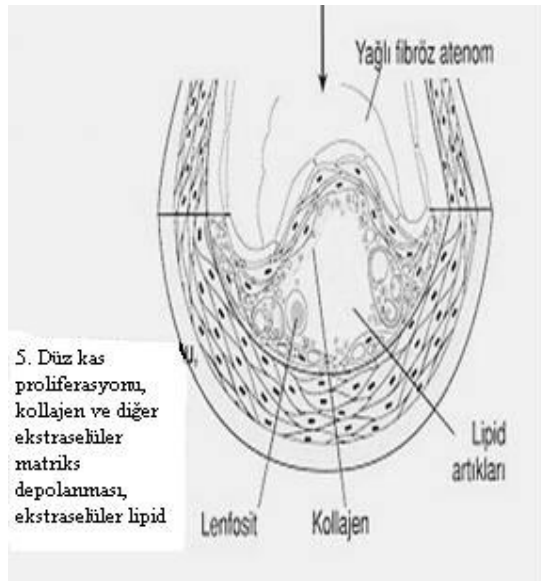
Okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlatmaktadır. Bu durum iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzer intimal plakların oluşmasına sebep olur. Normalde sürekli travma nasıl ki skar dokusunda hipertrofiye neden olursa, çeşitli risk faktörlerinin indüklediği inflamasyonda bunun gibi etki yaparak aterom plaklarının büyümeye devam etmesini sağlar (Şekil 1a, 1b, 1c).



Şekil 1a: Aterosklerozun oluşumu



Şekil 1b: Aterosklerozun oluşumu



Şekil 1c: Aterosklerozun oluşumu

2.3. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi, asemptomatik kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (25).

Aterosklerotik damar hastalıkları olarak bilinen; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarının ortak risk faktörleri vardır. Major risk faktörlerinden diabetes mellitus oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile, son kılavuzlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] (23). Aynı kişide birden fazla risk faktörünün olması tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluşturur. Buda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde toplam risk kavramını gündeme getirmiştir (26). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri *tablo 1*'de özetlenmiştir (27).

Tablo 1: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

1. Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü Kadın akraba için <65 yaş, erkek akraba için <55 yaş
2. HDL-kolesterol <40 mg/dL.*
3. Hiperkolesterolemi Total kolesterol: 200 mg/dL, LDL-kolesterol: 130 mg/dL üstü
4. Yaş Erkek: 45 yaş, kadın: 55 yaş üstü
5. Sigara kullanımı
6. Diabetes mellitus
7. Hipertansiyon SKB: 140mmHg , DKB: 90mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı

*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

Bu tabloda belirtilen majör risk faktörlerinden başka, kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan birçok predispozan ve kondisyonel faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında küçük yoğun LDL, lipoprotein a, homosistein, obezite, fiziksel aktivite azlığı, trigliserit yüksekliği, insülin direnci, sosyal ve ekonomik faktörler, psikolojik faktörler, C-reaktif protein yüksekliği, pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen düzeyi önem kazanmaktadır.

2.3.1 Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması: Aterotrombotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1.3-1.6 kat artar (28-29). Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi hastalıklar da sayılabilir. Bu artmış risk diğer kalıtsal risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de pozitif aile hikayesi kişilerin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir, böylece genç yaşta yapılan taramalar diğer risklerin tedavisi veya önlenmesi için faydalı olacaktır.

2.3.2 Sigara Kullanımı: Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve alışkanlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkar (30-31). Sigara protrombotik etkisini, serbest oksijen radikallerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırarak gösterir. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini artırmak da vardır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada sigaranın ölümcül koroner olayları %70 artırdığını gösterilmiştir.

2.3.3 Yaş ve Cinsiyet: Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-

20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. Kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin daha geç başlaması, muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar, HDL kolesterol düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar (32). Bu durum kadınlarda menapoz sonrası aterosklerozun hızlanması için bir risk faktörü oluşturur.

2.3.4 Hipertansiyon: Sistemik arteryel hipertansiyon koroner arter hastalığı için bağımsız major risk faktörüdür. Amerikan Birleşik Ulusal Komitesinin 7. raporu (The Seven Report Of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JNC 7) hipertansiyonu; sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlamaktadır (33). Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin vazoprotektif ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelial mesafeye penetrasyonuna neden olur ve lipoproteinlere karşı endotel permeabilitesini artırır. Damar düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adezyon ve agregasyonunun artmasına yol açar. Bu değişiklikler hiperlipidemi ile beraber ise aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Vasküler oksidatif stres artışına ve arter duvarında serbest oksijen radikalleri yapımının artmasına yol açmaktadır. Hipertansiyon özellikle yağlı çizgilerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun damardaki etkileri birçok yönden kolesterol yüksekliğinin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha seyrek görülmesi bu fikri desteklemektedir (34). Hipertansif bireylerin normotansif kişilere göre koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranı iki kat artmıştır (35).

2.3.5 Diabetes Mellitus: Diabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III'de (Adult Treatment Panel III), diyabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin boyutu nedeniyle bir risk faktörü olarak değil bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (23). Diyabet koroner arter hastalık riskini kadınlarda yedi erkeklerde iki ile üç kat arası artırır (36). Diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü genellikle hafif düzeydedir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir. Hiperglisemik ortamda glikozillenmesi artmış olan küçük yoğun LDL karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolize küçük yoğun LDL parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein üretiminin artması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur. Diabetes mellitus vasküler endotel disfonksiyonuna da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar. Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda inflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır, trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi yüksektir (37). Bu faktörler, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün mekanik stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoronar trombus oluşur. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırdaki kan glukoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür (38).

2.3.6 Dislipidemi: Dolaşımdaki lipoprotein fraksiyonları 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunluk trigliserid taşırlar. Çapı en düşük olan HDL ve LDL'dir. Çapı en büyük olan ise şilomikronlardır (39). Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler.

Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü koroner arter hastalığı için bağımsız majör risk faktörleridir (40). Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları ise kısmen etkilidir. En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL'dir. Bunda küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterol plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorunlu etkenlerdendir (41).

Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılında üç ayrı çalışmada (WOSCOPS, CARE ve 4S) statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki değişiklik (özellikle 125 mg'ın altındaki değerlerde) ile koroner olay riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, koroner arter hastalığı riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi (Trigliserid (TG)>200 mg/dL), düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45mg/dL), total kolesterol / HDL oranının 5'den büyük olması koroner arter hastalığı riskini artırır (42). LDL yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır (43). Düşük LDL'ye sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner arter

hastalığı riski düşüktür. Bu nedenle LDL kolesterolü, aterosklerotik kalp hastalığından korunmada primer risk faktörüdür (44). HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar (43).

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki uzun yıllar gözardı edilmiş, ancak son zamanlarda serum trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yeterince kanıt birikmiştir (45). Epidemiyolojik çalışmalar hipertrigliseridemi çok yüksek serum trigliserid düzeylerinin değil hafif ve orta derecede yüksek (150-400 mg/dl) trigliserid düzeylerinin koroner hastalık için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (46).

Önce buna sebep olan diğer nedenler (obezite, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, östrojen, retinoid, yüksek doz beta bloker kullanımı, ailevi disbetalipoproteinemi) ekarte edilmelidir. TG>200 mg/dL olduğunda ikinci bir hedef, non HDL kolesterol düzeyidir. LDL+VLDL=non HDL kolesterol veya total kolesterol-HDL=non HDL kolesteroldür. Non HDL kolesterol için tesbit edilen hedef değer LDL kolesterol +30 'dur (47). LDL kolesterol, trigliserid seviyesi<400 mg/dl iken total kolesterol ile ileri derecede korelasyon gösterir, fakat daha hipertrigliseridemik vakalarda bu korelasyon bozulurken, non HDL kolesterol bütün trigliserid seviyelerinde total kolesterolle yüksek korelasyon gösterir (48).

2.3.7 Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri:

Lipoprotein (a): Yeni risk faktörlerindedir. Karaciğerde sentezlenir. Majör lipid içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (49).

Homosistein: Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, EDRF (endotel kaynaklı relaksasyon faktör) , nitrik oksit salgılanmasını

azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile strok, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır (50). Eğer beraberinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyümetedir.

Fibrinojen: Trombusun yapısını oluşturan fibrin proteinin temel maddesidir. Bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde yapılır. Bilindiği gibi sigara ve doku hasarı ile yükselir. Fibrinojen düzeyi her ne kadar yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile beraber bulunursa da koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (51). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur (52).

C-Reaktif Protein: Hassas C-reaktif protein (CRP) ölçümleri serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (53). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP'nin bir marker mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Bugünkü klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1: Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54).

2.3.8 Diğer Predispozan Risk Faktörleri:

Obezite: Obezitede koroner arter hastalığı ve inme riski artmıştır. Obezite derecesine ek olarak vücut yağ dağılımının özel bir önemi vardır. Abdominal obezitesi olanlarda koroner arter hastalığı için diğer risk faktörlerinden lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur. Obezitede hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidir.

Fiziksel Aktivite Azlığı: Egzersiz, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, trigliseridleri ve insülin direncini azaltır. Egzersizin endojen opioidlerin salgılanmasıyla ilişkili olarak öfori verici bir etkisi vardır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği yoksa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, koroner arter hastalığı riskini arttırdığını güçlü bir şekilde göstermiştir (55).

Sosyal ve Ekonomik Faktörler: Ülkemizde ancak TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur (56-57). Türkiye’de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

Psikolojik Faktörler: Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin koroner arter hastalığı riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile koroner arter hastalığı riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur.

2.4 ATEROSKLEROZ VE LİPOPROTEİNLER

Lipidler plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipidlerin başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri

ile esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Plazmada bulunan başlıca kompleks lipidler kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidlerdir.

Yağ Asitleri: Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar.

Kolesterol: Suda çözünmeyen bir moleküldür. Hücre membranının temel öğelerindendir. Safra asidi, adrenal steroidler ve seks hormonlarının prekürsörüdür. Vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebildiği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya da geçebilir. Kolesterolün vücuttan atılımı ancak karaciğer tarafından safra ile olur. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanır. Kolesterol plazmada iki ayrı biçimde bulunur. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda bulunan serbest kolesteroldür. Kolesterol esterleri ise tüm kolesterolün yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve plazmada, aterom plaklarında, böbreküstü bezinin korteksinde, karaciğer ve ince barsakta fazla miktarlarda bulunur.

Trigliserid: Gliserolün yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Vücudun esas enerji deposudur. Trigliseridin hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. Fazla enerji yağ dokusunda lipid damlacıkları içinde depolanır.

Fosfolipid: Plazmadaki esas fosfolipid fosfatidilkolindir (lesitin). Kolesterol ile birlikte hücre zarının yapısındaki başlıca moleküllerden olan fosfolipidler aynı yapı içinde hem hidrofilik hem hidrofobik zincirleri taşırlar.

2.4.1 Lipoproteinlerin Temel Yapısı:

Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidler plazmada lipoprotein denilen makromoleküller halinde taşınırlar. Tüm lipoproteinlerin temel yapısı benzer olup kolesterol esterleri ve trigliseridleri içeren bir gövdeye ve daha polar yağlardan ve apolipoproteinlerden oluşan bir dış tabakaya sahiptirler. Lipoproteinlerin esas görevi

lipidlerin bir organ veya dokudan bir başkasına taşınmasıdır. İçerdiği lipidlerle hücrelerin tipik plazma membranına benzeyen ve örtücü bir yapı oluşturan dış tabaka, sıvı plazma ile içteki nonpolar lipid gövde arasındaki bir ara tabaka olarak iş görürler. Böylece bu nonpolar yüzey plazmadaki aşırı derecede insolübl olan kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar. Lipoprotein partikülü tanımlanan bu temel yapısı ile lipid transportunda görev alan taşıyıcı bir elemandır.

2.4.2 Plazma Lipoproteinleri:

Şilomikronlar: Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipid transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını trigliseridler, kalanını ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur. Şilomikronlardaki trigliseridlerin yağ asidi içeriği diyetdeki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. Başlıca apolipoproteini apo B-48'dir (58-59). Trigliseridler ve kolesterol esterlerinden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden duktus torasikus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo C-II'yi alırlar. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo CII'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Şilomikronlardaki trigliseridlerin ayrılması ile oluşan şilomikron artıkları kolesterolden zenginleşmiştir. Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Şilomikronlardan serbestleşen yağ asitleri de kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır.

VLDL: Karaciğerde sentezlenen trigliseridden zengin bir lipoproteindir. Taşıdığı trigliserid endojen trigliseriddir. Kolesterol içeriği şilomikrona göre daha fazladır. Yüzeyinde apo B ve apo E bulunur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Böylece VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri

ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisi ile LDL teşekkül eder. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür. Bu dönüşümü LDL'nin üretimi ve katabolizmasına etkisi olan faktörler belirler. Lipoprotein lipaz eksikliği veya apoprotein C-I, C-III ve E düzeylerindeki artış LDL sentezini azaltır.

IDL: Plazma konsantrasyonu çok düşüktür. VLDL metabolizmasında bir ara ürün olarak tanımlanır. Karaciğer tarafından temizlenir yada hepatik lipazın etkisi ile LDL'ye dönüşerek katabolize olur.

HDL: En küçük lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve A-II'dir. Dolaşımında HDL partikülleriyle birlikte dolaşan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)'ın etkinleşmesinde apo A-I çok önemlidir. Karaciğer ve barsakta üretilen HDL olgunlaşmamış bir şekilde dolaşıma verilir. Plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak olgunlaşmaya başlar. Böylece reverse kolesterol transportuna da başlamış olur. HDL partikülüne alınan kolesterol LCAT enzimi katalizörlüğünde esterleştirilir, böylece HDL'ye daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoproteinin çekirdeğine girerek HDL3 denilen partikülü meydana getirir ve bu partikül kolesterol ester içeriğini giderek arttırarak boyutu daha büyük olan HDL2'ye dönüşür. Dolaşımında apo E'nin taşınmasını sağlayan partikül ise HDL1 olarak adlandırılır. Karaciğerde hepatik lipaz HDL2'nin trigliseridlerini ve fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL3 haline dönüştürür. HDL2'deki kolesterol esterleri VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL2 karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL3'e dönüşür ve döngüsü tamamlanır. Böylece kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden toplayıp karaciğere taşıma işlevini gerçekleştirmiş olur.

LDL: Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir ve yüzeyinde de sadece apo B-100 bulunur. Plazmadaki

toplam kolesterolün % 70'i LDL'de bulunur. Esas olarak VLDL ve IDL katabolizması sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoproteinler CETP aracılığıyla LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL hepatic lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer. Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur. Bu yüzden LDL konsantrasyonu için reseptör sentez hızı anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleride serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentez hızının azaltılması HMG Co-A redüktaz aktivitesinin azaltılması ile olur. LDL yapımının miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım hızı arasındaki fark ile belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır.

2.4.3 LDL Kolesterol Yüksekliği

Çeşitli kanıtlar LDL kolesterol düzeyinin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL kolesterolün düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (60).

Yıllar boyunca LDL kolesterolün esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL kolesterolün proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur, aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri aterosklerozun endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli

inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur. Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi, asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur. LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (61,62).

Serum kolesterol seviyesi ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır. Düşük total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür. Bu durum LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu göstermektedir (61,62).

Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Güçlü LDL kolesterol düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile üçü sekonder koruma ve ikisi primer koruma çalışması olmak üzere beş major çalışma yayınlanmıştır. Tüm bu çalışmalarda major koroner olaylarda belirgin bir azalma gösterilmiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış olmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL kolesterol seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonunu başlattığını saptamıştır (63,64,65).

LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır. Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltır. Bitki stenollerinin günlük 3 gram kullanımı, diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini %10-15 oranında azaltır. Diyetle alınan lif oranının artırılması LDL kolesterol seviyelerini %3-5 oranında azaltır. Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir (61,66).

Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olanlarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir. Sekonder korumada optimal LDL kolesterol seviyelerinin tanımlanabilmesi için yeni klinik çalışmalar başlatılmıştır; bununla birlikte pek çok çalışmadan kaynaklanan kanıtlara göre NCEP hedef olarak ≤ 100 mg/dl kolesterol seviyelerini belirlemiştir. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) LDL kolesterol seviyeleri > 130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir. LDL kolesterol seviyeleri 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda kolesterol düşürücü ilaçların başlanıp başlanmaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu hastalara maksimum ilaç dışı tedavi başlanmalıdır (67,68).

NCEP'in 2001'de yayımlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), LDL kolesterolün azaltılmasında, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri iki major modaliteden biri olarak yer almaktadır, diğeri ise ilaç tedavisidir. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşur. Bunlar sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolüdür (60).

NCEP ATP III Paneline göre tedavinin sekonder hedefi, metabolik sendromun tedavisidir. Metabolik sendromun temel 5 özelliğinden en az 3'ünün varlığı tanı kriteri olarak belirlenmiştir (69).

NCEP ATP III Klavuzuna Göre Metabolik Sendrom Kriterleri

1. Abdominal obezite

(bel çevresi) : erkekte > 102 cm

kadında > 88 cm

2. Trigliserid : > 150 mg/dl

3. HDL kolesterol : erkekte < 40 mg/dl

kadında < 40 mg/dl

4. Kan basıncı : $> 135/85$ mmHg

5. Açlık kan şekeri : > 110 mg/dL

Metabolik sendrom tedavisinde 2 genel yaklaşım vardır. Birinci strateji altta yatan sebepler olan fazla kilo/obezite, fiziksel inaktivite ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansının kontrolüdür. Kilo kaybı ve fiziksel

aktivitenin arttırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini indirekt olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise; direkt olarak metabolik risk faktörleri olan aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombik durum, altta yatan insülin rezistansının tedavi edilmesidir. Klinik pratikte kısa vadede en çok başarı, eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik modifikasyonundan gelir. Bununla birlikte en büyük başarı altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır (61,62,69)

2.4.4 HDL Kolesterol Düşüklüğü

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu tersine ilişki hem erkekler hem kadınlar için geçerli olup koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür. Ortalama 1 mg/dl HDL düşmesi koroner kalp hastalığı riskini %2-3 arttırmaktadır (70,71).

Koroner kalp hastalığı için düşük (< 40 mg/dL) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dL) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (60).

Düşük HDL kolesterol düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunların arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır. Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar. Bunların yanı sıra beta blokerler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derece güçlü tersine korelasyon vardır ve hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (70,71). Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin bir aradaki etkisini hesaba katmanın önemini koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dL olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır (61,68).

NCEP ATP III, düşük HDL kolesterol düzeyini 40 mg/dl 'nin altındaki değerler olarak tanımlamaktadır. Koroner arter hastalığı olan ve HDL düzeyi düşük hastalar

tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL kolesterol düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL kolesteroldür, kılavuza göre hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL kolesterol düzeyi yüksek trigliseridle ilişkili olduğundan (200-499 mg/dL), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol (non-HDL kolesterol) düzeyine ulaşmak olmalıdır. Trigliseridler <200 mg/dL düşük ise (yalın düşük HDL kolesterol), HDL kolesterol düzeyini yükseltecek ilaçlar (fibratlar veya nikotinik asit) düşünülebilir (63,68).

2.4.5 Trigliseridler

Plazma trigliseridleri daha sonra gelişebilecek koroner arter hastalığı olaylarını öngörmeye işe yarar. Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (69,71).

Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserid düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derece statinlerdir (62).

2.4.6 Aterojenik Dislipidemi

LDL kolesterol primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen bir öneme sahiptir. Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (61,69).

Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir. Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterojenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletir. Hem fibratlar hem nikotinik asit,

aterojenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltir. Statinler aynı zamanda trigliseridden zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL kolesterol seviyelerini hafifçe yükselterek aterojenik dislipidemiye modifiye ederler (61,69).

2.5 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

2.5.1 Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları

Kardiyovasküler araştırmalar sonucu endotelin fonksiyonları açısından önemli bir rol üstlendiği saptanmıştır. Endotelin damar iç yüzeyinde parakrin, otokrin, endokrin fonksiyonları vardır. Endotel, vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir (72).

Normal bir erişkinde damar iç yüzeyindeki tüm endotel dokusunun yaklaşık olarak yayılım alanı 700 m² civarında alana eşittir. Endotel tabakası, damar iç yüzeyinde tek katlı yassı hücrelerden oluşmuştur. Endotel dolaşımdaki maddelerin damar duvarından geçişine karşı önemli bir bariyerdir. Gerekli moleküllerin geçişini sağlamak için özel taşıma sistemleri vardır. Glukoz transportu için GLUT taşıyıcı sistemine sahiptir. Endotel hücrelerinde GLUT-1 ve GLUT-4 bulunur. Aminoasitler için katyonik aminoasit taşıyıcı sistemi vardır ve nitrik oksitin substratı olan arginin bu sayede taşınır (73). Albumin için en önemli taşıma sistemi kaveolalar yolu ile yapılan taşımadır. Endotel hücre zarında, kaveolanın hücre içine alınmasını kontrol eden bir protein olan kaveolin-1 mevcuttur (74). Damar tonusunun ayarlanması ve kan akışkanlığının sağlanması endotelin öncelikli görevleridir. 1980'de Furchgott ve Zawadski'nin yaptığı çalışmalar sonucu asetilkolinin yaptığı vazodilatasyon için sağlam endotel varlığının gerekliliği ortaya konuldu (75). Endotel hasarı gevşetici uyarıyı konstriktör uyarıya dönüştürebilir. Nitekim, endotel bütünlüğü kaybolduğunda asetilkolin vazokonstriktif etki gösterir. Endotelden kaynaklanan maddeler damar tonusunun ayarlanmasında etkilidir. Tonusun düzenlenmesi için endotel hem dilatatör hem de konstriktör maddeleri belli bir dengede salgılamaktadır. Bunu hem çevresindeki değişiklikleri algılayarak hem de vazoaktif maddeler salgılayarak yapar. Normalde sağlam endotel, kan akımının sorunsuz olabilmesi için nitrikoksit (NO, EDRF) ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatatör etkili maddeleri

yapar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden sentezlenir. Ayrıca NO, lökosit adezyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkide de bulunur (76). Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. PGI-2 arasidonik asit ürünüdür ve vazodilatasyonun yanında trombosit agregasyonunu önleyici etkiside vardır.

Ayrıca endotel güçlü vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-1'in de yapıldığı yerdir (77). Hücre içinde granüllerde depolanmaz ve inaktif bir molekül olan proendotelin-1 'den sentezlenir. Endotelin etkisini endotelin reseptörleri üzerinden gösterir. Bilinen 3 tip endotelin reseptörü vardır, (ETa, ETb, ETc). ETa reseptörleri uyarılınca vazokonstriksiyona, ETb ise vazodilatasyona neden olur (73). Kan akışkanlığının devamı ve pıhtılaşma sisteminin kontrolü endotelin diğer hayati fonksiyonudur. Bunu da heparan sülfat, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü üretimiyle yapar. Heparin benzeri maddeler antitrombin III'ü bağlayarak (aktive eder) pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu sağlar. Araşidonik asit ürünü olan prostasiklin trombosit agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücrelerinde membran reseptörü olan trombomodulin, protein C aktivatörüdür. Protein C aktivasyonu sonucu, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) inhibe olarak, lokal fibrinoliz uyarılır. Endotel hücrelerinin yüzeyinde anneksin V denilen, antikoagülan etkili nonglikolize proteinler de vardır. Bunlar fosfolipid bağımlı koagülasyonu inhibe ederler (73).

2.5.2 Endotelden Kaynaklanan Mediatörler

Küçük moleküller : Histamin, NO (EDRF)

Lipidler : Prostrasiklin, Lökotrienler, PAF (platelet aktive faktör)

Proteinler : Endotelin(ET-1), Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), Adezyon molekülleri (ICAM,VCAM), Heparin sülfat, Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), Trombomodulin, Von Willebrant Faktör, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) (77).

Vasküler inflamasyon ve ateroskleroza endotel salgıladığı maddelerle inflamasyon ve plak oluşumunu etkiler. Endotel, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α), IL-1 (interlökin-1), PAF (platelet aktivatör faktör) salgılayarak nötrofil adezyonunu ve trombosit agregasyonunu aktive ederler (78). İnflamasyonda endotel yüzeyinde proinflamatuvar etkili moleküller, intersellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler

hücre adezyon molekülü (VCAM), selektinler (P selektin, E selektin)'in sentezi artar (73). Ayrıca endotel, inflamasyonda trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörler oluşturarak düz kas hücre proliferasyonunu ve kollojen sentezini etkiler. Düz kas hücrelerinin bölgesel kaybı ve düz kas hücre fonksiyonlarında bozulma, kollojen sentezini etkilediğinden, iyileşme ve tamirde aksamaya yol açarak plakta kararsızlığa sebep olur (79).

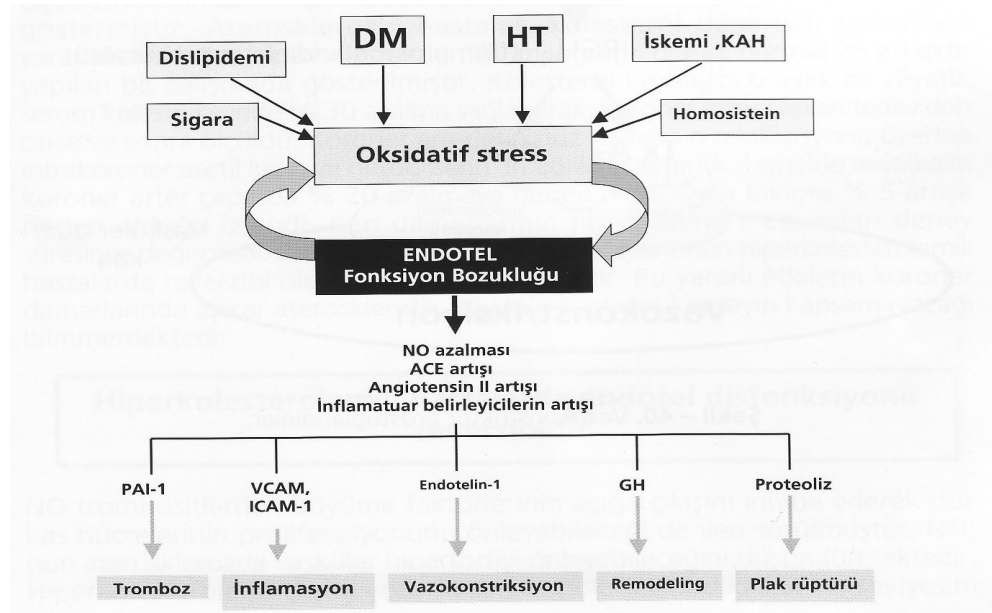
2.5.3 Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel Disfonksiyonu

Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Düşük dansiteli lipoproteinler yoğunluklarının az olması nedeni ile damar lümeninden intimaya geçebilmektedir. Hiperkolesterolemi olanlarda bu geçiş daha fazla gerçekleşerek zamanla bu bölgede lipid birikimleri oluşmaktadır. Biriken lipidler zamanla inflamasyona neden olmakta ve makrofajların intimaya gelmesi ile enzimler ve oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri de endotel hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki göstermektedir. Bu durum endotel devamlılığında bozulmaya neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malonaldehit (MDA) oluşur. Aterosklerozda kan MDA düzeylerinde artış görülmüştür. MDA düzeyinde artış serbest oksijen radikal oluşumu ile ilişkilidir ve hiperlipidemisinin sonucudur (80).

Hiperkolesterolemi, nitrik oksid (NO)'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir (81). Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. Bunu hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek başlatır. Hücre içinde c-GMP miktarı artar. Bu da miyozin hafif 21 zincirlerini defosforile eder. İntraselüler kalsiyum azalır ve vazodilatasyon oluşur. Hiperkolesterolemi, hem NO yapımını azaltır, hem de NO 'in aterojenezdeki inflamasyon nedeni ile oluşan oksijen radikalleri tarafından inaktive edilmesine neden olur (82). Kolesterol yüksekliği arttıkça NO akivitesinin inhibisyonu giderek hızlanır ve biyolojik olarak aktif NO azalır. Bunun yanında, endotel kaynaklı vazodilatasyon yapıcı bir madde olan prostasiklin yapımı da azalma gösterir.

Hiperlipidemi ve aterosklerozda endotelin yapımı artmıştır. Lipoproteinler endotel hücrelerinde endotelin gen ekspresyonunun artışına sebep olarak artırır (80). Plazma endotelin düzeyleri ile aterosklerozun yaygınlığı arasında ilişki mevcuttur. Endotelin'in vazokonstriktör etkisinin yanında mitojenik özellikleri de vardır. Endotelin damar düz kas hücreleri için kuvvetli bir mitojendir. Yapılmış olan deneysel çalışmalarda ateroskleroz plakları ve neovaskülarizasyonun olduğu hiperselüler bölgelerde endotelin aktivitesi artmış olarak saptanmıştır. Makrofaj infiltrasyonunun bulunduğu alanlarda da endotelin düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (80). Bu sonuçlar aterosklerozun olduğu bölgelerde endotelin aktivitesinin yüksekliği ile aterosklerozun ilerlemesi ve komplikasyon gelişimi birlikteliğini düşündürmektedir.

Ateroskleroz gelişiminde endotel kaynaklı büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri de önemlidir. Bunlar; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF), interselüler ve vasküler adezyon molekülleri (ICAM, VCAM), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)'dür. Bu maddeler düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi yanında plaktaki fibrotik sürecin (kollajen yapımı) ilerlemesini sağlar (Şekil- 2).



Şekil-2. Çeşitli risk faktörleri oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar.

Aterosklerozun başlangıcı endotel disfonksiyonu olduğuna göre endotel disfonksiyonunu önceden tespit etmekte mümkündür. Bunun için

1. Biyokimyasal markerlar

i. Endotelden sentezlenen maddelerin kan düzeyi

ii. Nitrik oksid (NO) ölçümü

iii. İnflamasyon göstergeleri

Hücre adezyon molekülleri (ICAM, VCAM, PECAM, P-selektin, E-selektin)

CRP

2. Noninvaziv tanı yöntemleri

i. Akıma bağlı dilatasyon testi (FMD)

ii. Karotis intima-media kalınlığının ölçümü

3.İnvaziv (girişimsel) testler (Şekil-4)

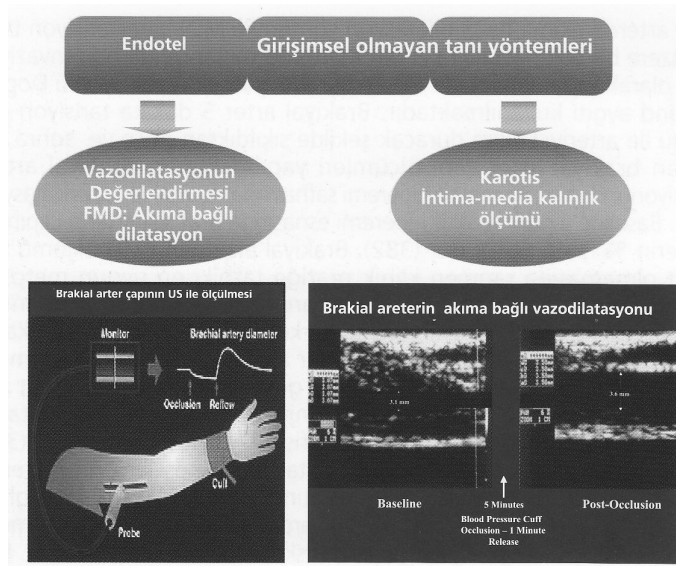
i. Ön kol venöz pletismografi

ii. Kantitatif anjiografi

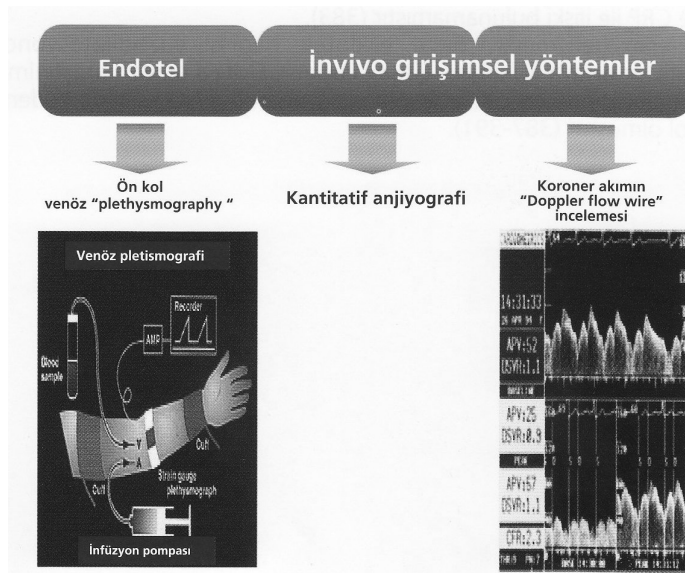
iii. Koroner akımın doppler flow wire incelenmesi

Brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon yöntemi (FMD) hipertansiyon başta olmak üzere birçok hastalıkta erken ateroskleroz tanısında non-invaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır (83). Burada yüksek rezolüsyonlu doppler ultrason aygıtı kullanılmaktadır. Brakiyal arter 5 dakika tansiyon aleti manşonu ile arteriyel akım duracak şekilde sıkıldıktan önce ve sonra aynı noktadan brakiyal arter çapı ölçümleri yapılmaktadır. Brakiyal arterin obstrüksiyonundan sonra reaktif hiperemi safhasında normalde vazodilatasyonu beklenir. Baseline'a göre reaktif hiperemi esnasında brakiyal arterin çapındaki değişikliklerin %' si % FMD' dur (83). Brakiyal arterden FMD ölçümü altın standart olmamasına rağmen klinik pratiğe tatbiki en uygun metottur. Noninvazivdir ve düşük risk prosedürü vardır (Şekil-4) (84). Karotid arter intima medya kalınlığı ile birlikte araştırıldığında erken ateroskleroz tanısına katkısı olur (Şekil-3) (85). Göğüs ağırlı hastalarda koroner anjiografi ile FMD karşılaştırılmış ve FMD' da düşme koroner arter hastalığının göstergesi olmuştur. Fakat zayıf spesifisite göstermiştir. FMD ile koroner anjiyografik tayin edilen hastalığın yaygınlığı ve ağırlığını tayin etmede spesifisitesi zayıf bulunmuştur (83). FMD hipertansif ve diyabetik hastalarda aterosklerozun göstergesi olarak çeşitli diğer risk faktörleriyle karşılaştırılmıştır (86). FATE (firefighters and their

endothelium) çalışmasında 1154 kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen erkek hasta FMD, CRP ve Framingham risk skorlaması ile araştırılmıştır. FMD sistolik ve diyastolik kan basıncı yükselmesiyle ilişkili bulunmuştur. CRP ve Framingham risk skorlaması ile çok iyi korelasyon göstermiştir. Sağlıklı kişilerde CRP ile ilişki bulunamamıştır (84). Başka bir çalışmada brakial arter ile koroner arterler arasında linear bir korelasyon bulunmuştur (87).



Şekil-3. Endotel disfonksiyonunu göstermede noninvaziv tanı yöntemleri



Şekil-4. Endotel disfonksiyonunu göstermede girişimsel tanı yöntemleri

2.5.4 Postprandiyal Oksidatif Stres ve Ateroskleroz

Postprandiyal evrede plazmada oluşan hiperlipidemi, hiperglisemi ateroskleroz için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Kayda değer bir etki mekanizması, oksidan/antioksidan dengesini etkileyen ve LDL'nin oksidasyona karşı dayanıksızlığını yükselten plazma lipid hidroksiperoksidlerinin (LPO) postprandiyal yükselişidir. Postprandiyal yanıt, kompleks bir yanıt olup açlık şartlarından farklı olarak postprandiyal lipeminin getirdiği kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesini tamamıyla güçleştirmektedir.

2.5.5 Postprandiyal Lipemi ile Aterosklerozu İlişkilendiren Deneysel Kanıtlar

Koroner kalp hastalığı (KKH) ile özel lipoprotein sınıfları arasındaki bir ilişkinin olasılığı, bundan 50 yıldan uzun bir süre önce Gofman ve Lindgren (88) tarafından ileri sürülmüştür. Postprandiyal trigliserid düzeylerinin ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TZL) aterojenite potansiyeli Zilvermit (15) 1979'da düşüncesini ileri sürene kadar geniş tabanlı bir düzeyde dikkat çekmemiştir. Zilvermit iddiasında aterosklerozun postprandiyal bir fenomen olduğunu ileri sürmüştü. Postprandiyal lipemi ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar, hayvan modelleri ve hücre kültürleri kullanılarak TZL'lerin direkt ve indirekt etkileri klinik çalışmalar ve mekanistik çalışmalarda ortaya konmuştur.

2.5.6 Klinik Çalışmalar

Postprandiyal TZL'lerin eliminasyonunun gecikmesinin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gösteren birkaç klinik çalışma vardır. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda postprandiyal lipemik yanıt ve sonucunda aterosklerozun ilerlemesi arasındaki ilişki hakkında yayımlanmış raporlar vardır. Erkeklerde koroner kalp hastalığı varlığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek postprandiyal plazma trigliserid düzeyleri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (89,90). Birkaç çalışmada karotid intima-medya kalınlığının (IMK) ateroskleroz için önemli bir marker olduğu ve postprandiyal ölçümlerin IMK ile korele olduğuna dair veriler bildirilmiştir (14). Dahası, Hasten ve arkadaşları 6. saatteki TZL'lerin apolipoprotein CI (APOC) içeriğinin ve 2. saatteki postprandiyal plazma trigliserid konsantrasyonlarının

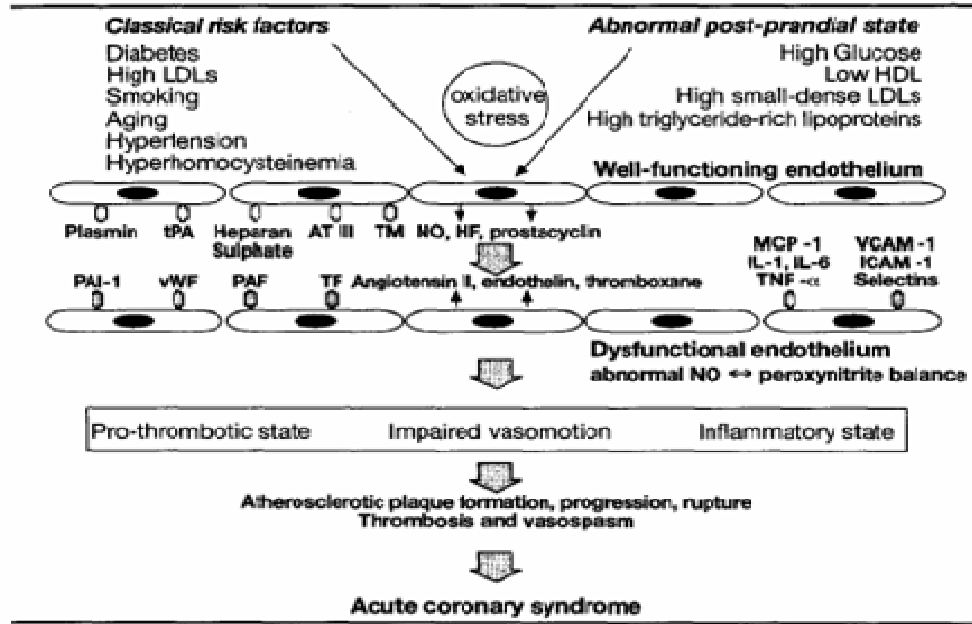
bağımsız olarak IMK'yi işaret ettiği bildirilmiştir (91). Yüksek TZL düzeylerinin veya onların kalıntılarının KKH tanısı konmuş kişilerde hastalığın ilerleyişini işaret ettiğine dair kanıtlar vardır. Postprandiyal lipemi ve ateroskleroza dair klinik çalışmaların bir özetinde Karpe (58) yağ alımı sonrası geç postprandiyal sürede ölçülen yüksek plazma trigliserid düzeylerinin artmış KKH riski ile ilişkili olan yağ intoleransı durumunu açıklayabileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca bu durumun genetik kontrol altında olduğunu ve basit açlık plazma trigliserid düzeylerinin ölçümüyle ortaya konamayacağını da ileri sürmüştür. Bir başka çalışmada yemeklerin grape seed proantosiyanidinleri ile takviye edilmesinin postprandiyal plazma oksidatif stresi üzerine etkileri araştırıldı. İki ayrı grupta 8 sağlıklı gönüllü okside olmuş veya okside olabilir lipidlerle zenginleştirilmiş test yemeğini veya bu yemeğe 300 mg Grape Seed Extract (GSE) eklenmiş şeklini yedi. Postprandiyal plazmada lipid hidroperoksit konsantrasyonu, antioksidan durum ve oksidatif modifikasyona karşı LDL dayanıklılığı ölçüldü. LPO içeriği kontrol yemeğinde GSE takviyesi yapılmış yemeğe oranla 1,5 kat daha yüksekti. Plazma LPO değerleri kontrol yemeği yiyenlerde yükseldi. GSE takviyesi yapılmış yemek sonrası plazma antioksidan kapasitesi artışı ölçüldü. Kontrol grubunda 3 saat sonra izole edilen LDL'nin oksidatif modifikasyona karşı daha dayanıksız olduğu görüldü (istatistik olarak çok önemli olmasada). Sonuç olarak, yemeklerin GSE ile takviye edilmesi, postprandiyal oksidatif stresi oksidanları azaltarak ve plazmadaki antioksidan seviyelerini arttırıp bunun sonucunda LDL'nin oksidatif modifikasyona rezistansını arttırarak minimize etmektedir (92).

2.5.7 Mekanizmaya Yönelik Kanıtlar

Postprandiyal TZL'lerin direkt aterojenik etkilerini değerlendirmek amacıyla dizayn edilen çalışmalar arter endoteli, monosit-makrofaj ve aterosklerotik lezyon bileşenleri ile olan ilişkilerini tanımlamak üzere yoğunlaşmışlardır. Bir kısım in vitro ve klinik çalışmada postprandiyal şilomikronların ve VLDL'nin arter endotelindeki istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Hücre kültürü çalışmalarında TZL'lerin endotel hücreleri için doğrudan sitotoksik olarak bulunmuştur (93). Söz konusu in vitro çalışmalar TZL'lerin ve TZL ürünlerinin endotel disfonksiyonunu tetikleme potansiyeli olduğu ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasında önemli bir

yere sahip olduğunu ileri sürmektedir. Klinik çalışmalar, postprandiyal TZL'lerin vasküler tonusta değişikliklere yol açarak da endoteli olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Yüksek yağ içerikli bir yemek tüketilmesini takiben vasküler kompliyansa ve brakial arterin akıma bağlı dilatasyonunda gözlenen azalma (94) postprandiyal plazma trigliserid konsantrasyonu ile koreledir (95). Endotel üzerine TZL'lerin etkilerinin, kısmen nitrik oksit üretiminin azalması aracılığıyla meydana geldiği ileri sürülmüştür. Endotel fonksiyonları akut hipertrigliseridemiye yol açan yüksek yağ içerikli bir yemekle birlikte belirgin azaldığı, ancak bu azalmanın zeminde hipertrigliseridemi olan dislipidemik hastalarda belirgin olduğu, normotrigliseridemik kontrollerde gözlenmediği bildirilmiştir (96). Endotelyal mikropartiküler postprandiyal trigliserid zengin lipoproteinler tarafından indüklenen endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak bir göstergesi olabilir. Ferreira ve arkadaşları (97) sağlıklı gönüllülerde düşük veya yüksek yağ içerikli bir yemek sonrası postprandiyal lipid düzeylerindeki değişiklikler ile endotel mikropartiküller arasındaki olası ilişkiyi incelemişlerdir. Yüksek yağ içerikli yemek, plazma endotel mikropartikül düzeylerinde ciddi bir yükselmeye yol açmaktadır ve serum trigliseridlerinin postprandiyal yükselmesi ile koreledir. LDL veya VLDL ile değil de postprandiyal TZL ile inkübasyon insan umbilikal ven endotel hücrelerinde interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1), doku faktörünün ekspresyonunu arttırmaktadır (98). Yüksek yağ içerikli yemeğin yol açtığı endotel disfonksiyonu soluble adezyon molekülleri ve pro-inflamatuvar sitokin konsantrasyonunun geçici artışı ile ilişkilidir (99) (Şekil-5). Lökosit aktivasyonu inflamasyon ve ateroskleroz için gerekli olup endotele spesifik ligandların bağlanması ile meydana gelir. Nötrofil sayısında postprandiyal trigliseridde spesifik bir artış ile monosit ve nötrofillerin daha fazla aktivasyonu gözlenmiştir (100). Postprandiyal dönemde dolaşan lipoproteinler arasında çekirdek lipidlerin birbiri ile değişimi artmıştır. Bu durumda değişimin derecesinin partiküllerin dolaşımında kalış süresiyle belirlendiği ileri sürülmüştür (101). Bu, uzamış postprandiyal lipemili hastalarda değişimin artmış olduğu anlamına gelmektedir. Meydana gelen trigliserid ile zenginleştirilmiş LDL ve HDL partikülleri hepatik lipaz tarafından lipolize maruz kalıp küçük yoğun partiküllere dönüşürler. Trigliserid ile zenginleştirilmiş lipoproteinlerin postprandiyal yanıtları postprandiyal LDL partikül boyutu azalmış

hastalarda LDL partikül boyut değişikliği küçük olan hastalara göre belirgin derecede fazla olmaktadır (102).



Şekil-5. Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin ve anormal postprandiyal faz ilişkili risk faktörlerinin endotel disfonksiyonundaki hipotetik rolü

2.5.8 Postprandiyal Hiperlisemi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Plazma glikoz seviyelerinin normal sınırlar içinde tutulması, insülin salınımı ve insüline doku yanıtıyla gerçekleştirilmektedir. Glikoz intoleransı, insülin sekresyonunda bozukluk (örn, i.v. glikoza birinci faz yanıtında bozukluk ve pulsatil sekresyonunda kayıp) veya insülin etkisindeki bozukluk (genellikle çizgili kaslarda ortaya çıkar, daha az karaciğer de de görülebilir) olduğu zaman ortaya çıkar. Deneysel çalışmalarda postprandiyal hiperlisemi oluşumunda insülin etki bozukluğu insülin sekresyonundaki bozukluktan daha fazla yere sahiptir. Son zamanlarda yeni bir metabolik yol bulunmuştur. Yağ ve kas dokusunda hücre içine glikoz akımının artması heksozamine oluşumuna yol açmaktadır. Heksozamin ürünleri hiperlisemi esnasında insülin hedef dokularına glikoz girişine negatif etki oluşturur. Artmış heksozaminler kültür hücrelerinde ve hayvan çalışmalarında insülin

direncine yol açmaktadır (103). Bu yolun aktivasyonu diyabetik hastalarda artmaktadır ve bu insülin direncinde önemli olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; glikoz intoleransı veya insülin direnci ile kardiyovasküler hastalıklar arasında birliktelik saptanmıştır. Paris Prospektif Çalışması'nda bozulmuş glikoz toleranslı erkeklerde normoglisemiklere göre artmış ölüm (ölüm hızı 2,7 ye 1,4/1000) gösterilmiştir (104). Tecumseh Çalışması'nda kardiyovasküler hastalık ölüm oranı diyabetiklerden daha düşük bulunmuştur. Chicago Kalp Cemiyeti Tarama çalışmasında asemptomatik hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak kadınlarda saptanmıştır. Diyabetik olmayan erkeklerde glikoz seviyesi ile ölüm arasında doğrusal ilişki bulunmuştur (105).

Postprandiyal hiperglisemi büyük oranda çizgili kaslarda glikoz alımına karşı insülin direncini yansıtır ve diyabetin erken safhalarında görülen major bozukluktur. Farklı insan glikoz intolerans testleriyle bu bozukluk gösterilmiştir (3).

Tip 2 diyabet mellituslu hastalarda koroner arter hastalığı yaygındır (106). Postprandiyal hiperglisemi açlık glikoz yükselmesinden 4-7 yıl önce ortaya çıkar ve bu diyabetes mellitus için erken işaretlerinden biridir (107). Diyabet komplikasyonları daha açlık kan glikozu normal seviyelerdeyken postprandiyal hiperglisemi mevcutken gelişmeye başlar. Açlık kan glikozunda yükselme olmadan postprandiyal hiperglisemi tedavi etmek diyabet komplikasyonlarını önleyebilir. Ama buna yönelik klinik çalışma mevcut değildir.

Postprandiyal hiperglisemi artık sadece diyabetik hastalar için değil, genel populasyon için de kardiyovasküler hastalıklara yol açan bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Balkau ve arkadaşları 3 Avrupa kohort çalışmasında oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde kan glikoz seviyelerini yüksek buldukları hastalarda 20 yıllık ölüm için 1,6 odds oranı saptamışlardır. Vegt ve arkadaşları diyabet olmayan hastalarda 2. saatteki kan glikoz seviyeleri ile bütün nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamışlardır.

Postprandiyal hipergliseminin aterosklerozla olan ilişkisi açlık glikozu veya HbA1c'den daha güçlüdür (108). Postprandiyal glikoz yükselmeleri vücuttaki her bir organ için yapısal ve işlevsel glikoz aracılığıyla doku hasarına (oksidatif stres,

glikolizasyon, AGE's ürünleri) yol açabilir. Açlık ve tokluk glikoz seviyelerinin düşürülmesi HbA1c'nin azalmasına yol açarak bu komplikasyonları azaltır.

Postprandiyal hiperglisemi glikoz toksitesinin ana bileşenidir. Postprandiyal glisemik yükselmeler mononükleer ve monositlerde reaktif oksijen üretimine yol açar (109). Bütün hücre tiplerinde glikoz yüklemesi sonrası glikoz seviyesi 108 mg/dl'in üzerinde olanlarda reaktif oksijen radikalleri üretimi 2 kattan fazla artar ve bu akut hipergliseminin oksidatif stres oluşumunda etkisini ortaya koyar.

Hipergliseminin işlevsel ve yapısal değişiklik oluşturma mekanizması hücre içi ve hücre dışında glikoz konsantrasyonunun etkisi olarak ileri glikolizasyon son ürünleri artması ile karakterizedir. İleri glikolizasyon son ürünleri oluşumu hücre içinde hücre dışından daha hızlıdır. İleri glikolizasyon son ürünleri lipoprtoeinler ve proteinlerin glikoz ile non-enzimatik olarak bağlanması sonucunda oluşur. İleri glikolizasyon son ürünleri oluşma miktarı glikoz konsantrasyonu ve bunun süresi ile orantılıdır. İleri glikolizasyon son ürünleri ateroskleroz gelişimini reseptör ve reseptör dışı birçok mekanizma ile hızlandırır. İleri glikolizasyon son ürünlerinin endotel reseptörüne bağlanması sonucunda gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir ve bunun sonucunda endotel yüzeyinde prokoagülan aktivitede artma, damar duvarında inflamatuvar değişiklikler meydana gelir (Tablo 2).

Tablo 2 :İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGEs) Etki Mekanizmaları

İnflamasyon
Sitokin artışı (TNF,IL-1)
Monosit kemotaksisi artışı
Hücre çoğalması
PDGF artışı
ILGF-1 artışı
Endotel hücre geçirgenlik artışı
Adezyon molekülleri artışı
Prokoagülan aktivite artışı
Hücre içi oksidatif stres artışı
Ekstraselüler matrikse etki
LDL nin endotel altına geçişinin artışı
Matriks kollajen sentezi artışı
NO azalması
Lipoprotein modifikasyonu
Glikolize LDL
LDL oksidatif modifikasyonu
LDL' nin reseptör tanınmasının azalması

İnsülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransının koroner arter hastalığı riskini arttırdığına dair çok kanıt bulunmaktadır. Potansiyel mekanizmalardan biri ileri glikolizasyon son ürünleri oluşumudur. İleri glikolizasyon son ürünleri üretimi oksidatif stres oluşumuna yol açabilir. Diyabetik koroner arter hastalarının aterom plaklarında ileri glikolizasyon son ürünleri birikimlerinin olduğu gösterilmiştir (110). Son zamanlarda ileri glikolizasyon son ürünlerinin mikro ve makrovasküler komplikasyon oluşumundaki rolüne odaklanılmıştır. İleri glikolizasyon son ürünlerinin makrovasküler hastalık oluşturmasında birkaç potansiyel mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar; monosit aktivasyonu, sitokin ve büyüme faktörü üretimi, bozulmuş endotel fonksiyon, LDL'nin modifikasyonu ve nitrik oksit sentezinin azalması ileri glikolizasyon son ürünlerinin endotel ve düz kas hücresi üzerindeki reseptörlerine bağlanması (reseptör of AGE, RAGE) transkripsiyon faktörlerinin

artmasına (nükleer faktör kappa B gibi) bu da hücre içi oksidatif stres artışına yol açmasına neden olur. İleri glikolizasyon son ürünleri çok heterojen bir gruptur; pyrraline, pentosidin, crossline ve carboxymethyllysine (CML) gibi. Kilhovd ve arkadaşları tip 2 diyabetes mellituslu koroner arter hastalarında ileri glikolizasyon son ürünleri konsantrasyonunu koroner arter hastalığı olmayanlara göre belirgin yüksek bulmuşlardır (111).

Postprandiyal hiperglisemi oksidatif strese neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. İn vitro çalışmalarda glikoz membran lipidleri, proteinleri, lipoproteinleri ve DNA'nın oksidasyonuna ve inflamasyona neden olur. İn vivo olarakta reaktif oksijen radikallerini artırır ve antioksidan üretimini azaltarak kan basıncı artışına, koagülasyon artışına ve endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltır.

Glikoz yükleme sonrası hiperinsülinemi insülin direncini tam olarak yansıtmaz. Hiperinsülinemi ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında bağlantı gösterilmiştir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ateroskleroza hızlandırır, bunu hem direkt arter duvarına etkiyle hemde dolaylı olarak kardiyovasküler risk faktörlerini toplayarak yapmaktadır. Hedblad ve arkadaşları diyabetik olmayan hastalarda insülin direnci ile artmış miyokard infarktüsü ve ölüm arasında bağlantı bulmuşlardır (112). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotelin-1 salınımını ve sempatik sinir aktivasyonunu artırarak ve endotel aracılıklı vazodilatasyonu azaltarak koroner vazokonstriksiyon yapmaktadır. Ayrıca koagülasyon ve fibrinoliz bozukluğuda yaparlar; hepatosit ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımının artışına fibrinojen ve vonWillebrand konsantrasyon artışına sebep olurlar.

OGTT postprandiyal durumu saptamak için sık kullanılan fizyolojik olmayan bir testtir. Epidemiyolojik çalışmalarda bozulmuş glikoz tolerans testi artmış kardiyovasküler risk ile birlikteliği gösterilmiştir. Bununla beraber çalışmalarda artık üzerinde daha fazla durulan bir konu olan postprandiyal hiperlipidemide ki özellikle postprandiyal artmış trigliserid kalıntıları artmış kardiyovasküler riskin bir bileşenini oluşturmaktadır. Postprandiyal hiperlipidemi ve postprandiyal hiperglisemi birlikte endotel hücresi ve damar duvarında hasara yol açabilirler. Bunu protein kinaz C aktivasyonu, adhezyon moleküllerini artırarak, lökositlerin adhezyon moleküllerini salınımını artırarak, endotelin gibi proliferatif sitokinleri artırarak, endotel hücre

artışı, kollajen 4 ve fibronektin yapımını artırarak ve NO sentezini azaltarak yaparlar (113).

Amerikan Diyabet Cemiyeti glisemik kontrol için postprandiyal glikozu adres göstermiştir. Ancak tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yemek sonrası plazma glikozunda belirgin dalgalanmalar meydana gelmektedir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların yemek sonrası 2. saat glikoz seviyelerinin belirgin arttığı gözlemlenmiş; %40'dan fazlasında 40mg/dl'dan fazla artma ve yine HbA1c'si %7'nin altında olanların %70'inde postprandiyal glikoz seviyeleri 160mg/dl'nin üzerinde saptanmıştır. Bu yüzden tip 2 diyabetes mellitus glikoz izleminde postprandiyal glikoz, açlık glikozu ve HbA1c'ye eklenmelidir. Açlık glikozu ve HbA1c'yi hedef alan çalışmalarda (UGPD, VACS diyabetes mellitus) kardiyovasküler hastalıklar az bulunmuş, bununla birlikte postprandiyal glikozu hedef alan çalışmalarda (Kumamoto Çalışması ve DİGAMİ Çalışması) kardiyovasküler hastalıklar daha istenilen seviyelerde saptanmıştır. Akut hipergliseminin arteriyel duvarda hasarlanma yaptığının (oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu mekanizmalarıyla) deneysel çalışmalarda gösterilmesi üzerine Avrupa Diyabet Politikası Grubu (European Diabetes Policy Group) postprandiyal glikoz hedefini 135mg/dl'nin altı olarak belirlemiş ve bu seviye arteriyel riski azaltır, postprandiyal glikoz seviyesi 160mg/dl'i geçmedikçe mikrovasküler risk azdır (114). Postprandiyal glikoz seviyeleri ile karotis intima kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (115). Yine normotansif Japon erkeklerde yapılan bir çalışmada hiperinsülinemi ile karotis intima-medya kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı ilişki bulunmuştur (116). Yamasaki ve arkadaşları OGTT yapıp hafif hiperglisemi saptadıkları hastalarda hiperglisemi olmayanlara göre aterosklerozu saptamada karotis intima-medya kalınlığına bakmışlar ve hafif hipergliseminin bile ateroskleroz için bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (117).

Yapılan birçok çalışmada açlık insülin seviyeleri ile koroner arter hastalığı ilişkili bulunmuş olup azalmış insülin duyarlılığı saptanmıştır. Bununla birlikte postprandiyal insülin seviyeleri ile yapılan çalışmalar azdır. Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olup, bilinen diyabeti olmayan hastalarda oral glikoz tolerans testi sonrası postprandiyal insülin yanıtlarının fazla olduğu hastalarda insülin

yanıtlarının normal olduğu gruba göre koroner arter hastalığı yaygınlığı fazla saptanmıştır (118). Hiperinsülinemi koroner arter hastalığı için diğer risk faktörleri yokluğunda bile bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (119).

2.6 HİPERLİPİDEMİDE TEDAVİ HEDEFLERİ

Koroner kalp hastalığı olan (sekonder koruma) ve olmayan (primer koruma) bireylerde yapılan lipid düşürücü klinik çalışmalarda tek başına serum kolesterolündeki iyileşme ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalmalar tespit edilmiştir (120,121). Türklerde total kolesterol/HDL kolesterol oranının gelecekteki koroner olayların en iyi belirteçlerinden biri olduğu TEKHARF çalışmasının 10 yıllık takibinde gösterilmiştir (27). Türk kadınlarında total kolesterol / HDL kolesterol oranının > 5.5 oluşu, <4 oluşuna göre koroner riski 1.73 kat arttırmaktadır. Batılı popülasyonlara kıyasla, Türk halkının HDL-K, apo- B, santral obezite, hiperinsülinemi, kan basıncı alanlarında yoğunlaşan ve göze çarpan farklılıklar izlenmiştir (27). Bu nedenle, etkileyici koruyucu stratejiler tasarlanmalı, lipid bozukluklarının tedavisi ve koroner arter hastalığı riskini azaltmaya yönelik uygulamalar yapılmalıdır.

2.6.1 Nasıl Tedavi Edilmeli?

LDL düzeyini düşürücü tedavinin iki şekli vardır:

1. ilaçsız tedavi (terapötik yaşam tarzı değişikliği)
2. ilaç tedavisi
 1. İlaçsız
 - i. Diyet (doymuş yağ ve kolesterolden fakir)
 - ii. Kilo fazlası olanlarda zayıflama
 - iii. Daha fazla fizik aktivite
 - iv. Diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınması
 2. İlaç ile tedavi
 - i. Safra asidi bağlayan reçineler
 - ii. Nikotik asit
 - iii. Fibrik asit türevleri
 - iv. Probucol

v. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)

vi. Ezetimibe

Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır. National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel 3 (NCEP ATP 3) (122) ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma (TKD-KKHK) Klavuzu (27), kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir, 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar ve 1. derece akrabalarında 50 yaş altı KKH ve / veya yüksek kolesterol düzeyi olan çocuklarda (123) açlık lipid profiline (TK, HDL-K, LDL-K ve TG) bakılmasını önermektedir. LDL-K düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişkisi devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi olarak LDL-K gösterilmektedir. En az iki ölçüm yapılmalıdır (total ve HDL kolesterol: açlık gerekmez, trigliserid: en az 9 saat açlık gerekir). Akut miyokard infarktüsünden sonra, ilk 24 saatte veya 3 ay sonra ölçülmelidir. (123)

Hasta aç değil ve ve koroner arter hastalığı yoksa TK ve HDL kolesterol düzeylerine bakılıp değerlendirilebilir. Eğer her iki değer anormal ise (TK > 200 mg/dL veya HDL < 40 mg/dL) tam bir açlık sonrası lipid profili değerlendirilmelidir. ATP III tüm hastalarda kolesterol tedavisi için ilk hedef olarak LDL kolesterolü kullanmaktadır. ATP III'e göre, herhangi bir hastada lipid bozukluğu tespit edilirse anormal lipid bozukluğunun ikincil nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. Bu ikincil nedenler diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları, tıkaçıcı karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve lipid düzeylerini değiştirebilen ilaçlardır (122).

Tablo 3:TKD KKHK ve ATP III kılavuzuna göre kan lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl)	Sınıflama
LDL Kolesterol	
< 100	Normal
100-129	Normale yakın/ hafif
130-159	Sınırdaki yüksek
160-189	Yüksek
≥ 190	Çok yüksek
Total Kolesterol	
< 200	istenen düzey
200-239	Sınırdaki yüksek
≥ 240	Yüksek
HDL Kolesterol	
< 40	Düşük
≥ 60	Yüksek
Trigliserid	
< 150	Normal
150-199	Sınırdaki yüksek
200-499	Yüksek
≥ 500	Çok yüksek

2.6.2 Risk Değerlendirilmesi ve Risk Kategorileri

Bir LDL-K düzeyi elde edildikten sonra yapılması gereken hastanın KAH riskini değerlendirmektir.

NCEP ATP III'e göre LDL-K'ün dışında koroner arter hastalığı için majör risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş; erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş ve üzeri yada erken menapoz,
2. Aile öyküsü; birinci derece erkek akrabalarında 55, birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce miyokard infarktüsü veya ani ölüm bulunması,
3. Sigara kullanımı,
4. Hipertansiyon 140/90 mm Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak,
5. Düşük HDL-K düzeyi (< 40 mg/dL)

6. Yüksek HDL-K düzeyi (60 mg/dL) ise koruyucu negatif bir risk faktörüdür. Bu durumda toplam riskten 1 risk faktörü çıkarılır.

NCEP ATP III'de diyabetes mellitusun bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir (122).

NCEP ATP III'e göre risk faktörleri temelinde KAH risk sınıflaması ve LDL-K temelinde tedavi hedefleri *tablo 4* gösterilmiştir.

Tablo 4: Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı	LDL-K Hedefi (mg/dl)	Yaşam tarzı değişikliği başlaması için LDL-K (mg/dl)	İlaç tedavisi için LDL-K (mg/dl)	Non HDL-K Hedefi (mg/dl)
KAH ve KAH risk Eşdeğerleri(10 yıllık Risk >%20 Eğer 10 yıllık Risk %10-20 ise \geq 130)	<100	\geq 100	\geq 130	<130
İki veya daha fazla Risk faktörü (10 yıllık risk \leq %20)	<130	\geq 130	Eğer 10 yıllık Risk <%10 \geq 160	<160
0-1 risk faktörü (10 yıllık risk <%10)	<160	\geq 160	\geq 190	<190

En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorum sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorumu yaş, TK, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorum sistemi hastaları 3 gruba ayırır : 10 yıllık KAH riski > %20, %10-20 ve < %10 olanlar iki ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır.

2.6.3 Primer Korunmada Tedavi Seçimleri

Primer korunmada amaç KAH öyküsü olmayan bireylerde klinik kardiyovasküler olayların sıklığını azaltmaktır. NCEP ATP III, Avrupa ve Türk Kardiyoloji Derneği kılavuzları LDL-K azaltılması ve HDL-K artırılması için yaşam tarzı değişikliğinin (fiziksel aktivitenin artırılması, zayıflama, diyetle alınan doymuş yağ ve kolesterolün azaltılması, sigaranın bırakılması) çok önemli olduğunu ve her hastanın bu yönde teşvik edilmesi gerektiğini önermektedir (27,124).

2.6.3.1 Düşük riskli hastalar:

ATP III'e göre 0-1 risk faktörüne sahip asemptomatik bireylerin 10 yıllık KAH riski %10 altındadır. Bu risk kategorisinde hedef LDL-K < 160mg/dl' dir. Bu bireyler için, LDL-K düzeyi > 160 olduğunda klinik takip ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir (122). Amaç, LDL-K düzeyinin 160 mg/dl altına çekilmesidir. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasından 3 ay sonra LDL-K < 160 mg/dl ise yaşam tarzı değişikliğine devam edilir. Fakat yeterli yaşam tarzı değişikliğine rağmen LDL-K düzeyi 160-189 mg/dl ise ilaç tedavisi, klinik karar temelinde opsiyoneldir. Ciddi tek risk faktörü varlığı (yoğun sigara içimi, kontrolsüz hipertansiyon, güçlü aile öyküsü veya çok düşük HDL-K düzeyi), birçok risk faktörü, %10'a yaklaşan 10 yıllık KAH riski ilaç kullanılmasını destekleyen durumlardır. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasına rağmen LDL-K, 190 mg/dl ise hedef LDL-K < 160 mg/dl değerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülmesi gerektiği önerilmektedir.

2.6.3.2 Orta riskli hastalar:

NCEP ATP III'e göre en az 2 risk faktörüne sahip asemptomatik bireyler ve 10 yıllık KAH riski < %20 ise orta riskli olarak sınıflandırılır. Orta riskli hastalar 2 gruba ayrılmaktadır:

a) En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski % 10-20 ise hedef LDL-K düzeyi < 130 mg/dl'dir. Eğer bazal LDL-K düzeyi 130 mg/dl ise yaşam tarzı değişikliğini ve bunun 3 ay devam etmesini önermektedir. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasından 3 ay sonra LDL-K hala > 130 mg/dl ise, hedef LDLK < 130 mg/dl değerine ulaşmak için ilaç başlanabileceğini önermektedir.

b) En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski $< \%10$ olan bireylerde de LDL-K hedefi < 130 mg/dl'dir. Bazal LDL-K > 130 mg/dl ise, LDL-K düzeylerini düşürmek için yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Tek başına yaşam tarzı değişikliği ile LDL-K < 160 mg/dl ise yaşam tarzı değişikliği devam etmelidir. LDL-K > 160 mg/dl ise hedef LDL-K < 130 mg/dl düzeylerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülebileceği önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda asıl amaç uzun dönem riski azaltmaktır.

2.6.3.3 Orta derecede yüksek riskli hastalar:

NCEP ATP III, 2004 yılında yayınladığı raporda ilk kez bu risk kategorisinden söz etmektedir (125). Bu raporda, en az 2 risk faktörüne sahip asemptomatik bireyleri Framingham risk skorlaması kullanarak 10 yıllık KAH riski yönünden 3 gruba ayrılmıştır;

a) Orta riskli hastalar: 10 yıllık KAH riski $< \%10$ olanlar.

b) Orta derecede yüksek riskli hastalar: 10 yıllık KAH riski $\%10-20$ arasında olanlar. Bu hastalarda önerilen LDL-K düzeyi 130 mg/dl altıdır. Son raporda orta derecede yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliğine rağmen veya ilk tespit hiperkolesterolemik hastalarda LDL-K $100-129$ mg/dl olduğu zaman LDL-K düzeyini 100 mg/dl değerinin altına çekmek için ilaç tedavisinin başlanması opsiyoneldir.

c) Yüksek riskli hastalar (125): 10 yıllık KAH riski $> \% 20$ olanlar.

2.6.4 Sekonder Korunmada Tedavi

Sekonder korunmada amaç, KAH olan bireylerde risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek ek koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KAH riski $\%20$ 'nin üzerindedir. Bu risk kategorisinde bulunan risk faktörleri; KAH ve KAH risk eşdeğerlerini (diyabetes mellitus ve periferik arter hastalığı, semptomatik karotid arter hastalığı ve abdominal aort anevrizması gibi koroner olmayan aterosklerotik durumlar) kapsar. Bu hastalarda NCEP ATP III tarafından önerilen hedef LDL-K düzeyi 100 mg/dl'nin altıdır ve bu değere ulaşmak için çoğu hastada ilaç başlanması gerekeceği

belirtilmektedir. Bu nedenle, tedavi hedeflerine varmak için yaşam tarzı değişikliği uygulaması ile beraber aynı anda ilaç başlanabileceği belirtilmektedir.

2004 yılında yayınlanan ATP III raporunda, çok yüksek riskli hastalarda hedef LDL-K düzeyinin 70 mg/dl olmasının isteğe bağlı bir seçenek olduğu belirtilmektedir (125). Ülkemizde HDL kolesterolün yaygın olarak düşük seviyelerde bulunması koroner riski belirleyen önemli etmenlerdendir. Yüksek riskli grupta TK/HDL-K oranının 5'in altına çekilmesinin tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir.

2.7 LİPİD DÜZENLEYEN İLAÇLAR VE MEKANİZMALARI

2.7.1 Safra Asidi Bağlayan İlaçlar; Kolestiramin, kolestipol. İntrahepatik kolesterolü safra asitlerine bağlanarak azaltırlar, LDL reseptör aktivitesini artırır. LDL'de %15-30 azalma, HDL'de %3-5 artma sağlarlar. TG'leri etkilemezler.

2.7.2 Nikotinik Asit; VLDL üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipositlerden mobilizasyonunu azaltırlar. LDL'de %10-25, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %15-35 artmaya neden olurlar.

2.7.3 HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler); Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, kolesterol sentezini azaltırlar. LDL'de %20-60, TG'de %10-40 azalma, HDL'de %5-15 artmaya neden olurlar.

2.7.4 Fibrik Asit Derivelere; Bezofibrat, siprofibrat, klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar. LDL'de %10-15, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %10-15 artmaya neden olurlar (126,127,128,129).

2.7.5 Probucol; Bu ilaç LDL kolesterol seviyelerinde 20-30mg/dl düşüş sağlamaktadır. Esas olarak sirkulasyondaki LDL kolesterolün klirensini artırmaktadır.

2.7.6 Ezetimibe; Ezetimibe barsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden yeni bir ajandır. LDL-K düzeyini %18 oranında azalttığı gösterilmiştir. Statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir.

2.8 STATİNLER

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı, en çok kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Statinler, kolesterol biosentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe edip, kolesterol biyosentezini azaltarak, aterosklerotik lezyonun içeriği olan kolesterolü azaltmış olurlar (130).

Karaciğer, kolesterol sentezi ve LDL katabolizmasında major organdır. Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregulasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve TG miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir (127,131,132).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve arkadaşları (133) tarafından keşfedilmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. Birçok çalışmada pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı (134). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı (60).

Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar, bu nedenle 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 (135).
Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olanlar olmak üzere 2'ye ayrılır;

1) Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin

2) Sentetik statinler: Cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinlerin maksimum etkinlikleri 3-4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz -yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-K'de ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Karaciğer majör etkilenen organ olduğundan statinlerin plazma düzeyleri farmakodinamik etkileri ile paralellik göstermez. Ayrıca karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması oldukça önemli bir avantaj olabilir. Pravastatin hariç diğer statinler sitokrom P-450 enzim sistemi (ilaçların oksidatif olarak suda erirliklerini kolaylaştırarak, böbreklerle atılabilir hale dönüştüren bir grup enzimin ortak adı) ile metabolize olurlar.

2.8.1 Rosuvastatin Hakkında Kısa Bilgi

- 2003 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile miks tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.
- Onay almış doz aralığı 10-40 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL kolesterolde %50, trigliseridde %19, total kolesterolde %35 azalma sağlar. HDL kolesterolü %8 artırır.
- Başlangıç dozunda en fazla LDL kolesterol düşüşü sağlayan statindir.
- Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir. 19 saat ile statinler arasında en yüksek plazma yarılanma ömrüne sahiptir.
- Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliğini değiştirmez.
- Diyabet ve metabolik sendrom gibi HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğiyle karakterize dislipidemi durumunda etkinliğinde bir azalma olmaz.
- Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimine edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir.
- Siklosporin, warfarin, fibrik asit türevleri ve antiasitlerle ilaç etkileşimi yapabileceğinden dikkatli kullanılmalı ve bu ilaçlarla kullanılacaksa, tercihen başlangıç dozu olarak 5 mg seçilmelidir.

2.8.2 Statinlerin Pleotropik Etkileri

1990'lı yılların başlarında yapılan WOSCOPS (136), AFCAPS/TEXCAPS (137), 4S (138) ve LIPID (139) çalışmalarında, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların alt grup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışında (Kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düşüşü arasındaki ilişkinin zayıf olması) bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimler olabileceğini düşündürmüştür. İşte bu etkilere pleiotropik etkiler denilmektedir.

1990'lı yıllarda yapılmış bir meta-analizde de statin kullanan hastalarla diğer lipid düşürücü ilaçları kullanan veya yaşam tarzı değişiklikleriyle kolesterolü düşürülen hastalar karşılaştırıldıklarında, kolesteroldeki düşme seviyesi benzer olmasına rağmen statin kullanan hastalarda miyokard infarktüsü riski daha düşük bulunmuştur (140).

Statinlerin pleiotropik etkileri ile ilgili daha ileri kanıtlar ise anjiyografi ile yapılan plak stabilizasyonu çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda statin verilmesiyle aterosklerotik plak progresyonundaki azalmaya oranla klinik yarar çok daha fazla gözlenmiştir.

2.8.3 Statinlerin Kolesterol Düzeyini Düşürücü Etkilerinden Bağımsız Etkileri

Statinlerin pleotropi varsayımının biyolojik temelini kolesterol biyosentez yolundaki etki yerleri oluşturmaktadır (141). İntrasellüler steroid düzeylerinin azalmasına ek olarak kolesterol biyosentez yolunun araçlarından türetilen izoprenoidlerin düzeyini de düşürmektedir (141,142). Bu araçlar (örneğin farnesil pirofosfat) heterotrimerik G proteinleri ile Ras ve Rho gibi küçük GTP-bağlayıcı protein dahil pek çok proteinin post-translasyonel modifikasyonu için önemli lipid tutunma molekülleri olarak işlev görmektedirler (142). Bu moleküller hem hücre büyümesinde hem de sinyal iletiminde temel roller oynamaktadırlar (142,143,144). Yine bu proteinler statin ilişkili miyopatinin patogeneğinde önemli rol almaktadırlar (142).

1. Antiinflamatuvar etkiler: Statin kullanımına bağı olarak gelişen antiinflamatuvar etkinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Bunlar arasında; Endotelin-1, Interlökin-6, Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve Platelet derived growth factor (PDGF) düzeylerinde azalma; Nükleer faktör-B (NF-B) aktivasyonunda azalma, Nitrik oksit düzeyinde artma, endotelyal hücre aktivasyonunda, C- reaktif protein (CRP) düzeyinde ve proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 ve TNF- α) azalma, Peroxisome proliferatoractivated receptor-alpha (PPAR- α) düzeyinde artış, Apolipoprotein A1 ekspresyonunun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu bulunmaktadır (145,146).

2. İmmunomodulatuvar etkiler: Interferon- α 'nın uyardığı MHC Class II ekspresyonunda azalma, lökosit fonksiyon antijen-1 inhibisyonunda artış, T hücre aktivasyonunda azalma, monosit aktivasyonunda azalma ve transplant yaşam süresinin artışı statinlerin immunomodulatuvar etkilerinin oluşmasını sağlayan yollardır (146). Statinlerin bu 2 temel etkisi dışında etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler kısaca şu şekilde özetlenmektedir (146,147);

3. Antioksidan etkiler: Statinler, superoksit formasyonunda ve LDL oksidasyonunda azalma ve serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol oynarlar.

4. Endotelial fonksiyona olan etkiler: Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ekspresyonunda artış ve Endotelin-1 ekspresyonunda azalma yaratarak başlıca miyokardiyal perfüzyonun korunmasını sağlarlar.

5. Plak stabilizan etkiler: İnflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma ve kollajen sentezinde artış yoluyla in vivo plak stabilitesini arttırırlar.

6. Anjiyogenezis üzerine olan etkiler: Statinler in vitro ve in vivo anjiyogenezisi arttırmaktadır. Ancak bu ilaçların yüksek dozlarının anjiyogenezis üzerine inhibitör etki oluşturduğu da bilinmektedir.

7. Vasküler hücre koruyucu etkiler: Statinler eNOS ekspresyonunda artış, CRP düzeyinde azalma ve kompleman aracılı hasarda azalma yoluyla vasküler korunmaya katkıda bulunurlar.

8. Antitrombotik etkiler: Statinler, ekstrasellüler fibrinolitik aktivitede artış, doku faktörünün ekspresyonunda azalma ve trombosit aktivasyonunda azalma yaratıcı özellikleri ile başlıca serebral iskemi ve inme riski olmak üzere trombotik olaylarda belirgin azalmaya neden olurlar.

2.8.4 Yapılmış olan klinik çalışmalar: Statinlerin inme, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü riskinde azalma sağladıkları pek çok çalışma ile gösterilmiştir (142,148,149).

2.8.5 Statinler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri: Yapılmış olan bazı klinik çalışmalarda statin kullanımının serum ürik asit, kreatinin ve homosistein düzeyleri ile olan ilişkisi gözlemlenmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte atorvastatin kullanımı ile serum ürik asit düzeyinde tam olarak azalma olabileceği izlenmiştir (150). Bu çalışmaların birinde 12 haftalık atorvastatin (10-80 mg/gün) kullanımı ile serum ürik asit düzeyinde başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda bir azalma izlenmiştir. Bu değişim serum lipid parametrelerinden bağımsız olarak gözlemlenmiştir (151). Başka bir çalışmada ise periferik arter hastalığı olan bir grup hastaya 20 mg/gün atorvastatin verilerek 8 hafta sonra hastaların serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri ölçülmüş; kreatinin ve ürik asit düzeyinde başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde bir azalma izlenmiştir (150,152).

Yüksek homosistein düzeyinin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmaların birinde 80 mg/gün simvastatin kullanımı ile plazma homosistein düzeyinde başlangıca oranla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (153).

Statinlerin kan basıncı üzerine olan etkileri: Hiperkolesterolemik ve hipertansif bireylerle yapılan çalışmaların bir kısmında statin kullanımı ile kan basıncında azalmanın gözlenmesi HMG-CoA reduktaz inhibitörleri ile bu alanda çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Deneysel bir çalışmada atorvastatin ve simvastatinin

ratlarda diltiazemle oluşturulan hipotansif etkiyi kuvvetlendirdikleri bulunmuştur. Aynı çalışma grubunda pravastatinle bu etkinin gözlenmemiş olması pravastatinin hidrofilik özelliği ile açıklanmıştır (154). Bunun aksine Kawano ve arkadaşları tarafından hiperkolesterolemik hastalarda yürütülen bir çalışmada antihipertansif tedavi alan ve kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansif grupta, pravastatin kullanımı ile sistolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (155).

2.8.6 Statinler ve Yeni Gelişmeler

Diyabet gelişme riskini azaltmaktadırlar. Kemik formasyonunu ve hacmini artırmakta, menopoza sonrası kemik fraktür insidansını azaltmaktadırlar. Fatal veya non-fatal inmeden korumaktadırlar (6,7). Alzheimer Hastalığı prevalansını düşürmektedirler. Multipl sklerozda yararlı olabilir (156). Kardiyoversiyon sonrası aritmi riskini de azaltır (123).

Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin ayrıca immunsupresif (157), onkoprotektif (158), antihipertansif (159,160), insülin rezistansını düzeltici (161), etkileri gösterilmiştir. Statinlerin faydalı etkileri kronik böbrek hastalığında da gösterilmiştir (162).

2.8.7 Statinlerin Yan Etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri etkinliklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeni ile genellikle belirgin bir uyum sorunu yaratmazlar. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü, perifrik nöropati olarak belirtilmektedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomyoliz ve ilaç etkileşimleridir.

2.8.7.1 Hepatik yan etkiler

Hepatik transaminaz (SGOT, SGPT) düzeylerinde normalin üst sınırının 3 katını aşan artışlar % 0.5-2 oranında görülüp, doza bağımlıdır (163). Transaminaz yüksekliğine genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında rastlanmakta olup hastaların çoğu asemptomatiktir. FDA, 3 kat veya üzerinde artan serum transaminaz yüksekliğinin devam etmesi durumunda statin tedavisinin kesilmesini önermektedir. Bunun yanında aynı veya farklı bir statin tekrar başlandığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi görülmez (164). Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı statinler için kontrendikasyondur. Obeziteye bağlı yağlı karaciğer tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (165).

Serum transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasında takipler yıllık, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır. Büyük çalışmalarda normalin 3 katını aşan transaminaz yüksekliği plasebo ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle statinlere bağlı transaminazlardaki yükselmenin, gerçek hepatotoksisiteyi gösterip göstermediği kesin değildir.

2.8.7.2 Miyopati

Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (%0.1-5) rastlanan fakat fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır. Sıklıkla kahverengi idrar ve miyoglobüri eşlik eder. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, ince vücut yapısı, aşırı alkol alımı, infeksiyonlar, metabolik bozukluklar (özellikle kronik böbrek yetersizliğinin diyabet ile birlikte olması), kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi ve fibratlar (özellikle gemfibrozil), makrolid grubu antibiyotikler, azole grubu antifungaller, verapamil, amiodoron, nikotinik asit gibi diğer riskli ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımınıdır (164). Cerivastatin ile fatal rabdomiyoliz riski diğer statinlerden daha fazladır (166). Hipotiroidi de miyopatiye predispozisyon oluşturabileceği için, kas semptomları olan hastalarda TSH düzeyleri bakılmalıdır.

Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontrendikedirler. Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan bir ay sonrasına

kadar kontaseptif ilaç almaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler.

3. MATERİYAL METOD

3.1 Deney Hayvanı

Bu çalışmanın izin ve onayı yetkili Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan alınmıştır. Çalışma deney hayvanları laboratuvarında Ocak 2009-Mart 2009 tarihleri arasında 60 günlük sürede tamamlanmıştır. Çalışmada başlangıç ağırlıkları 270-300 gr arasında değişen 7 aylık 30 adet Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanılmıştır. Bu hayvanlar Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından sağlanmıştır. Sıçanlar araştırma süresince çelik kafeslerde, her kafeste en fazla 2 hayvan olacak şekilde tutulmuştur. Tüm ratlara diet olarak sabah 8, öğlen 12 ve akşam 7 de eşzamanlı olarak standart kemirgen yiyeceği olan her 100 g da 26.5 g protein, 40 gr karbonhidrat, 3.8 g yağ içeren ve 3.0 kcal/g total enerji veren yiyecek ve su verilmiştir. Barındırıldıkları oda, 12 saat aydınlık,12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır. Ayrıca laboratuvarın oda sıcaklığı termometre ile ve nemi higrometre ile ölçülerek, oda sıcaklığı $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'yi aşmaması için split klima kullanılmış ve oda aspiratör ile havalandırılmıştır.

3.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

Denekler öncelikle randomize olarak her grupta 10 denek olacak şekilde 3' e ayrıldı. Sıçanların her öğünde tükettikleri yiyeceklerinin % 1 kolesterol diyeti olacak şekilde yüksek kolesterolü diet olarak düzenlendi. Çalışmanın 42. gününde grup 2 de bir rat exitus olması (gavaj iğnesinin sıçanın özefagusunu perfor etmesi sonucu) üzerine çalışmadan çıkartılmıştır.

Grup 1 (Kontrol grubu); 10 rattan oluşturuldu. Bu grup normal rat diyeti ve %1 kolesterol ile beslenen, ilave bir ilaç almayan gruptur.

Grup 2 (Tek doz rosuvastatin verilen grup); 9 rattan oluşturuldu. Bu grup normal rat diyeti , %1 kolesterol ile beslenen ve akşam (akşam 19:00) oral gavaj yoluyla 20 mg/kg dozunda tek doz rosuvastatin verilen gruptur.

Grup 3 (3 doz rosuvastatin verilen grup); 10 rattan oluşturuldu. Bu grup normal rat diyeti , %1 kolesterol ile beslenen ve her öğünle birlikte (sabah 8:00, öğlen 12:00, akşam 19:00) oral gavaj yoluyla rosuvastatin 20 mg/kg /gün doz üç eşit parçaya ayrılarak verilen gruptur.

3.3 Farmakolojik Ajanların Verilmesi

a) Rosuvastatin(Crestor ®) : Çalışmanın başlangıcından itibaren grup 2 ve grup 3'te yer alan sıçanların tartı ağırlıkları takip edildi, ağırlık değişimlerinde gözönüne alınarak grup 2' de yer alan ratlara 20 mg/kg rosuvastatin, grup' 3 de yer alan ratlarda aynı doz üçe bölünerek her öğünle beraber verildi. Öncelikle toz haline getirilen tabletler 5cc' lik enjektörlere konuldu, musluk suyu ile süspansiyon haline getirildi, gavaj iğnesi ile sıçanlara oral yoldan verildi. 60 gün süreyle aralıksız rosuvastatin uygulaması sürdürüldü (Resim 1,2).



Resim 2. Rosuvastatinin veriliş şekli



Resim 1. Rosuvastatinin süspansiyon şeklinde hazırlanmış şekli

b) Xylazine HCL, Ketamin HCL: Veteriner kliniğinden alınan ilaç sıçanlara 3 defa 20 mg/kg dan xylazine HCL, 80mg/kg' dan ketamin HCL karışımı intraperitoneal yoldan enjekte edildi (Resim 3). Birinci uygulama deney başlangıcında bazal biyokimyasal değerleri görmek amacıyla uygulandı, sedasyon sağlandı. İkinci uygulama deneyin 45. günü açlık biyokimyasal değerleri saptamak amacıyla uygulandı, sedasyon sağlandı. Üçüncü olarak çalışmanın 60. gününde sıçanların sakrifiye edilmesinde kullanıldı.



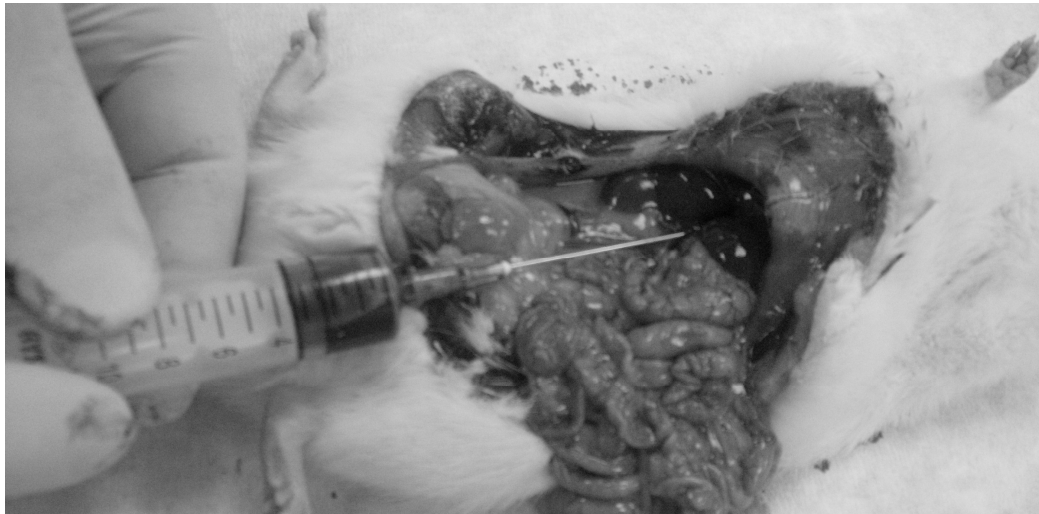
Resim 3. Ratralara intraperitoneal anestezi (Xylazine HCL ve Ketamin HCL) uygulanması

3.4 Biyokimyasal Analizler

İki ay süre ile devam eden çalışmanın başlangıcında tüm ratların kuyruk veninden sedasyon sağlanarak (Resim 4) 24G sarı branüllerle alınan 4cc lik kan 30 dakika bekledikten sonra 3500 devir ile 8 dakika jelli biyokimya tüpünde santifrüje edildi, serumu ayrıştırıldı ve ependorf tüplerine ayrılarak bazal biyokimyasal değerlerin incelenmesi amacıyla numaralandırılarak - 80 derecede çalışma tarihine kadar saklandı. Çalışmanın 45. gününde ratlar bir gün önce en son öğünlerini akşam 19:00 da verdikten sonra aç bırakıldı sabah saat 8:00' da grup 3' ün rosuvastatin dozu verildikten 2 saat sonra sedasyon sağlandı ve tüm ratların açlık biyokimyasal değerleri için kuyruk veninden alınan kanlar aynı işleme tabi tutuldu. Çalışmanın son gününde sabah öğünleri verildikten 2 saat sonra uyutuldu, sonrasında tüm batın açıldı ve sıçanların vena kava inferior veninden ortalama 6 cc kan 10 cc' lik enjektörlerle çekildi (Resim 5), jelli biyokimya tüpünde santifrüje edildi, aynı şekilde saklandı.



Resim 4. Ratların kuyruk veninden kan alma işlemi



Resim 5. Ratları vena kava inferior veninden kan alma işlemi

Alınan serumlarda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında her sıçan için; bazal total kolesterol, açlık total kolesterol, tokluk total kolesterol, bazal trigliserid, açlık trigliserid, tokluk trigliserid, bazal LDL, açlık LDL, tokluk LDL, bazal HDL, açlık HDL, tokluk HDL değerleri ölçüldü. Her sıçan için aynı olan farklı ependorf tüpüne konmuş serumlardaki Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında; bazal VCAM-1, açlık VCAM-1, tokluk VCAM-1, bazal Endotelin-1, açlık Endotelin-1, tokluk Endotelin-1, bazal Nitrik Oksid, açlık Nitrik Oksid ve tokluk Nitrik Oksid düzeyleri ölçüldü.

3.4.1 Total Kolesterol Ölçümü: Biyokimya laboratuvarında otomatik olarak Olympus AU640 System cihazında ölçüldü. Kısaca ölçüm mekanizması; kolesterol esterleri enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidrolize olur. Serbest kolesterol daha sonra okside olurken hidrojen peroksit ortaya çıkar. Hidrojen peroksit, fenol ve 4-aminoantiprinle birleşerek 500 nm’de ölçülür.

3.4.2 Trigliserid Ölçümü: Biyokimya laboratuvarında otomatik olarak Olympus AU640 System cihazında ölçüldü. Kısaca ölçüm mekanizması; trigliserid gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize olur. Gliserolden gliserol-3-fosfat, gliserol-3-fosfattan da dihidroksiaseton fosfat oluşur. Bu son reaksiyon sırasında ortaya çıkan H₂O₂ 4-aminoantiprin ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı bir renk oluşturur. Bu rengin yoğunluğu trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.4.3 HDL-Kolesterol Ölçümü: Biyokimya laboratuvarında otomatik olarak Olympus AU640 System cihazında ölçüldü. HDL kolesterolün ölçümü şilomikron, LDL, VLDL fraksiyonlarının elimine edildiği eliminasyon yöntemine dayanır. Çeşitli enzimatik reaksiyonlardan sonra kalan HDL-C konsantrasyonu ortaya çıkan rengin intensitesine paraleldir.

3.4.4 LDL-Kolesterol Ölçümü: Biyokimya laboratuvarında otomatik olarak Olympus AU640 System cihazında ölçüldü. Trigliseridin 400 mg/dl’nin altındaki değerlerde LDL şu eşitlikle (Friedewald formülü) hesaplanmaktadır:

$$LDL = T.Kolesterol - Trigliserid / 5 - HDL$$
(Bizim çalışmamızda trigliserid değeri 400 mg/dl’nin üstünde olan sıçan yoktu).

3.4.5 VCAM-1 Ölçümü: Çözünebilen serum VCAM-1 düzeyleri USCN Life Science & Technology Company (Lot no: E0142r) marka rat spesifik VCAM-1 kiti ile firmanın önerdiği yöntemle ELISA testi (Organon Teknika Reader 530 Version 1,24) kullanılarak belirlendi.

3.4.6 Endotelin-1 Ölçümü: Serum endotelin-1 düzeyi, Phoenix Pharmaceuticals Inc (ABD Lot no:EK PLATE) marka rat spesifik Enzyme Immunoassay kiti ile firmanın önerdiği yöntemle ELISA testi (Organon Teknika Reader 530 Version 1,24) kullanılarak belirlendi.

3.4.7 Nitrik Oksid Ölçümü: Serum nitrik oksit düzeyi, Cayman Chemical Company (Lot no:780001) marka rat spesifik Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay kiti ile

firmanın önerdiği yöntemle ELISA testi (Organon Teknika Reader 530 Version 1,24) kullanılarak belirlendi.

3.5 Histopatolojik Analiz

Çalışmanın bitiminde tüm ratlar uyutulduktan sonra önce batin açıldı, sonra mediastene ulaşıldı, asendan aorta görüldü ve aort kapağı üzerinde arkus aortaya kadar olan bölge zedelenmeden çıkarıldı. Alınan asendan aorta dokusu histopatolojik çalışma yapılacağı zamana kadar % 10 formol solüsyonu ile tespit edildi ve normal oda ısısında kapalı kaptaki saklandı. Histopatolojik çalışma Isparta Devlet Hastanesi patoloji laboratuvarında yapıldı.

Örnek parçalar 7 gün süre ile %10'luk formol çözeltisinde tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular rutin alkol ve xylol serilerinden geçirilerek yüzeyi düzgün kartondan yapılmış dikdörtgen şeklindeki küçük kutular içerisinde bloklandı. Dokular parafinle bloklandıktan sonra mikrotom ile 5 mikron kalınlığında ince kesitler yapıldı. Daha sonra bu kesitler hematoksileneozin boyama yöntemi ile boyanarak preparatlar mikroskop altında 400x büyütmede histolojik yönden incelendi (167). Mikroskop sahasında gözlenen damar kesitleri fotoğraflarla tespit edildi (H.E.X400).

İncelen histolojik görünümün aterosklerozun progresyonu, inflamasyon, hücre infiltrasyon düzeyi ve endotel hasarının olup olmasına göre derecelendirildi(20). Buna göre:

- 0: Normal vasküler doku
- 1: Endotel hasarı yok, vasküler lokal kat hücre birikimi
- 2: Endotel hasarı var, vasküler lokal kat hücre birikimi
- 3: Endotel hasarı yok, vasküler tüm katlarda hücre birikimi
- 4: Endotel hasarı var, vasküler tüm katlarda hücre birikimi
- 5: Aterom plağı oluşmuş vasküler doku

Şeklinde derecelendirildi.

3.6 İstatistiksel Analizler

Çalışma gruplarına ait sonuçlar ortalama \pm standart hata ortalaması (Ort \pm SHO) şeklinde ifade edildi. Verilere One-sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılım yönünden analizleri yapıldı. Buna göre istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı, Kruskail Walles testleri uygulandı. Kruskail Walles testi ile sonucu anlamlı çıkan gruplara bağımsız değişkenlere ait veriler ikili gruplar halinde "Mann Whitney-U" testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows SPSS programı (15.0.) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 7 aylık sıçanlarla başlandı ve 9. aylarında ötenazi uygulandı. Sıçanlarla çalışma başlangıcı ve bitişinde kiloları alındı, başlağıç kilolarına göre ortalama 20 gram ile 30 gram arasında kilo alımı tespit edildi. Bu değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız sonuç verdi ($p>0.05$).

4.1 Biyokimyasal Bulgular

Grup 1' in (kontrol grubu) deney süresince ölçülen açlık ve tokluk serumlarındaki değerler; açlık total kolesterol düzeyi bazal değere göre artmış olarak ölçüldü, tokluk total kolesterol düzeyi bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (71.9 ± 3.0 mg/dl, 76.4 ± 2.4 mg/dl, 97.6 ± 3.4 mg/dl). Açlık LDL-K bazal değere göre artmış, tokluk LDL-K bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (25.4 ± 1.1 mg/dl, 29.9 ± 1.9 mg/dl 38.8 ± 1.9 mg/dl). Açlık HDL-K bazal değere göre azalmış, tokluk HDL-K bazal değere göre azalmış ancak açlık değerine göre yüksek bulundu (30.8 ± 1.2 mg/dl, 27.4 ± 3.3 mg/dl, 29.9 ± 2.2 mg/dl). Açlık trigliserid düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk trigliserid değeri bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksekti (80.1 ± 8.5 mg/dl, 99.1 ± 11.3 mg/dl, 143.5 ± 20.4 mg/dl). Açlık VCAM-1 düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk değerleri ise bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (26.5 ± 7.2 ng/ml, 39.1 ± 4.4 ng/ml, 87.1 ± 27.6 ng/ml). Açlık ET-1 düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk ET-1 düzeyi bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksekti (6.6 ± 0.67 pg/mL, 8.4 ± 0.58 pg/mL 12.6 ± 0.98 pg/mL). Açlık NO düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk NO düzeyi ise bazal ve açlık değerlerine göre daha düşük bulundu (2.5 ± 0.46 μ mol/L, 3.1 ± 1.5 μ mol/L, 1.1 ± 0.16 μ mol/L). (Tablo5).

Grup 2' nin (20mg/kg tek doz rosuvastatin verilen grup) deney süresince ölçülen açlık ve tokluk serumlarındaki değerler; açlık total kolesterol düzeyi bazal değere göre azalmış, tokluk total kolesterolüde bazal değere göre azalmış açlık değerlerine göre ise yüksek bulundu (68.0 ± 4.1 mg/dl, 53.7 ± 2.9 mg/dl, 55.2 ± 3.7 mg/dl). Açlık LDL-K düzeyi bazal değere göre azalmış, tokluk LDL-K bazal değere göre azalmış, açlık değerlerine göre yüksek bulundu (28.2 ± 2.6 mg/dl, 12.6 ± 1.0

mg/dl, 17.8 ± 1.7 mg/dl). Açlık HDL-K düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk HDL-K ise bazal değere göre artmış, açlık değerine göre düşük bulundu (26.6 ± 2.6 mg/dl, 37.1 ± 3.4 mg/dl, 33.1 ± 3.5 mg/dl). Açlık trigliserid bazal değere göre azalmış, tokluk trigliserid bazal değere göre düşük, açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (78.1 ± 4.9 mg/dl, 38.1 ± 3.1 mg/dl, 42.1 ± 3.7 mg/dl). Açlık VCAM-1 düzeyi bazal değere göre azalmış, tokluk VCAM-1 düzeyleri bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (26.2 ± 7.2 ng/ml, 19.0 ± 3.2 ng/ml, 31.3 ± 8.6 ng/ml). Açlık ET-1 düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk ET-1 bazal ve açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (6.6 ± 0.52 pg/mL, 7.7 ± 0.48 pg/mL, 7.9 ± 0.51 pg/mL). Açlık NO düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk NO düzeyi bazal ve açlık değerlerine göre daha düşük bulundu (2.3 ± 0.37 μ mol/L, 5.3 ± 1.7 μ mol/L, 1.4 ± 0.12 μ mol/L) (Tablo5).

Grup 3' ün (20mg/kg rosuvastatin üç doz olarak verilen grup) deney süresince ölçülen açlık ve tokluk serumlarındaki değerler; açlık total kolesterol bazal değere göre azalmış, tokluk total kolesterol bazal değere göre azalmış, açlık değerlerine göre artmış olarak bulundu (68.3 ± 1.7 mg/dl, 50.0 ± 1.9 mg/dl, 52.4 ± 2.3 mg/dl). Açlık LDL-K bazal değere göre azalmış, tokluk LDL-K bazal değere göre azalmış, açlık değerlerine göre yüksek bulundu (31.3 ± 1.9 mg/dl, 8.3 ± 1.5 mg/dl, 11.5 ± 1.1 mg/dl). Açlık HDL-K bazal değere göre artmış, tokluk HDL-K bazal değere göre artmış, açlık değerine göre düşük bulundu (25.9 ± 2 mg/dl, 38.6 ± 2.7 mg/dl, 34.8 ± 2.1 mg/dl). Açlık trigliserid bazal değere göre azalmış, tokluk trigliserid düzeyi bazal değere göre düşük, açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (78.7 ± 3.1 mg/dl, 27.5 ± 1.7 mg/dl, 34.0 ± 4.3 mg/dl). Açlık VCAM-1 düzeyi bazal değere göre azalmış, tokluk VCAM-1 bazal değere göre düşük, açlık değerlerine göre daha yüksek bulundu (26.2 ± 4.9 ng/ml, 11.0 ± 1.7 ng/ml, 16.1 ± 5.9 ng/ml). Açlık ET-1 düzeyi bazal değere göre azalmış, tokluk ET-1 bazal değere göre düşük, açlık değerlerine göre yüksek bulundu (6.7 ± 0.86 pg/mL, 6.1 ± 1 pg/mL, 6.5 ± 0.36 pg/mL). Açlık NO düzeyi bazal değere göre artmış, tokluk NO bazal değere göre artmış, açlık değerlerine göre daha düşük bulundu (2.3 ± 0.42 μ mol/L, 7.4 ± 1.5 μ mol/L, 2.5 ± 0.51 μ mol/L) (Tablo 5).

Biyokimyasal ölçümlerin 3 grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlılık dereceleri karşılaştırıldı (Kruskail Waller testi ile). Buna göre bazal total kolesterol,

bazal LDL-K, bazal HDL-K, bazal Trigliserid, bazal VCAM-1, bazal ET-1, bazal NO üç grup ortalama \pm SHO değerleri birbirine çok yakın olup istatiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Açlık total kolesterol, tokluk total kolesterol, açlık LDL-K, tokluk LDL-K, açlık TG, tokluk TG, açlık VCAM-1, tokluk ET-1 ölçümlerinde $p<0.001$ olarak bulundu ve istatiksel olarakda ileri derecede anlamlı bulundu. Tokluk VCAM-1, açlık HDL-K, tokluk NO ölçümü istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tokluk HDL-K, açlık ET-1, açlık NO ölçümleri ise istatiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Biyokimyasal sonuçların ortalama \pm SHO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (Kruskail Waller)

Değişken	Grup 1 (kontrol) (n= 10)	Grup 2(tek doz rosuvastatin) (n = 9)	Grup 3 (üç doz rosuvastatin) (n=10)	P
Bazal T.Kolesterol mg/dl	71.9 \pm 3,0	68.0 \pm 4,1	68.3 \pm 1,7	0,896
Açlık T.Kolesterol mg/dl	76.4 \pm 2,4	53.7 \pm 2,9	50.0 \pm 1,9	<0,0001
ToklukT.Kolesterol mg/dl	97.6 \pm 3,4	55.2 \pm 3,7	52.4 \pm 2,3	<0,0001
Bazal LDL-K mg/dl	25.4 \pm 1,1	28.2 \pm 2,6	31.3 \pm 1,9	0,208
Açlık LDL-K mg/dl	29.9 \pm 1,9	12.6 \pm 1,0	8.3 \pm 1,5	<0,0001
Tokluk LDL-K mg/dl	38.8 \pm 1,9	17.8 \pm 1,7	11.5 \pm 1,1	<0,0001
Bazal HDL-K mg/dl	30.8 \pm 1,2	26.6 \pm 2,6	25.9 \pm 2,0	0,204
Açlık HDL-K mg/dl	27.4 \pm 3,3	37.1 \pm 3,4	38.6 \pm 2,7	0,021
Tokluk HDL-K mg/dl	29.9 \pm 2,2	33.1 \pm 3,5	34.8 \pm 2,1	0,317
Bazal Trigliserid mg/dl	80.1 \pm 8,5	78.1 \pm 4,9	78.7 \pm 3,1	0,720
Açlık Trigliserid mg/dl	99.1 \pm 11,3	38.1 \pm 3,1	27.5 \pm 1,7	<0,0001
Tokluk Trigliserid mg/dl	143.5 \pm 20,4	42.1 \pm 3,7	34.0 \pm 4,3	<0,0001
Bazal VCAM-1 ng/ml	26.5 \pm 7,2	26.2 \pm 7,2	26.2 \pm 4,9	0,899
Açlık VCAM-1 ng/ml	39.1 \pm 4,4	19.0 \pm 3,2	11.0 \pm 1,7	<0,0001
Tokluk VCAM1 ng/ml	87.1 \pm 27,6	31.3 \pm 8,6	16.1 \pm 5,9	0,006
Bazal Endotelin-1 pg/mL	6.6 \pm 0,67	6.6 \pm 0,52	6.7 \pm 0,86	0.798
Açlık Endotelin-1 pg/mL	8.4 \pm 0,58	7.7 \pm 0,48	6.1 \pm 1,0	0,226
Tokluk Endotelin-1 pg/mL	12.6 \pm 0,98	7.9 \pm 0,51	6.5 \pm 0,36	<0,0001
Bazal Nitrik Oksid μ mol/L	2.5 \pm 0,46	2.3 \pm 0,37	2.3 \pm 0,42	0.962
Açlık Nitrik Oksid μ mol/L	3.1 \pm 1,5	5.3 \pm 1,7	7.4 \pm 1,5	0,050
Tokluk Nitrik Oksid μ mol/L	1.1 \pm 0,16	1.4 \pm 0,12	2.5 \pm 0,51	0,004

Bu sonuçlara göre tablo 5 te gösterilen ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan gruplara bağımsız değişkenlere ait veriler ikili gruplar halinde “Mann Whitney-U” testi ile değerlendirildi, buna göre; Açlık total kolesterol seviyelerinin serumda ölçülen, grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık total kolestorol seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.037$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık total kolesterol düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 6).

Tokluk total kolesterol seviyelerinin serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk total kolestorol seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.141$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk total kolesterol düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 7).

Açlık LDL kolesterol seviyelerinin serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık LDL kolestorol seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.032$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık LDL kolesterol düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 8).

Tokluk (postprandiyal) LDL kolesterol seviyelerinin serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk LDL kolestorol seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.002$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk LDL kolesterol düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 9).

Açlık HDL kolesterol seviyelerinin serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 1 de sonuçlar grup 2 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.045$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 2 nin açlık HDL kolestorol seviyeleri grup 3 e göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.902$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık HDL kolesterol düzeyleri grup 1 e göre yüksek bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.007$) (Şekil 10).

Açlık trigliserid seviyeleri, serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık trigliserid seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık trigliserid düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 11).

Tokluk (postprandiyal) trigliserid seviyeleri, serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk trigliserid seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.013$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk trigliserid düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 12).

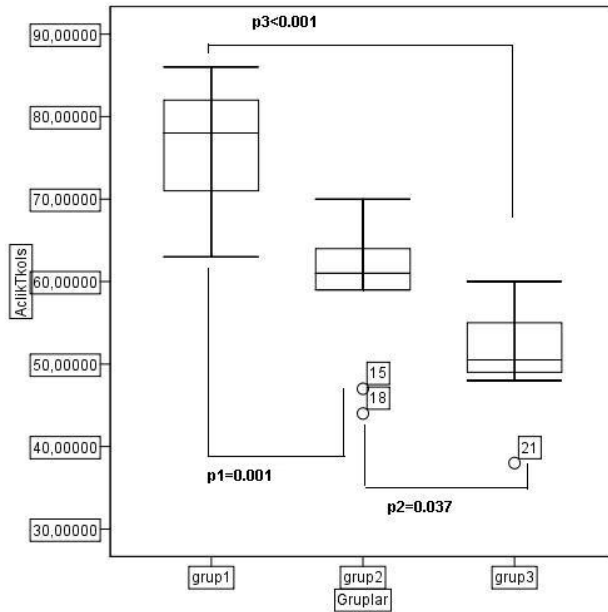
Açlık VCAM-1 seviyeleri, serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.003$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık VCAM-1 seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.055$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün açlık VCAM-1 düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 13).

Tokluk (postprandiyal) VCAM-1 seviyelerinin serumda ölçülen değerleri grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.086$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk VCAM-1 seviyeleri grup 2 ye göre

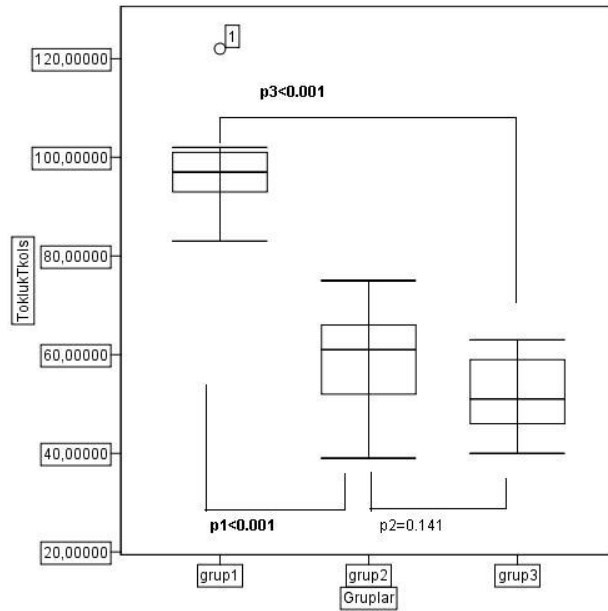
düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.110$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk VCAM-1 düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.002$) (Şekil 14).

Tokluk (postprandiyal) ET-1 seviyelerinin serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.005$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk ET-1 seviyeleri grup 2 ye göre düşük bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.060$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk ET-1 düzeyleri grup 1 e göre düşük bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 15).

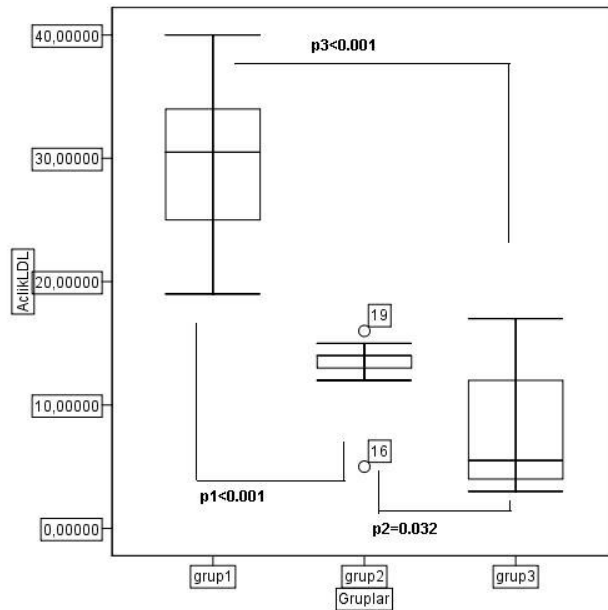
Tokluk (postprandiyal) NO in serumda ölçülen değerlerinin grup 1 ile grup 2 arasındaki karşılaştırmada grup 2 de sonuçlar grup 1 e göre yüksek bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.164$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk NO seviyeleri grup 2 ye göre yüksek bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.012$). Grup 1 ile grup 3 arasındaki karşılaştırmada grup 3 ün tokluk NO düzeyleri grup 1 e göre yüksek bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.003$) (Şekil 16).



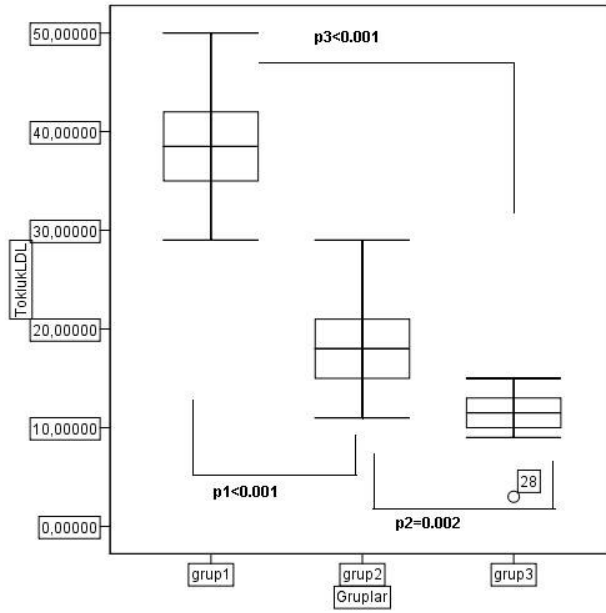
Şekil 6. Açlık serumunda ölçülen Total kolesterol seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatikselsel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması. p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p=0.001$) anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.037$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p<0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



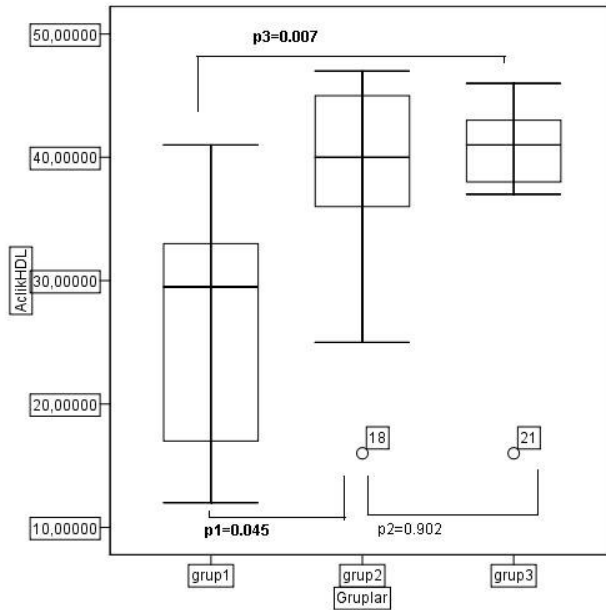
Şekil 7. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen Total kolesterol seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması. p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.141$) anlamsız, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



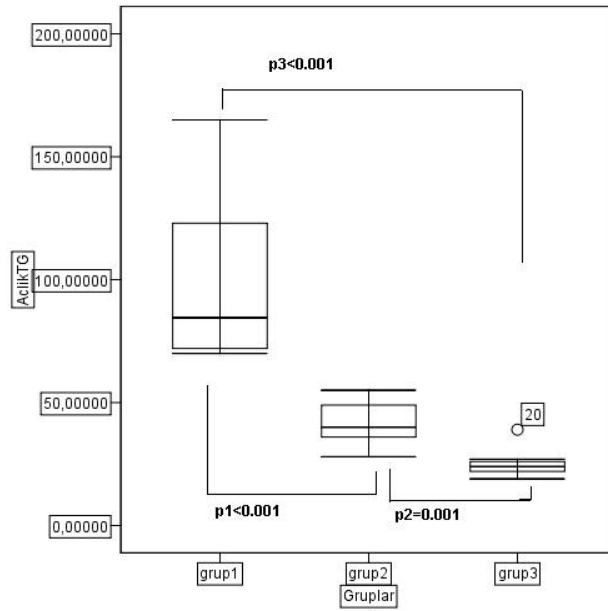
Şekil 8. Açlık serumunda ölçülen LDL kolesterol seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.032$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



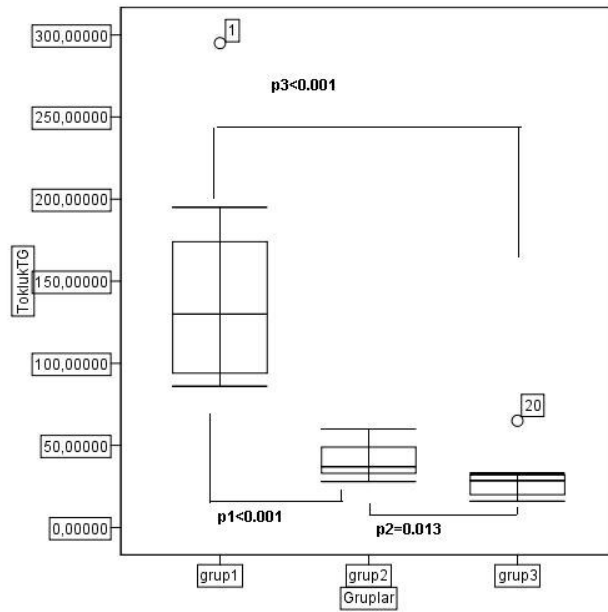
Şekil 9. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen LDL kolesterol seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması. p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.002$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



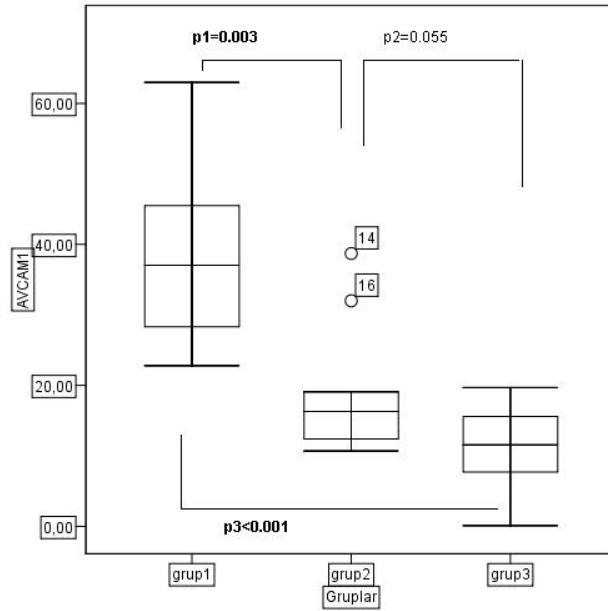
Şekil 10. Açlık serumunda ölçülen HDL kolesterol seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.045$) anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.902$) anlamsız, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.007$) anlamlı olarak değerlendirildi.



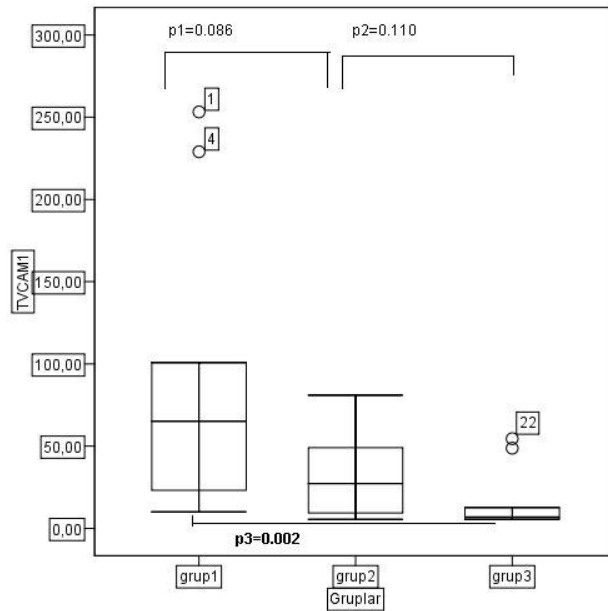
Şekil 11. Açlık serumunda ölçülen Trigliserid seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatikselsel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.001$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



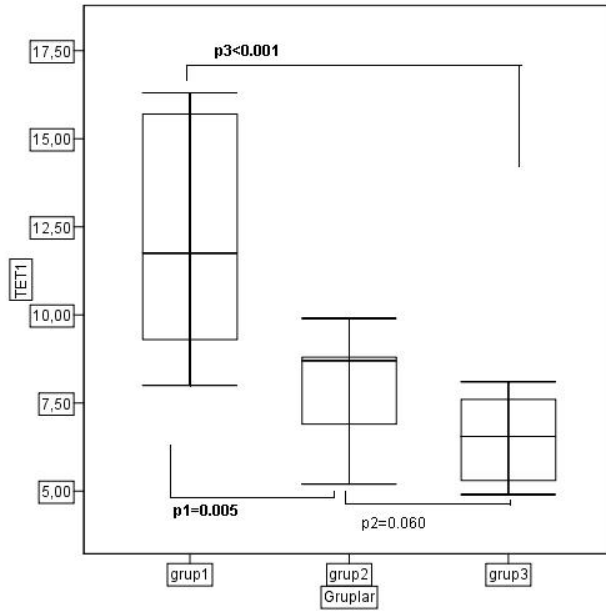
Şekil 12. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen Trigliserid seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatikselsel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması. p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p = 0.013$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p < 0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



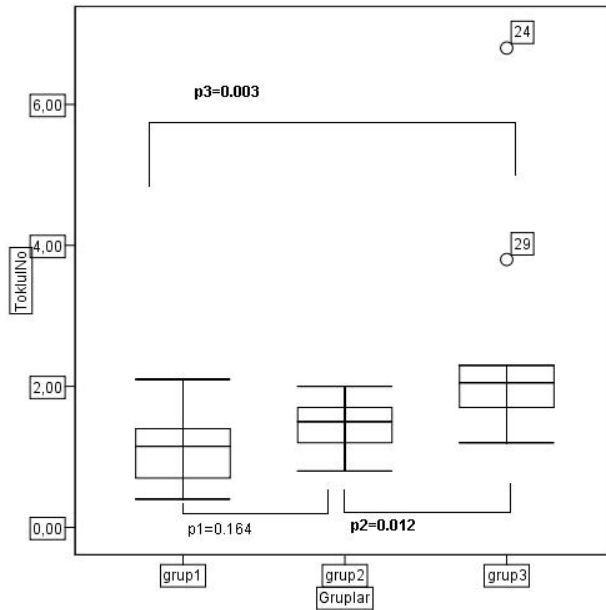
Şekil 13. Açlık serumunda ölçülen VCAM-1 (Vasküler hücre adezyon molekülü-1) seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p=0.003$) anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.055$) anlamsız, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p<0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



Şekil 14. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen VCAM-1 (Vasküler hücre adezyon molekülü-1) seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p=0.086$) anlamsız, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.110$) anlamsız, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.002$) anlamlı olarak değerlendirildi.



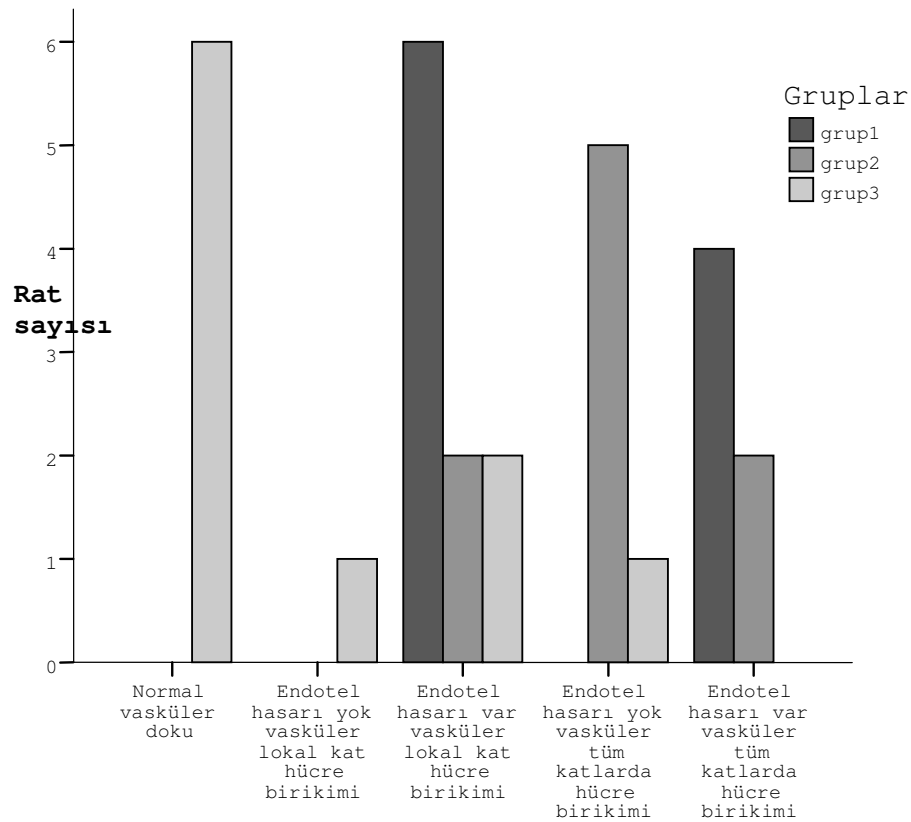
Şekil 15. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen ET-1 (Endotelin-1) seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p=0.005$) anlamlı, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.060$) anlamsız, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p<0.001$) ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi.



Şekil 16. Tokluk (postprandiyal) serumunda ölçülen NO (Nitrik Oksid) seviyelerinin Boxplots grafi üzerinde gruplar arası istatistiksel (Mann Whitney U testi ile) karşılaştırılması p1: grup1 ile grup2 arasındaki karşılaştırma ($p=0.164$) anlamsız, p2: grup2 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.012$) anlamlı, p3: grup1 ile grup3 arasındaki karşılaştırma ($p=0.003$) anlamlı olarak değerlendirildi.

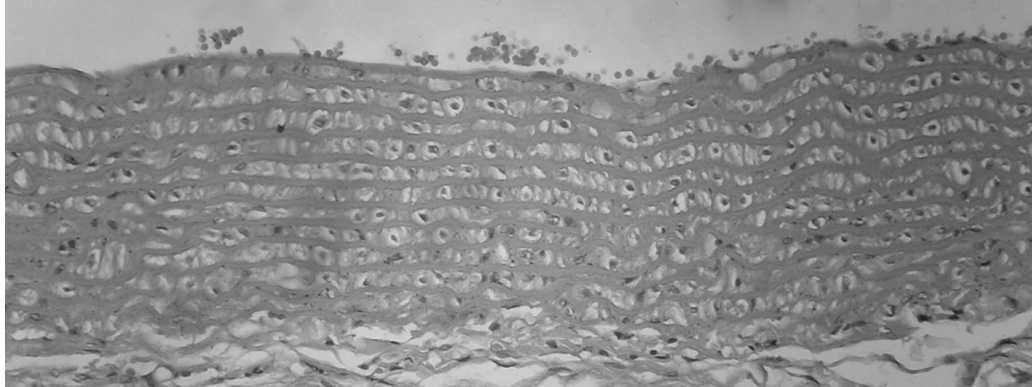
4.2 Histopatolojik Bulgular

Yapılan histopatolojik çalışma sonucuna göre incelenen preparatlarda grup 1 ve grup 2' ye ait sıçanların aort damarları endotel hücrelerinin yer yer deskuamasyona uğradığı ve bu alanda epitelyum hücrelerin dökülmesiyle karakterize erken dönem aterosklerozis şekillendiği görünüm dikkati çekmiştir. Grup 3'e ait sıçanların aortları genellikle normal histolojik yapıya sahip olduğu görülmüştür. Yaptığımız derecelendirmeye göre grupların dağılımı şekil 17 ' de gösterilmiştir.



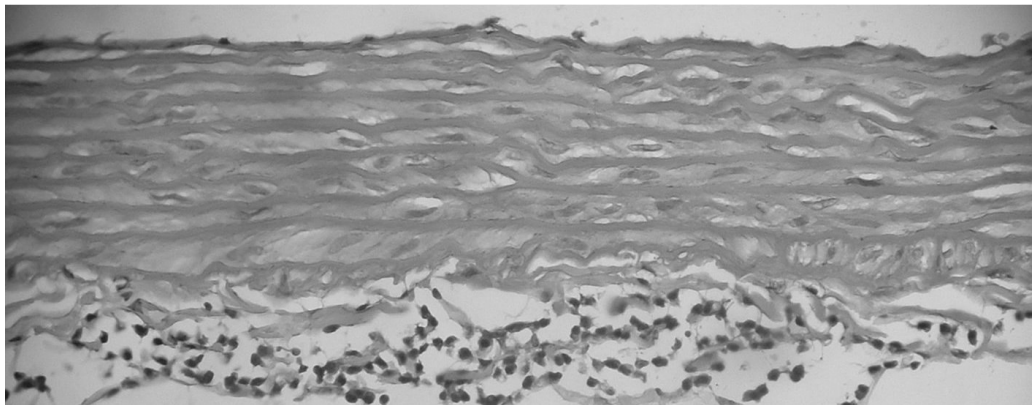
Şekil 17. Histopatolojik derecelendirmeye göre grupların dağılım grafiği

Grup1 (kontrol grubu) deki ratların asendan aortasında yapılan histopatolojik çalışmasında aterosklerotik plak öncüsü olan köpük hücreleri, inflamasyona bağlı intima medya, adventisyaya uzanan inflamatuvar hücre infiltrasyonları, endotel hasarı belirgin olarak gözlemlendi (Resim6).



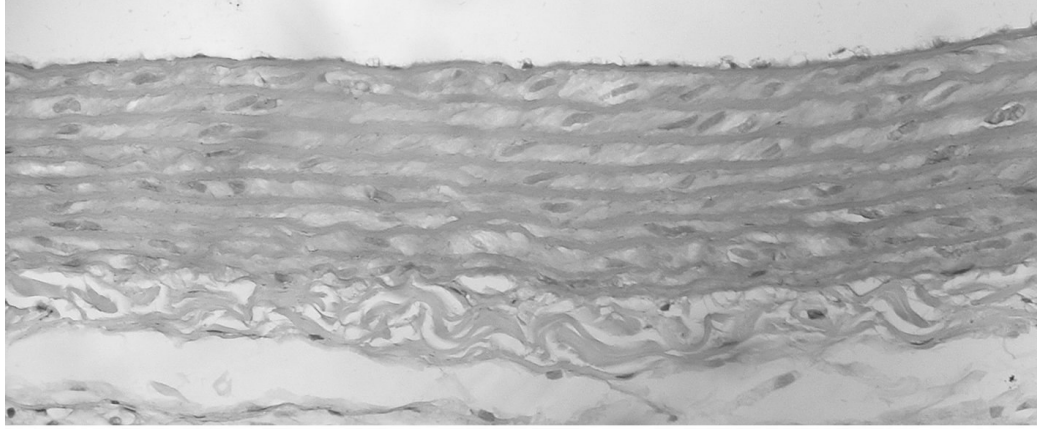
Resim 6. Sıçan asendan aortasından alınan kesitte Grup 1 e ait histopatolojik görünüm. Aort duvarında yoğun histiositler ve endotelde deskuamasyon (H&E, x400).

Grup' 2 deki ratların asendan aortasında yapılan histopatolojik değerlendirmede inflamasyona bağlı intima medya tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonları, endotel hasarı belirgin olarak gözlemlendi (Resim 7).



Resim 7. Sıçan asendan aortasından alınan kesitte Grup 2 ye ait histopatolojik görünüm : Deskuame endotel hücreleri ve duvara komşu lenfosit infiltrasyonu. (H&E, x400).

Grup 3' te ise ratların asendan aortasında yapılan histopatolojik çalışmasında genel anlamda normal görünümde aorta kesitleri gözlemlendi (Resim 8).



Resim 7. Sıçan asendan aortasından alınan kesitte Grup 3' e ait histopatolojik görünüm : Normal aort duvarı (H&E, x400).

İncelenen histolojik görünümüler aterosklerozun progresyonu, inflamasyon, hücre infiltrasyon düzeyi ve endotel hasarının olup olmasına göre derecelendirildi, 0 dan 5 e kadar skorlandı. 5 değeri histolojik kesitlerde aterom plağı saptanmadığı için verilemedi. Bu skorlar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Buna göre grup 1'in ortalama \pm SHO: $3,1 \pm 0,31$, grup 2' nin ortalama \pm SHO: $2,3 \pm 0,33$, grup 3 ün ortalama \pm SHO: $0,70 \pm 0,26$ bulundu. İstatistiksel olarak (ANOVA) 3 grubun arasındaki karşılaştırma ileri derece anlamlı olarak bulundu ($p < 0.001$). Sonrasında ikili gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık için ikili gruplar arası Mann-Whitney U testi uygulandı. Buna göre; grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.156$). Grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.004$). Grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 6. Histopatolojik skorlamaya göre grupların istatistiksel karşılaştırılması; Grup1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). Grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$).

Grup 1 ile Grup2 karşılaştırılması		Grup 2 ile Grup3 karşılaştırılması		Grup 1 ile Grup3 karşılaştırılması	
Mann-Whitney U	28,500	Mann-Whitney U	10,500	Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	73,500	Wilcoxon W	65,500	Wilcoxon W	59,000
Z	-1,418	Z	-2,920	Z	-3,585
Asymp. Sig. (2-tailed)	,156	Asymp. Sig. (2-tailed)	,004	Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,182	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tip bir çalışmanın klinik çalışmadan daha çok deneysel olması daha uygundu. Çünkü ilk çalışmadır ve klinik uygulaması henüz yoktur. Klinik hasta seçimi, hastaların diyetlerinin ve alacakları ilaçların doz homojenizasyonunun sağlanması mümkün değildir. Deneysel ateroskleroz modeli olarak tavşan ve rat modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki modelin kullanıldığı bir çalışmada (168) kolesterolden zengin diyetle beslenmenin tavşanlarda daha yüksek plazma kolesterol düzeyine yol açmasına rağmen doku kolesterol ve plazma oksisite rol düzeyinin ratlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda statinlerin pleotropik etkilerinden (antioksidan, antiaterojenik vs.) yararlanacağımızdan dolayı rat kullanılması uygun olacağı düşünüldü ve çalışmada erkek ratlar tercih edildi.

Lipidler, lipoprotein metabolizması, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişkiye ait bildiklerimizin çoğunluğu açlık durumunda yapılan ölçümler üzerine kuruludur. Bu ölçümlerin klinik değerlendirme yapılması ve lipid düşürücü tedavinin planlanmasında önemli bir temel veri olmasına rağmen, unutulmamalıdır ki, vaktimizin çoğunu aç olmadığımız zamanlarda geçiriyoruz ve gün boyunca lipemi düzeylerinde sürekli bir dalgalanma yaşıyoruz.

Statinler normalde tek doz kullanılmaktadırlar. Kolesterol üzerine etkileri özellikle 3.haftada başlamakla birlikte antioksidan etkilerinin 5.gün civarında başladığı bilinmektedir. Ancak Zilverstitin' de ifade ettiği gibi eğer postprandiyal oksidatif stres birikici etkiyse (15) ve ateroskleroz bu etkilerin birikimi ile oluşuyorsa her öğün endojen antioksidanlara destek olmak için ilaç vermek gerekebilir (vitaminC, vitamin E, Selenyum gibi). Biz çalışmamızda, statinlerin antioksidan etkilerinden yararlanarak postprandiyal oksidatif stresin yaratmış olduğu endotel zedelenmesini önlemede statinlerin tek doz kullanımında etkili olduğu bilinmekle birlikte her öğünle beraber alındığında bu etkinin daha da belirgin olacağı sonucuna vardık. Bu sonuç üzerinde düşünülmesi gereken ve ileride ilaç pozolojisini değiştirebilecek ilginç bir veridir. Ciddi açılışmalarla bu konu irdelenmeli ve kör noktalar açıklanmalıdır.

Postprandiyal fenomen ateroskleroz gelişmesinde besinsel oksidatif stresin alt formudur. Postprandiyal doymamış yağ asitleri LDL' yi etkileyerek oksidize LDL

(oxLDL) haline getirirler. Oksidize LDL de aterojeniktir. Postprandiyal evrede alınan besinlerdeki hiperlipidemik ve hiperglisemik maddeler oxLDL düzeyinin yükselmesine ve endotelyuma bağlı vazodilatasyonu bozarak oksidatif strese neden olurlar (13). Çalışmamızdaki lipid parametreleri incelendiğinde kontrol grubuna göre rosuvastatin verdiğimiz grupların açlık ve tokluk serum LDL-K, total kolesterol, trigliserid seviyeleri farklı şekilde düşük olduğu, açlık HDL-K değerlerinde yüksek olduğu bulunmuştur. Bilindiği gibi kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, koroner arter hastalığı riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Yüksek LDL endotel disfonksiyonu, plak formasyonu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır ve HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar (43). Serum trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yeterince kanıt birikmiştir (45). Epidemiyolojik çalışmalar hipertrigliseridemi çok yüksek serum trigliserid düzeylerinin değil hafif ve orta derecede yüksek (insanlarda 150-400 mg/dl) trigliserid düzeylerinin koroner hastalık için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (46). Çalışmamız göstermiştir ki, statin verdiğimiz grupların lipid parametreleri kontrol grubuna göre daha düşük (HDL-K daha yüksek) ve kontrol grubuna göre vasküler endotelial oksidatif strese maruziyet daha azdır. Tokluk (postprandial) lipid parametrelerinde belirgin olarak statin verilen gruplarda daha düşük seyretmesi postprandiyal oksidatif stresin kontrol grubuna göre daha az olmasına sebep olmaktadır.

Son dönemlerde tokluk trigliserid düzeyindeki artışın ateroskleroz gelişimde açlık trigliserid değerinden daha önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir (69,169). Tokluk döneminde artan trigliserid içeriği zengin lipoproteinlerin aterosklerotik plağın dengesini bozduğu, prokoagülan, antifibrinolitik ve proinflamatuvar etkiler göstererek plağı hassas hale getirdiği saptanmıştır (170,171). Bizim çalışmamızda, tek doz rosuvastatin verilen gruba, 3 doz rosuvastatin verilen grup arasındaki karşılaştırmada, 3 doz statin verilen grubun lipid parametreleri tek doz grubuna göre aterojenik dislipidemi parametrelerinden daha uzak olduğu bulunmuştur. Tek doz statin verilen grubun özellikle tokluk serumunda ölçülen LDL-K ve trigliserid seviyelerinin, 3 doz statin verilen gruba göre daha yüksek bulunması;

3 doz statin verilen grubun postprandiyal oksidatif strese maruziyeti tek doza göre daha düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemili bireylerde HMG-CoA redüktazın statin ile inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (6,7). Akut plazma LDL aferezinin endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiş ve statinlerin serum kolesterol seviyesini düşürerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (8).

Bazı çalışmalarda statinlerin serum kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalma yapmadan endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (172,173). Kolesterol düzeyleri normal olan sağlıklı erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada sadece bir günlük yüksek doz (80 mg) statin tedavisi verilerek LDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir azalma olmadan, endotel bağımlı vazodilatasyonun arttığı gözlenmiştir. Feron ve arkadaşlarının (175) çalışmasında, bolus statin verildikten 3 saat sonra endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan, statin tedavisinin endotel fonksiyonları üzerindeki iyileştirici etkilerinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda statinler dolaşan adezyon molekülü P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar (176). Bu bulgular statinlerin platelet ve lökosit adezyonunu azalttığı ve endotel hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterir. Serin/treonin protein kinaz Akt (protein kinaz B), eNOS'un aktivasyonunu sağlayarak NO üretimini artırır. Statinlerin Akt'ı endotel hücrelerde aktive ettiği tespit edilmiştir (174). Statinler, doku tip plasminojen aktivatörü (t-PA) ekspresyonunu artırır. Potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe eder (177,178). Statinler lipoproteinlerin aterosjenik potansiyellerini azaltır; LDL, VLDL, HDL oksidasyonunu inhibe ederler (179). Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL'nin monositler tarafından hücre içine alınmasını engelleyerek etki gösterirler (180). Bu çalışmalar göstermiştir ki statinlerin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisi lipid parametrelerine bağımlı ve bağımsız iki şekilde gerçekleştirdikleri bulunmuştur. Bizim çalışmamızda endotel fonksiyonları

göstermek amacıyla serum açlık ve tokluk NO, ET-1 ve ateroskleroz gelişmesinde inflamasyonda rol alan VCAM-1 seviyeleri ölçüldü. Buna göre açlık serumunda ölçülen ET-1 ve açlık NO düzeyleri gruplar arası farklılık göstermediği bulundu. Bu sonuçla açken endotel fonksiyonlarının normale yakın fonksiyon gösterdiği, oksidatif stresin açlık durumunda düşük seviyelerde olduğu söylenebilir. Postprandiyal serumda ölçülen NO düzeylerinde kontrol grubu ve tek doz statin alan gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması, bunun yanında 3 doz statin alan grubun diğer iki gruba göre serum NO düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olması, yemek sonrası oksidatif stresin varlığı gösterilmiş ve Zilversmit' inde aterosklerozun postprandiyal evrede başlayan birikici bir etki olması ve bu etkinin yemeklerle alınacak antioksidan (vitamin C vitamin E gibi) maddelerle ortadan kalkacağı fikrini destekleyen bir sonuç çıkmıştır. Bu sonuca göre yüksek kolesterol diyeti sonrası oluşan oksidatif stresi önlemede antioksidan özelliği bulunan statin ailesinden rosuvastatinin tek dozunun etkili olmadığı, her yemekle beraber verildiğinde etkili bir endotel koruması sağlandığı sonucu çıkar. Postprandiyal serumda ölçülen ET-1 düzeyleri; kontrol grubuna göre tek doz statin verilen grubun değerleri anlamlı düzeyde, 3 doz statin verilen grubun değerleri ileri derece anlamlı düzeyde çıkmıştır. Tek doz statin verilen gruba 3 doz statin verilen grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen 3 doz statin verilen grubun ET-1 düzeyleri tek doz statin verilen grubun ET-1 düzeylerine göre daha düşük bulunması, 3 doz statin verilen grubun postprandiyal dönemde endotel fonksiyonlarını daha iyi koruduğu söylenebilir. ET-1 in plazma yarı ömrü 2 dakika olması ölçüm sonuçlarının ileri derece anlamlı olmasını önlemektedir. Bunun yanında ölçümünün immunhistokimyasal boyama ile vasküler dokuda yapılması daha anlamlı sonuçlar çıkartmaktadır. Fakat çalışmaya ayrılan bütçenin bu yöntemin maliyetini karşılayamadığı için bu yöntemden uzaklaşıldı ve serum değerlerinde ölçüm yapıldı. VCAM-1 açlık düzeyleri statin verilen her iki grupta kontrol grubuna göre düşük seviyede ölçüldü. Tokluk serumunda ölçülen değerlerde tek doz statin verilen gruba kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamazken, 3 doz statin verilen grubun VCAM-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı seviyelerde düşük ölçüldü. Bu sonuçlara göre tek doz statin verilen grubun postprandial dönemde oluşan oksidatif stresin yaratmış olduğu vasküler infalamasyona olan etkisi kontrol grubuna yakın seviyede olup 3 doz statin verilen grup postprandiyal oksidatif stresin

yaratmış olduğu vasküler inflamatuvar yanıtı tek doz statin verilen gruba göre daha iyi koruduğu söylenebilir.

Çalışmamızın sonunda yapılan histopatolojik incelemede sıçanları asendan aorta kesitleri incelendi ve ateroskleroz gelişim evresine göre derecelendirildi. Kontrol grubu aort duvarında yoğun histiositler ve endotelde deskuamasyonu mevcuttu, tek doz statin alan grupta deskuame endotel hücreleri ve duvara komşu lenfosit infiltrasyonu mevcuttu, 3 doz statin alan grubunda genellikle normal aort duvarı mevcuttu. Yapılan derecelendirmeye göre; kontrol grubu ve tek doz statin alan grup arasında anlamlı derece fark bulunamadı, fakat 3 doz statin alan grup kontrol grubu ile ileri derece anlamlı farklılık, tek doz statin alan grupta anlamlı derece anlamlı fark bulundu. Bu sonuçlara göre yaptığımız çalışmanın laboratuvar verilerine ek olarak histopatolojik verileri ile teorimizi somut şekilde destekleyen bulgulara rastlanmıştır. 3 doz statin verilen grubun histopatolojik incelemesinde çıkan sonuçları vasküler endotel hasarı ve ateroskleroz gelişmesini önlemede ileri derecede anlamlı olması, postprandial fenomenin varlığının somut ispatı şeklinde olmuştur. Tek doz statin alan grupta endotel hasarının varlığı, yüksek kolesterol içerikli yemeklerden sonra oluşan oksidatif stres ve bunun yaratmış olduğu endotel hasarını koruyucu etkisi 3 doz statin alan gruba oranla yetersiz derecede az bulunmuştur.

SONUÇ

Statinlerin kullanımı günümüzde açlık lipid parametrelerine göre düzenlenmektedir. Bu yanlış bir yöntem olmamakla beraber postprandiyal dönemde oluşan oksidatif stresin varlığı birçok bilim adamı tarafında kanıtlanmış bir fenomendir. Bunu gözardı etmenin sonuçları özellikle koroner arter hastalığı riski bulunan ve yüksek karbonhidrat ve yağ diyeti alan hasta gruplarında oluşacak postprandiyal oksidatif stresin yaratmış olduğu endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz gelişiminin kronik olarak devam etmesini sağlayacaktır.

Statin tedavisi başlanan hastalarda tek doz başlanarak lipid parametrelerinin düşmesi durumunda statin tedavisinin hedefine ulaştığı düşünülmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi üç doz statin verilen grubun lipid parametrelerin tek doza göre aterojenik dislipidemi parametrelerinden daha uzak değerlere sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın sonunda yapılan biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerle Zilversmit'in bahsetmiş olduğu gibi, aterosklerozun postprandiyal

dönemde başlayan oksidatif stresin sebep olduğunu, yemeklerle alınan yüksek yağlı, karbonhidrattan zengin dietin oluşturduğu birikici bir etkiyle oluştuğu ispatlandı. Potprandiyal oksidatif stresin yaratmış olduğu vasküler endotel hasarını önlemede statinlerin antioksidan özelliğinden faydalanılarak önlediğini bulduk. Bu antioksidan etkiden, statinin üç doz (her yemekle beraber) verilmesi, tek doz verilmesine göre daha fazla yarar sağlamıştır.

Tek doz statin kullanımının yüksek yağ, karbonhidrat diyeti alan hastalarda, diabetik hastalarda, metobolik sendromlu ve hiperlipidemik hastalarda ateroskerozu önlemede yetersiz kalmıştır. Bunun başlıca sebebi postprandiyal dönemde tek doz statin kullanımının antioksidan özelliğinin yetersiz kalmasıdır. Bu tür riskli hasta gruplarında her yemekle beraber aynı doz statin, yemek sayısına bölünerek verilmelidir. Bu sayede postprandiyal oksidatif stres ve buna bağlı ateroskleroz gelişmesi önlenecektir.

Çalışmamızın insanlar üzerinde zorda olsa klinik çalışma halinde desteklenmesi durumunda ateroskleroz patogenezinin ait bilinmeyenlerin açıklanmasına katkıda bulunacağı inancındayız.

6.ÖZET

Amaç: Postprandiyal oksidatif stres, her öğün sonrası gelişen bir olaydır. Bu çalışmada amacımız; postprandiyal oksidatif stresin kronik vasküler etkisi olup olmadığını tesbit etmek ve eğer etkili ise statinlerin tek doz ya da her öğün yemekle beraber kullanılmasının bu kronik damar değişiklikleri üzerine ne gibi etkileri olduğunu göstermektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmanın izin ve onayı yetkili Deney Hayvanları Etik Kurulundan alınmıştır. Çalışma Ocak 2009-Mart 2009 tarihleri arasında 60 günlük sürede tamamlanmıştır. Çalışmada başlangıç ağırlıkları 270-300 gr arasında değişen 7 aylık 30 adet Wistar türü albino erkek sıçan kullanılmıştır. Denekler öncelikle randomize olarak her grupta 10 denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (kontrol grubu); 10 rattan oluştu. Bu grup normal rat diyeti ve %1 kolesterol ile beslenen, ilave bir ilaç almayan gruptur. Grup 2; 9 rattan oluştu. Bu grup normal rat diyeti , %1 kolesterol ile beslenen ve akşam (akşam 19:00) oral gavaj yoluyla 20 mg/kg dozunda tek doz rosuvastatin verilen gruptur. Grup 3; 10 rattan oluştu. Bu grup normal rat diyeti , %1 kolesterol ile beslenen ve her öğünle birlikte oral gavaj yoluyla rosuvastatin 20 mg/kg /gün doz üç eşit parçaya ayrılarak verilen gruptur.

Biyokimyasal olarak alınan serumlarda her sıçan için; bazal total kolesterol, açlık total kolesterol, tokluk total kolesterol, bazal trigliserid, açlık trigliserid, tokluk trigliserid, bazal LDL, açlık LDL, tokluk LDL, bazal HDL, açlık HDL, tokluk HDL, bazal VCAM-1, açlık VCAM-1, tokluk VCAM-1, bazal Endotelin-1, açlık Endotelin-1,tokluk Endotelin-1, bazal Nitrik Oksid, açlık Nitrik Oksid ve tokluk Nitrik Oksid düzeyleri ölçüldü. Histopatolojik açıdan alınan asendan aorta dokusu % 10 formol solüsyonu ile tespit edildi, hematoksilen eozin boyama yöntemi ile boyanarak preparatlar mikroskop altında 400x büyütmede histolojik yönden incelendi.

Sonuçlar: Biyokimyasal olarak ölçülen serum değerlerinde 3 doz rosuvastatin verilen grupta açlık ve tokluk biyokimyasal markırların ateroskleroz gelişimi yönünden tek doz statin kullanan grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, vasküler inflamasyon ve oksidatif stresi önlediği bulunmuştur.

Histopatolojik olarak 3 doz rosuvastatin verilen grupta endotel hasarı ve ateroskleroz gelişimi yönünden diğer gruplara göre daha iyi koruduğu bulunmuştur.

Tartışma: Yaptığımız çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlara göre her yemekle beraber verilen statin grubunda vasküler endotel yapısının daha iyi koruduğu ve ateroskleroz gelişiminde ileri derece koruyucu olduğu bulunmuştur.

Tek doz statin kullanımının yüksek yağ, karbonhidrat diyeti alan hastalarda, diabetik hastalarda, metabolik sendromlu ve hiperlipidemik hastalarda aterosklerozu önlemede yetersiz kalmıştır. Bunun başlıca sebebi postprandiyal dönemde tek doz statin kullanımının antioksidan özelliğinin yetersiz kalmasıdır. Bu tür riskli hasta gruplarında her yemekle beraber aynı doz statin yemek sayısına bölünerek verilmelidir. Bu sayede postprandiyal oksidatif stres ve buna bağlı ateroskleroz gelişmesi önlenecektir.

7. SUMMARY

Objective: Postprandial oxidative stress is a condition which occurs after every meal. The purpose of this study is to determine whether postprandial oxidative stress has a chronic vascular effect and to demonstrate any influence of standalone or prandial use of statins on these chronic venous alterations in case of the presence of any such effect.

Materials and Methods: This study was allowed and approved by the authorized Animal Ethics Committee. The study was completed in a 60-day period between January 2009 and March 2009. Thirty male 7-month-old albino Wistar rats with initial weights ranging between 270-300 gr were used in the study. Subjects were initially divided into three randomized groups, with ten subjects in each group. Group 1 (control group) consisted of ten rats which were fed normal rat diet and 1% cholesterol with no additional medication. Group 2 consisted of nine rats which were fed normal rat diet and 1% cholesterol with additional rosuvastatin in a 20 mg/kg single dose administered through oral gavage every evening (at 19:00). Group 3 consisted of ten rats which were fed normal rat diet and 1% cholesterol with additional rosuvastatin in three doses, one for each meal, for a total of 20 mg/kg daily administered through oral gavage.

Base total cholesterol, fasting total cholesterol, postprandial total cholesterol, base triglyceride, fasting triglyceride, postprandial triglyceride, base LDL, fasting LDL, postprandial LDL, base HDL, fasting HDL, postprandial HDL, base VCAM-1, fasting VCAM-1, postprandial VCAM-1, base endothelin-1, fasting endothelin-1, postprandial endothelin-1, base nitric oxide, fasting nitric oxide and postprandial nitric oxide levels in biochemically obtained sera for each rat. Histopathologically obtained ascending aorta tissue was defined using 10% formol solution, dyed using hematoxyline eosin dyeing method, and the preparations were histologically examined under microscope at 400x magnification.

Results: Biochemically measured serum values of fasting and postprandial biochemical markers in the three-dose rosuvastatin group were found to have a statistically significant preventive effect over vascular inflammation, oxidative stress and atherosclerosis development compared to those of the single-dose statin group

and the control group. Histopathologically, the three-dose rosuvastation group was found to be protected better against endothelial damage and atherosclerosis development than other groups.

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . Lancet 1997 ; 349:1436-1442.
2. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2002;106:286-288.
3. Frazee E, Donner CC, Swislocki AL, Chiou YA, Chen YD, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin –dependent diabetes mellitus : evidence for insulin resistance . J Clin Endocrinol Metab 1985;61:807-811.
4. Lüscher TF, Barton M 1997 Biology of the endothelium. Clin Cardiol:20 (suppl II):II-3-II-10.
5. Ross R 1993 The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature:362:801-809.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): 1994 Lancet 344:1383-1389.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T 2001 Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 285:1711-1718.
8. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T 1997 Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. Circulation 95:76-82.
9. Sies H. Antioxidant activity in cells and organs. Am Rev Respir Dis. 1987 Aug;136(2):478-80.
10. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent vasodilation. Bursini F, Sevanian A. Postprandial oxidative stress. Biol Chem. 2002 Mar-Apr;383(3-4):599-605.
11. Bowen PE, Borthakur G. Postprandial lipid oxidation and cardiovascular disease risk. Curr Atheroscler Rep. 2004 Nov;6(6):477-84.
12. Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. Clin Sci (Lond). 2004 Mar;106(3):315-9

13. Helmut Sies , Wilhelm Stahl and Alex Sevanian Nutritional, Dietary and Postprandial Oxidative Stress The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. 135:969-972, May 2005.
14. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Bjorkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):723-8.
15. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979 Sep;60(3):473-85.
16. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA*. 1998 Apr 8;279(14):1069-70.
17. Karpe F. Mechanisms of postprandial hyperlipidaemia--remnants and coronary artery disease. *Diabet Med*. 1997 Aug;14 Suppl 3:S60-69.
18. Yu KC, Cooper AD. Postprandial lipoproteins and atherosclerosis. *Front Biosci*. 2001 Mar 1;6:D332-54.
19. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Aterogenez ve Belirleyicileri. *TheHeart* 10. Baskı 2002: 1065-1075.
20. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Atherosklerosis. *Basic Pathology* 2. Edition 1995:280-288.
21. Tammien M, Mottino G, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apo E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 847-853.
22. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-474.
23. Ross R. Atherosclerosis an inflamatory disease. *New England Journal of Medicine*, 1999;340; 115-26.
24. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 420-5.
25. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;3.1-5.
26. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from

- the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-87.
27. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
 28. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-69.
 29. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989;15:555-59.
 30. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *NEJM* 1994;330:907-12.
 31. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998;115:242-49.
 32. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
 33. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
 34. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
 35. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
 36. Mosca L, Grunig SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-84.
 37. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.

38. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-50.
39. Kalyoncu U, Gürlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. *Türk kardiyoloji seminerleri*, 2003, cilt 3, sayı 5, sayfa 506-511.
40. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
41. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
42. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;3.1-5.
43. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. *Pathophysiology of Disease* 3. Edition 2000:269-273.
44. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
45. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1998;328:1220-25.
46. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1991;19:169-77.
47. Boyacı B. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. *Lipid Gündemi* 2003:1-3.
48. Gökçel A, Baltal ı M, Gümürdülü Y, et al. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Dışı Kolesterolün Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2002;15:165-169.
49. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991;86:69-83.
50. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
51. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-81.

52. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Dern Araş* 2000;28:115-20.
53. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of Creactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
54. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-60.
55. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *NEJM* 1993;328:538-45.
56. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:408.
57. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipids, Lipoprotein and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36(4):839-59.
58. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med.* 1999;246:341-55.
59. Veniant M, Pierotti V, Newland D, et al. Susceptibility to atherosclerosis in mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. *J Clin Invest* 1997; 100:180-88.
60. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–3221.
61. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr. Hakan Kültürsay. Sayfa 101-190.
62. İç Hastalıkları. İçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. 2003. Sayfa 449-474.
63. Downs JR, Clearfield S, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615.

64. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-1009.
65. Stephert J, Cobbe SM, Ford I. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301.
66. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper. Sayfa 1377-1387.
67. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2000; 283: 294.
68. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 1683.
69. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dislipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B-25B.
70. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79:8-15.
71. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary arter disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
72. Haller H. Endothelial Function, general considerations. *Drugs* 1997;53(suppl1):1-10
73. Oto M, ve ark. Türk Kardioloji Seminerleri, Ekim 2004, cilt 4, sayı 5, sayfa 485-495
74. Minshall RD, et al. Caveolin regulation of endothelial function, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285: L1179-83.
75. Furgott RF, Zadawski JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
76. Chen F, et al. New insights into the role of nuclear factor kappa b, an ubiquitous transcription factor in the initiation of disease. *Clin Chem* 1999; 45:7-17.
77. Önder MR, Nalbantgil İ, ve ark. Endotel ve fonksiyonları, Ege Ü. Tıp Fak. Kardioloji BD, 1997, sayfa 7-15.
78. Michiels C. Endotelial cell functions. *J Cell Physiol*, 2003 Sep; 196 (3): 430-43.

79. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
80. Önder MR, Nalbantgil İ, ve ark. Endotel ve fonksiyonları, Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji BD, 1997, sayfa 60-68.
81. Ignarro LJ. Endothelium derived NO: actions and properties. (1989) *FASEB J* 3:31-36.
82. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E. Güncel ve etkin bir transmitter: nitrik oksit. *Türk Kardiyol Dern Araş* 1996; 24: 311-320.
83. Jambrik Z, Venneri L, Varga A, Rigo F, Borges A, Picano E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 2004;148(4):684-689.
84. Verma S, Wang CH, Lonn E, Charbonneau F, Buithieu J et al. :For the FATE Investigators. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004;25(12):1754-1760.
85. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145(6):943-951.
86. Rembold KE, Ayers CR, Wills MB, Rembold CM. Usefulness of carotid intimal medial thickness and flow-mediated dilation in a preventive cardiovascular practice. *Am J Cardiol* 2003;91 (12):1 415-1 477.
87. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(12):1535-1539.
88. Gofman JW, Lindgren F. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 1950; 111:166-171.
89. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, *et al.* Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:653-662.
90. Van Oostrom AJ, van Wijk J, Cabezas MC. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis. *Drugs* 2004; 64 (Suppl 2):19-41.

91. Hamsten A, Silveira A, Boquist S, *et al.* The apolipoprotein CI content of triglyceride-rich lipoproteins independently predicts early atherosclerosis in healthy middleaged men. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1013-1017.
92. Natella C, Belevi F, Gentili F, Ursini V, Scaccini F, Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans, *J Agric Food Chem*, 2002 Dec, 18; 50 (26): 7720-25.
93. Speidel MT, Booyse FM, Abrams A, *et al.* Lipolyzed hypertriglyceridemic serum and triglyceride-rich lipoprotein cause lipid accumulation in and are cytotoxic to cultured human endothelial cells. High density lipoproteins inhibit this cytotoxicity. *Thromb Res* 1990; 58:251-264.
94. Blendea MC, Bard M, Sowers JR *et al.* High-fat meal impairs vascular compliance in a subgroup of young healthy subjects. *Metabolism* 2005; 54:1337-1344.
95. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997; 79:350-354.
96. Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, *et al.* Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:406-410.
97. Ferreira AC, Peter AA, Mendez AJ, *et al.* Postprandial hypertriglyceridemia increases circulating levels of endothelial cell microparticles. *Circulation* 2004; 110:3599-3603.
98. Doi H, Kugiyama K, Oka H, *et al.* Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; 102:670-676.
99. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr* 2005; 93: 3-9.
100. van Oostrom AJ, Rabelink TJ, Verseyden C, *et al.* Activation of leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2004; 177:175-182.
101. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, *et al.* Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991; 88:2059-2066.
102. Koba S, Tsunoda F, Hirano T, *et al.* Postprandial changes in LDL phenotypes in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:171-179.

103. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45:1003-1009.
104. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L . Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middleage population. *Diabetologia* 1980;19:205-210.
105. Scheidt Nave C, Baret –Connor E, Wingard DL, Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 1991;133:565-576.
106. Udin SN, Malik F, Bari MA. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med. J.* 2005 Jan;14(1):32-37.
107. Haris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW . Onset of diabetes mellitus occurs at least year before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-819.
108. Temelkova–Kurkschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or hgb A1c level. *Diabetes Care* 2000 Dec 23:1830-4.
109. Mohan ty P, Hamouda W, Garg R, Aljada et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973.
110. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, Shiiki H. immunohistochemical and ultrastructural detection of AGE in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993 ;143: 1649-1656.
111. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999; 22:1543-1548.
112. Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G, et al. insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002;19:470-475.
113. Lefebvre PJ, Scheen AJ . The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998 ;15 Suppl 4:S63-68.
114. Bonora E. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Int J Clin Pract Suppl* 2002 Jul ; (129):511.

115. M.Hanefeld, C.Koehler,F.Schaper, K.Fuecker, et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 144;1:229-235.
116. Fujii K, Abe I, Ohya Y, Onaka U. Association between hyperinsulinemia and intima-media thickness of the carotid artery in normotensive men. *Journal of Hypertension* 1997;15:167-172.
117. Yamasaki Y,Kodama M. Atherosclerosis in subjects with mild hyperglycemia. *Nippon Rinsho* 1996;54:2700-2703.
118. Karabulut A,Iltýmur K, Toprak N, Tuzcu AK, et al. Insulin response to oral glucose loading and coronary artery disease in nondiabetics. *Int Heart J.* 2005 Sep;46(5) : 761-770.
119. Ariza CR, Frati AC, GomezG. Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. *Arch Med Res* 28:115-119.
120. Year old population: The Northern Sweden Monca Study. *J Clin Epidemiol* 1993;46:617-24.
121. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W.Lp (a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*1993; 7:597-601.
122. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
123. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s69-74.
124. Executive summary of Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinic Practise. *Eur Hearh J*2003;24; 1601-10.
125. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3 guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
126. Crawford MH, DiMarco JP. Hiperlipidemi Tedavisi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;7:1-18.

127. Kültürsay H. Lipid Düşürücü Tedavi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma 2001:335-358.
128. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
129. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
130. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997,28:1-15.
131. Betteridge J, Khan M. Statin overview. *Statins and Coronary Artery Disease* 2001:11-16.
132. Stone N, Conrad N. Lipid düşürücü tedavi. *Klinik Pratikte Lipid Bozukluklarına Yaklaşım* 2004;10:240-260.
133. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821–827.
134. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–1350.
135. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81:582-7.
136. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A in the prediction of myocardial infarction in middleaged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005;26:271-78. First published on November 30, 2004.
137. Altan Onat. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins Among Turks, and Impact on Coronary Heart Disease-Invited Review. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:236-45.
138. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.

139. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifat N. Impact of the Third Cholesterol Report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry* 2002;48:11-17.
140. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
141. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 372-8.
142. Vaughan C, Gotto A. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110: 886-92.
143. Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003; 63: 139-52.
144. Olson MF, Ashworth A, Hall A. An essential role for Rho, Rac and Cdc42 GTPases in cell cycle progression through G1. *Science* 1995; 269:1270-2.
145. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1676-81.
146. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:2-14.
147. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clinical Science* 2003; 105: 251-66.
148. La Rosa JC, He J, Vuuppturi S. Effect of statins on risk of coronary disease; metaanalysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
149. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
150. Moses E, Mikhailidis D. Statins and renal function. *Angiology* 2002; 53: 493-502.
151. Kakafika A, Tsimihodimos V, Elisaf M. Effect of atorvastatin on serum uric acid levels. *Atherosclerosis* 2001; 158: 255.
152. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, Myint F, Baker D, Mikhailidis DP et al. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Endovasc Surg* 2002; 23: 358-64.

153. Lüftjohann D, Sigit JI, Locatelli S, Bergmann K, Schmidt H. High dose simvastatin (80 mg/day) decreases plasma concentrations of total homocyst (e)ine in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 155:265-6.
154. Marumo H, Satoh K, Yamamoto A, Kaneta S, Ichihara K. Simvastatin and atorvastatin enhance hypotensive effect of diltiazem in rats. *Yakugaku Zasshi* 2001; 121: 761-4.
155. Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J* 2006; 70: 1116- 21.
156. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for threat of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62:753-7.
157. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of Pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-7.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2005; 330:69-81. 93- Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29:743-59.
163. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29:743-59.

164. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988; 55:93-100.
165. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1121-31.
166. Staffa JA, Chang j, Gren L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-40.
167. Bancroft JD, Stevens A. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 3th Ed. London: Churchill Livingstone, 1990.
168. Mahfouz MM, Kummerow FA, Cholesterol-rich diets have different effect on lipid peroxidation, cholestorol oxides and antioxidant enzymes in rats and rabbits. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 293-302.
169. Hadjadj S, Paul JL, Meyer L, Durlach V, Verges B, Ziegler O, et al. Delayed changes in postprandial lipid in young normolipidemic men after a nocturnal vitamin A oral fat load test. *J Nutr* 1999;129:1649-55.
170. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol* 1998;14 Suppl B:18B-27B.
171. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998;97:34-40.
172. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR 1997 Simvastatin, an HMGcoenzyme: a reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131.
173. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, et al. 1995 Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 332:481-487.
174. Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K 2000 The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 6:1004-1010
175. Feron O, Dessy C, Desager J-p, etal. 2001 HMG-CoA reductase inhibition promotes eNOS activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 103:113-118

176. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. 2000 Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med.* 48:183-189.
177. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G 1998 HMG-CoA reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res.* 83:683-690.
178. Hernandez-Perera O, Perez-Sala, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S 1998 HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin- 1 and eNOS in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 101:2711-2719.
179. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. 1998 Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 138:271-280.
180. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. 2002 Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 164:179-185.