



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK EĞİTİMİNİN BİRİNCİ
BASAMAK STATİN REÇETE ETME ALIŞKANLIĞINA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Harun KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK EĞİTİMİNİN BİRİNCİ
BASAMAK STATİN REÇETE ETME ALIŞKANLIĞINA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Harun KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin MUTLU

İSTANBUL
Ağustos, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Harun KARAHAN'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK EĞİTİMİNİN BİRİNCİ BASAMAK STATİN REÇETE ETME ALIŞKANLIĞINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Öğretim Üyesi

HASAN HOSEYİN MUTLU

Üyeler:

Prof. Doç. Dr.

MEHMET SARGIN

Doç. Dr. EKREM ORBAY

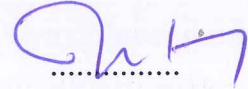
Dr. Öğretim Üyesi

HASAN HOSEYİN MUTLU

Tez Savunma Tarihi

13/09/2019

İMZA









Temizle

Gönder

Yazdır

Yazar Bildirimi

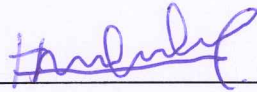
“AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK EĞİTİMİNİN BİRİNCİ BASAMAK STATİN REÇETE ETME ALIŞKANLIĞINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ” isimli uzmanlık tezinde *Dr.Harun KARAHAN*:

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2019

Dr. Harun KARAHAN

İmza:



Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Yard. Doç. Dr. Hasan Hüseyin MUTLU
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr.Harun KARAHAN



Teşekkür

İhtisas süresi boyunca destek, bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük katkılar sağlayan değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Sargın'a

Sayın Başhekimimiz Prof.Dr. Gürhan Baş'a

Aile hekimliği mesleğinde örnek aldığım, her anlamda mesleki gelişimine katkısı bulunan sayın hocalarım Doç. Dr. Zuhâl Saydam'a, Dr. Öğretim Üyesi Hacer Hicran Mutlu' ya, sayın hocam tez yazım sürecimde her zaman yanımda olan, her konuda kapısı açık olan, hem hocalığını hem ağabeyliğini hissettiğim kıymetli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hasan Hüseyin Mutlu' ya

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma

İyi günde kötü günde daima koşulsuz olarak hep yanımda bana destek olan başta anne, babama ve tüm aileme en içten dileklerle teşekkürü borç bilirim.

Dr. Harun KARAHAN

Harunkarahan24@gmail.com

Özet

“AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK EĞİTİMİNİN BİRİNCİ BASAMAK STATİN REÇETE ETME ALIŞKANLIĞINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ”

Amaç: Dislipidemi tanım olarak, yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol ya da trigliserid seviyeleri veya düşük HDL ile ilişkilidir. Son zamanlarda medya aracılığı ile statin tedavisi ile kolesterol değerlerinin normal değerlere getirilmesinin koruyuculuğunun olmadığı ve ASKVH riskini azaltmadığı iddia edilmektedir. Biz bu çalışma ile Pratisyen, asistan ve uzman aile hekimlerinin dislipidemik hastalara, statin tedavisine bakışını literatüre kazandırmayı ve AH (Aile hekimliği) uzmanlık eğitimi ile bu durumlarda meydana gelebilecek değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 01.01.2019 - 01.03.2019 tarihleri arasında İstanbul ili, Kadıköy ve Ataşehir ilçelerinde aktif olarak görev yapan 259 aile hekiminin 189'sine (%73)'üne ile yüz yüze görüşme ve online anket doldurma yöntemi ile katılımcıların demografik verileri, dislipidemik hastaların tanı ve takibi ile statin tedavisine ilişkin bilgi düzeyleri ve tecrübelerine ilişkin evet-hayır yada çoktan seçmeli 32 tane sorudan oluşan anketi doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya alınan hekimlerin demografik verileri, dislipidemik hastaların tanısı ve takibi ile statin tedavisine bakışları kaydedildi. Pratisyen aile hekimleri ile asistan aile hekimleri ve uzman aile hekimlerinin Statin tedavisi ve dislipidemik hastanın tanısı ve takibinde fark olup olmadığı değerlendirildi. Anketlere verilen cevaplar IBM SPSS 22.0.0 paket programı kullanılarak analiz edildi ve çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik hesaplamaları yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 189 aile hekiminin yaş ortalaması 35.3 yıl olup % 49,5'ü (n=92) kadın, %50.5 (n:94) erkektir. Bu aile hekimlerinin %44,4'ü (n:84) pratisyen aile hekim iken %34,9'ü (n:64) asistan aile hekimi ,%21,7'si (n.41) ise uzman aile hekimlerinden oluşmaktadır. Pratisyen aile hekimlerinin %86,9, uzman aile hekimlerinin %97,6, Asistan aile hekimlerinin ise %59,4 kronik hastalık takibi yaptığını belirtmiştir. Asistan aile hekimlerinin hem uzman hemde pratisyen aile hekimlerinden daha fazla kronik hastalık takibi yaptıkları görülmüştür (p<0.001). Pratisyen aile hekimlerinin %52,4 (n:44), asistan aile hekimlerinin %41,3 (n:26)'sı, uzman

aile hekimlerinin %78 (n:32)'si dislipidemi tanısı koymak ve tedaviye başlamak hakkında yeterli bilgiye sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Uzman aile hekimleri pratisyen aile hekimlerinden daha fazla, pratisyen aile hekimleri asistan aile hekimlerinden daha fazla dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünüyor (p:0.001). Aile hekimlerinin ilk defa tedaviye başladıkları dislipidemik hastalarda statinlerin etkinliği, tedavi süresi ve yan etkileri hakkında hastaları bilgilendirme oranları pratisyen aile hekimlerinde %74,7 (n:62), asistan aile hekimlerinde %93,4 (n:57), uzman aile hekimlerinde %95,1 (n:39) olarak bulunmuştur. Asistan ve uzman aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla ilaç etkinliği, tedavi süresi ve yan etkileri takip ettiği görülmüştür (p:0.001). Pratisyen aile hekimlerinin %29,8 (n:25), asistan aile hekimlerinin %50,8 (n:31), uzman aile hekimlerinin ise %68,3 (n:28) son çıkan klavuzları takip ettiklerini söylemişlerdir. Uzman aile hekimlerinin asistan aile hekimlerinden daha fazla, asistan aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla klavuzları takip ettikleri görülmüştür (p<0.001).

Sonuç: Statin tedavisi ve dislipidemi ile ilgili aile hekimleri arasında yapılacak çalışmalar ile bu konularda aile hekimlerinin bilgi düzeyleri ve ihtiyaç duydukları sürekli eğitim uygulamalarına belirlemeye yönelik kapsamlı çalışmalar ile literatüre katkı sağlanılabilmektedir. Aile hekimlerinin büyük bir kısmı Üniversitede kardiyoloji ve dahiliye stajları sırasında dislipidemi ile ilgili aldıkları eğitimden memnun değildirler. Sürekli Tıp eğitimi faaliyetlerine aile hekimlerinin çoğunluğu katılamamaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin yürüten aile hekimlerinin bilgi ve klinik uygulamalardaki eksikliklerinin, tıp fakültelerinde standardize edilmiş bir eğitim programı ve meslek hayatında ise bu konuda daha fazla sürekli tıp eğitimi programları ile giderilebileceğini düşünüyoruz,

Anahtar Kelimeler: Statin tedavisi, Dislipidemi, Aile hekimliği

Abstract

“EVALUATION OF THE EFFECT OF FAMILY MEDICINE EXPERTISE TRAINING ON THE FIRST STAGE STATIN PRESCRIPTION HABITS”

Objective: Dyslipidemia is associated with high total cholesterol and LDL cholesterol or triglyceride levels or low HDL by definition. Recently, it has been claimed via media that restoring normal cholesterol values with statin treatment has no protection and does not reduce the risk of ASCVD. In this study, we aimed to introduce the view of the general practitioners, assistants and specialist family physicians to statin treatment in dyslipidemic patients into the literature and to evaluate the changes that may occur in these cases with FP (Family Medicine) specialist training.

Method: 189 (73%) of 259 family physicians who were actively working in Kadıköy and Ataşehir counties of İstanbul between 01.01.2019 and 01.03.2019 were interviewed using face-to-face interviews and online questionnaires, and demographic data of dyslipidemic patients; they were asked to complete a questionnaire consisting of 32 yes-no or multiple-choice questions regarding their knowledge and experience on diagnosis and follow-up and statin treatment. Demographic data, diagnosis and follow-up of dyslipidemic patients and their attitudes to statin treatment were recorded. Statin treatment and the diagnosis and follow-up of the dyslipidemic patient were evaluated between the general practitioners and resident family physicians. The answers provided to the questionnaires were analyzed using IBM SPSS 22.0.0 package program and descriptive statistics were calculated while evaluating the study data.

Results: The mean age of 189 family physicians included in the study was 35.3 years and 49.5% (n = 92) were female and 50.5% (n: 94) were male. While 44.4% (n: 84) of these family physicians are general practitioners, 34.9% (n: 64) are resident family physicians and 21.7% (n: 41) are specialist family physicians. General practitioners stated that 86.9% of family physicians, 97.6% of specialist family physicians and 59.4% of resident family physicians followed up chronic diseases. Resident family physicians were more likely to follow chronic disease than both specialist and general practitioners ($p < 0.001$). 52.4% (n: 44) of general practitioner family, 41.3%

(n: 26) of assistant family physician, 78% (n: 32) of specialist family physician have enough information about diagnosing dyslipidemia and starting treatment they have expressed. Specialist family physicians think that they have enough information about diagnosis and treatment of dyslipidemia more than general practitioners and general family physicians more than resident family physicians (p: 0.001). The rate of informing patients about the efficacy, duration and side effects of statins in dyslipidemic patients where family physicians started treatment for the first time was 74.7% (n: 62) in general practitioners, 93.4% (n: 57) in assistant family physicians, and 93.4% in specialist family physicians. 95.1 (n: 39). Resident and specialist family physicians were found to follow more drug efficacy, duration of treatment and side effects than general practitioners (p: 0.001). 29.8% (n: 25) of general practitioners, 50.8% (n: 31) of assisted family physicians, and 68.3% (n: 28) of specialist family physicians stated that they followed the latest guidelines. It was observed that specialist family physicians followed guidelines more than resident family physicians and assistant family physicians followed guidelines more than general practitioners (p <0.001).

Conclusion: Comprehensive studies aiming to determine the level of knowledge of family physicians on these issues and the continuous education applications they need can be contributed to the literature with studies to be performed between family physicians related to statin treatment and dyslipidemia. Most family physicians are dissatisfied with their training in dyslipidemia during cardiology and internal medicine internships. The majority of family physicians cannot participate in continuous medical education activities. We believe that the shortcomings in the knowledge and clinical practices of family physicians carrying out primary health care services can be solved with a standardized education program in medical faculties and more continuous medical education programs in this field in professional life.

Keywords: Statin therapy, Dyslipidemia, Family medicine

4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	75
5.1. SONUÇ VE ÖNERLER.....	81
Kaynaklar	83
Ekler	93
Etik Kurul Onay Formu	98



Şekil Listesi

4.1:	Aile hekimlerinin cinsiyetlerine göre dağılımı	47
4.2:	Aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranları.....	48
4.3:	Aile hekimlerinin aile hekimliğinden önce görev yapma durumuna göre dağılımları	48
4.4:	Aile hekimlerinin daha önce çalıştığı kurumlara göre dağılımları	49
4.5:	Kronik hastalık takibi yapmayan ve yapan aile hekimlerinin ünvanlarına göre dağılımları	50
4.6:	Aile hekimlerinin en çok takip ettiği hastalıklar	51
4.7:	Aile hekimlerinin dislipidemik hastaların yönetimindeki tutumlarının dağılımı.....	55
4.8:	Aile hekimlerinin statin tedavisi hakkındaki düşüncelerinin dağılımı	56
4.9:	Aile hekimlerinin reçete ettikleri statin molekülüne göre dağılımı ...	59
4.10:	Aile hekimlerinin günlük reçete ettikleri statin sayısına göre dağılımı	60
4.11:	Aile hekimlerinin alternatif tıp yöntemlerine bakışına göre dağılımı	61
4.12:	Aile hekimlerinin statinlerle ilgili hastaları bilgilendirme durumlarına göre dağılımı	62
4.13:	Ünvanlara göre aile hekimlerinin dislipidemik hastalarda statinlerin yan etkilerini takip etme durumlarının dağılımı	63
4.14:	Aile hekimlerinin statin kullanan hastalarda en çok gördüğü 2 yan etkiye göre dağılımı	63
4.15:	Ünvanlara göre aile hekimlerinin dislipidemi tedavisindeki son değişiklikleri takip etme durumlarının dağılımı.....	65
4.16:	Ünvanlarına göre aile hekimlerinin sürekli tıp eğitimlerine katılımlarının dağılımı	66
4.17:	Ünvanlarına göre aile hekimlerinin dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında bilgi düzeylerine göre dağılımı	66

4.18: Dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında kendini yetersiz hisseden aile hekimleri arasında bu konuda eğitime ihtiyaç düşündüğünü belirtenlerin ünvanlarına göre dağılımı	67
4.19: Pratisyen aile hekimlerinin dislipidemi tedavisinde başvurdukları kaynakların dağılımı	68
4.20: Dislipidemi konusunda uzmanlık eğitimi'nin yetersiz veya yeterli olduğunu düşünen aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranları.....	69
4.21: Tıp fakültesinde dislipidemi tanı ve tedavisi konusundaki eğitimlerini yeterli bulan aile hekimlerinin ünvanlarına göre dağılımı	70
4.22: Aile hekimlerinin dislipideminin tedavi edilmesinde kendiliğinden düzeleceğine dair düşüncelerinin ünvanlarına göre dağılımı	71
4.23: Aile hekimlerinin dislipideminin sadece diyet ve egzersizle tedavi olabileceğine dair düşüncelerinin dağılımı	72
4.24: Statin tedavisinin bağımlılık yaptığını düşünen aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranı.....	73
4.25: Dislipidemi tedavisinde kolesterol değerleri normalleşen hastalarda tedavinin devamı konusunda aile hekimlerinin düşüncelerinin dağılımı	73

Tablo Listesi

2.1:	Ek risk faktörü bulunmayan kişilerde yaşlara göre dislipidemi tarama sıklığı.....	16
2.2:	Plazma lipit değerlerinin sınıflandırılması	16
2.3:	10 yıllık kardiyovasküler mortalite için rölatif risk çizelgesi (ESC, 2016 dislipidemi)	17
2.4:	10 yıllık ölümcül ASKVH riski hesaplanması	18
2.5:	İlaç tedavisi veya yaşam şekli değişikliği için LDL-K sınırları	18
2.6:	Lipit düşürücü ilaçlar ile plazma lipi düzeylerindeki değişiklikler ...	24
2.7:	Statinlerin temel özellikleri	27
2.8:	Statin dozlarına göre LDL-K düzeyinde görülen değişiklikler.....	28

Kısaltmalar

AAA	Abdominal Aort Anevrizması
ABC	ATP-bağlayıcı kaset proteini
ACAT	Açıl-kolesterol açıl transferaz
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
AH.....	Aile hekimliği
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AKŞ.....	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASKVH.....	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar.
ASM	Aile Sağlığı Merkezi
BMI	Vücut kitle indeksi
CETP	Kolesteril Ester Transfer Proteini
CK	Kreatin Kinaz
CTT	Kolesterol Tedavi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması
CYP 450.....	Sitokrom 450
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ.....	Dünya sağlık örgütü
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIA.....	Geçici iskemik atak
GPIHBP1	Glikosil fosfatidilinositol 1
HbA1c	Hemoglobin A1 c
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoproteinler -kolesterol
HMG Co-A	Hidroksimetil Glutaril Koenzim a Redüktaz
HoAH	Homozigot Ailesel Hiperlipidemi

Kısaltmalar

HT	Hipertansiyon
HTG	Hipertrigliseridemi
IDL	Orta yoğunluklu lipoproteinler
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KCFT	Karaciğer Fonfiyon testi
KKH	Koroner kalp hastalığı
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVO	Kardiyovasküler Olay
LCAT	Lesitin kolesterol açıltransferaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoproteinler
LDL-K.....	Düşük yoğunluklu lipoproteinler -kolesterol
LDLR	LDL reseptör
Lp (a).....	Lipoprotein a
LPL.....	Lipoprotein lipaz
Mİ.....	Myokard İnfarktusu
MRFIT	Çoklu Risk Faktörü Müdahale Denemesi
MTP	Mikrozomal trigliserit transfer proteini
OxLDL	Okside düşük dansiteli lipoprotein
PAH.....	Periferik Arter Hastalığı
PCSK9.....	Proprotien Konvertaz Subtilisin/keksin tip 9
SCORE.....	Sistemik Kroner Risk Hesaplaması
SKK.....	Sert kabuklu kuruyemiş
TG	Trigliserid
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken ölümler ve iş gücü kaybının başlıca nedenidir. DSÖ verileri' ne göre Avrupa ülkelerinde kalp ve damar hastalıklarının %8,7'sinde dislipidemi ana etken olarak rol oynamaktadır [1]. Gelişmiş ülkelerde ki her iki yetişkinden birisinin dislipidemik olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye de ise yapılan çalışmalarda yetişkin nüfusun yaklaşık %80'inin dislipidemik olduğu görülmüştür [2].Hareketsiz yaşam, obezite, HT, dislipidemi (yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, düşük HDL ve artmış trigliserid düzeyleri), DM, aile öyküsü ve sigara gibi risk faktörleri ASKVH artması açısından risk teşkil etmektedir ve risk faktörleri içinde en önemlisi dislipidemidir, çünkü dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktördür ve asemptomatik seyreder. Tip 2 Diyabet ve Metabolik hastalık tablosu sıklığının tüm dünyada artıyor olması dislipidemi sıklığının da artmasına yol açmaktadır. [3]

Kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörleri tanımlanmıştır, bu risk faktörlerinin çoğu değiştirilebilir niteliktedir . [4]

1. Aşırı kilo ve obezite
2. Sağlıksız beslenme
3. Fiziksel hareketsizlik
4. Dislipidemi
5. Hipertension
6. Diabetes mellitus
7. Sigara Kullanımı

Tüm dünyada inmeye sebep olan etkenlerin %75 değiştirilebilir niteliktedir. Özellikle yaşam tarzı değişikliği ve metabolik parametrelerin kontrolü ve tedavisi ile bu risk azaltılabilir. Interheart çalışmasında da gösterildiği gibi sigara içilmesi, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite ve psikososyal faktörler inme riskinin artışına etkilidir. Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, günlük meyve ve sebze tüketimi ve günlük az miktarda alkol tüketimi inme riskini azaltan faktörler arasında sayılabilirler. [5]

Kolesterol seviyesindeki yüksekliklerin, ASKVH mortalitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi düzeltilebilir bir risk faktörü olduğundan bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir basamağı oluşturmaktadır. İlaç tedavisi veya yaşam tarzı değişiklikleri ile kolesterol seviyelerinin düşürülmesinin ASKVH riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Statin tedavisinin kardiyovasküler yararlarının gösterildiği pek çok çalışma mevcuttur, bu nedenle dislipidemi tedavisinin mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında tedavi hedeflerine ulaşamadığı da bir gerçektir. Ülkemizde dislipidemik hastalarda yapılan çalışmalarda tedavinin suboptimal olduğu ve yüksek riskli hastalarda tedavi hedef değerlerine ulaşma oranlarının daha da düşük olduğu gösterilmiştir. [6]

Özellikle son yıllar da yazılı ve görsel medya aracılığıyla, kolesterolün aterosklerotik plaklara neden olmadığı, statinler ve diğer ilaçların bilinen yan etkilerinin (miyopati, diyabet riskini artırması, Karaciğer Fonksiyon testi (KCFT) yükselmesinin) sanılandan daha sık görüldüğü ve nörolojik (Alzheimer hastalığı) ve metabolik (böbrek yetersizliği) yan etkilerinin olduğu yönünde tartışmalar vardır. Statin tedavisi ile kolesterol değerlerinin normal değerlere getirilmesinin koruyuculuğunun olmadığı ve ASKVH riskini azaltmadığı iddia edilmektedir. Bu durum özellikle dislipidemi tanılı ve tedavi alması gereken hastalarda tedaviye uyum sorunları oluşturmaktadır.

Biz bu çalışma ile Pratisyen, asistan ve uzman aile hekimlerinin dislipidemik hastalara, statin tedavisine bakışını literatüre kazandırmayı ve AH (Aile hekimliği) uzmanlık eğitimi ile bu durumlarda meydana gelebilecek değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Dislipideminin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörü olduğu 100 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Kolesterolün ateroskleroza yol açtığı ve trombüs yapısındanki plak içeriğinde yer aldığı ilk kez 1913'de gösterilmesi tıbbın en önemli 10 keşfinden biri kabul edilmiştir. Tüm tedavi kılavuzları, LDL- K düzeylerinin düşürülmesinin ASKVH korunmada birincil tedavi hedefi olarak benimsemiştir [7, 8].

Son otuz yıl boyunca gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalık (KVH) kaynaklı mortalite ve morbidite oranlarının düşmesine rağmen, ASKVH dünya çapında ölümün en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. ASKVH ölümlerinin yaklaşık yüzde 80'i gelişmekte olan ya da geri kalmış ülkelerde görülmektedir. ASKVH ölümleri, koroner kalp hastalığında (KKH) ve inme tedavisindeki gelişmeler nedeniyle gelişmiş ülkelerde düşmektedir. Bu düşüş büyük ölçüde risk faktörleri olan kan basıncı ve kolesterol tedavilerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Meta-analizler, LDL kolesteroldeki her 1.0 mmol / L düşüş için, KKH kaynaklı ölümlerde yüzde 22 azalma, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde yüzde 29 azalma ve total mortalitede yüzde 29 oranında azalma olduğunu göstermiştir ve faydalı olmadığı bir seviyenin bulunmadığı görülmüştür. 2010 yılı verilerine göre KVH'ların maliyeti 863 milyar ABD dolarıydı ve bu maliyetin 2030 yılında 1.044 milyar ABD dolarına ulaşması bekleniyor. [9]

2020 yılında gelişmiş ülkelerde iş gücü kaybının ana nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olacağı tahmin edilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ABD'de morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve her 3 ölümden birinden sorumlu tutulmaktadırlar. Dislipidemi

büyük bir halk sağlığı sorunudur. ABD deki yetişkinlerin %30'unda KVH riskini artıran LDL-K yüksek bulunmuştur. Amerikan Kalp Birliği (AHA) kolesterol tedavisine ilişkin değerleri 2013 yılında değiştirmesi sonrası ABD de yetişkinler arasında kolesterol tedavisi alması gerekenlerin sayısı 43.2 milyondan (yetişkinlerin %37.5'i) 56.0 milyona (yetişkinlerin %48.6) çıkmıştır. Hastalık kontrol merkezi verilerine göre ABD deki 40 yaşın üstündeki yetişkinlerin %26'sı, 75 yaşın üstündekilerin ise %48 dislipidemi için ilaç tedavisi kullanmaktadır. Bu ilaçların %93 ise Statin grubu ilaçlardır. Buna karşın 10 yıllık KVH riski yüksek (>%10) olan yetişkinlerin %47.9'unun statin kullanmamaktadır. Statinler HMG Co-A inhibisyonu ile LDL-K azaltarak ASKVH riskini primer korumada %20, sekonder korumada %44 azaltırlar [10]. Dünya Sağlık Örgütü verileri' ne göre Avrupa ülkelerindeki kardiyovasküler hastalıklarının %8.7'sinde yüksek lipid seviyeleri ana etkindir. Sedanter yaşam, obezite, sigara, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, düşük HDL ve artmış trigliserid düzeyleri), diyabetes mellitus ve aile öyküsü gibi risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların artması açısından risk teşkil etmektedir. [11]

ASKVH riskini arttıran önlenabilir risk faktörleri içinde en önemlisi dislipidemidir. Çünkü dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktördür, asemptomatik seyrederek ve çok yaygın görülür. Dislipidemi Türkiyede ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve yetişkin nüfusun yarısında HDL-K düşüklüğü, her 10 kişiden 3'ünde hiperkolesterolemi ve 1/3'ünde hipertrigliseridemi görülmektedir [12]. Türkiyede dislipidemi sıklığıyla ilgili yapılmış çalışmaların meta-analizlerinde LDL-K değeri >130 mg/dl olarak kabul edildiğinde dislipidemi prevalansı total nüfusun %29,1, erkeklerde %27,8, kadınlarda ise %30,2 olduğu görülmüştür. HDL-kolesterol düşüklüğünün (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl) prevalansı ise tüm grupta %46,1, kadınlarda %50,7 ve erkeklerde ise %41,1 olarak saptandı. Hipertrigliseridemi (Trigliserit >150 mg/dl) prevalansı ise yanlılık riski düşük çalışmaların (METSAR, CREDIT, KHRF ve Bayram ve ark çalışmalar) meta-analizinde tüm nüfusta %36,5, kadınlarda %32,0 ve erkeklerde ise %41,3 olarak saptandı [12]. Başka bir çalışmada ise çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar bir araya getirildiğinde toplam kolesterol ortalamamız 185 mg/dL, LDL-K ortalamamız 113 mg/dL, HDL-K

ortalamamız 47 mg/dL ve trigliserit ortalamamız 144 mg/dL olarak bulunmuştur [13]. Araştırmalar gelişmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun yarısının dislipidemik olduğunu göstermektedir. Obezite ve Tip 2 Diyabet'in tüm dünyada giderek artıyor olması dislipidemi'nin de giderek artmasına yol açmaktadır. [14]

Araştırmalarda, ilaç kullanımı (statin, vb.) veya diyet ile kolesterol seviyelerinin normal değerlere getirilmesinin, KVH kaynaklı morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Dislipidemi tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisinin net biçimde gösterilmiş olmasına rağmen, dislipidemik hastaların önemli bir bölümünde tedavi hedeflerine ulaşılmadığı da bir gerçektir. Türkiyede dislipidemi tanısı konulan hastalarda yapılan çalışmalarda, dislipidemi tedavisinin yeterince başarılı olmadığı ve hatta yüksek riskli hastalar da tedavi hedeflerine ulaşma oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Özellikle son yıllarda yazılı ve görsel medya aracılığıyla, kolesterolün damarlarda tıkanıklık yapmadığı, statin kullanımının Alzheimer hastalığı, diyabetes mellitus ve böbrek yetersizliğine neden olduğu ve miyalji, KCFT yükselmesi gibi bilinen yan etkilerinin sanılandan daha sık görüldüğü yönünde tartışmalar yaşanmaktadır. Statinler ile kan kolesterol seviyesinin düşürülmesinin hiçbir koruyuculuğu olmadığı ve KVH riskini azaltmadığı belirtilmektedir. Bu durum poliklinik şartlarında değerlendirilen ve dislipidemik tedavi alması gereken hastalarda tedaviye uyum sorunları oluşmasına neden olmaktadır [15, 16]

2.2. DİSLİPIDEMİ SINIFLAMASI

Lipit bozuklukları konusu ile alakalı terimler şunlardır:

- **Lipit bozuklukları:** Bu terim ile Lipoprotein metabolizması bozuklukları, lipodistrofiler ve lipit depolama bozuklukları kastedilmektedir. Bu terim genellikle total, LDL ve HDL kolesterolün ile trigliseritlerin anormal seviyeleriyle ilişkili klinik hastalıkları ifade etmek için kullanılmaktadır.
- **Lipoprotein bozukluğu:** Bu terim kolesterol ve trigliserit taşıyıcısı olan lipoproteinlerin bozukluklarını ifade eder.

- **Dislipidemi:** Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol ya da trigliserid seviyeleri veya düşük HDL ile ilişkili ve serum lipit değerlerini düzeltici tedavinin faydalı olabileceği lipit değerlerini ifade eder.
- **Hiperlipidemi:** Total, LDL kolesterol veya trigliserid yüksekliği için kullanılmaktadır. [17, 18]

Lipidler hücre membranlarının yapı taşı oluştururlar ve pek çok metabolik süreçte rol almaktadırlar. Dislipidemi lipid metabolizmasında primer veya sekonder bozukluklara bağlı olarak görülebilmektedir. Primer bozukluklar tek başına hiperkolesterolemi, HDL-K düşüklüğü veya hipertrigliseridemi veya bunların birlikte görüldüğü kombinasyonlar şeklinde seyredebilmektedir. Sekonder bozuklukların ise başlıca nedenleri: Diabetes mellitus, hipotroidizm, nefrotik sendrom, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, protein yapı bozuklukları ve oral kontraseptifler, tiazid diüretikler ve glukokortikoidler uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkmaktadır. [18]

Dislipidemiler, plazmadaki total, LDL kolesterol ya da trigliserid'lerin yükselmesi veya HDL -K düşüklüğü şeklinde görülmektedir. Primer dislipidemiler temel olarak 5 grupta incelenirler.

- 1) **Tip I (Hiperşilomikronemi):**Bu hastalıkta LPL ya da apo C-II eksikliği görülmektedir ve buna bağlı olarak hipertrigliseridemi tablosu ön plandadır.
- 2) **Tip Ila (Ailesel Hiperkolesterolemiler):** Tip II ise a ve b olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip Ila kalıtsal bir hastalıktır ve LDL reseptörlerinde eksiklik görülmektedir.
- 3) **Tip II b (Ailesel Kombine Hiperlipidemi):** Apo B100 yüksekliği nedeni ile Trigliserit ve kolesterol yüksekliğini tablosuyla seyreden bir hastalıktır.
- 4) **Tip III (Ailesel Disbetalipoproteinemi):** Çok nadir bir dislipidemik hastalıktır. Apo E2'nin kendi reseptöre bağlanmasında bozukluk sonucu ortaya çıkar.
- 5) **Tip IV (Ailesel Hipertrigliseridemi):** LDL genindeki mutasyon nedeni ile görülür. Orta derecede trigliserit yüksekliği vardır.

6) **Tip V (Mikst Hipertrigliseridemi):** İdiyopatik bir bozukluktur. LDL ve HDL seviyelerinde düşüklük, şilomikron ve VLDL seviyelerinde yükseklik görülür. [17]

Sekonder dislipidemiler çeşitli hastalıklara sekonder olarak gelişir. Bu hastalıkların en önemlisi diabetes mellitustur. Lipid metabolizmasını etkileyen diğer durumlar; Obezite, hipotiroidizm, gebelik, kolestatik karaciğer hastalığı ve nefrotik sendrom, romatoid artrit ve diğer kollojen doku bozuklukları, HIV enfeksiyonu gibi durumlar hastalarda mutlaka incelenmelidir. Lipid değerlerini etkileyen ilaçlara da dikkat edilmelidir. Lipid düzeylerine zararlı etkileyen ilaçların en yaygın kullanılanları antihipertansiflerdir: Kardiyoselektif olmayan beta blokerler, loop ve tiazid diüretikleri, LDL-K ve trigliserid'de artma veya HDL'de düşmeye yol açar. Diğer antihipertansifler lipidleri ya hiç etkilemez (selektif beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri) ya da bir miktar lehte etki gösterirler (alfa blokerler veya intrinsek semptomimetik aktiviteli beta blokerler gibi), izotiretinoin, HIV proteaz inhibitörleri, sertralin, siklosporin gibi ilaçlar lipid düzeylerini etkilerler. Ayrıca androjenik steroidler de HDL'de azalmaya yol açabilirler fakat androjenik aktivitesi az olan progestasyonel ajanlar, östrojenle birlikte kullanıldığında, HDL-K'de östrojenin neden olduğu artışı engellerler [19]. Bu gibi hastalık ve ilaçların eşlik etmediği lipid bozuklukları genellikle genetik geçişde görülen primer dislipidemilerdir. Eşlik eden tıbbi durumlara bağlı görülen sekonder lipid bozuklukları ise bu tıbbi durumun düzeltilmesi ile tedavi edilebilir olmaları açısından önemlidir. [17]

2.3. LİPOPRETEİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Lipoproteinler, plazmada çözünmedikleri için depolama, enerji kullanımı, steroid hormon üretimi ve safra asidi oluşumu için dokulara lipoproteinler ile birlikte taşınır. Lipoproteinler; protein, trigliseritler, esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol ve fosfolipitler den oluşur. Yağın yoğunluğu, sudan azdır. Lipoproteinlerin yoğunluğu, içeriğindeki lipid oranı arttıkça azalır. Lipoproteinlerinin yoğunlukların, alt sınıfı büyüklükleri ve konsantrasyonları gibi fizikokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. [17]

Günümüzde Lipoproteinler elektroforez ve ultrasantrifügasyon gibi yöntemler kullanılarak şu şekilde sınıflandırılmışlardır:

1. Şilomikronlar

2. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)

3. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)

4. Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)

5. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)

1) Şilomikronlar

Şilomikronlar, lipoproteinlerin yoğunluk olarak en büyükleridir ve diyet sonrası plazmada bulunurlar. Başlıca apolipoproteinleri A-I, A-II, A-IV, B-48, c, e ' dir. Apo B-48, duodenum ve proksimal jejunum'undaki epitel hücreleri tarafından yapılır. ApoC-II tarafından aktiveleştirilen ekstrasellüler LPL enzimi şilomikron ve VLDL'deki trigliseridlerden hidrolizasyon ile serbest yağ asitleri açığa çıkarır. LPL plazmadaki şilomikronlardan trigliseridden fakir, kolesterolden zengin şilomikron artıkları üretir. Plazmadaki Serbest yağ asitleri depolanmak, enerji kaynağı olarak veya yeniden trigliserid yapımında kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar. Şilomikron yapısında bulunan ApoB-48 ve ApoE'ler, karaciğerdeki apoB-48 ve apoE' yi reseptörleri aracılığı tanır ve plazmadan alırlar. 12 saat ve üzeri açlıkta şilomikron plazmada bulunmaz, diyetle yüksek düzeyde yağ alımında ise şilomikron yapımını artar. Ayrıca düşük yağ ve yüksek karbonhidrat alımında yapımı azalır. Bu durumda ince barsak'tan VLDL sekrete edilir, trigliserid transportu bu yolla yapılır ve şilomikronlar gibi metabolize edilirler. [20]

2) Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

Plazmadaki trigliseridlerin (TG) taşınması VLDL ile olur. Yağ asitleri karaciğere geldiğinde VLDL üretimi uyarırlar. Yüksek miktarda yağlı diyet veya DM ya da uzamış açlık nedeni ile yağ dokusundan fazla miktarda yağ asidi salınımında ortaya çıkar. VLDL üretimi trigliserid ve fosfolipidlerden endoplazmik retikulumda yapılır. VLDL de novo sentez edilir ya da lipoprotein yıkımında üretilebilir. VLDL'ler Disse Aralığına salınır, oradan da dolaşıma geçerler. VLDL'ler trigliseridleri LPL ve HL etkisiyle hidrolize ederler ve bu hidrolizasyon sonucu trigliseritlerinin kaybı, apoC'nin HDL'ye

transferi ve HDL'den ApoC-I, c-II, C-III ve ApoE alırlar. Giderek küçülen VLDL'ler IDL'yi oluştururlar. [20-22]

3) Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL)

VLDL'nin katabolizması ile oluşmaktadır. Plazmada çok düşük miktarda bulunurlar. LDL' nin öncülüdür ve LDL reseptörü ile plazmadan uzaklaştırılır. Başlıca lipoproteinleri apoB-100 ve E' dir. Genellikle aterosjenik olduğu kabul edilir. [20]

4) Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)

LDL-K partikülleri, trigliserit ve kolesterol esterlerinden oluşan bir çekirdekten meydana gelir. LDL plazmadaki kolesterolünün yaklaşık %70'ini oluşturur ve kolesterolün büyük kısmı LDL ile taşınır. LDL-K %75 lipid ve %25'ini protein oluşturur. En önemli apolipoproteinleri apoC ve apoB-100 dür. ApoB-100'nin %90-95' i LDL yapısında bulunur. [20-22]

VLDL'den IDL ve sonrasında LDL üretimi kolesterollerin plazmada kalma süresi birkaç saatten 2,5 güne kadar çıkmasını sağlar. LDL uzun ömürlü olduğu için dokular için kolesterol kaynağı olarak kullanılır. LDL subendotelial bölgeye geçip okside olarak köpük hücre oluşumunu uyarabilir [20]. LDL-K'lerin oksidasyonu ile oxLDL oluşur ve oxLDL'ler sitotoksik etki göstererek vasküler endotelde hasara yol açabilir, Makrofajlar ve başka bazı dokulara girerek hücre içi kolesterol miktarını artırır ve bu şekilde köpük hücreleri oluşturarak ateromatöz plakların yapısına katılırlar [23]. LDL-K hücre içine reseptör aracılı endositoz ile alınır. LDL-K'deki apoB-100'e spesifik reseptörler LDL'yi hücre içine alarak lizozomlara yönlendirir, hidrolizasyona uğramasını sağlar. Hidrolizasyon sonucu açığa çıkan serbest kolesterol üç temel fonksiyonda rol oynar [20];

1. HMG-CoA redüktazın baskılanması
2. ACAT (Açıl-kolesterol açıl transferaz) enziminin uyarılması
3. Plazma membranında LDL reseptör sayısını ayarlarlar böylece hücre içinde kolesterol miktarının aşırı artmasını önlerler

Vücuttaki bütün hücreler, de novo kolesterol sentez edebilir. Karaciğer LDL-K yarısını reseptörler aracılığı ile dolaşımdan alır ve bu kolesterolleri VLDL sentezinde, membran sentezinde ve safra asidi üretiminde kullanırlar. Safra aracılığı ile bu kolesteroler bağırsak lümenine salgılanabilir. Ovaryum,

testisler ve adrenaller ise LDL-K'ü hormon sentezinde kullanır. Diğer dokular ise LDL-K'ü hücre zarı sentezi, hücre proliferasyonu ve onarımı için kullanabilir veya esterlenmiş formda saklayabilirler. LDL-K'ün hücre içine alınması, hücrelerin kolesterol ihtiyaçlarına göre düzenlenir [17, 20, 24]. Bu düzenleme LDL-K'deki apo B/E reseptör ekspresyonunun negatif feedback kontrolü ile sağlanır. Diğer taraftan, hücre içindeki HMG CoAredüktaz enziminin aktivitesinin azalması, hücre içinde kolesterolün azalmasına yol açar. Bu durumda apo B/E reseptörlerinin ekspresyonu artarak dolaşımdan daha fazla kolesterol alınır buda plazma kolesterol konsantrasyonunun azalmasına neden olur. [17]Çeşitli çalışmalar ile LDL reseptörünün kolesterol metabolizmasının düzenlenmesindeki önemi gösterilmiştir. Örneğin Ishibashi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada LDL reseptörlerinin devre dışı bırakılmış fareler de total kolesterol seviyelerinde önemli bir yükselme olduğu göstermişlerdir [25].

5) Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

En küçük lipoproteindir. HDL-K yapısının % 50'si lipid ve % 50 ise proteinler oluşur. Kolesterolerin ekstrahepatik dokulardan karaciğere taşınması HDL-K ile gerçekleşir. HDL'nin 3 alt grubu bulunmaktadır. En önemli apoproteinleri apoA-I ve apoA-II dir. Yeni sentezlenmiş HDL-K plazmada apoA-I, A-II ve fosfolipid oluşan bir disk şeklinde bulunur [17]. Apo-J ise tüm HDL-K' llerde bulunmaz. Daha çok yüksek protein içeren HDL3 yapısında bulunur. HDL-K plazmada diğer lipoproteinlere apoE ve apoC sağlar. ApoA-I plazmada bulunan HDL-K ile LCAT enziminin etkinleşmesinde oldukça önemlidir. HDL-K 'ün olgunlaşma sürecinde apoA-I ile LCAT birleşir. LCAT, HDL-K yapısında bulunan bir fosfolipid olan lesitinin ikinci karbonu ile linoleik asit arasındaki ester bağı kırar ve böylece buraya kolesterolün bağlanarak serbest kolesterolün ester kolesterole dönüşmesini sağlar. [20]

Olgunlaşmamış HDL-K partükülleri Fosfolipit ve apolipoproteinlerden oluşur ve karaciğer ile barsak hücreleri tarafından sentezlenir. Bu olgunlaşmamış HDL partükülleri yüzey bileşenlerini (fosfolipit, apolipoprotein) şilomikron ve VLDL kalıntılarından, serbest (esterlenmemiş) kolesterolü makrofaj ve karaciğer gibi doku bölgelerinden alırlar. HDL-K' ler, diğer lipoproteinlerden ve kolesterol içeriği yoğun olan hücre zarlarından az miktarda serbest kolesterol alırlar. Plazmadaki serbest

kolesteroller HDL-K'de LCAT enzimi sayesinde kolesterol esterine dönüştürülerek biriktirilir. HDL, trigliserit içeren lipoproteinlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan kolesterol için de alıcı olarak işlev görebilir. Periferik dokulardaki olgunlaşmamış HDL partikülleri hücre içerisinde hücre zarına ABC Proteini ile taşınırlar. ABC1 sayısı kolesterolün artması ile uyarılır ve apolipoproteinlerin kolesterolü uzaklaştırması ile azalır. HDL-K'ler hepatositler tarafından reseptör aracılı endositoz ile plazmadan alınırlar. Bu kolesterol daha sonra dokularda veya karaciğerde safra asitlerine dönüşüm için kullanılır ve safra asitlerinin yapısına katılarak safra sekresyonu ile vücuttan uzaklaştırılır [20, 23, 25, 26].

6) Diğer Lipoprotein Fraksiyonları

6 a) Lipoprotein (a)

Karaciğerde sentez edilir. Lp (a) %65 lipid %27 protein ve %8 karbonhidrat oluşur. Yapısı LDL-K ye benzemektedir fakat plazmada LDL-K den daha az konsantrasyonda bulunur. Yapısında Apo (a) adlı bir protein birleşeni vardır ve Apo (a), disülfür köprüleri aracılığıyla LDL-K yüzeyine apolipoprotein B-100'ü bağlar. Lipoprotein (a), apolipoprotein (a) ve LDL'nin karaciğer de birleşmesiyle oluşan bir LDL formudur. LDL'nin yapısal bütünlüğü ve Lp (a) oluşumu, LCAT ile ayarlanır [25].

Yağlı diyet plazma kolesterol seviyelerini yükseltmektedir. Yüksek plazma kolesterol seviyeleride ASKVH riskini artırmaktadır, plazma kolesterol seviyesinin düşürülmesi ise bu riskin azaltmaktadır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, pankreatit, ksantom veya ksantalezma görülen ya da plazma lipid seviyeleri yüksek olan hastalar da ASKVH açısından risk faktörlerine bakılması ve plazma lipid değerlerinin ölçülmesi gereklidir. Bu hastaların FM'sinde plazma lipidlerinin göz, karaciğer, deri, tendonlar gibi dokularda birikerek oluşturduğu bulgular kolayca fark edilebilirler ve bu bulgular tedavi ile neredeyse tamamen düzelebilir [25].

2.4. LİPOPRETEİNLERİN METABOLİZMASI

Diyetle alınan kolesterol ve yağ asitleri ince bağırsaklara geldiğinde emilir. İntestinal hücreler de, serbest yağ asidi ve gliserol birleşerek trigliseritleri oluşturur. Kolesteroller ise ACAT aracılığı ile esterleştirilerek kolesterol

esterleri oluşturur [25]. Hücre içerisinde Trigliserit ve kolesterol birleşerek şilomikronları oluşturur. Şilomikronlar ise lenf sistemi aracılığıyla dolaşıma katılırlar. Şilomikronların dolaşıma girmesine apo C-II ve apo E eşlik ederler [17].

Şilomikron oluşum sürecindeki metabolizmada ana apolipoprotein, apo B-48'dir. Apo B-48, şilomikronun lipitlere bağlamasına aracılık ederken LDL-K reseptörüne bağlanmaz. Bu şekilde, LPL (lipoproteinlipaz) aktivasyonundan önce prematür şilomikronların dolaşımdan erken temizlenmesini önler. Şilomikronlar da başlangıçta ApoB-48 ve ApoA bulunur. Daha sonra plazmada HDL-K'den ApoE ve LPL'yi aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır [17, 25].

LPL, şilomikronların küçültülmesini trigliseritleri hidrolize ederek ve yağ asitlerini serbest bırakarak sağlar. Apo C-II, bu işlem sırasında LPL'nin kofaktörü olarak bulunur. Şilomikronlar, aktive olmuş LPL tarafından trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı şilomikron partiküllerine dönüştürülürler. Bu reaksiyonlarda oluşan serbest yağ asitleri, ya trigliseritlere dönüştürülür ya enerji kaynağı olarak kullanılır ya da adipoz dokuda depolanırlar. Hepatositlerdeki ApoE reseptörleri şilomikron partiküllerini tanır. ApoE reseptörlerin aracılığıyla şilomikron partikülleri endositoz yoluyla hepatositlerin içine alınırlar ve orada yıkılırlar [17, 25].

Hepatositler tarafından alınan şilomikron partiküllerinden VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) sentezlenir. VLDL partikülleri, trigliserit çekirdek (kütle olarak % 60) ve kolesterol esterlerinden oluşur. VLDL yüzey apolipoproteinleri, LPL için kofaktör olarak çalışan apo C-II, LPL'yi inhibe eden apo C-III ve apolipoprotein B / E reseptörü için ligand görevi gören apo B-100 ve E'dir [15, 17]. Hepatositlerdeki Endoplazmik retikulum içerisinde bulunan MTP (mikrozomal trigliserit transfer proteini) bir lipid transfer proteinidir. MTP'nin dolaşımda aktive olmaması durumunda VLDL dolaşıma katılamaz. Abeta lipoproteinemi MTP'nin bulunmadığı durumlarda görülen ender bir kalıtsal hastalıktır. MTP, trigliserit'lerin ve diğer lipoproteinlerin hepatositlerde apo B 100'e transferinde işlev görür [17, 27, 28].

ApoC-II ile aktive edilen LPL, VLDL yapısındaki trigliseridlerden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine sağlar. Bu şekilde VLDL'lerin lipit içeriğinin azalması ile eşit miktarlarda kolesterol ve trigliserid içeren IDL lipoproteinini ve ondan sonra da LDL lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein) oluşur. VLDL ve Şilomikron'lardan LPL vasıtası ile salıverilen yağ asitleri, adipositlerde trigliseridler (TG, triaçilgliserol) olarak depolanırlar. Apolipoprotein A, C ve E ler, Fosfolipit ve esterlenmemiş kolesteroller HDL-K yapısına katılır [17].

Plazmada LDL şilomikronlar ve VLDL'nin çekirdeğindeki trigliseritleri hidrolize eder ve bu lipoproteinlerden HDL-K'ya kolesterol transferini kolaylaştırır. Trigliseritlerin hidrolizasyonu serbest yağ asitlerinin oluşumunu sağlar. LPL'nin, plazmada tam aktivite olabilmesi için GPIHBP1 (glikosil fosfatidil inositol-ankorlanmış yüksek dansiteli lipoprotein bağlanma proteini 1) adlı bir proteine bağlanması gerekir [17].

Trigliserit ve HDL konsantrasyonlarının metabolik regülasyonu, lipoprotein ligandlar, LPL, hepatiklipaz ve CETP'nin (kolesterilester transfer proteininin) birlikte ortaya çıkardıkları etkiyle gerçekleşir [17].

2.5. LİPOPRETEİNLERİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Hastanın plazma lipid düzeylerinin ölçülmesiyle lipoprotein metabolizma bozulukları saptanabilir. Dislipidemi nedeninin primer (lipoprotein metabolizma bozukluğu) mi, yoksa sekonder (herhangi bir tıbbi veya metabolik bozukluğu takiben) mi geliştiği tespit edilmelidir. Eşlik eden tıbbi bir sebep bulunamayıp muhtemelen kalıtsal geçiş gösteren lipid bozukluklarına primer lipid bozuklukları denir. Primer hiperlipoproteinemi denilebilmesi için öncelikle sekonder nedenlerin araştırılması gerekmektedir. İlk kez Fredrickson ve arkadaşları tarafından major plazma lipoproteinlerine dayanarak Lipoprotein metabolizma bozuklukları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır [23, 26]:

Tip I (Hiperşilomikronemi): LDL'nin aktive olabilmesi için enzim ve kofaktörü ApoC-II yapısının bütün olması gerekmektedir. LDL'nin eksik olduğu ya da ApoC-II eksikliği nedeniyle LPL' nin inaktive durumda olmasına bağlı olarak hipertrigliserideminin görüldüğü bir hastalıktır. HDL ve LDL kolesterol düzeyleri düşüktür. Şilomikronlar ve VLDL klirensi

yavaştır. ASKVH riskinin artmadığı hiperlipoproteinemi tipidir. Sıklıkla lipidle yüklü köpük hücreleri karaciğer, dalak ve kemik iliğinde birikerek hepatosplenomegali yapabilir. +4 C° de bir gece bekletilen plazmanın yüzeyinde kremi bir tabaka oluşur. Heparin enjeksiyonu sonrası endotel yüzeyinden LPL salınımı olmaktadır, plazma LPL seviyelerinde artış olmaması tanının doğrulanmasında kullanılabilir. Eğer LPL eksikliği ApoC-II eksikliğinden kaynaklanıyor ise jel elektroforeziyle apoC-II' nin yokluğu tespit edilebilir. Yüksek miktarda apoC-II içeren plazma transfüzyonundan sonra plazmada trigliseridlerin dramatik düşüşü ile tanı doğrulanabilir. Hastaların çoğunda LPL seviyeleri orta derecededir ve trigliserit miktarı 250-500 mg/dl arasındadır. Plazma trigliseridi >750 mg/dl olan hastaların % 5-10'unda LPL geninde homozigot mutasyon vardır. Bu hastaların LPL aktivitesi % 20-50' lere kadar düşebilmektedir. Plazma trigliserit düzeyi çok yüksek olan hastalarda kontrolsüz diyabet, hamilelik, alkol bağımlılığı, ekzojen östrojen alımı ya da obezite varsa hipertrigliseridemi ciddi seyredebilmektedir. Az miktarda yağ ve yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetle tedavi edilebilir.

Tip II: LDL kolesterol düzeyinde artıştan kaynaklı hiperkolesterolemiye görülür. ASKVH riskinin bulunduğu tip II nin iki alt gruba ayrılır. İki grupta da hastaların çoğunda santral obezite görülmektedir.

Tip IIa (Ailesel Hiperkolesterolemiler): LDL reseptörlerinde ya da apoB-100 ligand bölgesinde mutasyon sonucu oluşan bir hastalıktır. Dislipidemi küçük yaşlarda başlar ve 20' li yaşlarda KVH görülür. Heterozigot mutasyonlularda, LDL kolesterol 250'nin üzerindedir ve erken yaşta (kadınlarda 55, erkeklerde 45 yaş öncesi) KVH ortaya çıkar. Homozigot mutasyonlarda, LDL-K 450'nin, total kolesterol 500'ün üstündedir.

Tip IIb (Ailesel Kombine Hiperlipidemi): LDL-K'ün yanında VLDL düzeyinde artış da görülmektedir. Total kolesterol 250-500 mg/dl, trigliserid ise 250-750 mg/dl düzeyindedir

Tip III (Ailesel Disbetalipoproteinemi): Amerikan toplumunun yaklaşık %2'sinde görülür ve apoE2' nin reseptöre bağlanma kusuruyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Düşük dansiteli VLDL ve Şilomikronlarda artış olur, elektroforezde geniş β-bandı görülür. Total kolesterol ve trigliseritler 250 ile 500 arasındadır. Dislipidemi genellikle 20 yaşından sonra bulgu verir fakat

obezitesi olan yâda hipotiroidizimli hastalarda daha erken yaşlarda da bulgu verebilir. Dislipidemi, ksantoma, ASKVH'a neden olur. ApoE eksiklikli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hızlı ateroskleroz oluşumu ve oksidatif stres artışının belirgin olduğu gözlenmiştir [23].

Tip IV: (Ailesel Hipertrigliseridemi) :VLDL' nin aşırı üretimi ve tüketiminin azalmasına bağlı olarak görülen otozomal dominant aktarılan bir kalıtsal hastalıktır. Açlık plazma trigliserid seviyeleri 250 ile 750 arasında'dır. Total kolesterol VLDL düzeyindeki artışa paralel olarak artar. HDL ve LDL düzeyi çoğunlukla normalden azdır. Ailesel hipertrigliseridemiye KVH, DM, obezite ve alkolizm eşlik edebilir.

Tip V (Mikst Hipertrigliseridemi):Tam olarak nedeni açıklanamamıştır ancak LPL veya apoC-II' nin eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. HDL-K ve LDL-K düzeyleri azalmışken, Şilomikronlar ve VLDL düzeyi artmıştır [23, 26].

2.6. DİSLİPIDEMİYE YAKLAŞIM

2.6.1. Dislipidemi Taraması Endikasyonları

Kanıtlanmış ASKVH öyküsü olan veya Tip 2 DM, HT, kronik inflamatuvar hastalık, kby gibi hastalıkları olan hastalar ile sigara kullanan veya BMİ 25'den büyük olan veya bel çevresi erkekler >90 cm, kadınlarda >80 cm olan hastalar dislipidemi açısından yılda bir defa taranmalıdır.

Asemptomatik ve ek hastalığı olmayan kişilerin ailelerinde erken yaşta (Erkek <55 yaş, Kadın <65 yaş) KVH veya rutin tahlillerde çok yüksek kolesterol düzeyleri görülürse dislipidemi açısından taranmalıdır [23].

Bunların dışında kalan genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde 1-2 yılda bir, postmenapozal veya 50 yaş üstü kadınlarda 1-2 yılda bir tarama yapılmalıdır [23].

Ailesinde dislipidemi bulunan veya ek risk faktörü bulunan çocuklar 2 yaşından başlayarak dislipidemi açısından taranmalıdır. Bir risk faktörü bulunmayan çocuklarda ise dislipidemi taraması için ideal zamanlar puberte öncesi (9-11 yaş civarı) ve 17 yaş sonrasıdır [23].

Tablo 2.1: Ek risk faktörü bulunmayan kişilerde yaşlara göre dislipidemi tarama sıklığı

Genç yaş grubu (20-50 yaş)	Risk faktörü yok ise 20 yaşından itibaren 5 yılda bir kez
Orta yaş (50-65 yaş)	1-2 yılda bir kez
İleri yaş (>65 yaş)	Yılda bir kez yapılmalı
-Lipid ölçümlerinin sıklığı hastanın özelliklerine ve klinisyenin kararına göre değişebilir	

2.6.2. Dislipidemi Tanısı Kriterleri

1. Adım-Lipoprotein düzeylerine göre risk değerlendirilmeli:

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin 2018 yılında Dislipidemi klavuzunda yaptığı sınıflandırma ile serum lipit değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Plazma lipit değerlerinin sınıflandırılması

	Serum lipit seviyesi (mg/dL)	Sınıflandırma
LDL	<100 ("<70)	Normal (": ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için)
	130-159	Sınırdaki yüksek
	160-189	Yüksek
	>190	Çok yüksek
TK	<200	Normal
	200-239	Sınırdaki yüksek
	>240	Yüksek
HDL	>60	Normal
	40-59 erkek (50-59 kadın)	Sınırdaki yüksek
	<40	Yüksek
TG	<150	Normal
	150-499	Hafif HTG
	>500	Orta HTG
	>880	Şiddetli HTG

2. Adım-KAH ve eşdeğeri hastalık aranması:

Kanıtlanmış ASKVH (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) varlığı; Geçirilmiş Mİ (myokard infarktusu), Akut Koroner Sendrom, By-pass cerrahisi, kroner artere anjio-stent takılması, PAH (Periferik Arter Hastalığı), AAA (Abdominal Aort Anevrizması), Karotis Arterde ciddi darlık (<50%), İskemik inme öyküsü.

Görüntüleme ile desteklenen KVH: Karotis ultrasonografisi veya kroner anjiyografi anlamlı plak (%50 ve üstü darlık yapan) görülmesi.

Hedef organ hasarı olan (proteinüri), sigara içen veya belirgin hiperkolestorelemi (total kolesterol>310 mg/dL) yada belirgin hipertansiyon olan DM'li hastalar.

KBH (Şiddetli) (GFR<30 mL/dk/1.73 m²)

KAH ve eşdeğeri hastalık varlığında hasta çok yüksek risk grubunda kabul edilir ve risk skoru hesaplanması yapılmayarak hastalara sekonder koruma için tedavi planı yapılır. KAH ve eşdeğeri hastalık yok ise hastanın toplam kardiyovasküler riski hesaplanmalıdır.

3. Adım; Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi:

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sistemi ile değerlendirilir. ESC tarafından 2003 yılından beri önerilmektedir. Hastanın yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterolüne bakılarak 10 yıllık ölümcül ASKVH riski hesaplanır.

Tablo 2.3: 10 yıllık kardiyovasküler mortalite için rölatif risk çizelgesi (ESC,2016 dislipidemi)

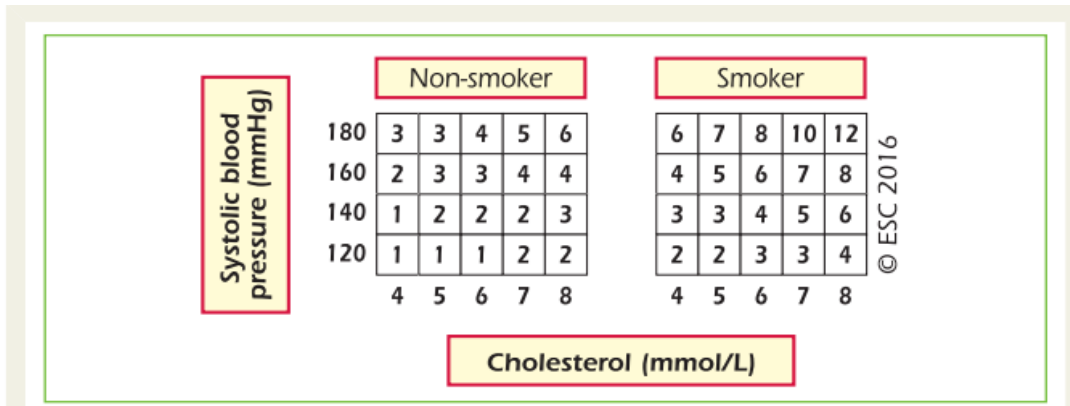


Figure 3 Relative risk chart, derived from SCORE Conversion of cholesterol mmol/L → mg/dL: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.

Tablo 2.4: 10 yıllık ölümcül ASKVH riski hesaplanması

Total risk	10 yıllık Ölümcül ASKVH riski %
Düşük	<%1
Orta	%1 ile <%5
Yüksek	%5 ile <%10 veya aşağıdakilerde herhangi birinin varlığı -Tek bir ASKVH riskin çok yüksek olması (ör: Familial dislipidemi veya total kolesterol>310 mg/dl veya şiddetli HT (>180/110 mmHg)) -Komplikasyon gelişmemiş Tip1 veya Tip 2 DM -Orta düzeyde KBH (GFR 30-59 ml/dk/1.73 m ²)
Çok Yüksek	>=%10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı -Kanıtlanmış ASKVH - Tip1 veya Tip 2 DM (proteinüri veya +1 risk) -Şiddetli KBH (GFR <30 ml/dk/1.73 m ²)

Tablo 2.5: İlaç tedavisi veya yaşam şekli değişikliği için LDL-K sınırları

	(LDL)<70 mg/dL	(LDL) <70-<100 mg/dL	(LDL) 100-<155 mg/dL	(LDL) 155-<190 mg/dL	(LDL)>190 mg/dL
(SCORE) <%1	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir
(SCORE) %1-<%5	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir
(SCORE) %5-<%10	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi
(SCORE) >%10	Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi eklenebilir	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi

Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K değeri <70 mg/dl tutulmalıdır. Yüksek riskli hastalarda ise hedef LDL-K <100 mg/dl dir. Hastalarda yüksek doz statin veya diğer ilaçlar ile yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak bu hedeflere ulaşılamıyorsa en azından LDL-K'ün bazal değerinin %50'sine düşürülmesi önerilir. Düşük ve orta riskli hastalarda ise hedef LDL-K değerleri <115 mg/dl dir. [23]

2.6.3. Dislipidemi Tedavisi

2.6.3.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Dislipidemisi olan obez hastalara mutlaka kilo verme, düzenli aerobik egzersiz yapma ve doymuş yağdan kısıtlı diyetle başlama önerilerinde bulunulmalı. Birleşik Krallık Lipit Klinikleri Programının 2508 katılımcı ile yaptığı çalışmada yalnızca diyet düzenlemesi ile hastaların % 60'ının vücut ağırlığında % 1,8'lik bir düşüş görülmüş ve bu sayede plazmada total kolesterol ve LDL-K'de % 5 ila 7'lik bir azalma olmuştur [29]. Yine yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen bazı hastalarda, diyet düzenlemesi ile LDL-K'ü % 30 kadar azaltılabilir [30]. 377 hastanın olduğu bir çalışmada kişilere aerobik egzersiz, diyet, diyet ve egzersiz veya hiçbir şey yapmamaları söylenmiştir. Tüm gruplar da HDL-K seviyeleri değişmezken, diyet ve egzersizi birlikte yapanlarda, sadece egzersiz yapanlar ile sadece diyet yapanlar ya da hiçbir şey yapmayanlara göre daha fazla LDL-K düşüşü gözlemlenmiştir.

Doymuş yağdan kısıtlı ve kilo verdirme amaçlı düşük kalorili diyetle bireysel yanıt çoğunlukla değişkenlik göstermektedir. Kişilerin genetik özelliklerine bağlı olarak gelişen vücut kitle indeksi, diyet değişikliklerine daha az yanıt verilmesine sebep olabilmektedir [31]. Fakat hastalarda diyetle uzun süreli uyum ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile LDL-K seviyesi önemli oranda düşürülebilmesine rağmen KVH iyileştirdiği konusunda sınırlı kanıt vardır. 12.866 yüksek riskli erkek hasta ile yapılan MRFIT (Çoklu Risk Faktörü Müdahale Denemesi) çalışmasında, LDL-K seviyelerini düşürmek için diyet düzenlemesi yapmanın KVH mortalitesini veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir [17, 32].

1) Diyetin düzenlenmesi:

Dislipidemili hastalarda diyet düzenlemesi yapmak yaşam tarzı değişikliğinin önemli bir kısmını oluşturur. Diyet düzenlemesi ile kilo kontrolü, sağlıklı beslenme ve kolesterolü düşürmek hedeflenmelidir. Sadece diyet düzenlemesi ile LDL-K %20-30 düşürülebilir. Diyet düzenlemesi iki basamaktan oluşur; Birinci basamak tedavide günlük kolesterol alımı 300 mg ile, doymuş yağ oranı total kaloringin % 10'u ile, total yağı ise total kaloringin %30'u ile sınırlandırılmaktadır. İlk basamak tedavi ile istenilen hedeflere ulaşamazsa İkinci basamak tedavi uygulanır, ikinci basamak diyet tedavisinde, doymuş yağ ve trans yağların günlük kaloringin %7'sini geçmemesi gerekir ve diyet ile alınan kolesterol miktarının 200 mg/dL'den az olması gerekir [33, 34]. Toplam kaloringin %25-35'ini yağlar (%10'unu poliansatüre yağlar, %20'sini monoansatüre yağlar), %50-60'ını karbonhidratlar, %15'ini proteinler oluşturacak şekilde diyet düzenlenmesi yapılmalıdır. Günde 2 gr sterol/stanol ve 10-25 gr lifli gıda alınmalıdır. Metabolik sendromlu hastalar yağ oranı %35'e kadar çıkarılıp, karbonhidrat oranı %50'ye indirilirler. Altı hafta sonra hastanın LDL-K'ı, kilosu ve diyet uyumu tekrar değerlendirilir, eğer istenilen düzeylere ulaşamazsa kolesterol düşürücü ilaç başlanır [35].

Sert kabuklu kuruyemişlerin ve posalı gıdalar olan tam tahıllı ürünlerin tüketimi ve meyve sebze tüketiminin (günde 7 porsiyon sebze/meyve) KVH'a karşı koruyucu etkisi olduğu iddia edilmektedir [34]. Dislipidemik hastalarda günlük kolesterol miktarının düşürülmeli, çözünebilir soya ve soya proteinlerinin tüketilmeli, Norveç somonu vb. yağlı deniz balığı tüketimi ya da deniz kaynaklı omega-3 yağ asit takviyesi yapılmalıdır Diyet düzenlemesine ek olarak düzenli aerobik egzersizde önerilmektedir. Hipertrigliseridemili hastalarda ise aşırı alkol ve şeker tüketiminden kaçınılmalıdır [33].

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalara göre, SKK tüketimi ve KVH insidansı arasında önemli derecede ilişki olduğu ve SKK'in önerilen miktarlarda tüketilmesinin KVH riskini azalttığı görülmüştür. SKK tüketiminin, KVH mortalitesi ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Hem kadın hemde erkek bireylerde SKK'nin günlük olarak tüketimi ile olumlu sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür. SKK ilgili çalışmalarda SKK ve ASKVH arasındaki

ilişkiye bakılmış ve düzenli olarak önerilen miktarda SKK tüketiminin, total ve LDL-kolesterol ile Trigliserit düzeyi 150mg/dl üzerinde olan hastaların TG düzeylerinde önemli oranlarda düşüşlere neden olurken, HDL kolesterol değerlerinde anlamlı etki yapmadığı görülmüştür [36].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda omega 3 yağ asitlerinin KVH'lara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ceviz ile diğer SKK'lerden farklı olarak içeriğinde diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile birlikte omega-3 yağ asitide bulundurduğu için besin içeriği, besleyici değeri ve faydası yüksek ve sağlığa önemli faydaları olan özel bir kuruyemiştir [36].

2) Vücut Ağırlığı Ve Fiziksel Aktivite

Obez veya aşırı kilolu bireyler ile abdominal yağlanma'sı olan kişilerde dislipidemi daha fazla görüldüğü için bu kişiler günlük alınan kalori miktarını azaltılmalı ve enerji tüketimi arttırılmalıdır. Aşırı kilolu olma, BMİ'si (VKİ) $\geq 25-30$ kg/m²; obezite ise BMİ ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanmaktadır.

Abdominal yağlanma bel çevresinin ölçümü ile hesaplanabilir, bu saptamada aşırı kilolu olan, dislipidemik ve KVH riski yüksek kişilerin tamamında yapılmalıdır. Bel çevresinin tüm etnik kökenden kadınlarda 80 cm'den fazla olması, Avrupalı erkeklerde 94 cm'den, Asya kökenlilerde ise 90 cm'den fazla olması BMİ'i normal kişilerde dahi abdominal yağlanma olarak değerlendirilir. Vücut ağırlığının %5 ile %10 kadar kilo verilmesi bile dislipidemik hastalarda sıklıkla görülen lipit değerlerindeki anormallikler ve diğer KVH risk faktörlerinin düzeltilmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Morbit obezitesi bulunan ve bariatrik ameliyat olan kişilerde görüldüğü gibi, daha fazla kilo kaybı ile daha belirgin bir hipolipidemik etki görülmüştür. Kilo kontrolü yalnızca lipid değerleri üzerinde değil, aynı zamanda diğer ASKVH'lar üzerine de faydalı etkiler göstermektedir [37].

İdeal kiloya inilmesi ve tekrar kilo alımını engelleyecek şekilde önerilen fizik aktivite düzenli, haftada enaz 1500 kcal ya da günlük enaz 200 kcal enerji harcanmasıdır, bu da günlük 3 km'lik yürüyüşlerle sağlanabilir [35].Yada haftada 4 – 6 kez 30 – 60 dakika süreli tempolu yürüyüş, bisiklet binme, yüzme ya da hastanın tıbbi bir kontrendikasyonu yoksa koşu gibi aktivitelerin sürekli ve düzenli olarak yapılması ve hasta aktivite derecesine alışıkça şiddetinin artırılması önerilmektedir [26, 38].

3) Diyetsetel Yağ

Diyette Trans yağ alımının azaltılması KVH'lara karşı korunmada oldukça önlemdir. İşlenmiş trans yağlarla üretilen besin maddelerini tüketmemek, trans yağ alımını toplam kalorinin %1'den azını karşılayacak şekilde azaltmanın en önemli yoludur. Doymuş yağlar ise toplam kalorinin %10'undan azını oluşturmalı ve dislipidemi varsa bu oran %7'ye düşürülmelidir. Besin endüstrisinin denetimi bitkisel sıvı yağların hidrojenasyonu ile yapılan trans yağlar toplam gıda alımının %80'ini oluşturduğu için yiyeceklerdeki trans yağ asidi içeriğini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır [37, 39].

4) Diyetsetel Karbonhidrat Ve Lifli Besinler

Karbonhidrat alımı toplam enerji alımının %45-55'ini oluşturacak şekilde düzenlenmelidir. Sebzeler, meyveler, baklagiller, kabuklu yemişler ve tam taneli tahıl ve lif oranı yüksek tüm diğer besinlerin tüketimi teşvik edilmelidir. Günlük en az 7-13 g çözünebilir lifli gıdalar dâhil, diyetteki toplam lif miktarı 25-40 gram olacak şekilde, yağ içeriği düzenlenmiş bir diyet, plazma lipit kontrolü açısından önemli, iyi tolere edilen ve önerilen bir beslenme şeklidir. Buna karşın, karbonhidrat içeriği çok düşük olan diyetlerin önerilmesinin faydası gösterilmemiştir [37, 40].

5) Alkol

Hipertrigliseridemi olmadığı müddetçe sınırlı alkol alımı [(erkekler için 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün [1 birim] kadar) kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir [37].

6) Sigara Kullanımı

Sigaranın bırakılması HDL-K düşürülmesi ve genel KVH riskin azaltılması açısından belirgin derecede faydalı etkiler göstermektedir. Buna karşın sigarayı bırakanlarda kilo alımının önlenmesine özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur.

7) Diyetsetel lifler

Yapılan çalışmalar yulaf ve arpa gibi beta-glukan kaynaklı suda çözünebilir liflerin Total ve LDL kolesterolü düşürücü etkilerini anlamlı şekilde ortaya koymaktadır. Bu lifden zengin gıdaların günlük olarak en az 3 g/gün olacak

şekilde alımını LDL-K azaltmasını sağlayan, iyi tolere edilebilen, etkili ve önerilen bir yöntemdir [41].

8) Doymamış Yağ Asitleri

Yapılan gözlemsel çalışmalardan ulaşılan kanıtlar KVH morbidite ve mortalitesinde primer korunmada riski azaltmak için düşük doz uzun zincirli n-3 yağ asidi takviyeleri ve haftada 2 gün (en az) balık tüketiminin önerilmesini desteklemektedir. Ancak bu yaklaşım plazma lipit profilleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. [42]. Önerilen dozlarda n-3 yağ asidi kullanımı (2-3 g/gün) TG düzeylerini %30'a kadar azaltılabilir ancak daha yüksek dozların kullanımı LDL-K'yi yükseltme ihtimali vardır. Alfa-linolenik asit (kestanede, bazı sebzelerde ve bazı tohum yağlarında bulunan orta zincirli bir n-3 yağ asidi) TG düzeyleri üzerinde daha az etki yaptığı görülmüştür [43].

2.6.3.2. İlaçlar

Lipid düşürücü ilaçlar daima tek başına veya diyetin yerine değil, diyetle birlikte kullanılmalıdır. Lipid değerleri hafif veya orta derecede yüksek olan motive hastaların birçoğu yalnız başına diyetle çok iyi yanıt vermesine rağmen , şiddetli vakalar daha dirençli davranmaktadır. Primer korunmada lipid düşürücü ilaç kullanımı, KVH riski yüksek yada sadece diyetle yanıt alınamayan ağır dislipidemili hastalarda kullanılabilirken, ikinci koruma durumunda ise ilaç tedavisi bir yardımcı olarak kullanılmaktadır. Lipid düşürücü uygun ilacı seçerken çeşitli etkenler gözönünde bulundurulmalıdır. Bu etkenlerin başında hasta ve ilacın kendisi gelir. Hasta açısından gözönünde bulundurulması gerekli hususlar, lipid bozukluğunun tipi, düzeyini düşürme amacı, yaş, cinsiyet ve hastanın bilinen KVH'nın olup olmadığıdır. Eşlik eden hastalıklar, daha önce kullanılmış lipid düşürücü bir ilaçla gelişen yan etkiler ve hastanın verilecek olan ilaca ve kontrol tarihlerine uyumu da önemli hususlardır. Hangi ilacın seçileceği, emniyet ve tolera edilebilirliğinin yanısıra, tedavinin maliyeti, hasta bazında böyle bir harcamaya değip değmeyeceğine de önemli bir konudur. Koruyucu tıp ile ilgili lipid düşürücü ilaçlarından da beklentimiz, en çok hastada, en ekonomik şekilde , en çok yararı elde etmektir. Lipid düşürücü ilaçlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilmeyle birlikte klinisyenlerin dikkat etmeleri gereken en önemli nokta bu ilaçların

kolesterolden zengin veya triglisereritten zengin lipoproteinleri mi daha çok etkilediklerine göre yapılan ayırmadır [19].

Başta MI olmak üzere ilaç kullanımından bağımsız olarak LDL-K seviyelerinin düşürülmesi KVH riskini ciddi oranlarda azaltabilmektedir. LDL-K'in düşürülmesini amaçlayan çalışmalar, LDL-K ile KVH arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalardan ulaşılan kanıtlara dayanmaktadır. LDL-K değerlerinin düşürülmesi için ilk kullanılan ilaçlar klofibrat, kolestiramin ve gemfibrozildir [44]. Buna karşın kolestiramin dışındaki ilaçların takibinde KVH mortalitesinde düşüş gözlemlenmemiştir. Statinlerin miyokardiyal enfarktüs ve KVH bağlı tüm morbidite ve mortaliteyi düşürdüğüne ilişkin çeşitli çalışmalar mevcuttur [45].

Lipit düşürücü ilaçlar, genellikle ilk basamak tedavide kullanılan statinler ile kolesterol emilim inhibitörleri, fibrik asit türevleri, nikotinik asit, safra asidi bağlayıcıları, PCSK9 inhibitörleri ve diğerleri olmak üzere çeşitli ilaç sınıflarından oluşur. Tedavi rejimine karar verilirken sadece LDL-K seviyelerine değil hastanın klinik özellikleri de önem verilmelidir [17].

Tablo 2.6: Lipit düşürücü ilaçlar ile plazma lipi düzeylerindeki değişiklikler

İlaç sınıfları	LDL değişimi (%)	HDL değişimi (%)	TG değişimi (%)
Safra asit düzenleyiciler	15 - 30 azaltır	Çok küçük düşüş	Değişim yok
Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri	17 azaltır	1 arttırır	7-8 azaltır
Fenofibrat	6 - 20 azaltır	5 - 20 arttırır	41 - 53 azaltır
Gemfibrozil	10 - 15 azaltır	5 - 20 arttırır	35 - 50 azaltır
Nikotinik asid (niasin)	10 - 25 azaltır	15 - 35 arttırır	25 - 30 azaltır
Omega 3 yağ asitleri	4 - 49 azaltır	5 - 9 arttırır	23 - 45 azaltır
PCSK9 inhibitorleri	38 - 72 azaltır	4 - 9 arttırır	2 - 23 azaltır
Statinler	20 - 60 azaltır	5 - 10 arttırır	10 - 33 azaltı

2.6.3.2.1. Statinler

2.6.3.2.1.1. Etki Mekanizması Özellik Ve Etkinlikleri:

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA (hidroksi metil glutaril koenzimA redüktaz) enzimi inhibisyonu ile etki ederler. Kolesterol sentezinin statinler ile inhibisyonu hepatosit yüzeyindeki

LDLR (LDL reseptör)lerinde up regülyasyona neden olur buda LDL-K'nin plazmadan alınarak LDL-K ve TG'den zengin partiküllerde dahil olmak üzere tüm Apo B içeren lipoprotein plazma düzeylerinde azalmaya neden olur. [23, 46]. Buna karşın diyetle yer alan yağda eriyen vitaminler ile trigliserid absorpsiyonu ise etkilenmez [47].

1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturduğunun keşfedilmesi üzerine japonyada Akira Endo bilim adamı bu enzimin inhibisyonu ile kolesterol sentezinin bloke edilebileceği hipotezi geliştirdi.1976 bir mantar türü olan Penicilium citrinumdan elde edilen ve mevastatin ismi verilen molekül ile HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapıldı. 1979 da ise Aspergillus terreus'dan izole üretilen lovastatin, ilk statin olarak patent alarak 1980'lerin sonlarına doğru klinik kullanıma girmiştir [48]. İlk kuşak statinler olan simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalar bu ilaçların hepsinin etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir. 1997 yılında kullanıma giren serivastatin rabdomiyoliz olguları ve rabdomiyalize bağlı mortalitelerin görülmesi üzerine dört yıl sonra kullanımdan kaldırılmıştır. En çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretime başlandı ve çalışmalarda pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile benzer şekilde, etkin ve güvenli olduğu görüldü. Rosuvastatin daha yeni bir ilaçtır ve 2003 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Diğer statinlere göre LDL-K, non-HDL kolesterol ve TG düzeylerinde daha fazla düşüş sağladığı, HDL -K düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı görüldü [49].

Statin tedavisinin en önemli klinik etkisi, serum LDL-K seviyelerini anlamlı ölçüde düşürmesidir. 2000'den daha fazla hastanın 6 hafta süreyle takip edildiği STELLAR çalışmasında atorvastatin (10-80 mg), rosuvastatin (10-40 mg), pravastatin (10-40 mg) ve simvastatin (10-80 mg) değişik dozlarda birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre mevcut doz aralıklarında rosuvastatin; atorvastatin'den %8, pravastatin'den %26, simvastatin'den %18 oranında daha fazla LDL-K düşüşü yaparak diğer statinlerden daha etkili olduğunu göstermiştir [50, 51]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda dislipidemili hastalarda 3 güçlü statin olan rosuvastatin, atorvastatin ve yeni geliştirilen pitavastatinin etkinlikleri karşılaştırıldığında üç statinin de LDL -K seviyelerini eşit derecede düşürdüğü görülmüştür. [50, 52].

Statinlerin kardiyovasküler faydalarını gösteren güçlü kanıtlar vardır. 56,934 hasta ile yapılan 18 randomize kontrollü çalışmaya dayanan Ocak 2013 tarihli Cochrane Review makalesi, statin tedavisinin tüm nedenlere mortaliteyi azalttığını tespit etti (OR 0,86,% 95 güvenilirlilik aralığı 0,79-0,94], KVH mortalite ve morbiditesini azalttığı [(RR)% 0.75 95 CI 0.67-0.80] ve inme insidansını azaltığı (RR 0.78,% 95 CI 0.68-0.89) görülmüştür. 2010 Kolesterol Tedavisi Deneme Uzmanlarının (CTT) işbirliği, toplam 170.000'den fazla katılımcılı 26 denemenin (21'i statin ile plasebo ve beş tanesi ise düşük ve yüksek yoğunluklu statin tedavilerinin karşılaştırılması) meta-analizini yaptı. Bu meta-analiz'de LDL-K seviyelerinde her 1.0 mmol / L düşüş için toplam mortalitede % 10'luk bir düşüş görüldü (RR 0.90,% 95 CI 0.87-0.93) (p <0.001). Ek olarak, Mİ ve iskemik inme yada her ikisi dahil olmak üzere vasküler olaylarda önemli azalmalar görüldü [50, 53].

Statinler LDL-K düşürüp ve HDL-K yükselterek aterosklerotik plaktaki lipid içeriğini azatlıkları gibi, anti-inflamatuar etkiler, endotel fonksiyonunun korunması ve düz kas hücre proliferasyonuna etki gibi direkt antiaterojenik etkileride vardır. Ayrıca trombosit birikimi ve agregasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinoliz üzerinde inhibisyon yaparak plak parçalandıktan sonra da trombozun önlenmesinde rol oynarlar (pleotropik etkiler).Statinler LDL-K'ü azaltmakta oldukça etkilidirler. HDL-K'ü yükseltmekte, cevaplar değişkenlik gösterse de, genellikle orta derecede (%2-16) etkilidirler. LDL-K benzer oranda düşürmek için gereken doz statinler arasında geniş ölçüde farklılık gösterir. Ayrıca tüm statinler için doz arttırılması, kolesterol düşürme oranlarıyla paralel gitmez yani minimal etkili dozun iki katına çıkarılması ile LDL-K azalma %7 kadar olmaktadır. Statinlerin kolesterol düşürücü etkisi başlangıç kolesterol düzeyinden bağımsız , trigliserid düşürücü etkileri ise başlangıç düzeyine bağımlıdır.Başlangıç trigliserit düzeyi yüksek olan hastalarda tedaviyle TG azalma daha fazla olmaktadır.Statinlerin TG düşürücü etkileri, kolesterol düşürücü etkileri yüksek olanlarda daha fazladır yakındır [19].

Çocuk ve yetişkinlerde kullanılmak için onay almış olup, günümüzde de kullanılan statinler lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir. Rosuvastatin ve Pravastatin hidrofilik statinler olup diğerleri lipofildir. Absorbsiyon oranları %20-98

Aralığında değişmektedir. Statinler; Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç karaciğerde büyük oranda P (CYP)450 izoenzimleri ile metabolize olur. En uzun yarılanma ömrü 21 saat ile rosuvastatindir sonra 14 saat ile atorvastatin ve 12 saat ile Pitavastatin gelmektedir. Diğer statinlerin yarılanma ömürleri ortalama 2-3 saat kadardır fakat fluvastatin ile lovastatinin uzun salınımlı preparatları da vardır ayrıca lovastatinin emilimi yemeklerle daha iyi olduğu için akşam yemeği ile alınması önerilir. Uzun yarı ömürlü statinler gün içinde herhangi bir saatte alınabilir fakat kolesterol sentezi gece olduğu için uyumadan önce alınmaları önerilir. LDL-K düşürücü etkileri 1-2 hafta içinde başlamakta ve 4. ile 6. haftalarda stabil hale gelmektedir [23, 54].

Tablo 2.7: Statinlerin temel özellikleri [23]

	Atorva	Rosuva	Pitava	Simva	Prava	Fluva	Lova
Doz (mg)	10-80	5-40	1-4	10-40	10-40	20-80	20-80
LDL düşürme (%)	37-51	40-55	32-43	26-47	20-36	22-35	21-40
Çözünme	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik
Yarı ömür (saat)	14	21	12	2-3	2-3	2-3	2-3
Metabolizma	CYP3A4	Sınırlı CYP2C9	Sınırlı CYP2C9	CYP3A4, CYP3A5	-	CYP2C9	CYP3A4
Yiyeceklerin emilime etkisi	Yok	Yok	Azalırlar	Yok	Azalırlar	önemsiz	Artar
Renal atılım (%)	2	10	15	13	20	<6	10

Statinler, kolesterol sentezinde HMG- CoA enzimini inhibisyonu ile etkilerini gösterirler. Tüm statinlerin ortak özellikleri sahip oldukları HMG-CoA benzeri yapıya sahip olan dihidroksi heptenoic acid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyon yaparak AsetilCoA'dan mevalonik asit sentezi engeller ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması hepatosit yüzeyinde bulunan LDLR sayısı artar ve bu reseptörler plazmadaki LDL ve VLDL'yi yakalayarak hepatosit'e alır ve plazmadaki sayılarının azalmasına neden olur. Statinleri dihidroksi heptenoic acid zinciri dışında kalan bölümlerinde önemli farklılıklar gösterir. [55]Bu farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve periferik dokulara girme oranı, plazmada bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı

gibi özelliklerin statin molekülleri arasında farklılık göstermesine neden olur. Bir statinin molekülünün etkili kabul edilebilmesi için: yarılanma ömrünün uzun olması, enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, karaciğer hücrelerine daha selektif olması ve sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması gereklidir [48, 56].

Statinler farklı moleküllere göre LDL-K düzeylerini %20-60 ve TG düzeylerini de %7-37 oranında düşürebilir ve HDL-K düzeyindeyse %2-16 oranında artışa neden olabilirler. Etkileri kullanılan ilaca ve dozuna veya hastanın bazal lipid değerlerine ve kişisel biyoyararlanıma göre değişebilir. Kolesterolü en fazla düşürenler rosuvastatin ile Atorvastatindir. Fluvastatin'in 40 mg/ gün dozunda kullanılması daha az etkili olmakla birlikte, musküler yan etkiler ve ilaç etkileşimi riski en düşük olan statindir. Simvastatin 40 mg/gün üzerindeki dozlarda miyopati riskini kullanımı önerilmez. Statinler antioksidan ve antiinflamatuvar etki (pleiotropik etki) gösterirler [57] ve bu mekanizmayla da ASKVH korunmasında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir [23].

Tablo 2.8: Statin dozlarına göre LDL-K düzeyinde görülen değişiklikler

≥ %50 oranında düşürenler	%30-50 arasında düşürenler	< %30 oranında düşürenler
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 bidPitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 -40 mg Pitavastatin 1 mg

Statin kullanımı ile mortalitedeki azalmanın kolesterol düzeyindeki düşüşle orantılı olduğu bulunmuştur. Yapılan bir meta-analizde, plazma kolesterol düzeyinde %10-20 oranında azalmanın mortalitede %23 azalmaya neden olduğu, plazma kolesterol düzeyinin %20'den daha fazla azaltılmasının ise mortalitede %30 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. ([58] Statinler ile ASKVH riskini azaltma etkileri hastanın yaş, cinsiyet veya başlangıç kolesterol düzeyinden bağımsızdır [59].

Klinisyenler bir statinin, fibrat ya da niasin ile birlikte kullanma kararı verirken, başlangıç trigliserit (fibrat tedavisi) ve HDL-K (niasin tedavisi) düzeylerini göz önünde bulundurmalıdır. Statinle tedavisi alan fakat HDL-K düşük olup ufak LDL partiküllü hastalarda niasin, trigliseridi yüksek hastalarda ise fibratlar seçilecek ajanlardır. Kombinasyon tedavilerindeki diğer seçenekler arasında, koveselam gibi iyi tolere edilebilen yeni bir safra asiti sekestranı yada yavaş salınımlı niasin gibi yeni bir formülasyon ile üretilen ve daha az ateş basmasına yol açıp, hepatotoksitesi olmayan yeni bir ajanı yada bir barsaktan kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimibe sayılabilir. Bu ilaçların statinlerin başlangıç dozlarına eklenmesiyle LDL-K'de tek başına statinle elde edilene ek %10-20'lik bir LDL-K düşüşü elde edilebilir ki bu da statin dozunun 2-3 katına çıkarılmasına eşittir [19].

2.6.3.2.1.2. Farmakolojisi

Statinler biyoyararlanımları, emilimleri, plazma proteinlerine bağlanma oranları ve çözünürlükleri birbirinden farklıdır. Üretim şekillerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar. Doğal statinler; Lovastatin, mevastatin, simvastatin, pravastatin'dir, sentetik statinler ise rosuvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatindir. Statinler maksimum etkilerini 3-4 hafta sonra göstermeye başlarlar ve 6. Hafta da zirveye ulaşırlar. Doz-yanıt eğrileri doğrusal değildir, dozları iki katına çıkarıldığında LDL-K'de %7'lık bir düşüş gösterirler [49]. Statinler oral olarak kullanılırlar. Statinler metabolizmalarına göre lipofilik ve hidrofilik olarak iki gruba ayrılırlar [60].

Rosuvastatin ve pravastatin hidrofiliktir ve aktif olarak bağırsaktan emilip enterohepatik siklusa katılırlar. Diğer statinler lipofilik özellikte olup daha çok ön-ilaçtırlar. Statinlerin plazma proteinlerine affiniteleri yüksektir. Karaciğerden ilk-geçiş etkisine uğramaları nedeniyle yarı ömürleri kısadırlar sadece rosuvastatin ve atorvastatinin yarı ömürleri uzundur. Karaciğerden emilen miktarın % 80-85'i safra ile geri kalan kısmı renal yol ile vücuttan atılırlar [49].

2.6.3.2.1.3. Endikasyonları

Statinler LDL-K yüksekliği olan tüm dislipidemilerde etkili ilaçlardır. Özellikle KVH olan ve LDL-K'leri çok yüksek olan heterozigot AH ve kombine hiperlipidemiler ve primer dislipidemilerde artmış total-LDL kolesterol, ApoB ile trigliseritlerin düşürülmesinde diyetle birlikte ve ASKVH'lerin

sekonder korunmasında ilk tercih edilecek farmakolojik ajanlardır [46]. Homozigot AH (HoAH) hastalarda ise LDLR'nin tam yokluğu olduğu için etkinlikleri düşük ve pratik olarak kullanılmazlar [37]. Statinlerin kullanımı, KCFT seviyeleri üç kat veya daha fazla olanlar ile kronik veya aktif karaciğer hastalığı olanlarda, gebe ya da emziren kadınlarda ve statin içeriğindeki maddelerden birine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir [61].

1) Kardiyovasküler sistem:

Statinler, ASKVH kaynaklı morbidite ve mortaliteden korunmada etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Yapılan meta-analizler LDL-K'deki her 40 mg/dl azalmanın majör KVO'larda %20 relatif risk azalmasına neden olduğunu gösterilmiştir [37, 61, 62].

KKY'nin erken aşamasındaki hastalarda statinlerin endotel fonksiyonu koruyucu etkileri ile antiinflamatuvar özelliklerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. [63]. 5011 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışma olan "CORONA" çalışmasıyla rosuvastatin 10 mg/gün alan hastalarda kardiyovasküler ölüm, Mİ, inme, KAH ve KVH kaynaklı hastaneye yatış insidansında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Kjeskus ve arkadaşları tarafından rosuvastatin ile tedavi edilen sistolik kalp yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan çalışmada statinlerin KVH kaynaklı hastaneye yatış insidansında anlamlı azalma yaptığı görülmüştür [50].

Yapılan bazı çalışmalarda statin kullanımının serum ürik asit, homosistein ve kreatinin düzeyleri ile olan ilişkisi görülmüş. Mekanizması tam olarak aydınlatılamasada atorvastatin kullanımı ile serum ürik asit düzeyinde düşüş olabileceği gözlenmiştir. Bu çalışmaların birinde 12 haftalık süreyle atorvastatin (10-80 mg/gün) kullanan hastalarda lipid parametrelerinden bağımsız olarak serum ürik asit düzeyinde bazal değerlere göre anlamlı bir azalma izlenmiştir [64]. Başka bir çalışmada ise periferik arter hastalığı olan bir grup hastaya 8 hafta boyunca atorvastatin 20 mg/gün verilerek hastaların serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri ölçülmüş; serum kreatinin ve ürik asit düzeyinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir [49, 65, 66]. Homosistein düzeyinin ASKVH'lar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada simvastatin 80 mg/gün kullanan hastalarda serum homosistein düzeyinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür [67].

HT olan ve aynı zamanda dislipidemik hastalarda yapılan çalışmaların bir kısmında statin kullanımı ile kan basıncının düştüğü görülmüştür. Yapılan deneysel bir çalışmada atorvastatin ve simvastatinin ratlarda diltiazemle oluşturulan hipotansif etkiyi kuvvetlendirdikleri ama pravastatin ile bu etkinin oluşmadığı görülmüştür. Bu durum pravastatinin hidrofilik özelliği ile açıklanmıştır [68]. Kawano ve arkadaşları tarafından HT ve dislipidemik hastalarda yapılan bir çalışmada antihipertansif tedavi alan ve kan basıncı yüksek olan hipertansif grupta, pravastatin kullanımı ile sistolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde bir azalma gözlenmiştir [49].

2) Nörolojik sistem:

Wang Q ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada statin kullanımının beta amiloid proteinlerinin ve apolipoprotein E'nin üretimini bozarak ve antinflamatuar etki ile tau fibrilizasyonu miktarını azaltıp Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde olumlu etki gösterdikleri söylenmiştir [69, 70]. Lie ve arkadaşları tarafından 3099 yaşlı hastayı kapsayan bir çalışmada 80 yaşından önce statin almaya başlayan hastalarda Alzheimer hastalığının riskinin %38 azaldığı belirtilmiştir [71]. Rosenberg ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise statin kullanan hastalarda kontrol grubundakilerle kıyaslandığında Alzheimer hastalarındaki demansın gelişiminde önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiştir [50, 72].

65 yaş üzeri 284.158 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında statinler ve diğer kardiyovasküler sistem ilaç kullanımıyla postoperatif deliryum arasındaki ilişki bulunup bulunmadığı araştırılmış. Buna göre statin kullanımı ile postoperatif deliryum riskinde artış olduğu ve cerrahi girişim düşünülen hastalarda statin kullanımına bir süre ara verilmesi gerekebileceği fakat aynı etkinin diğer lipit düşürücü ilaçlarda görülmediği belirtilmiştir [73].

Cramer ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohort çalışmasında statin kullanımı ile demans gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş ve 1789 Meksika kökenli Amerikalı araştırmaya dahil edilmiştir. 12-15 ayda bir, tüm katılımcılar kognitif ve klinik açıdan değerlendirilmiştir. 1674 olguda demans gelişmemiş olup bunlardan %27 (n:452)'sinin çalışmanın çeşitli dönemlerinde statin kullandığı ve 5 yıllık takip sonunda statin kullanan

hastalarda demans/ kognitif bozukluk gelişme olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Jick ve arkadaşları tarafından 50 yaş ve üzeri 284 demanslı olgu grubu ile 1080 kontrol grubu hastayı kapsayan ve statinlerin demans gelişimi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Kontrol grubunun %13'ü statin ilacı kullanmamakta, %11'i statin kullanmakta, %7'si diğer lipid düşürücü ilaçlar kullanmakta ve %69'unda ise dislipidemi bulunmamakta ya da dislipidemik olsa bile lipid düşürücü tedavi almamaktadır. Bu çalışmada statin tedavisi alan 50 yaş ve üstü hastalarda, dislipidemik tedavisi yapıp yapılmamasından ve statin dışındaki diğer lipid düşürücü ilaçları kullanıp kullanılmamalarından bağımsız olarak demans gelişimi riski daha düşük olduğu görülmüştür [74, 75] .

ALLIANCE çalışmasında bilinen KVH'ı olup dislipidemik hastalar yoğun atorvastatin tedavisi ile klasik tedavi karşılaştırılmış. Çalışmanın sonunda yoğun (80 mg/gün) atorvastatin kolunda birincil sonlanım noktasında anlamlı azalma olurken ikincil sonlanım noktasında inme insidansındaki azalma (%2,9 karşı%3,2, p=0.55) anlamlı olmadığı görülmüştür.

IDEAL çalışmasında ise Mİ geçirmiş olan ve yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) veya klasik doz simvastatin (20 mg/gün) alan hastalar inme insidansı açısından karşılaştırılmıştır ve sonuç anlamlı bulunmamıştır. KAH olan popülasyonda yapılan TNT çalışmasında yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) ile düşük doz atorvastatin'in (10 mg/gün) karşılaştırılmıştır ve inme insidansında anlamlı azalma olmadığı görülmüştür [76]. Fakat mazighi ve ark. Tarafından yapılan çalışmaların incelendiği bir meta-analizde yüksek doz statin tedavisinin inme riskini %17 azalttığı ve yüksek doz statin alan grupta düşük doz statin alan gruba göre inme insidansında anlamlı olarak azalma (%2,4'e karşı %2.81, p=0.01) olduğu görülmüştür [77]. PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında akut koroner sendrom sonrası yoğun atorvastatin (80 mg/gün) tedavisi veya standart doz Pravastatin (40 mg/gün) tedavisi karşılaştırılmıştır ve tedavi grupları arasında inme insidansı açısından anlamlı fark görülmemiştir [78].

SPARCL (The Stroke Prevention by Aggresivereduction in Cholesterol Levels) çalışmasında İnme ve GIA öyküsü olan hastalarda yüksek doz atorvastatin (80 mg)'in inme riskini azaltıp azaltmayacağı incelendi. Hastalar 4,9 yıl boyunca 80 mg/gün atorvastatin alan ve plasebo grubu olarak ayrılarak izlendi, çalışmanın sonucunda atorvastatin 80 mg/gün kolunda inmede

%16 oranında inmede anlamlı azalma ($p=0.03$) sağlanmıştır ve hastalarda ASKVH da anlamlı azalma görülmüştür. Bu çalışmada atorvastatin kolunda hemorajik inmede 1.66 kat artış olduğu görülmüştür. Ancak hemorajik inme kaynaklı mortalite oranı benzer bulunmuştur. SPARCL çalışmasının yapılan diğer bir analizinde LDL-K ü 70 mg/dl'nin altına düşürülen hastalarda 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara göre inme insidansında anlamlı azalma olduğu ve hemorajik inmede anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Belki hemorajik inme riskindeki artış daha düşük LDL-K düzeyleri için söz konusudur. SPARCL çalışması ile inme veya GIA geçirmiş ve bilinen KVH'ı olmayan hastalarda 80 mg/gün dozunda atorvastatin ile hemorajik inme riskinde artış olmasına rağmen totalde inme riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Hemorajik inme nüksü açısından riskli hastalarda statin tedavisinden dışındaki alternatifler kullanılmalıdır [79].

3) Osteoporoz

Statinler osteoklast'ların kemik yıkımını inhibe ederler ve kemik ve kırıkta gelişiminde yer alan proteinlerin üretimini uyarırlar [80]. Bu nedenle osteoporozlu hastalarda muhtemel bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilirler. Osteopeni veya Osteoporozu olan 120 dislipidemik postmenopozal bayanın katıldığı bir çalışmada [81] risedronat ve atorvastatin kullananlardaki lomber bölgedeki kemik mineral dansitesi sadece risedronat kullananlara göre iki kat daha fazla artmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında statin alan hastalarda kalça kırıklarında %40 azalma olduğu ve kalça kemik mineral yoğunluğunda düzelme olduğu görülmüştür [50, 82].

Statinlerin osteoporoz ve kemik kırıkları üzerine etkilerinin incelendiği çeşitli çalışmalarda statin kullanımının kemiklerde kırık riskini azalttığına yönelik bulgulara ulaşılmış statin kullanımının osteoporotik kalça kırığından koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Fakat çalışma plasebo kontrollü olmadığından dolayı bu etkinin kanıtlanabilmesi için plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir [83]. Genel Pratisyenlik Araştırmasının Veritabanı üzerinden Tjeerd ve arkadaşları tarafından yapılan olgu kontrol çalışmasına 50 yaş üzerindeki kalça, humerus, klavikula, vertebra, radius/ulna, ayak bileği ve ayak kırığı öyküsü olan hastalar ile son bir sene içerisinde herhangi bir kırık öyküsü olmayan hastaları dahil etmişlerdir. Bu çalışmanın olgu- kontrol grubunda statin

kullanımının kemik kırığı riskinde azalmayla ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir. Richard ve ark. 91052 kişiyi kapsayan çalışmasında 28063'ü statin kullanmaktayken 2195'i statin dışındaki lipid düşürücü ilaçları kullanmakta ve 41894 kişi hiçbir tedaviyi kullanmamaktaymış. Hiçbir tedavi kullanmayanlara kıyasla statin kullananlarda kırık riski %36 oranında daha düşük olduğu görülmüştür. Statin kullananlar ile statin dışı lipid düşürücü ilaç kullananlara göre kırık riski %32 daha düşük olduğu görülmüştür [84, 85].

2.6.3.2.1.4. Statinler ve Yeni Gelişmeler

Kardiyoversiyon sonrası aritmi riskini azaltır. Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin ayrıca immunsupresif, onkoprotektif, kardiyoversiyon sonrası aritmi riskini azaltıcı, antihipertansif, insülin rezistansını önleyici, etkileri olduğu iddia edilmektedir [49].

Statinler gebelikte ve emzirmede kemik ve kıkırdak doku üzerinde teratojenik etkileri oldukları için kontrendikedirler. Statin reçete ederken doğurganlık çağındaki kadınlara bu ilaçları kullanırken ve bıraktıktan bir ay sonrasına kadar gebe kalmamaları için kontaseptif yöntemler kullanmaları önerilmelidir [49].

48 ve 75 yaş arasındaki olguları kapsayan çalışmaların meta-analizinde statin kullanımının bakteriyel enfeksiyonlar da mortaliteyi azalttığı ve bu nedenle sepsis ve pnömonide profilaktik kullanımının faydalı olabileceği gözlenmiştir. Fakat bu yaş aralığındaki hastalarda statinlerin postoperatif enfeksiyon riskine etkisi olduğuna dair yapılan bir çalışmadan elde edilen kanıtlar zayıftır [85].

2.6.3.2.1.5. Statinler ve İlaç Etkileşimi

Rosuvastain, pitavastatin dışındaki tüm statinler büyük oranda karaciğerde metabolize edilirler. Pravastatin CYP izoenzimleri ile metabolizasyona uğramadan konjugasyon ve sülfasyon yoluyla metabolizasyona uğrarken diğer statinler CYP'nin izoenzimlerinden en yaygın kullanılanı CYP3A izoenzimi tarafından metabolize edilirler. CYP'nin diğer izoenzimleri CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ve CYP2D6 gibi izoenzimler de statinlerin metabolizasyonunda rol alırlar. Statinler, CYP sistemi ile metabolize edilen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin metabolizasyonunu etkileyebilirler. İlaç etkileşim riski en yüksek olan statinler; lovastatin ve

simvastatin ve atorvastatin, en düşük olanları ise pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin'dir. Greyfurt suyu CYP3A4'ün inhibitörü olup bir günde yarım meyvedan fazla greyfurt veya suyunun tüketilmesi önerilmez. Rosuvastatin CYP3A4 ile metabolize olmamasına rağmen proteaz inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında plazma konsantrasyonu artmaktadır. Digoksin kullanan hastalarda birçok statin kan düzeylerini etkilediği için dikkatli olunmalıdır. Siklosporin kullanan hastalarda statin kullanılacaksa pravastatin tercih edilmelidir. Lovastatin, simvastatin ile dabigatran birlikte kullanılırsa kanama riski artar ve bu statinlerle birlikte atorvastatin, rosuvastatin de warfarin etkisini ve kanama riskini arttırırlar fakat diğer statinlerde bu etkileşim görülmez [37, 86].

2.6.3.2.1.6. Statinlerin Yan Etkileri

Statinler diğer kolesterol düşürücü ilaçlara kıyasla daha iyi tolere edilir ve daha az yan etki göstermekle birlikte baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, iştahsızlık, bulantı gibi sık görülebilen yan etkileri de vardır. Statinlerle ciddi hepatit riskinin çok düşük olduğu görülmüştür. En çok görülen ve en önemli yan etkisi kas ağrısıdır ve daha çok lipofilik statinlerde görülmektedir. Buna karşın lipofilik bir statin olan fluvastatin ile kas ağrısı yan etkiler daha az görülmektedir [23, 54].

1) Kas sistemine ait bozukluklar

Daha önce statin kullanmış hastaların %65'i ilacı bırakmalarındaki ana neden olarak kas ağrısı ve diğer yan etkiler olarak ifade etmişlerdir. Statinlere bağlı kas ağrısı problemleri daha çok ilk iki yıl içinde görülmekte ve statin tedavisinin (%75'e kadar) sonlandırılmasında önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır [87].

Klinik pratikte en sık görülen yan etkiler kas ağrısı ve güçsüzlüktür. (%3-5) [88]. Daha ciddi yan etkilerden olan rabdomiyoliz, miyozit veya miyopati, çok daha nadir görülür. (%0.1- 0.01) [89]. Statinin toleransı gelişen hastalarda statin kullananlara göre iki kat fazla KVO görülmektedir bu nedenle statinlere bağlı kas iskelet semptomlarının KVO gelişimi açısından ne kadar önemli olduğu daha iyi anlaşılabilir [90]. Statin kullanan hastalarda CK yüksekliği olmayan ya da hafif CK yüksekliği gösteren miyalji, rabdomiyoliz ve miyopati den daha sık görülen problem'dir. Kas ağrısı, kramp, kaslarda hassasiyet gibi belirtilerin hepsi miyalji başlığı

altında toplanabilir.Çalışmalarda statin kullanan hastaların %7-29'unda miyalji görüldüğü bildirilmiştir [37, 46].Statinlere bağlı kas iskelet semptomlarının ortaya çıkması riskini artıran başlıca faktörler:Yüksek doz statin kullanımı, çoklu ilaç tedavisi ve gemfibrozil, makrolid, siklosporin azol antifungal, proteaz inhibitörleri ile birlikte statin kullanımı ile gelişen ilaç-ilaç etkileşimleri'dir [87].

Miyopati, açıklanamayan kas güçsüzlüğü ve kas ağrıları ile birlikte kreatinkinaz (CK) da normalin 10 kat ve üstü artış demektir, en ciddi formu rabdomiyolizdir. Rabdomiyolizde CK düzeyinde normalden 40 kat ve üstü artış gösterir ve beraberinde renal hasar ve miyoglobinin de görülmektedir. Daha çok lipofilik statinlerde görülmekte ve ilaç dozuna göre değişmekle birlikte miyopati görülme sıklığı <0.001/yıl olarak bildirilmiştir. Rabdomiyoliz ise yaklaşık olarak 100.000 hastada 1-3 olarak bildirilmiştir.

Cochrane Review'daki dokuz araştırmada toplam 37.939 hastanın 3551'inde (%9,4) miyalji semptomlarının geliştiği görülmüştür. Rabdomiyoliz çok nadir görülmüştür ve toplam altı araştırmadaki 19.410 katılımcıdan sadece 3'ünde (%0.02) rapor edilmiştir. Kalp koruma çalışmasında 20.000'den fazla hastada simvastatin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Bu araştırmanın plasebo grubundaki üç hasta ile tedavi grubundaki toplam beş hastada rabdomiyoliz geliştiği bildirilmiştir. Simvastatin grubunda yıllık% 0,01 miyopati riski rapor edilmiştir. Statin grubunda kırk dokuz hasta (% 0,5) ve plasebo grubunda 50 (% 0,5) hasta yan etkiler nedeniyle araştırmayı bıraktı. Büyük Kolesterol Tedavisi Deneme Uzmanlarının meta-analizleri, genel olarak rabdomiyoliz oranlarının hem statin hem de plasebo gruplarında 10.000 hasta da 1 olduğunu bildirmişlerdir. Daha yüksek doz statin grubunda, daha düşük doz alan gruba kıyasla 10.000'de 2 ile biraz daha yüksek rabdomiyoliz riskine sahiptir. LIVES gözlem çalışmasında pitavastatin tedavisi alan 20.000 hasta arasında sadece bir rabdomiyoliz vakası ve bir kas zayıflığı vakası görülmüştür. Genel yan etkilerin görülme oranı % 10,4 olmasına rağmen, miyalji ve diğer kas-iskelet sistemi yan etkileri için oran bildirilmemiştir [53].

Statin ilişkili miyalji gelişen hastalarda tanının konmasında önemli bir noktada ilacın kesilmesi ile semptomlar kaybolup, tekrar başladığında semptomlar geri dönmektedir. Statin tedavisine başlamadan önce CK

düzeyine bakılmalı ve eğer normal sınırından 4 kat veya daha fazla yükseklik var ise statin başlanmamalıdır. Klinik pratikte statin kullanan ve şikayetleri bulunmayan hastalarda rutin CK takibi önerilmez. Fakat bu hastalarda myalji gelişirse CK bakılmalıdır. CK düzeyi normal değeri 5-10 kat aşan hastalarda statin tedavisi kesilmelidir. Statin başlanmadan önce bazal CK değerinin görülmesi ileride gelişebilecek miyaljinin ayırıcı tanısında yardımcı olacaktır. ASKVH açısından yüksek riskli hastalarda statin tedavisini kalıcı olarak kesmeden önce hastalar çok iyi değerlendirilmelidir. Bu tip hastalarda farklı statine geçilmesi veya doz azaltılması ile şikayetlerinin kaybolduğu veya tekrarlamadığı görülmüştür. Statine bağlı olduğu düşünülen miyalji varlığında benzer semptomlara yol açabilecek artmış fiziksel aktivite, viral enfeksiyon, glukokortikoid, D vitamini eksikliği, hipotoidi, hipertiroidi gibi durumlarla ayırıcı tanıda araştırılmalıdır [46].

Statin intoleransının en yaygın yakınması olan miyalji bütün statinlerde aynı oranda görülmeyebilir [91]. Kas iskelet semptomlarının en çok görüldüğü statinler; atorvastatin, simvastatin ve lovastatindir. Pravastatin ve fluvastatin gibi hidrofilik ajanlar muhtemelen kas dokusuna geçişleri daha az olduğu için miyalji riski daha düşük statinlerdir. Vitamin d, koenzim Q gibi tedaviler miyaljiyi önlemek veya hafifletmek için denenmişse de klinik etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir [92].Yine de miyalji geliştiği için statin kullanımına ara veren bir hastada tedaviye başlamadan önce D vitamini düzeylerini düzeltmek uygun bir yaklaşım olacaktır.

2) Hepatik Disfonksiyon:

Statin kullanan hastaların %0,5-2 oranında hafif persistan ALT yüksekliği geliştiği bildirilmiştir. KCFT yüksekliği genellikle tedavinin ilk üç ayında görülür ve doz bağımlıdır. Buna karşın yapılan çalışmalar da statin ilişkili akut hepatit'in çok nadir görülmüştür [93].Statin kullanan 23 000 hastanın incelendiği sağlık kayıtlarında normal değer 10 katı ve üstü ALT yüksekliğinin %0,1 oranında görüldüğü ve çoğunlukla ilaç etkileşimine bağlı olduğu saptanmıştır. Güncel kılavuzlar tedaviye başlamadan önce ve tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra KCFT bakılmasını tavsiye etmektedir. Rutin takipte ancak sarılık, halsizlik gibi semptomların gelişmesi halinde KCFT karaciğer çalışmasını önermektedir. Klinik kullanımda Ardışık iki ölçümde ALT düzeyinin normalin 3 katı üzerinde

artması durumunda ilaç tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması veya farklı bir statine geçilmesi düşünülebilir ve ALT tekrardan normal değerlere geldiğinde dikkatli bir şekilde statin tedavisine yeniden başlanabilir. ALT yüksekliğinin normalin 3 katını aşmadığı durumlarda tedaviye devam edilmeli ve 4-6 hafta sonra ALT kontrolü yapılmalıdır [46, 94].

Russo ve arkadaşları, 2004 ve 2012 yılları arasında ilaca bağlı hepatit gelişen 1188 hastanın prospektif bir kaydında statin kullanan toplam 22 vaka bildirmiştir. Bu hastaların çoğunluğunu kadınlar (% 68) oluşturuyordu. Bu hastaların dördünün kronik karaciğer hastalığına ilerlediğini bildirmişlerdir. Cochrane Review'deki statin tedavisinin primer önlenmedeki rolünü inceleyen 18 den fazla araştırmayı kapsayan meta-analizde statin kullanımı ile KCFT yüksekliği riskindeki artışa dair zayıf kanıtlar bildirilmiştir (RR 1.16 95% CI 0.87-1.54). 35 tane statin kullanımının yan etkilerine odaklanan araştırmanın meta-analizinde plaseboya kıyasla statin kullanımında KCFT de hafif bir artış olduğu görüldü. (% 1,4'e karşılık% 1, 1000 vaka başına 4,2 hasta). 20.000 hastanın dahil edildiği LIVES çalışmasında iki hastada karaciğer fonksiyon testlerinde düzensizlik bildirilirken, diğer yedi hastada pitavastatin kullanımına bağlı farklı bir karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmüştür. (20.000 hastanın dahil) [53].

3) Renal Disfonksiyon:

Hekimler arasında potent statinlerin renal hasara neden olduğu yönünde gözlemsel verilere dayanan yaygın bir kanı olmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda statinlere bağlı renal hasar riskinde artış görülmemiştir. Yapılan bir meta-analizde rosuvastatin ve atorvastatin kullanımının GFR'deki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir [95].Rosuvastatin yüksek doz (40 mg ve üzeri)'larda kullanımında disptik testi ile yeni saptanmış proteinüride artış gözlenmişse de genel olarak statinlerin renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı düşünülmektedir [94, 96].

Hafif proteinüri tüm statinlerde yaygın bildirilen bir durum olmakla birlikte 80 mg gibi yüksek dozlarda dahi %12 oranında görülmektedir sonuç olarak statinlerin renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığına dair kanıtlar yetersizdir [94].

4) Diyabet Gelişimi:

Potent statin kullanan hastalarda DM ve insülin direnci riskinde artış görülmüştür ve bu risk potent statinlerin uzun süre kullanımında artmaktadır. Potent statin kullanan dislipidemik hastalarda 5 yıllık tedavi sonrasında DM gelişme riski %0.5-1 dolaylarındadır. Özellikle obez, yaşlı ve insülin direnci olan hastalarda DM gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Statinler DM ve insülin direnci riskini artırmakla birlikte KVH mortalite ve morbiditesini azaltma konusundaki yararları göz önüne alındığında, DM gelişim riskindeki küçük artış dikkate alınmayabilir [94].

Satter ve arkadaşları 13 çalışmanın yarında 4 yıllık bir takipte 255 hastada statin kullanımı sonucu Dm geliştiğini görmüşlerdir (HR 1.09,% 95 CI 1.02-1.17). 2011'de Preiss ve arkadaşları 32,752 hasta ile yapılan beş büyük randomize kontrol çalışmada orta doz statin kullananlara kıyasla (1300 hasta) yüksek doz statin kullananlarda (1449 hasta) diyabet riskinde artış olduğunu bulmuşlardır. Genel statin tedavisi, yeni gelişen DM riskinde artışla ilişkiliydi (OR 1.12 95% CI 1.04-1.22). Yakın zamanlarda yapılan meta-analizlerde, yüksek dozlarda, güçlü statinlerin kullanılmasıyla diabetes mellitus riskinde artış olduğu bulundu. 2015 yılında Hyun ve arkadaşları, dislipidemik olmayan Asyalı hastalarda statin kullanımından sonra insülin direncinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Fakat tüm statin ilaçlarının diabetojenik olduğu gösterilmemiştir. LIVES çalışmasındaki 1197 diabetes mellitus ve dislipidemisi olan hastanın pitavastatin ile tedavinin glukoz metabolizmasını etkilemediği bulundu. Sadece bir hastada takip sırasında yeni başlangıçlı diabetes mellitus gelişti. Dislipidemik tedavi ile birlikte DM tedavisine devam eden hastalarda 104. haftada HbA1c'de bir azalma olduğu görülmüştür (% 0.28, p <0.001) [53].

5) Kognitif Bozukluklar Ve Statin İlişkili Diğer Problemler

Özellikle lipofilik statinlerin kullanımı ile daha yüksek oranda merkezi sinir sistemi ile ilişkili yan etkiler görülmektedir. Statin kullanımı ile ilgili demans, depresyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, uyku bozuklukları,

erektil disfonksiyon, tendon rüptürü veya periferik nöropati gibi pek çok yan etki bildirilmişse de bu yan etkilerin statin kullanımı ile ilişkisi kesin olarak ispatlanabilmiş değildir. Hastanın semptomlarına göre ayırıcı tanı yapılmalı ve ilgili semptomu yol açabilecek ek bir hastalık bulunamaz ise bu hastalara CK yükselmesi olmaksızın miyalji şikayeti olan hastalar gibi yaklaşılmalıdır [93].

6) Statin Kullanımı

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda KVH riski yüksek ise düşük doz pravastatin tercih edilmelidir. KBY'si olan hastalarda atorvastatin ve fluvastatin doz ayarlamasına gerek olmaksızın güvenle kullanılabilir. Fakat diğer statinlerde şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk) var ise doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Bütün ilaçlarda olabileceği gibi statinlerin kullanımına bağlı olarak da alerjik reaksiyonlar gelişebilir [37, 97].

Statin kullanan hastalarda Lipid testleri eğer hastanın akut koroner sendrom öyküsü yok ve çok yüksek risk grubunda değilse ise lipid düşürücü tedaviye başlamadan önce aralarında 1-12 hafta olacak şekilde en az 2 ayrı ölçüm yapılarak dislipidemi tanısı doğrulanmalıdır. Statin başlandıktan sonra ise hastaların lipid değerlerine 8 (±4) hafta sonra bakılmalı ve hedef lipid değerlerine ulaşıncaya kadar doz değişimlerinden 8 (±4) hafta sonra serum lipid testleri tekrarlanmalıdır [37, 97].

2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ;LDL-K düşürmek için statinlere ezetimib ilave edilirse LDL-K<%25 düşme görülürken, statinle birlikte PCSK9 inhibitörü kullanılırsa LDL-K>%25 düşme olduğunu belirtti. Serum Lipidlerini ise ilaç başladıktan 4-12 hafta sonra ve tedavi devam ederken ise 3-12 ayda bir ölçülmesini önerdi. Benzer şekilde Amerikan Diyabet Birliği DM ve ASKVH olan hastalarda maksimum statin kullanan hastalarda LDL-K halen 70 mg/dl'nin üstünde ise ek lipid düşürücü ajanın tedaviye eklenmesini önerdi (örneğin ezetimibe veya PCSK inhibitörü) [98].

2.6.3.2.1.7. Statin Fobisi

Daha önce statin kullanan hastaların %54,1'i son 5 yılda tedaviyi bırakmıştır [99]. Özellikle son 10 yılda yazılı ve görsel medyada yer alan statin tedavisi ile ilgili olumsuz ve yan etkilerinin abartıldığı haberler dislipidemik hastaların; Statin tedavisini kabul etmemesi, tedaviye

uyumsuzluğu ve başlanmış olan tedaviyi kesmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle özellikle KVH riski yüksek hastalarda mortalitenin artmasına neden olmaktadır [94].

Danimarka da yapılan statin kullanan 674.900 hastanın değerlendirildiği bir prospektif kohort çalışmasında; Statinlerle ilgili olumsuz haberler nedeni ile tedavinin bırakılma oranlarının arttığı ve bunun KVH nedeni ile mortalite riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (sırasıyla HR: 1.26 ve 1.18) [94].

Türk kardiyoloji derneğinin 2016 yılda yaptığı bir araştırmaya göre 532 tane (yaş: 57.4±11.5 yıl) dislipidemik hastanın %74'ü statin tedavisini medyanın etkisi ile bırakmış ve bu oran eğitim seviyesi arttıkça artmaktadır [100]. Fakat aynı dernek tarafından yapılan başka bir araştırma da KVH olan 300 hastada statin tedavisine uyumu araştırılmış ve statine tedavisine 1 ay ara veren hasta oranı %46.7 olarak bulunmuş. Bu hastaların %60 tedavinin doktorlar tarafından kesildiğini söylerken sadece %8'i ise medya etkisi ile tedaviyi bıraktığını belirtmiştir [94, 101].

2010 yılında Yiğener ve arkadaşları dislipidemik hastalarda statin tedavisine uyum ile ilgili yaptıkları 294 hastayı kapsayan çalışmasında hastaların %56,2'sinin statinleri tedavi devam ederken kestiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %35 serum lipid değerlerinin normale inmiş olmasını tedaviyi bırakmalarındaki ana neden olarak belirtmişlerdir [99].

İngilterde yapılan bir çalışmada statinlerle ilgili olumsuz haberlerden sonra yeni lipid düşürücü ilaç endikasyonu olan kişilerin sayısında değişiklik olmamakla birlikte primer ve sekonder koruma amacıyla statin kullanan mevcut kullanıcıların tedaviyi bırakma oranlarında sırasıyla %11 ve %12 oranında artış görülmüştür. Bu haberler neticesinde İngiltere genelinde 200000 fazla hastanın tedaviyi bıraktığı tahmin edilmektedir [102].

2.6.3.2.1.8. Statin İntoleransı Olan Hastada Yapılması Gerekenler

Statin tedavisi alan bir hastada, KCFT yüksekliği ya da CK yüksekliği nedeni ile veya ilaca bağlı bir yan etki ortaya çıkması nedeniyle statin tedavisine devam edilememesi durumuna statin intoleransı denilir. Statin intoleransı sadece bazı statinlerin belli dozlarına karşı (parsiyel) veya tüm statinlerin tüm dozlarına karşı (komplet) olabilir. Dislipidemik hastalarının

yaklaşık %10-15'inde statin intoleransı olduğu düşünülmektedir. Yan etkilerin %75'i tedavi başladıktan veya doz arttırdıktan sonraki 12 hafta içerisinde, %90'ı ilk 6 ay içerisinde görülmektedir. Statin intoleransı, ASKVH öyküsü olan veya ASKVH açısından yüksek riski olan hastalarda etkin tedavi yapılmasını engelleyen önemli sorunlardan biridir. 2001 yılında 52 hastanın ölümü nedeniyle piyasadan çekilen cerivastatin çalışması sonrası statin toksisitesi toplumun dikkatini çekmiştir [23].

Statin tedavisinin yararlarını gösteren bilimsel kanıtlara karşın yazılı ve görsel medyada bu konu hakkındaki olumsuz haberler nedeni ile, statin kullanımının dan bağımsız birçok şikayet, statinlerin yan etkisi olarak algılanabilmektedir. Bu haberler ve statinlerin yan etkilerini yaşayan hastaları bu yan etkilere rağmen tedaviye devam etmeye ikna etmek klinik pratikte sıkça karşılaştığımız sorunlardan bir tanesidir. Statin intoleransı düşündürülen yakınmalarda çoğu zaman tecrübeli hekimler bile bu yan etkilerin statinlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığının ayrımını yapamayıp tedaviye devam ya da başka lipid düşürücü ilaç başlama kararı arasında bocalamaktadır. Bu durum özellikle ASKVH riski yüksek hastaların tedavileri aksamaktadır. Statinlerin yan etkileri hakkında hastaların taşıdığı kaygılar bu tür yan etkilerin daha fazla görülmesine neden olabilmektedir. (Nosebo etki).

Statin intoleransı nedeni ile tedaviyi bırakan ya da doz azaltımı yapan hastalarda KVH riski artmaktadır. Statin intoleransı olan veya tedaviye uyumsuz hastalar KVH'lar nedeni ile daha yüksek sağlık harcamalarına neden olurlar. ABD'de statin kullanımının tedavi olmayan 5.27 milyon yüksek riskli ve 20.290 milyon orta riskli hastaya başlanabilmesi halinde 10 yılda sırasıyla 384 bin ve 616 bin olayın önlenebileceği düşünülmektedir [10].

Statin yetişkinlerin yaklaşık %60'ı ilacı bırakma nedeni olarak yan etkiler ve özellikle kas iskelet semptomları olduğunu belirtmiştir.2006 ve 2012 yılları arasında statin intoleransı gelişen 45.037 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %25,5 tedaviyi bıraktıkları ve %30'u dozu değiştirdiklerini (552,6 azaltmış,%17,2 artırmış) belirtmişlerdir. Tedaviyi bırakan hastalarda LDL-K artışı en fazla ve hedef LDL-K ulaşma oranı en az olarak görülmüştür. Statin intoleransı Mİ yinelenmesinde %36, KVH olaylarında artışta %43 ve mortalite de %15 artışa neden olmuştur [10].

Statin intoleransı olan hastada ilk olarak rabdomiyoliz/miyopati riskini artırabilecek veya KCFT yüksekliği yapabilecek statin dışı diğer faktörler dışlanmalıdır. Bu faktörler dışlandıktan sonra statin intoleransının yönetiminde ilaç değişimi, ilacın gün atlayarak kullanımı, statin dışı lipid düşürücü tedaviler veya lipid düşürücü non-farmakolojik tedavi seçenekleri denenebilir [103].

2.6.3.2.1.9. Statin Çekilmesi

Yapılan çalışmalar statin tedavisinin bırakılmasının, vasküler fonksiyonu bozduğuna ve morbidite ve mortaliteyi arttırdığını göstermektedir. İskemik stroke geçiren hastalarda, statin tedavisini bırakmaları durumunda sıklıkla spesifik bir medikal neden olmaksızın artmış mortalite riski ile karşı karşıyadırlar. İskemik stroke sonrası statin tedavisini bırakan hastalarda mortalite riski, stroke sonrası 3 aylık dönemde, 5 kat artmıştır. Stroke'un akut döneminde statini kesilen hastalar erken norolojik defisit açısından dokuz kat daha fazla risklidir ve infarkt volümlerinin daha geniş olma riskleri yüksektir.

Statin çekilmesi sonrası görülen bu negatif etkilerin nedenlerine bakıldığında; statinler, NO üretimini arttırırlar ve endotelin 1, aTII reseptörleri, vasküler inflamatuvar adezyon moleküllerini ve inflamatuvar sitokinlerin reseptörlerinin azalmasını sağlarlar. Bu etkiler statinin kesilmesinden hemen sonra kaybolur. Pleotropik etkilerin kaybolması ve oluşan rebound vasküler disfonksiyon ve inflamatuvar ve protrombotik markerların daha yüksek konsantrasyonda bulunması nedeni ile uyarılan plak rüptürü koroner olaylar için stabil kronik vasküler hastalıktan çok daha ciddi sonuçlara neden olabilirler [104, 105].

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulunun 12.12.2018 tarih 2018/0474 sayılı (Ek-2) onayı alındıktan sonra, “Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu” son versiyonuna uygun şekilde, İstanbul ili Kadıköy ve Ataşehir ilçelerinde ASM, Üniversite ve Eğitim-Araştırma hastanelerinde 01.01.2018 - 01.03.2018 tarihleri arasında, çok merkezli olarak yürütülen, prospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak düzenlendi. Her anket uygulamasından önce hekimlere anket hakkında kısa bilgiler verilip sonrasında anketi kendilerinin okuyup doldurmaları istenmiştir. Ankete katılan hekimlerin hepsi anketi doldurmaya gönüllü olmuştur. Çalışmaya dâhil edilen hekimlerden yüz yüze görüşme yapılanlardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı, online anket formunu dolduran hekimlerin onamı var kabul edildi.

01.01.2018 - 01.03.2018 tarihleri arasında İstanbul ili, Kadıköy ve Ataşehir ilçelerinde aktif olarak görev yapan 259 hekimin 189’sine (%73)’üne ile yüz yüze görüşme ve online anket doldurma yöntemi ile katılımcıların demografik verileri, dislipidemik hastaların tanı ve takibi ile statin tedavisine ilişkin bilgi düzeyleri ve tecrübelerine ilişkin evet-hayır yada çoktan seçmeli 32 tane sorudan oluşan anketi doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, anketi tamamlamadan teslim edenler çalışma dışı bırakıldı.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Çalışmaya alınan hekimlerin demografik verileri, dislipidemik hastaların tanısı ve takibi ile statin tedavisine bakışları kaydedildi. Pratisyen aile hekimleri ile asistan aile hekimleri ve uzman aile hekimlerinin Statin tedavisi ve dislipidemik hastanın tanısı ve takibinde fark olup olmadığı değerlendirildi.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İlk 8 maddede hekimlerin demografik özellikleri sorgulanmaktadır. Bu bölümde hekimlerin (isteğe bağlı) isimleri, cinsiyetleri, yaşları sorgulanmaktadır. Ayrıca hekimlerin pratisyen, asistan ve uzmanlıklarında sorgulanmaktadır. Hekimlerin hekimlik mesleğinde toplam kaç yıl hizmet ettikleri ve aile hekimleri alanında kaç yıldır çalıştıkları sorgulanmaktadır. Aile hekimliğinden önce görev yapmışlar mı, yapmışlar ise nerede yaptıkları sorgulanmaktadır.

9 ve 10 sorularda hekimlerin kronik hastalık takibi yapıp yapmadıkları yapıyor iseler birden fazla şıkkı işaretleyebilecekleri şekilde hangi hastalıkları takip ettikleri sorgulanmaktadır.

11-16 sorularda hekimlerin dislipidemiye bakışı, dislipidemi taraması yapıp yapmadıkları ve statin tedavisine bakışı sorgulanmaktadır.

17 ve 18 sorularda hekimlerin dislipidemik hastalarda alternatif tıp yöntemlerine bakışı sorgulanmaktadır.

19-21 sorularda hekimlerin statin tedavisinin yan etkileri hakkında bilgi düzeyi ve hastalarını bu konularda takipleri sorgulanmaktadır.

22-25 sorularda hekimlerin dislipidemi konusunda bilgi düzeylerinin yeterli olup olmadığı ve bu konuda sürekli tıp eğitimi aktiviteleri kapsamında eğitime ihtiyaç duyup duymadıkları sorgulanmaktadır.

26 soruda hekimlere dislipidemi tedavisinde en çok hangi kaynağı kullandığı sorgulanmaktadır.

27 ve 28 sorularda pratisyen ve asistan-uzman aile hekimleri gruplandırılarak tıp fakültesi ve uzmanlık eğitiminde dislipidemi ve statinler konusunda yeterli eğitim alıp, almadıkları sorgulanmaktadır.

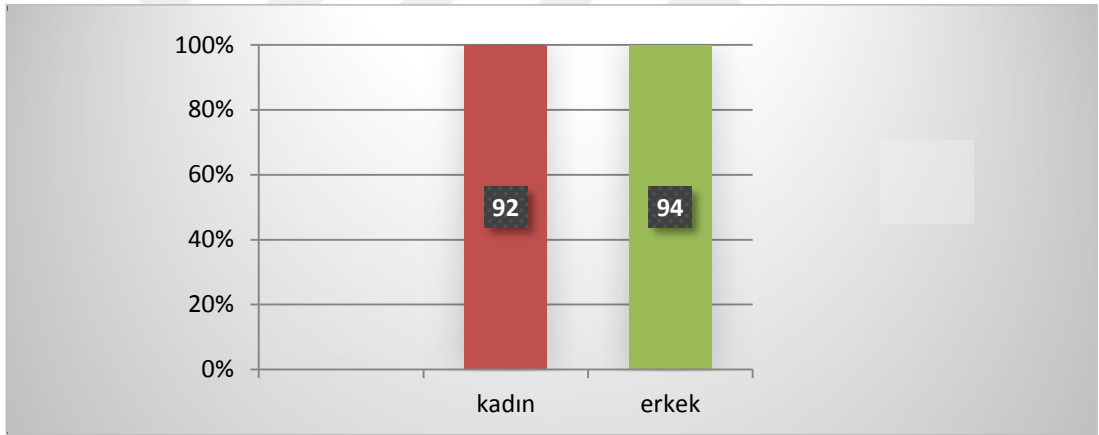
29-32 sorularda hekimlerin statinler konusunda medya daki tartışmalardan etkilenip etkilenmediğini öğrenmek için sorular sorulmuştur.

Anketlere verilen cevaplar IBM SPSS 22.0.0 paket programı kullanılarak analiz edildi ve çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik hesaplamaları yapıldı.



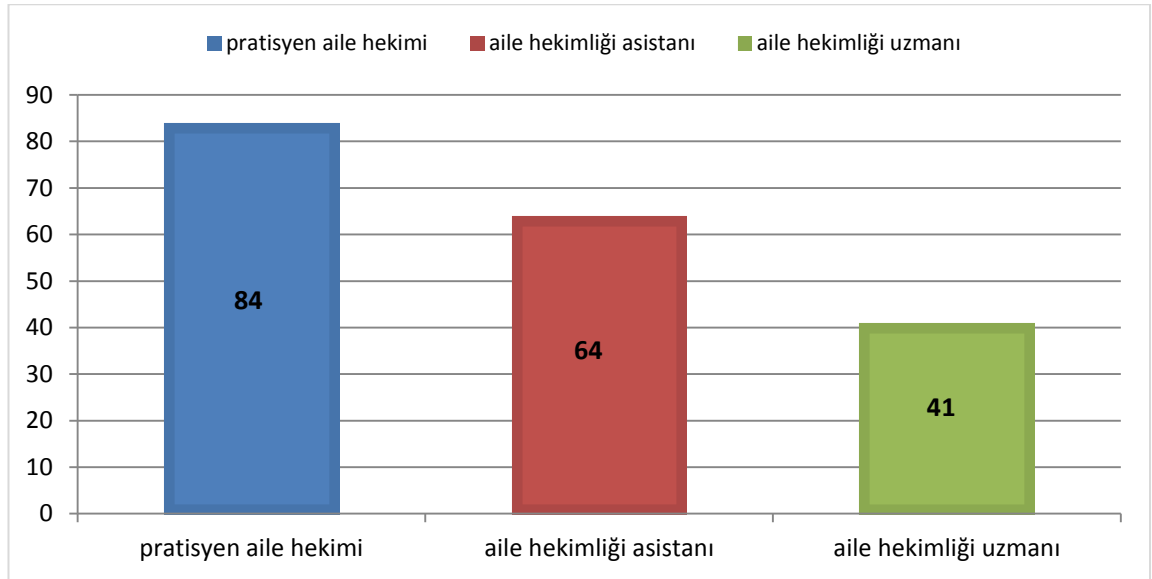
BULGULAR

Çalışmamız, İstanbul ilinde Kadıköy ve Ataşehir ilçelerinde Sağlık Bakanlığı'na bağlı Aile Sağlığı Merkezi (ASM), Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Üniversite Hastanelerinde görev yapan 189 tane pratisyen, asistan, uzman aile hekimi ile yüz yüze görüşme veya online anket uygulaması yöntemi ile amaca yönelik 32 soru içeren anket formunun uygulanması ile yapılmıştır.



Grafik 4.1: Aile hekimlerinin cinsiyetlerine göre dağılımı

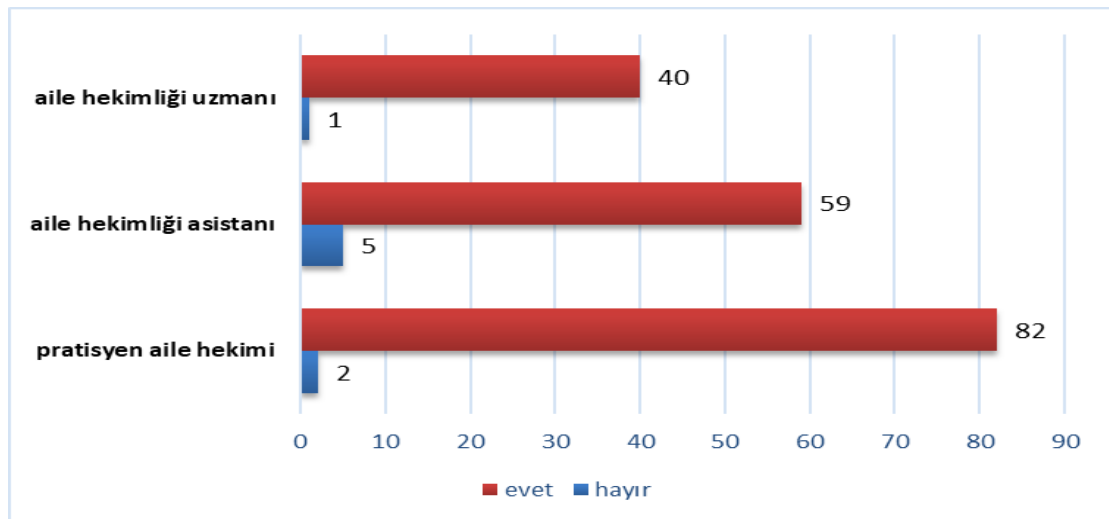
Anket formunu dolduran hekimlerin cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında, %50,5'sinin (n:94) erkek,%49,5'sinin (n:92) kadın olarak görülmektedir. Aile hekimlerin yaşları 24 ile 67 arasında değişmektedir ve ortalama yaş ise 35.3'tür.



Grafik 4.2: Aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranları

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin %44,4'ü (n:84) pratisyen aile hekim iken %34,9'ü (n:64) asistan aile hekimi, %21,7'si (n.41) ise uzman aile hekimlerinden oluşmaktadır. Hekimler ünvanlarına göre değerlendirildiğinde pratisyen aile hekimlerinin aile hekimliği asistanı ve aile hekimliği uzmanlarına göre sayısal olarak anlamlı derece de yüksek olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

4) Ünvalarına Göre Aile Hekimlerinin Dağılımı			p
Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	p<0.001
84 (44,4)	64 (%34,9)	41, (%21,7)	



Grafik 4.3: Aile hekimlerinin aile hekimliğinden önce görev yapma durumuna göre dağılımları

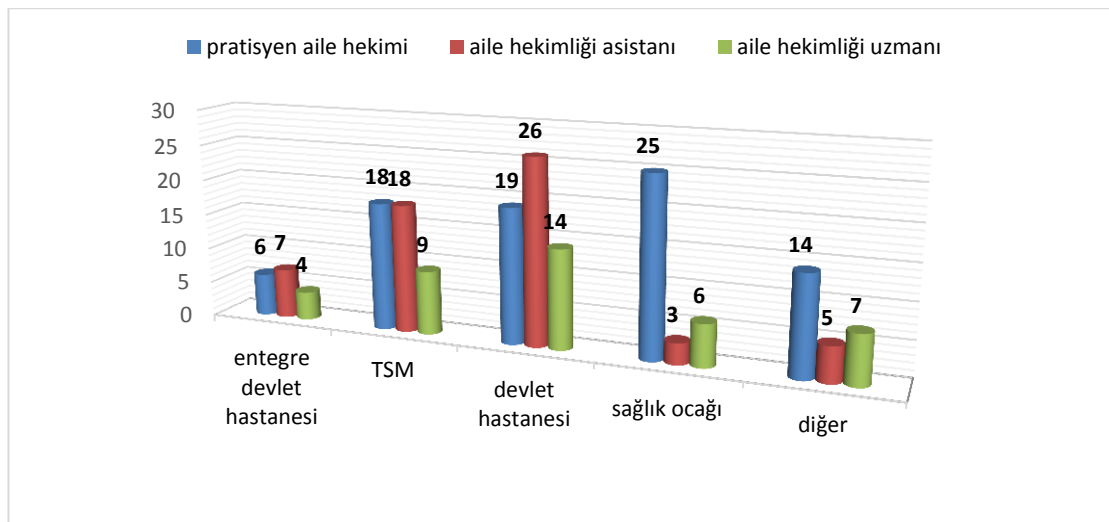
Bulgular

Ankete katılan hekimlerin 181 tanesi aile hekimliğinden önce görev yaptığını sadece 8 tanesi daha öncede görev yapmadığını belirtmiştir. Pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında aile hekimliği öncesi görev yapma açısından anlamlı fark görülmemiştir. (p:0.21)

Hekimlik mesleğindeki toplam hizmet süreleri açısından pratisyen ve uzman aile hekimlerinin çalışma süreleri asistan aile hekimlerinden daha fazla olduğu görülmüştür (p<0.001). Pratisyen aile hekimleri ortalama hizmet süreleri 14.35±10.51, asistan aile hekimlerinin hizmet süreleri 3.43±2.92, uzman aile hekimlerin hizmet süreleri 12.78 ±7.18 yıl idi.

Aile hekimliği alanında çalışma süreleri açısından incelendiğinde pratisyen ve uzman aile hekimlerinin asistan aile hekimlerinden daha fazla süredir çalıştıkları görülmüştür (p<0.001). Pratisyen aile hekimlerinin çalışma süreleri 6.05±3.02 yıl, asistan aile hekimlerinin 1.81±1.43 yıl, uzman aile hekimlerinin ise 6.144±3.22 yıl idi.

7)Aile hekimliğinden önce görev yaptınız mı?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n	Aile Hekimliği Asistanı n	Aile Hekimliği Uzmanı n	
Evet	82	59	40	p:0.21
Hayır	2	5	1	

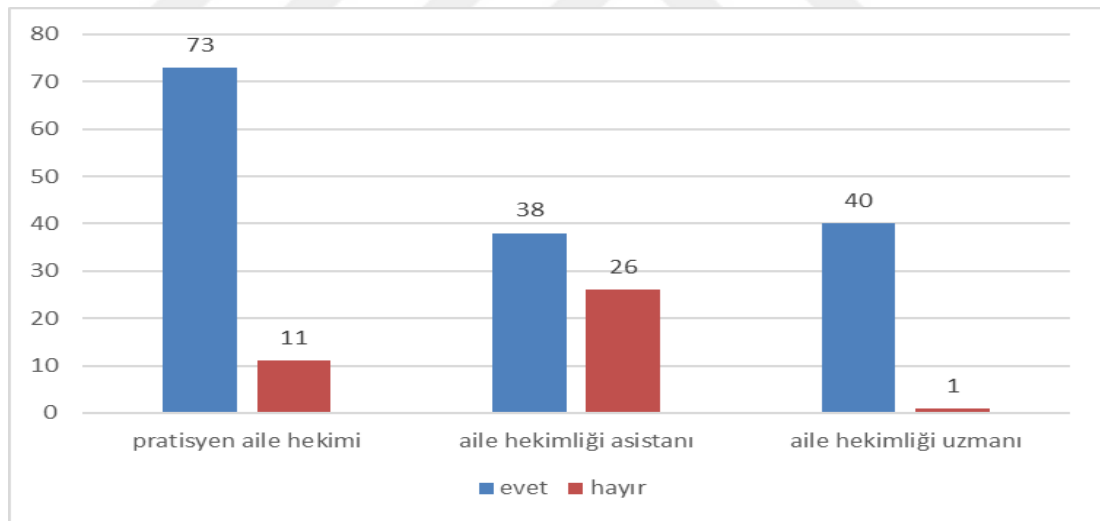


Grafik 4.4: Aile hekimlerinin daha önce çalıştığı kurumlara göre dağılımları

Bulgular

Daha önce başka yerlerde görev yapan hekimler arasında pratisyen aile hekimleri %30,5 (n: 25) oran ile en çok oranda sağlık ocağında görev yaptığını belirtirken, asistan aile hekimleri %44,1 (n: 26) ve uzman aile hekimleri %35 (n: 14) oranında devlet hastanelerinde görev yapmışlardır. Pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında daha önce çalıştığı kurumlara göre anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.009).

8)Bir önceki soruya cevabınız evet ise nerede görev yaptınız?				P
	Pratisyen Aile Hekimi N	Aile Hekimliği Asistanı N	Aile Hekimliği Uzmanı N	
Entegre devlet hastanesi	6	7	4	P:0.009
TSM	18	18	9	
Devlet hastanesi	19	26	14	
Sağlık ocağı	25	3	6	
Diğer	14	5	7	



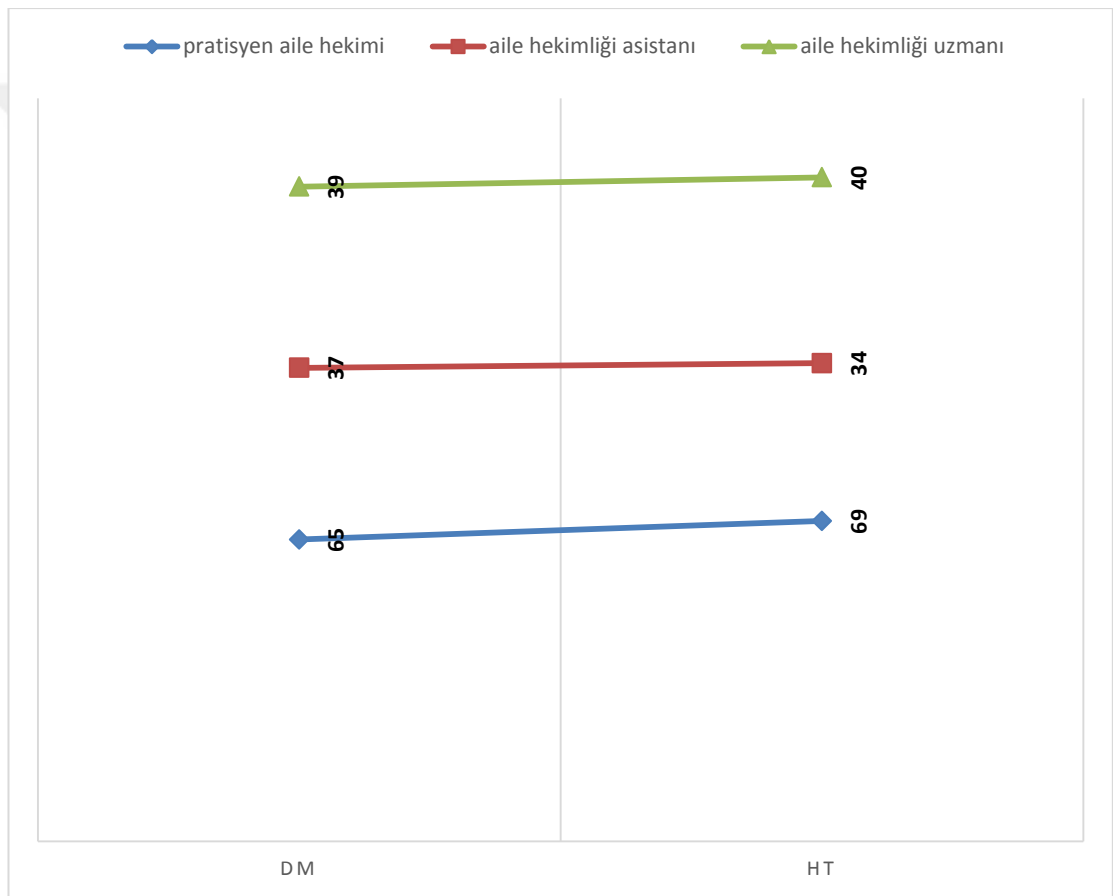
Grafik 4.5: Kronik hastalık takibi yapmayan ve yapan aile hekimlerinin ünvanlarına göre dağılımları

Aile hekimlerinin kronik hastalık takiplerine bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %86,9 (n:73) birinci basamak şartlarında kronik hastalık takibi yaparken, asistan aile hekimlerinin %59,4 (n:38) ve uzman aile hekimlerinin %97,6 (n:40)ASM, Eğitim ve araştırma hastaneleri ile Üniversite hastanelerinde kronik hastalık takibi yaptığını belirtmiştir.

Bulgular

Asistan aile hekimlerinin hem uzman hemde pratisyen aile hekimlerinden daha fazla kronik hastalık takibi yaptıkları görülmüştür ($p<0.001$)

9)Kronik hastalık takibi yapıyor musunuz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Evet	73 (%86.9)	38 (%59.4)	40 (%97.6)	P<0.001
Hayır	11 (%13.1)	26 (%40.6)	1 (%2.4)	



Grafik 4.6: Aile hekimlerinin en çok takip ettiği hastalıklar

Çalışmamıza katılan ve kronik hastalık takibi yaptığını belirten aile hekimleri arasında pratisyen aile hekimlerinin %89 (n:65) DM takibi yaptıklarını ifade etmişlerdir. Asistan aile hekimlerinin %97.4 (n:37) ikinci ve üçüncü basamakta DM takibi yaparken, uzman aile hekimlerinin %97.5 (n:39)'i DM takibi yaptıklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir ($p:0.11$). Aile

hekimleri Hipertansiyon takibi açısından karşılaştırıldıklarında pratisyen aile hekimlerinin %94.5 (n:69)'u HT takibi yaptıklarını, asistan aile hekimlerinin %89.5 (n:34) , uzman aile hekimlerinin %100 (n:40) HT'lu hastaları takip ettiklerini belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.11).Ankete katılan aile hekimlerinin Kroner Arter Hastalığı takipleri incelendiğinde pratisyen aile hekimlerinin %30.1 (n:22)'si, asistan aile hekimlerinin %23.7 (n:9) , uzman aile hekimlerinin %27.5 (n:11) takip ediyor olarak görüş belirtmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.77).Aile hekimlerinin kronik böbrek yetmezliği takipleri incelendiğinde pratisyen aile hekimlerinin %8.2 (n:6)'sı, asistan aile hekimlerinin %7.9 (n:3) , uzman aile hekimlerinin %7.5 (n:3) takip ediyorlar imiş, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmedi (p:0.99).Aile hekimlerinin KOAH takiplerine bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %42.5 (n:31) , asistan aile hekimlerinin %13.2 (n:5) , uzman aile hekimlerinin %25 (n:10) takip ettiklerini belirtmişlerdir, asistan aile hekimleri pratisyen ve uzman aile hekimlerinden daha fazla KOAH takibi yaptığı görülmüştür (p:0.04).Aile hekimlerinin kronik hepatit takipleri açısından incelendiğinde pratisyen aile hekimlerinin %6.8 (n:5) , asistan aile hekimlerinin %2.6 (n:1) , uzman aile hekimlerinin %7.5 (n:3) takip ediyor olarak görüş bildirmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda fark görülmemiştir (p:0.60).Pratisyen aile hekimlerinin %9.6 (n:7)'si, asistan aile hekimlerinin %18.4 (n:7), uzman aile hekimlerinin %7.5 (n:3)'ü diğer kronik hastalıkları takip ettiklerini belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda fark görülmemiştir (p:0.25).

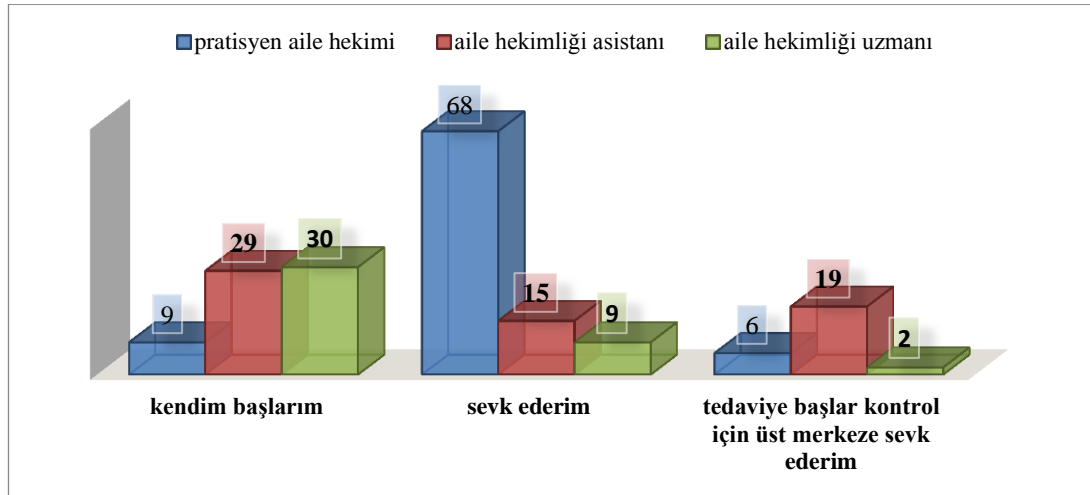
10)Cevabınız evetse en çok hangi hastalığı takip ediyorsunuz? (Birden fazla şikkı işaretleyebilirsiniz)?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
DM	65 (%89)	37 (%97.4)	39 (%97.5)	p:0.11
HT	69 (%94.5)	34 (%89.5)	40 (%100)	P:0.11
KAH	22 (%30.1)	9 (%23.7)	11 (%27.5)	P:0.77
KBY	6 (%8.2)	3 (%7.9)	3 (%7.5)	P:0.99
KOAH	31 (%42.5)	5 (%13.2)	10 (%25)	P<0.001
Kronik hepatit	5 (%6.8)	1 (%2.6)	3 (%7.5)	P:0.60
Diğer	7 (%9.6)	7 (%18.4)	3 (%7.5)	P:0.25

Çalışmaya katılan pratisyen aile hekimlerinin %92,9 (n:78), asistan aile hekimlerinin %96,8 (n:61), uzman aile hekimlerinin %97,6 (n:40) dislipidemi taraması yaptığını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.39). Hekimlere 40 yaş üstü erkeklere rutin dislipidemi taraması yaparmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %53,6 (n:45), asistan aile hekimlerinin %57,1 (n:36), uzman aile hekimlerinin %73,2 (n:30) yaptıklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.10). 50 yaş üstü bayanlara tarama yapanlar ise pratisyen aile hekimlerinde %59,5 (n:50), asistan aile hekimlerinde %61,9 (n:39), uzman aile hekimlerinde %75,6 (n:31) olarak belirlenmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.20). 65 yaş üstü herkese tarama yapan aile hekimlerinin oranı pratisyenlerde %33,3 (n:28), asistan aile hekimlerinde %65,1 (n:41), uzman aile hekimlerinde %65,9 (n:27) olarak belirlenmiştir, pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre 65 yaş üstü herkese dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür (p<0.001). Birinci derece yakınında KVH'ı olan hastalara tarama yapma oranı ise pratisyen aile hekimlerinde %82,1 (n:69), asistan aile hekimlerinde %84,1 (n:53), uzman aile hekimlerinde %92,7 (n:38) olarak bulunmuştur, birinci derece yakınlarında KVH bulunanalarda pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür (p:0.003). DM'i olan hastalara tarama yapan aile hekimleri oranı pratisyen aile hekimlerinde %77,4 (n:65), asistan aile hekimlerinde %92,1 (n:58), uzman aile hekimlerinde %95,1 (n:39) olarak belirlenmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.007). HT'u olan hastalara tarama yapanlar pratisyen aile hekimlerinde %75 (n:63), asistan aile hekimlerinde %82,5 (n:52), uzman aile hekimlerinde %95,1 (n:39) oranında bulunmuştur, pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla HT li hastalarda dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür (p:0.03). Birinci derece yakınında KVH tanısı bulunan hastalara tarama yapma oranı pratisyen aile hekimlerinde %70,2 (n:59), asistan aile hekimlerinde %87,3 (n:55), uzman aile hekimlerinde %92,7 (n:38) dir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.003). Obez bireylerde tarama yapma

Bulgular

oranları pratisyenlerde %85,7 (n:72), asistan aile hekimlerinde %93,7 (n:59), uzman aile hekimlerinde %95,1 (n:39) olarak belirlenmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p: 0.14). Sigara içen bireylerde dislipidemi taraması yapma oranları pratisyen aile hekimlerinde %50 (n:42), asistan aile hekimlerinde %63.5 (n:40), uzman aile hekimlerinde %80.5 (n:33) olduğu görülmüştür, sigara içen bireylerde pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür (p:0.004). KBY'si olan hastalarda dislipidemi taraması oranları pratisyen aile hekimlerinde %23.8 (n:20), asistan aile hekimlerinde %39.7 (n:25), uzman aile hekimlerinde %51.2 (n:21) olarak belirlenmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı bir fark görülmemiştir (p: 0.007).

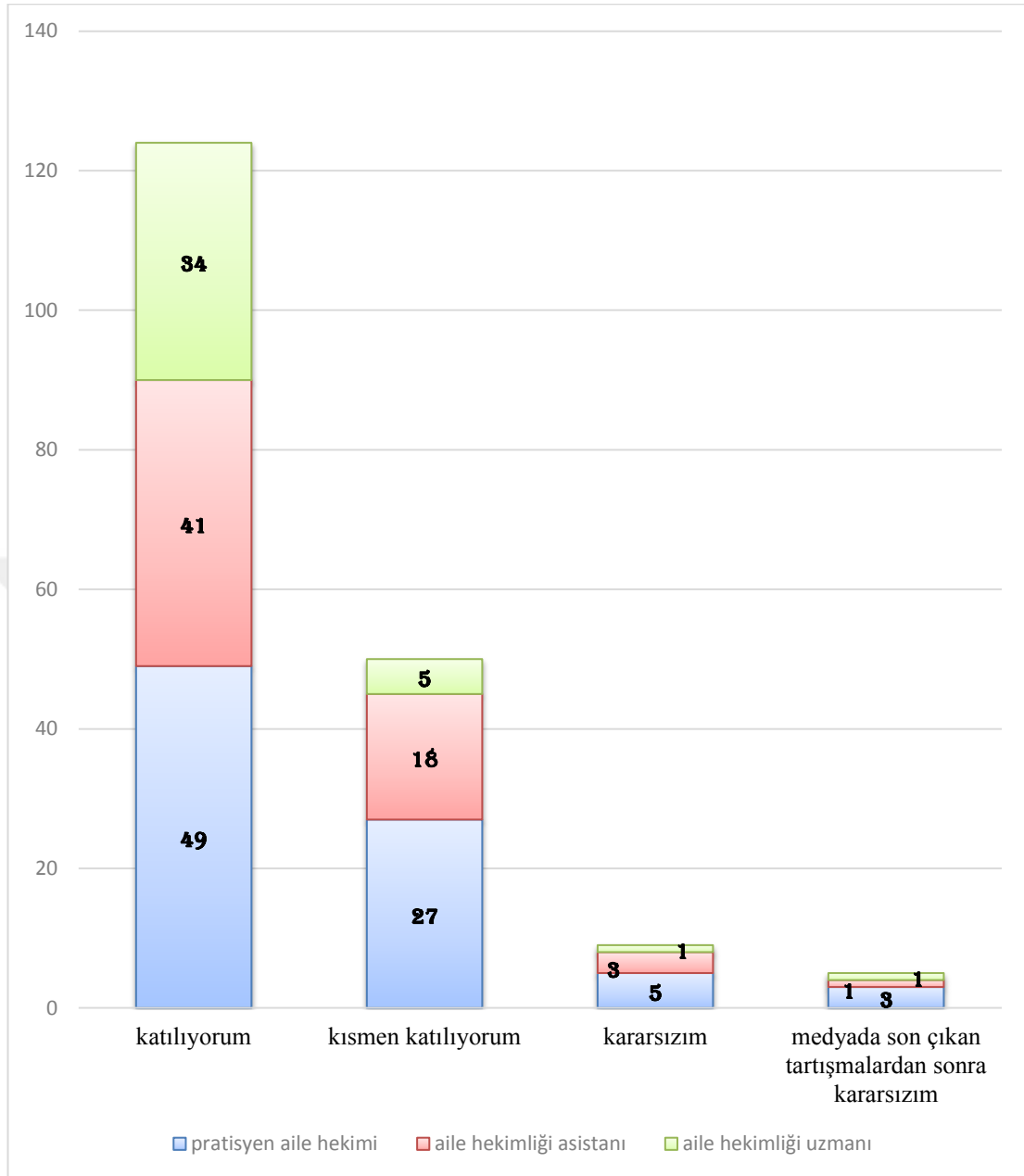
11) Hangi hastalara dislipidemi taraması yaparsınız? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)?	P			
	Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı	Aile Hekimliği Uzmanı	
Tarama yapmam	6 (%7.1)	2 (%3.2)	1 (%2.4)	P:0.39
Asemptomatik 40 yaş üstü erkek	45 (%53,6)	36 (%57,1)	30 (%73,2)	P:0.10
Asemptomatik 50 yaş üstü bayan	50 (%59,5)	39 (%61,9)	31 (%75.6)	P:0.20
Asemptomatik 65 yaş üstü herkez	28 (%33.3)	41 (%65.1)	27 (%65.9)	P<0.001
KVH riski olan	69 (%82,1)	53 (%84,1)	38 (%92,7)	P:0.29
DM olan	65 (%77,4)	58 (%92,1)	39 (%95,1)	P:0.007
HT olan	63 (%75)	52 (%82,5)	39 (%95,1)	P:0.003
Birinci derece yakınında KVH öyküsü olan	59 (%70,2)	55 (%87,3)	38 (%92,7)	P:0.003
Obez olan	72 (%85,7)	59 (%93,7)	39 (%95,1)	P:0.14
Sigara içen	42 (%50)	40 (%63.5)	33 (%80.5)	P:0.004
KBY olan	20 (%23.8)	25 (%39.7)	21 (%51.2)	P:0.007
Diğer	4	2	1	P:0.79



Grafik 4.7: Aile hekimlerinin dislipidemik hastaların yönetimindeki tutumlarının dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin ilk defa dislipidemi tanısı koydukları hastalarda pratisyen aile hekimlerinin %10,8 (n:9) kendisinin tedaviye başlayacağı, %81,9 (n:68) ise asm şartlarında tedaviye başlamayıp üst merkeze sevk edeceğini, %7,2 (n:6) tedaviyi başlayıp kontrol için üst merkeze sevk edeceklerini belirtmişlerdir. Aynı hastalarda asistan aile hekimlerinin %46 (n:29) tedavi başlayacaklarını, %23,8 (n:15) ilgili diğer bölümlere sevk edeceklerini, %30,2 (n:19) tedaviyi başlayıp kontrol için ilgili bölümlere sevk edeceklerini belirtmişlerdir. Yeni tanı dislipidemik hastalara yönetiminde uzman aile hekimleri ise %73,2 (n:30) tedaviyi başlayacakları ve kontrole çağıracaklarını, %22 (n:9) sevk edecekleri, %4,9 (n:2) tedaviyi başlayıp kontrol için üst merkeze sevk edeceklerini belirtmişlerdir. Pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla ilk defa dislipidemi tanısı koydukları hastaları üst merkeze sevk etmeden tedaviye başladıkları görülmüştür (p<0.001).

12)Kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalara tedavi başlar mısınız? Yoksa bir üst merkeze mi sevk edersiniz?				P
	Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Kendim başlarım	9 (%10,8)	29 (%46)	30 (%73,2)	P<0.001
Sevk ederim	68 (%81,9)	15 (%23,8)	9 (%22)	
Tedaviye başlar kontrol için üst merkeze sevk ederim	6 (%7,2)	19 (%30,2)	2 (%4,9)	



Grafik 4.8: Aile hekimlerinin statin tedavisi hakkındaki düşüncelerinin dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine statinlerin dislipidemik hastalarda kolesterol değerlerinin normale getirilmesinde ve KVK'ların morbidite ve mortalitesinden korunmada etkili ilaçlar olarak görüyormusunuz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %58,3 (n:49)'u, asistan aile hekimlerinin %65,1 (n:41)'i, uzman aile hekimlerinin %82,9 (n:34)'ü etkili olduğu belirtirken, pratisyen aile hekimlerinin %32,1 (n:27), asistan aile hekimlerinin %28,6 (n:18), uzman aile hekimlerinin %12,2 (n:5) kısmen etkili olduğu, pratisyen aile hekimlerinin %6 (n:5), asistan aile hekimlerinin %4,8 (n:3), uzman aile hekimlerinin %2,4 (n:1)'ü ise bu konuda kararsız

kaldığını belirtmişlerdir ve pratisyen aile hekimlerinin %3,6 (n:3), asistan aile hekimlerinin %1,6 (n:1), uzman aile hekimlerinin %2,4 (n:1) medyadaki son tartışmaların etkisi ile kararsız kaldığını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.03).

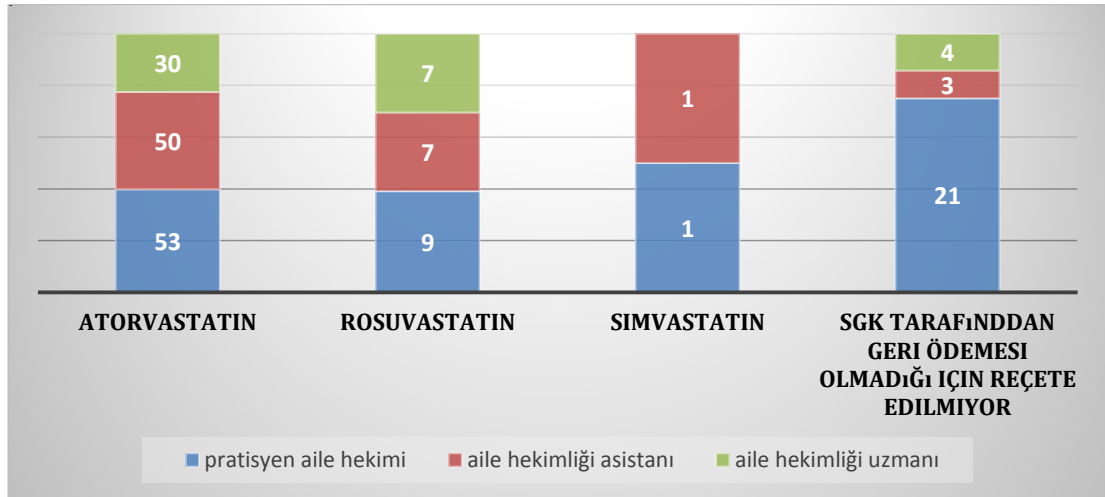
13) Statinlerin kolesterol düzeylerini düşürdüğünü ve kardiyovasküler hastalıklardan koruduğunu düşünüyor musunuz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Katılıyorum	49 (%58,3)	41 (%65,1)	34 (%82,9)	P:0.03
Kısmen katılıyorum	27 (%32,1)	18 (%28,6)	5 (%12,2)	
Kararsızım	5 (%6)	3 (%4,8)	1 (%2,4)	
Medyada son çıkan tartışmalardan sonra kararsızım	3 (%3,6)	1 (%1,6)	1 (%2,4)	

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin hangi hastalara statin başladığını öğrenmek adına çeşitli hasta örnekleri verilmiş ve hangisine statin başladıkları sorulmuştur. 10 yıllık KVH riski düşük olup LDL-K>190 mg/dl olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda, pratisyen aile hekimlerinin %53,5 (n:8), asistan aile hekimlerinin %77,1 (n:37), uzman aile hekimlerinin %77,4 (n:24)'ü başlayacağını belirtmişler, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p: 0.16). Hekimlere 10 yıllık KVH riski çok yüksek olup LDL-K>70 mg/dl olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %33,3 (n:5), asistan aile hekimlerinin %66,7 (n:32), uzman aile hekimlerinin %71 (n:22) başlayacağını belirtmişlerdir, pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla 10 yıllık KVH riski yüksek LDL-K>70 olan hastalara tedavi başladığı görülmüştür (p:0.035).Aile hekimlerine on yıllık KVH riski orta olup LDL-K>100 mg/dl olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda; pratisyen aile hekimlerinin %40 (n:6), asistan aile hekimlerinin %68,8 (n:33), uzman aile hekimlerinin %64,5 (n:20)'si başlayacağını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu

Bulgular

konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.13). Aile hekimlerine DM ve dislipidemili hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda, pratisyen aile hekimlerinin %46,7 (n:7), asistan aile hekimlerinin %56,3 (n:27), uzman aile hekimlerinin %77,4 (n:24)'ü başlayacaklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.06).Aile hekimlerine HT'si ve dislipidemisi olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %46,7 (n:7), asistan aile hekimlerinin %33,3 (n:16), uzman aile hekimlerinin %41,9 (n:13)'ü başlayacaklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.57). Aile hekimlerine KBY ve dislipidemisi olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %20 (n:3), asistan aile hekimlerinin %8,3 (n:4), uzman aile hekimlerini %16,1 (n:5)'i başlayacaklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.39).Aile hekimleri arasında dislipidemi tanısı koydukları hastalara statin reçete etmeyeceklerin oranı statin başlarım diyen pratisyen aile hekimlerinde %20 (n:3)'tür. Pratisyen aile hekimleri asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla statin başlamam seçeneğini işaretlemişlerdir (p<0.001)

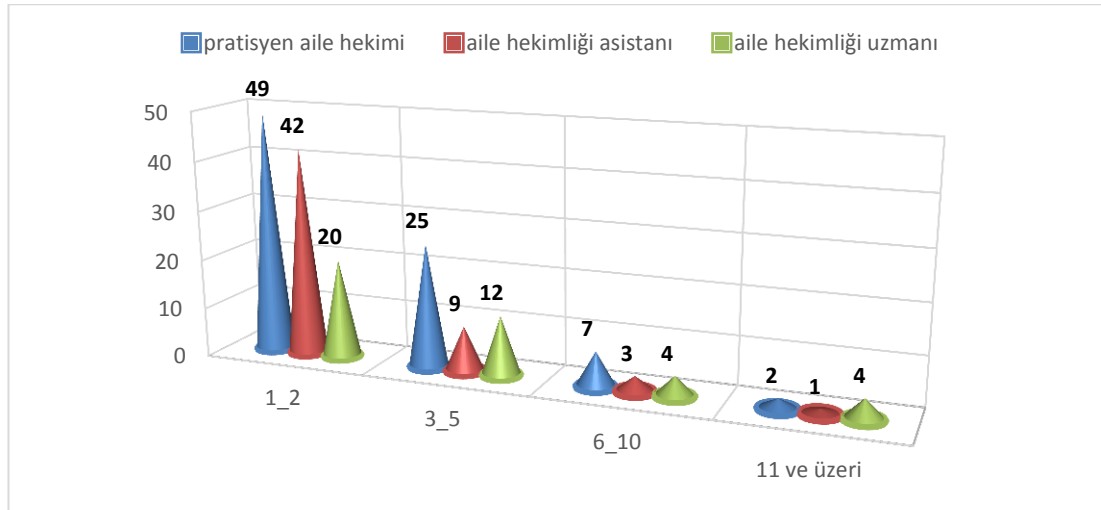
14)12. Soruya cevabınız evetse cevaplandırın. Hangi hastalara statin başlarsınız? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)				P
	Pratisyen Aile Hekimi	AileHekimliği Asistanı	AileHekimliği Uzmanı	
KVH riski olmayıp LDL>190	8 (%53,5)	37 (%77,1)	24 (%77,4)	P:0.16
10 yıllık KVH riski çok yüksek LDL>70	5 (%33,3)	32 (%66,7)	22 (%71)	P:0.035
10 yıllık KVH riski orta LDL>100	6 (%40)	33 (%68,8)	20 (%64,5)	P:0.13
DM'si olan	7 (%56,3)	27 (%56,3)	24 (%77,4)	P:0.06
HT'Si olan	7 (%46,7)	16 (%33,3)	13 (%41,9)	P:0.57
KBY'si olan	3 (%20)	4 (%8,3)	5 (%16,1)	P:0.39
Statin başlamam	3 (%20)			P<0.001
Diğer				P:0.72



Grafik 4.9: Aile hekimlerinin reçete ettikleri statin molekülüne göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine en sık hangi statin molekülünü reçete edersiniz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %63,1 (n:53), asistan aile hekimlerinin %82 (n:50), uzman aile hekimlerinin %73,2 (n:30)'u atorvastatin molekülünü, pratisyen aile hekimlerinin %10,7 (n:9), asistan aile hekimlerinin %11,5 (n:7), uzman aile hekimlerinin %17,1 (n:7)'i rosuvastatin molekülünü ve pratisyen aile hekimlerinin %1,2 (n:1), asistan aile hekimlerinin %1,6 (n:1)'i simvastatin molekülünü reçete ettiklerini belirtmişlerdir. SGK tarafından ödemesi olmadığı için statin reçete etmeyen aile hekimlerinin oranı pratisyen aile hekimlerinde %25 (n:21), asistan aile hekimlerinde %4,9 (n:3), uzman aile hekimlerinde %9,8 (n:4)'dir. Pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.079).

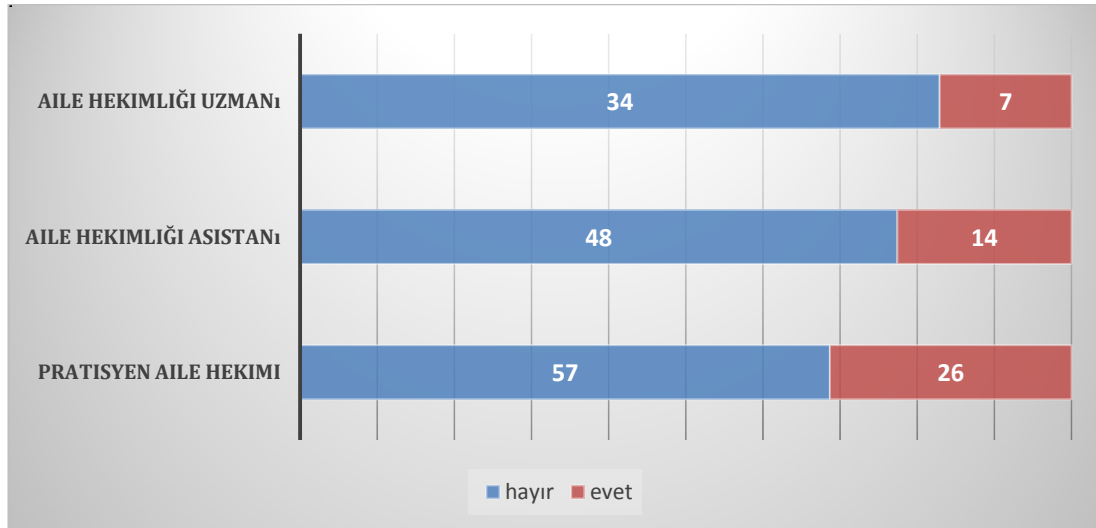
15) En sık hangi molekülü reçetelendiriyorsunuz:				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Atorvastatin	53 (%63,1)	50 (%82)	30 (%73,2)	p:0.079
Rosuvastatin	9 (%10,7)	7 (%11,5)	7 (%17,1)	
Simvastatin	1 (%1,2)	1 (%1,6)	0	
Sgk tarafından geri ödemesi olmadığı için reçete edilmiyor	21 (%25)	3 (%4,9)	4 (%9,8)	



Grafik 4.10: Aile hekimlerinin günlük reçete ettikleri statin sayısına göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine bir günde kaç hastaya statin reçete edersiniz diye sorulduğunda, bir günde 1-2 hastaya statin reçete edenlerin oranı pratisyen aile hekimlerinde %59 (n:49), asistan aile hekimlerinde %72,4 (n:42), uzman aile hekimlerinde %50 (n:20) olduğu görülmüş. Bir günde 3-5 hastaya statin reçete etme oranı ise pratisyen aile hekimlerinde %30,1 (n:25), asistan aile hekimlerinde %16,4 (n:9), uzman aile hekimlerinde %30 (n:12) olarak belirlenmiştir. Bir günde 6-10 hastaya statin reçete edenlerin oranı pratisyen aile hekimlerinde %8,4 (n:7), asistan aile hekimlerinde %5,5 (n:3), uzman aile hekimlerinde %10 (n:4) olarak görülmüştür. Bir günde 11 ve üzeri hastaya statin reçete ettiklerinin belirten hekimlerin oranınının pratisyen aile hekimlerinde %2,4 (n:2), asistan aile hekimlerinde %1,8 (n:1), uzman aile hekimlerinde %10 (n:4) olduğu görülmüştür. Pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.084).

16) Günde ortalama kaç hastanıza statin reçete ediyorsunuz:	P		
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)
1-2	49 (%59)	42 (%72,4)	20 (%50)
3-5	25 (%30,1)	9 (%16,4)	12 (%30)
6-10	7 (%8,4)	3 (%5,5)	4 (%10)
11 ve üzeri	2 (%2,4)	1 (%1,8)	4 (%10)

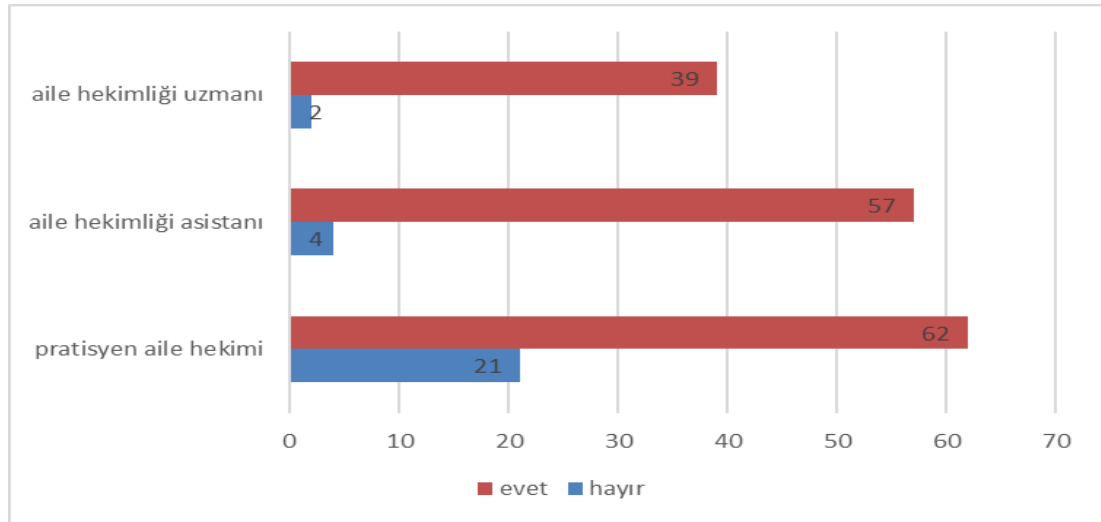


Grafik 4.11: Aile hekimlerinin alternatif tıp yöntemlerine bakışına göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemik hastalara alternatif tıp yöntemleri önerirmisiniz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %31,3 (n:26), asistan aile hekimlerinin %22,6 (n:14), uzman aile hekimlerinin %17,1 (n:7)'si alternatif tıp yöntemleri önerdiklerini belirtmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.19).

17) Dislipidemik hastalarınıza alternatif tıp yöntemlerini (bitkisel ilaçlar) önerir misiniz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	57 (%68.7)	48 (%77.4)	34 (%82.9)	P:0.19
Evet	26 (%31,3)	14 (%22,6)	7 (%17,1)	

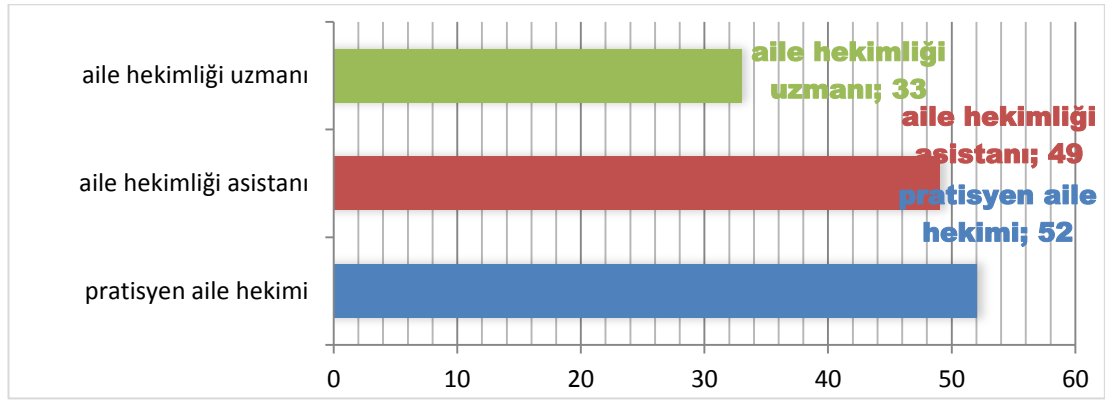
Çalışmaya katılan aile hekimleri arasında dislipidemik hastalara enginar, ceviz (6), fındık, balık yağı (2), bitkisel ilaçlar (2), ceviz suyu (7), sülük (3), hacamat, akupunktur, maydonoz suyu, omega-3 (2), fitoterapi (3), ceviz içi zar kabuğu, kupaterapisi, bitkisel karışımlar, balık (5), sirke, diyet (5), spor (2), yağ kısıtlaması, greyfurt suyu, yeşil mercimek, keten tohumu, ceviz kabuğu suyu, ceviz yaprağı, sebze ağırlıklı beslenme, limon suyu, enginar ve maydonoz kürü, maydonoz gibi alternatif tıp yöntemleri önerilmektedir.



Grafik 4.12: Aile hekimlerinin statinlerle ilgili hastaları bilgilendirme durumlarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin ilk kez tedaviye başladıkları dislipidemik hastalarda statinlerin etkinliği, tedavi süresi ve yan etkileri hakkında hastaları bilgilendirme oranları pratisyen aile hekimlerinde %74,7 (n:62), asistan aile hekimlerinde %93,4 (n:57), uzman aile hekimlerinde %95,1 (n:39) olarak bulunmuştur. Asistan ve uzman aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla ilaç etkinliği, tedavis süresi ve yan etkileri takip ettiği görülmüştür (p:0.001).

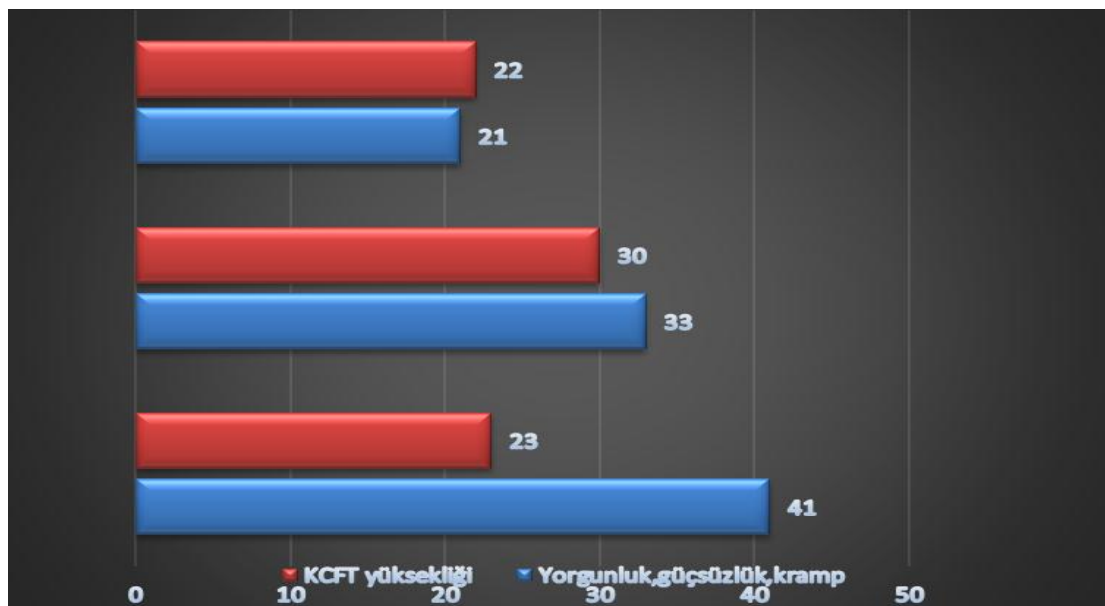
19)Statin tedavisi başladığınız hastalarınızı ilaç etkinliği, tedavi süresi ve yan etkiler hakkında bilgilendirir misiniz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	21 (%25,3)	4 (%6,6)	2 (%4,9)	p:0.001
Evet	62 (%74,7)	57 (%93,4)	39 (%95,1)	



Grafik 4.13: Ünvanlara göre aile hekimlerinin dislipidemik hastalarda statinlerin yan etkilerini takip etme durumlarının dağılımı

Aile hekimlerine statin tedavisi başladıkları dislipidemik hastalarda gelişebilecek yan etkileri takip edip etmedikleri sorulduğunda ise pratisyen aile hekimlerinin %62,7 (n:52)'si, asistan aile hekimlerinin %80,3 (n:49), uzman aile hekimlerinin %80,5 (n:33) hastalarını takip ettiklerini belirtmişlerdir. Asistan ve uzman aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla yan etkileri takip ettiği görülmüştür (p: 0.027).

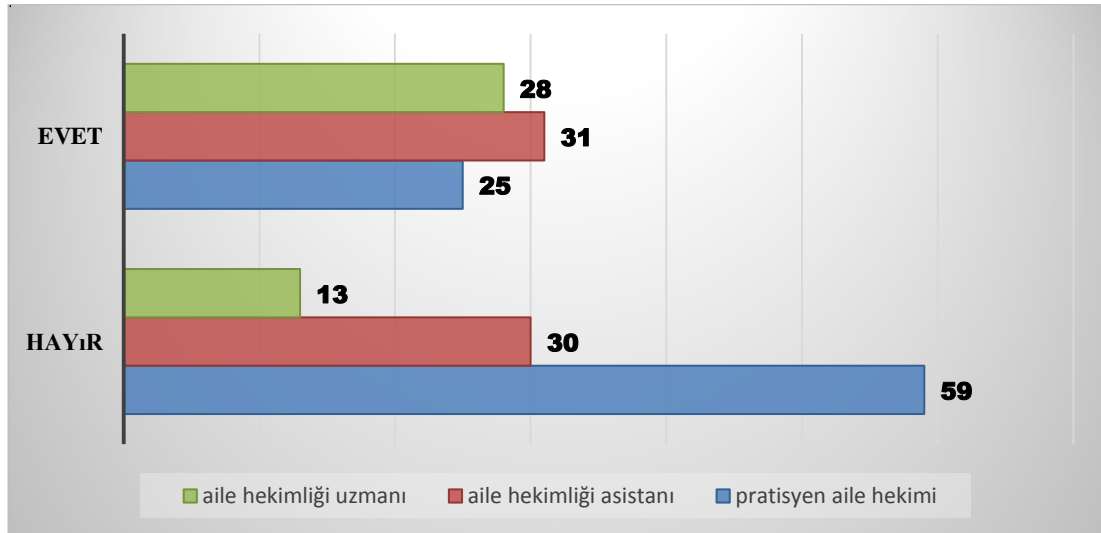
20)Hastalarınızı statin tedavisinin yan etkileri açısından takip ediyor musunuz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	AileHekimliği Asistanı n (%)	AileHekimliği Uzmanı n (%)	
Evet	52 (%62,7)	49 (%80,3)	33 (%80,5)	P:0.027



Grafik 4.14: Aile hekimlerinin statin kullanan hastalarda en çok gördüğü 2 yan etkiye göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine statin kullanan hastalarında en çok hangi yan etkilerin geliştiği sorulduğunda; miyopati şikkını işaretleyen aile hekimlerinin oranı pratisyen aile hekimlerinde %58,8 (n:30), asistan aile hekimlerinde %57,1 (n:28), uzman aile hekimlerinde %55,9 (n:19)'dur, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.96). AKŞ'de yükselme görüldüğünü belirten aile hekimlerinin oranı ise pratisyenlerde %3,9 (n:2), asistan aile hekimlerinde %6,1 (n:3), uzman aile hekimlerinde %5,9 (n:2)'dir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.86). KCFT de yükselme görüldüğünü belirten aile hekimlerinin oranı pratisyenlerde %45,1 (n:23), asistanlarda %61,2 (n:30), uzmanlarda %64,7 (n:22)'dir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.13). Hastalarda yorgunluk, güçsüzlük ve kas krampları gibi şikayetleri gördüklerinin belirten pratisyen aile hekimlerinin oranı %80,4 (n:41), asistan aile hekimlerinde %67,3 (n:33), uzman aile hekimlerinde %61,8 (n:21)'dir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.14). Aile hekimlerine statin kullanan hastalarınızda abdominal aort anevrizması gelişirmi diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %100 (n:51)'i, asistan aile hekimlerinin %100 (n:49)'u, uzman aile hekimlerinin %100 (n:34)'ü gelişmediğini belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:1.00).

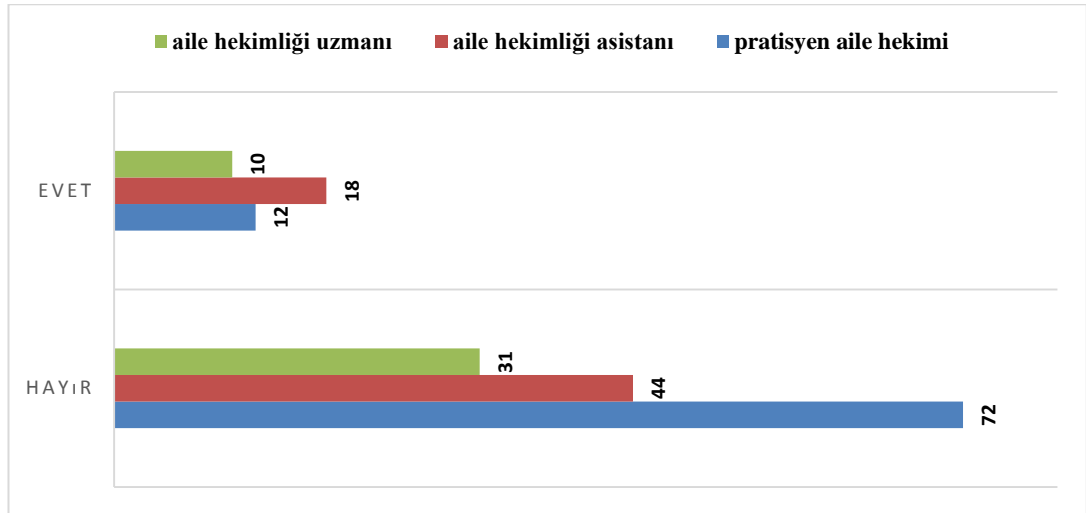
21) Bir önceki soruya cevabınız evet ise en sık gördüğünüz yan etkiler hangileridir? (Birden fazla şikkı işaretleyebilirsiniz)				p
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Miyopati	30 (%58,8)	28 (%57,1)	19 (%55,9)	P:0.96
AKŞ de yükselme	2 (%3,9)	3 (%6,1)	2 (%5,9)	P:0.86
KCFT de yükselme	23 (%45,1)	30 (%61,2)	22 (%64,7)	P:0.13
Yorgunluk, güçsüzlük, kramp	41 (%80,4)	33 (%67,3)	21 (%61,8)	P:0.14
Abdominal aort anevrizması	51 (%100)	49 (%100)	34 (%100)	P:1.00
Diğer	1	1	1	P:0.95



Grafik 4.15: Ünvanlara göre aile hekimlerinin dislipidemi tedavisindeki son değişiklikleri takip etme durumlarının dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin dislipidemi tedavisindeki son değişiklikleri takip ediyormusunuz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %29,8 (n:25), asistan aile hekimlerinin %50,8 (n:31), uzman aile hekimlerinin ise %68,3 (n:28) son çıkan klavuzları takip ettiklerini söylemişlerdir. Uzman aile hekimlerinin asistan aile hekimlerinden daha fazla , asistan aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla son çıkan klavuzları takip ettikleri görülmüştür (p<0.001)

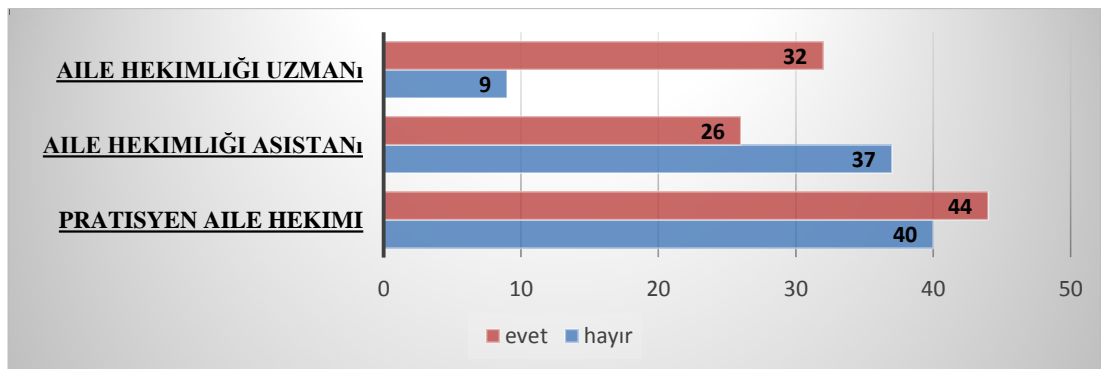
22)Dislipidemi tedavisiyle ilgili son çıkan kılavuzları takip ediyormusunuz?				p
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	59 (%70.2)	30 (%49.2)	13 (%31.7)	P<0.001
Evet	25 (%29,8)	31 (%50,8)	28 (%68,3)	



Grafik 4.16: Ünvanlarına göre aile hekimlerinin sürekli tıp eğitimlerine katılımlarının dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerinden dislipidemi konusunda sürekli tıp eğitimlerine yeterince vakit ayırabildiklerini belirtenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de %14,3 (n:12), asistan aile hekimlerin de %29 (n:18)'i, uzman aile hekimlerin de %24,4 (n:10)'u olarak bulunmuştur, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.088).

23)Sürekli tıp eğitim aktivitelerine yeterince zaman ayırabiliyor musunuz?				p
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	72 (%85.7)	44 (%71)	31 (%75.6)	p:0.088
Evet	12 (%14,3)	18 (%29)	10 (%24,4)	

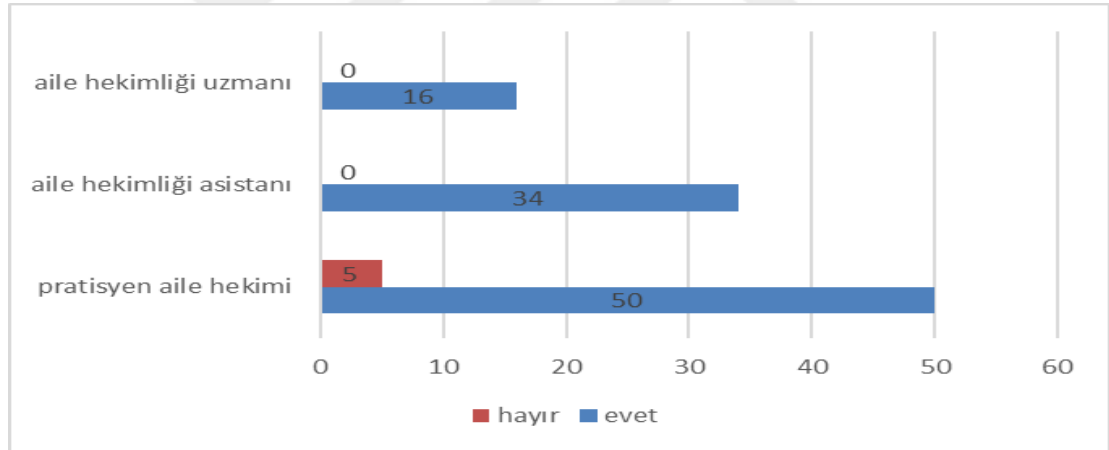


Grafik 4.17: Ünvanlarına göre aile hekimlerinin dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında bilgi düzeylerine göre dağılımı

Bulgular

Çalışmaya katılan aile hekimlerinden pratisyen aile hekimlerinin %52,4 (n:44), asistan aile hekimlerinin %41,3 (n:26)'sı, uzman aile hekimlerinin %78 (n:32)'si dislipidemi tanısı koymak ve tedaviye başlamak hakkında yeterli bilgiye sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Uzman aile hekimleri pratisyen aile hekimlerinden daha fazla, pratisyen aile hekimleri asistan aile hekimlerinden daha fazla dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında yeterli bilgi ve deneyime sahip olduğunu düşünüyor (p:0.001).

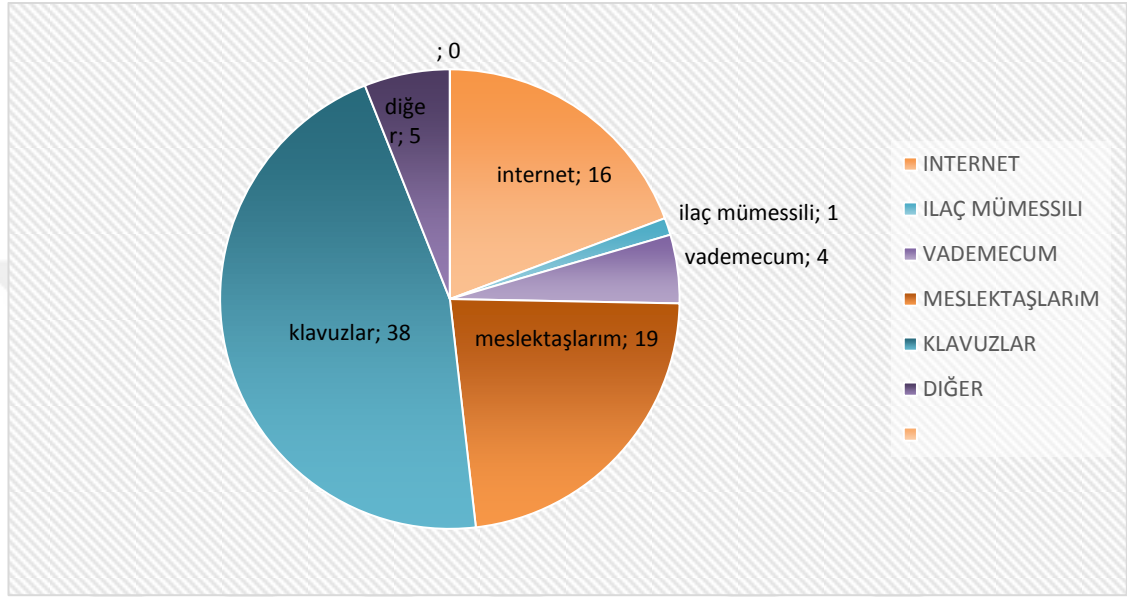
24)Dislipidemi tanısı koymak ve tedavi edebilmek için yeterli bilgiye ve deneyime sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	40 (%47.6)	37 (%58.7)	9 (%22)	P:0.001
Evet	44 (%52,4)	26 (%41,3)	32 (%78)	



Grafik 4.18: Dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında kendini yetersiz hisseden aile hekimleri arasında bu konuda eğitime ihtiyaç düşündüğünü belirtenlerin ünvanlarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan ve dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında kendini yetersiz hisseden aile hekimlerine bu konuda eğitime ihtiyaç duyup duymadıkları sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %90,9 (n:50), asistan aile hekimlerinin %100 (n:34), uzman aile hekimlerinin %100 (n:16)'sı eğitime ihtiyaç duyduklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.094).

25)23 soruya cevabınız hayırsa bu konuda eğitimlere ihtiyaç olduğunu düşünüyor musunuz?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	AileHekimliği Asistanı n (%)	AileHekimliği Uzmanı n (%)	
Hayır	5 (%9.1)			p:0.094
Evet	50 (%90,9)	34 (%100)	16 (%100)	



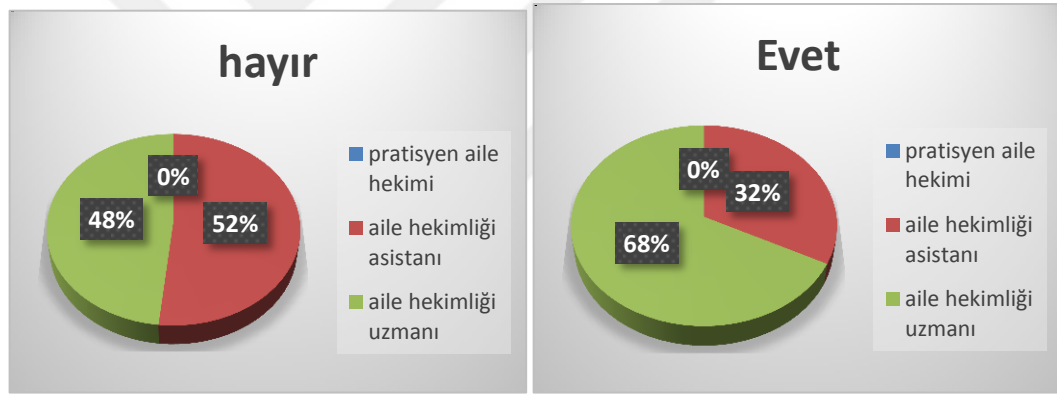
Grafik 4.19: Pratisyen aile hekimlerinin dislipidemi tedavisinde başvurdukları kaynakların dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemi tedavisinde başvurdukları kaynaklar sorulduğunda; bu konuda internetten faydalananların oranı pratisyen aile hekimlerinde %19 (n:16), asistan aile hekimlerinde %12,5 (n:8), uzman aile hekimlerinde %7,3 (n:3)'tür. İlaç mümessileri sadece pratisyen aile hekimleri %1,2 (n:1) oranında faydalanırken, asistan ve uzman aile hekimleri dislipidemi tedavisinde ilaç mümessilerinden etkilenmediklerini belirtmişlerdir. Tedaviye başlarken vademecum'dan yararlananların oranı pratisyen aile hekimlerinde %4,8 (n:4), asistan aile hekimlerinde %1,6 (n:1), uzman aile hekimlerinde %2,4 (n:1)'dir. Tüm ünvanlardan aile hekimleri dislipidemi tanı ve tedavisinde en çok klavuzları kullandıklarını belirtmişlerdir, klavuzları kullanan aile hekimlerinin oranı pratisyen aile hekimlerinde %45,2 (n:38), asistan aile hekimlerin de %76,6 (n:49), uzman aile hekimlerinde %80,5 (n:33) olarak bulunmuştur. Tedaviye başlarken meslektaşlarına danışanların oranı pratisyen aile hekimlerinde %22,6 (n:19), asistan aile hekimlerinde %7,8 (n:5), uzman aile hekimlerinde

Bulgular

%4,9 (n:2)'dir. Pratisyen aile hekimlerini %6 (n:5), uzman aile hekimlerini %4,9 (n:2) oranında diğer kaynaklardan yararlandıklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.003).

26)İhtiyaç duyduğunuzda dislipidemi tedavisi başlama konusunda hangi bilgi kaynaklarını kullanırsınız?				p
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
İnternet	16 (%19)	8 (%12,5)	3 (%7,3)	p:0.003
İlaç mümessili	1 (%1,2)	0	0	
Vademecum	4 (%4,8)	51 (%1,6)	1 (%2,4)	
Meslektaşları	19 (%22,6)	5 (%7,8)	2 (%4,9)	
Klavuzlar	38 (%45,2)	49 (%76,6)	33 (%80,5)	
Diğer	5 (%6)		2 (%4,9)	

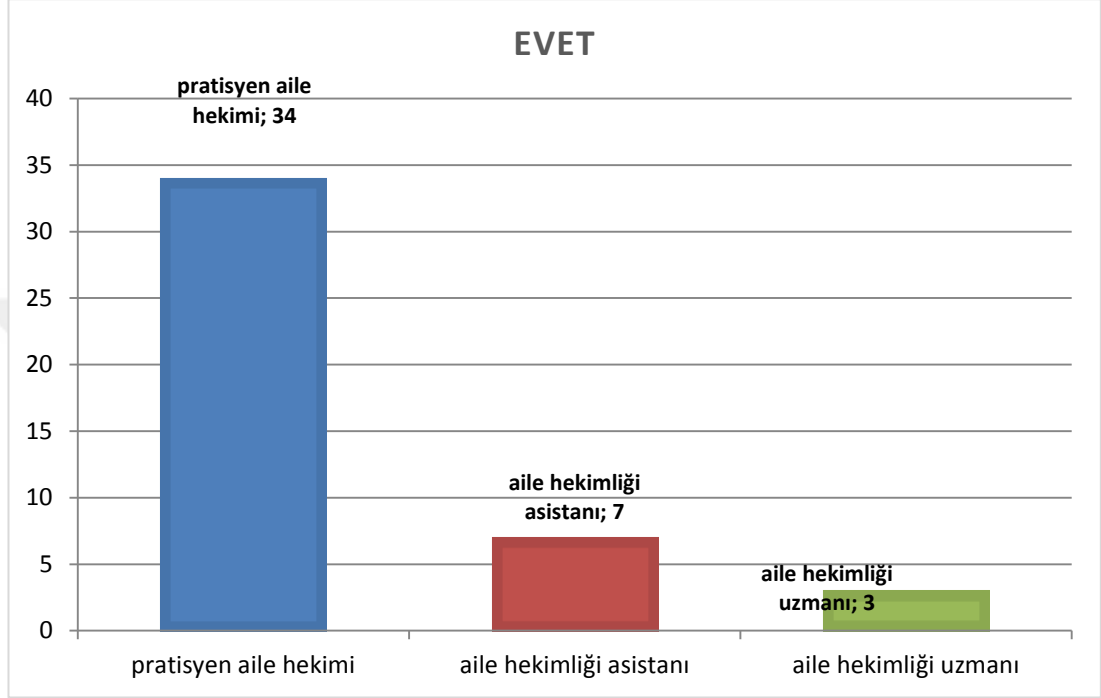


Grafik 4.20: Dislipidemi konusunda uzmanlık eğitimi'nin yetersiz veya yeterli olduğunu düşünen aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranları

Çalışmaya katılan uzma ve asistan aile hekimlerine uzmanlık eğitimi sırasında kendilerine dislipidemi tanı ve tedavisi ile ilgili eğitimin yeterli olup olmadıkları sorulduğunda; asistan aile hekimlerinin %46,4 (n:13)'ü, uzman aile hekimlerinin %65,9 (n:27)'si yeterli eğitim aldıklarını belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.11).

Bulgular

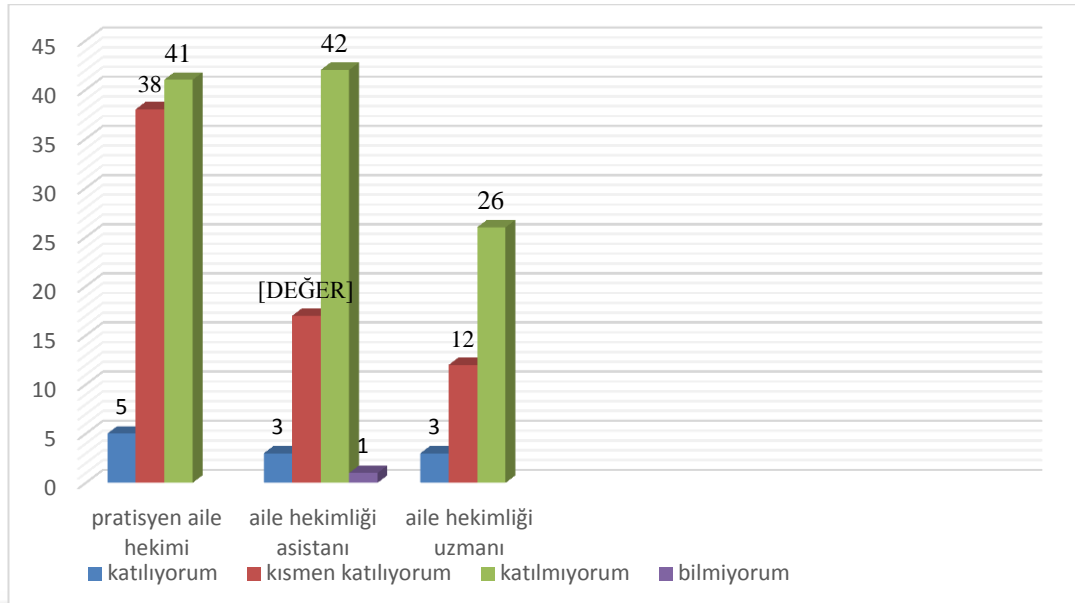
27)Uzmanlık eğitimi aldığınız sırada Dislipidemi tedavisi ile ilgili aldığınız eğitim yeterli olduğunu düşünüyor musunuz (aile hekimi uzmanları cevaplayacak)?			p	
	Pratisyen Aile Hekimi	AileHekimliği Asistanı	AileHekimliği Uzmanı	
Hayır		15 (%53,6)	14 (%34,1)	p:0.11
Evet		13 (%46,4)	27 (%65,9)	



Grafik 4.21: Tıp fakültesinde dislipidemi tanı ve tedavisi konusundaki eğitimlerini yeterli bulan aile hekimlerinin ünvanlarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine Tıp Fakültesi eğitimleri sırasında dislipidemi tanı ve tedavisi konusundaki eğitimlerinin yeterli olup olmadığı sorulduğunda; pratisyen aile hekimlerinin %41,5 (n:34), asistan aile hekimlerinin %25 (n:7), uzman aile hekimlerinin %15,8 (n:3) oranın da eğitimlerinin yeterli olduğunu belirtmişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.055).

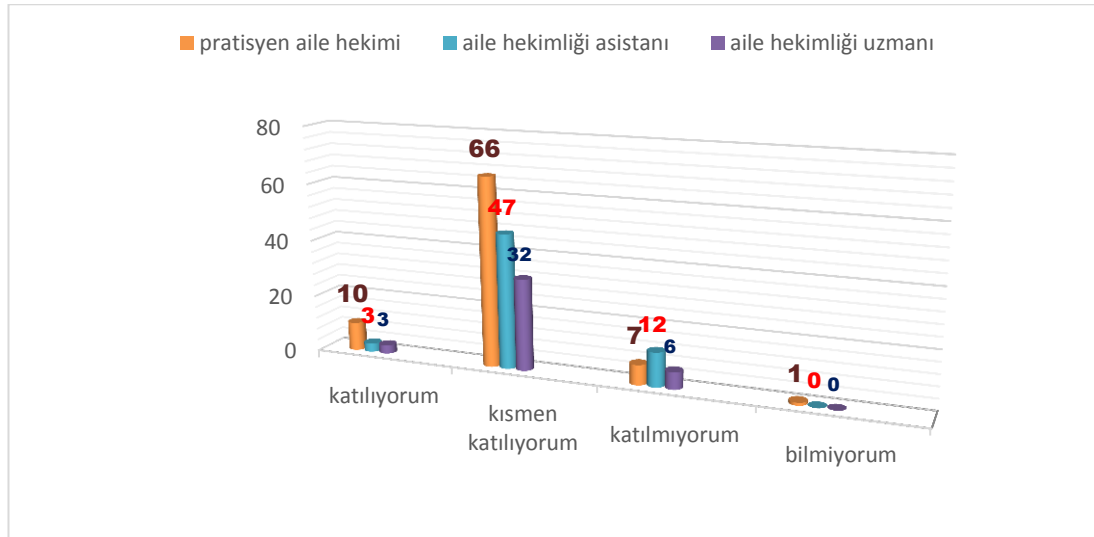
28)Tıp Fakültesinde Dislipidemi tedavisi ile ilgili aldığınız eğitimin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz (aile hekimliği ihtisası yapmayanlar cevaplayacak) ?			p	
	Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	
Evet	34 (%41,5)	7 (%25)	3 (%15,8)	p:0.055



Grafik 4.22: Aile hekimlerinin dislipideminin tedavi edilmesinde kendiliğinden düzeleceğine dair düşüncelerinin ünvanlarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemik hastaların çoğunluğunun tedavi olmasa bile kendiliğinden düzeldiğini düşünenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de %6 (n:5), asistan aile hekimlerin de % 4,8 (n:3), uzman aile hekimlerin de %7,3 (n:3)'dir. Bu soruya kısmen katılanların oranı pratisyen aile hekimlerinde %45,2 (n:38), asistan aile hekimlerinde %27 (n:17), uzman aile hekimlerinde %29,3 (n:12)'dir. Dislipideminin tedavi olmadan iyileşmeyeceğini düşünenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de %48,8 (n:41), asistan aile hekimlerin de %66,7 (n:42), uzman aile hekimlerin de %63,4 (n:26)'dür, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p: 0.057).

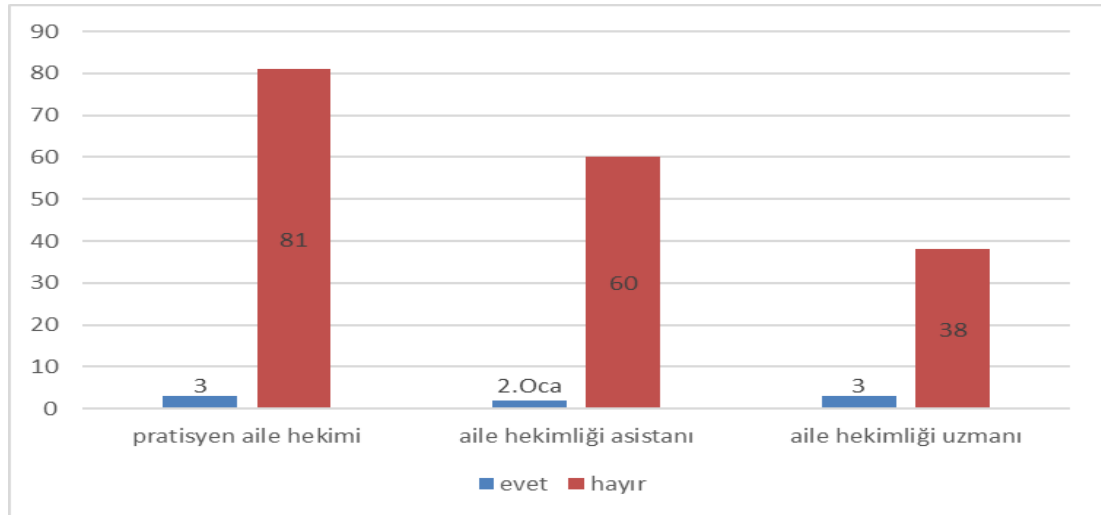
29)Dislipidemik hastaların önemli bir kısmı tedavi olmasa bile kendiliğinden düzelir				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Katılıyorum	5 (%6)	3 (% 4,8)	3 (%7,3)	p:0.057
Kısmen katılıyorum	38 (%45,2)	17 (%27)	12 (%29,3)	
Katılmıyorum	41 (%48,8)	42 (%66,7)	26 (%63,4)	
Bilmiyorum		1		



Grafik 4.23: Aile hekimlerinin dislipidemisinin sadece diyet ve egzersizle tedavi olabileceğine dair düşüncelerinin dağılımı

Aile hekimlerinden dislipidemik hastaların farmakolojik tedavi olmadan sadece diyet ve egzersizle dislipidemini düzelebilen bir hastalık olduğunu düşünenler pratisyen aile hekimlerinin %11,9 (n:10), asistan aile hekimlerinin %4,8 (n:3), uzman aile hekimlerinin %7,3 (n:3)'üdür. Aynı soruya kısmen katılanların oranı pratisyen aile hekimlerinde %78,6 (n:66), asistan aile hekimlerinde %75,3 (n:47), uzman aile hekimlerinde %78 (n:32) dir. Dislipidemisinin sadece diyet ve egzersizle düzelmeyeceğini düşünenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de %8,3 (n:7), asistan aile hekimlerin de %19,4 (n:12), uzman aile hekimlerin de %14,6 (n:6)'dir. Pratisyen aile hekimlerinin %1,2 (n:1) i bu konuda fikri olmadığını belirtmiştir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.105).

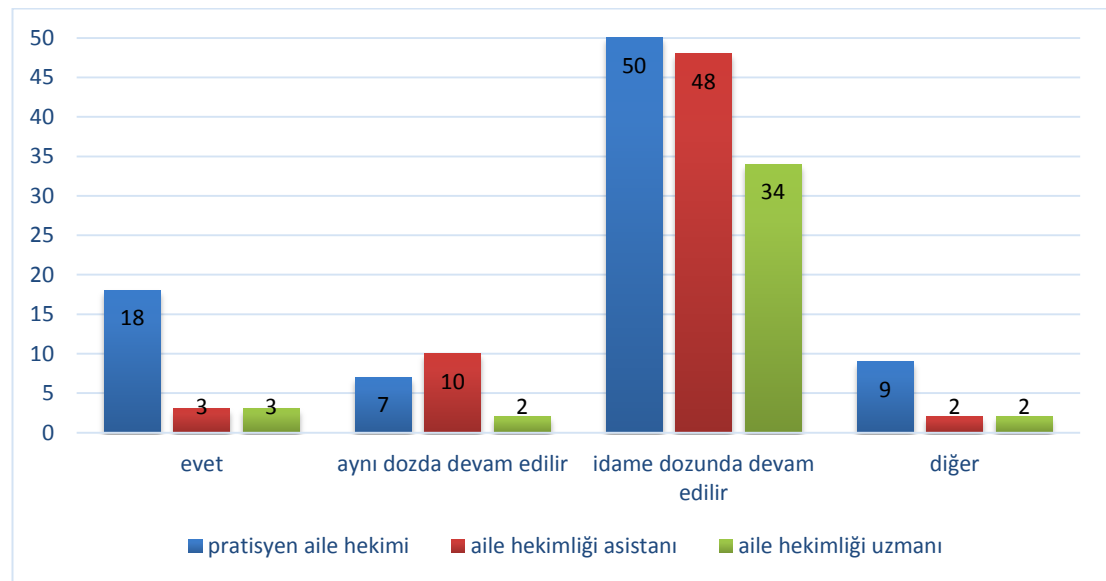
30)Dislipidemi diyet ve egzersiz düzenlemesi ile tamamen düzelir mi?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Katılıyorum	10 (%11,9)	3 (%4,8)	3 (%7,3)	p:0.105
Kısmen katılıyorum	66 (%78,6)	47 (%75,3)	32 (%78)	
Katılmıyorum	7 (%8,3)	12 (%19,4)	6 (%14,6)	
Bilmiyorum	1 (%1,2)			



Grafik 4.24: Statin tedavisinin bağımlılık yaptığını düşünen aile hekimlerinin ünvanlarına göre oranı

Ankete katılan pratisyen aile hekimlerinin %3,6 (n:3), asistan aile hekimlerinin %3,2 (n:2)'si uzman aile hekimlerinin %7,3 (n:3)'ü statinlerin bağımlılık yaptığını düşünmektedirler, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.55).

31) Statinler bağımlılık yapabilir?				P
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	
Evet	3 (%3,6)	2 (%3,2)	3 (%7,3)	p:0.55
Hayır	81 (%96,4)	60 (%96,8)	38 (%92,7)	



Grafik 4.25: Dislipidemi tedavisinde kolesterol değerleri normalleşen hastalarda tedavinin devamı konusunda aile hekimlerinin düşüncelerinin dağılımı

Bulgular

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemi tedavisi alan ve kolesterol değerleri normal değerlere inen hastalarda tedaviyi sonlandıracağını belirtenlerin oranı pratisyen aile hekimlerinde %21,4 (n:18), asistan aile hekimlerinde %4,8 (n:3), uzman aile hekimlerinde %7,3 (n:3)'tür. Tedaviye aynı dozda devam edeceklerini söyleyen pratisyen aile hekimleri %8,3 (n:7), asistan aile hekimleri %15,9 (n:10), uzman aile hekimleri %4,9 (n:2)'dir. Tedaviyi tamamen bitirmeyip idame dozunda devam edeceğini belirtenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de %59,5 (n:50), asistan aile hekimlerin de %76,2 (n:48), uzman aile hekimlerin de %82,9 (n:34)'dur. Pratisyen aile hekimlerinin %10,7 (n:9), asistan aile hekimlerinin %3,2 (n:2), uzman Aile Hekimlerinin %4,9 (n:2) si bu soruya diğer cevabını vermişlerdir, pratisyen, asistan, uzman aile hekimleri arasında bu konuda anlamlı fark görülmemiştir (p:0.34)

32) Dislipidemik hastaların ilaçları kolesterol değerleri normal değerlere dönünce kesilir				
	Pratisyen Aile Hekimi n (%)	Aile Hekimliği Asistanı n (%)	Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	P
Evet	18 (%21,4)	3 (%4,8)	3 (%7,3)	p:0. 34
Aynı dozda devam edilir	7 (%8,3)	10 (%15,9)	2 (%4,9)	
İdame dozunda devam edilir	50 (%59,5)	48 (%76,2)	34 (%82,9)	
Diğer	9 (%10,7)	2 (%3,2)	2 (%4,9)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

Türkiye de Aile hekimliği Tababet uzmanlık tüzüğüne 1983 yılında girmiştir. 1985 yılında İstanbul, Ankara ve İzmir de bulunan 9 eğitim ve araştırma hastanesinde 3 yıl süreli uzmanlık eğitimi başlamıştır. Tıp fakülteleri bünyesindeki Aile hekimliği anabilim dalları 16 temmuz 1993 tarihinde Yüksek Öğretim Kurumu kararı ile kuruldu.9 aralık 2004 de "Aile Hekimliği Pilot Uygulaması Hakkında" ki 5258 sayılı kanun resmi gazetede yayınlandı. Aile hekimliğinin Türkiye geneline yayılması 15 eylül 2005 de Düzce ilinin pilot bölge ilan edilmesi ile başlamıştır. [106]

Çalışmamıza katılan aile hekimlerinin cinsiyetlerine göre dağılımlarının birbirine yakın olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızdaki aile hekimlerin ortalama yaşı 35. 3 tür. Çalışmamıza katılan aile hekimlerinin büyük çoğunluğunu pratisyen aile hekimleri %44,4 oluştururken sonra sırası ile asistan aile hekimi %34,9 ve uzman aile hekimlerinden %21,7 oluşturmaktadır. Hekimlik mesleğindeki toplam hizmet süreleri açısından pratisyen ve uzman aile hekimlerinin çalışma süreleri asistan aile hekimlerinden daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Aile hekimliği alanında çalışma süreleri açısından incelendiğinde de pratisyen ve uzman aile hekimlerinin asistan aile hekimlerinden daha fazla süredir çalıştıkları görülmüştür ($p<0.001$).

Aile hekimlerinin kronik hastalık takiplerine bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %86,9 ASM'ler de kronik hastalık takibi yaptığını belirtirken, uzman aile hekimlerinin %97,6 ASM şartlarında kronik hastalık takibi yaptıklarını belirtmişler, hem pratisyen hemde uzman aile hekimlerinin en çok takip ettikleri kronik hastalıklar hipertansiyon, DM, KAH imiş. Asistan aile hekimlerinin ise %59,4 Eğitim ve araştırma hastaneleri ile Üniversite hastanelerinde kronik hastalık takibi yaptığını belirtmiştir. Asistan aile hekimlerinin hem uzman hem de pratisyen aile hekimlerinden daha fazla

kronik hastalık takibi yaptıkları görülmüştür ($p < 0.001$), bu durum asistan aile hekimlerinin çalıştığı eğitim ve araştırma hastaneleri ve üniversite hastanelerindeki tahlil ve konsültasyon imkanlarının daha iyi olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya katılan pratisyen aile hekimlerinin %92,9'u, asistan aile hekimlerinin %96,8'i, uzman aile hekimlerinin %97,6'sı dislipidemi taraması yaptığını belirtmişlerdir, İspanya da 2008 yılında aile hekimlerine başvuran hastalar da yapılan taramaları karşılaştıran bir çalışmada Dislipidemi taraması en sık yapılan tarama imiş (%64.4), ardından hipertansiyon taraması (% 50.8) kaydedildi. En az yapılan taramalar ise tütün (% 36,3) ve alkol taraması (% 40,5) idi [107]. Bizim çalışmamızda katılan aile hekimlerinin dislipidemi taraması yapma oranının bu çalışmadan daha fazla olduğu görülmüştür.

DM'i olan hastalara dislipidemi taraması yapan aile hekimleri oranı pratisyen aile hekimlerinde %77,4, asistan aile hekimlerinde %92,1, uzman aile hekimlerinde %95,1 olarak belirlenmiştir. Amerikada yapılan bir çalışmada aile hekimliği ofisine kayıtlı hastaların tıbbi kayıt incelemesine göre, diyabetli aktif hastaların %80.30' unda daha önceki yıllarda bir serum LDL değerine bakıldığı. Diyabetli hastaların %57,99'unda ise geçtiğimiz yıl içinde LDL ölçümü yapıldığı görülmüştür. [108]

ESC 2016 klavuzunda 40 yaş üstünde erkekler ve 50 yaş üstünde kadınların dislipidemi için taranması gerektiği belirtilirken, AACE 2017 klavuzunda ise 20 yaşından büyük yetişkinler için 5 yılda bir, 45 yaşından büyük erkekler ve 55 yaşından büyük kadınlar için 1-2 yılda bir, 65 yaşından büyük tüm yetişkinler için ise yıllık tarama yapmayı uygun görmektedir [109]. Çalışmamıza katılan hekimlere bazı hasta örnekleri verilerek tarama yapıp yapmayacağı sorulmuştur. Hekimlere 40 yaş üstü erkekler rutin dislipidemi taraması yaparmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %53,6, asistan aile hekimlerinin %57,1, uzman aile hekimlerinin %73,2 yaptıklarını belirtmişlerdir. 50 yaş üstü bayanlara tarama yapanlar ise pratisyen aile hekimlerinde %59,5, asistan aile hekimlerinde %61,9, uzman aile hekimlerinde %75.6 olarak belirlenmiştir. 65 yaş üstü herkese tarama yapan aile hekimlerinin oranı pratisyenlerde %33.3, asistan aile hekimlerinde %65.1, uzman aile hekimlerinde %65.9 olarak belirlenmiştir, pratisyen aile hekimlerinin, asistan ve uzman aile

hekimlerine göre 65 yaş üstü herkese dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür ($p<0.001$). Tüm gruplardan aile hekimleri büyük çoğunlukla dislipidemi taramasını günlük pratikte kullanırken bunu klavuzlara uygun şekilde yapma oranları beklenenden daha düşüktür.

Birinci derece yakınında KVH'ı olan hastalara tarama yapma oranı ise pratisyen aile hekimlerinde %82,1, asistan aile hekimlerinde %84,1, uzman aile hekimlerinde %92,7 olarak bulunmuştur, birinci derece yakınlarında KVH bulunanalarda pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür ($p:0.003$). Sigara içen bireylerde dislipidemi taraması yapma oranları pratisyen aile hekimlerinde %50, asistan aile hekimlerinde %63,5, uzman aile hekimlerinde %80,5 olduğu görülmüştür, sigara içen bireylerde pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür. Genel olarak ASKVH riski taşıyanlarda pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerinden daha fazla dislipidemi taraması yaptığı görülmüştür.

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin hangi hastalara statin başladığını öğrenmek adına çeşitli hasta örnekleri verilmiş ve hangisine statin başladıkları sorulmuştur. Hekimlere 10 yıllık KVH riski çok yüksek olup LDL-K>70 mg/dl olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %33,3, asistan aile hekimlerinin %66,7, uzman aile hekimlerinin %71 başlayacağını belirtmişlerdir, pratisyen aile hekimlerinin asistan ve uzman aile hekimlerine göre daha fazla 10 yıllık KVH riski yüksek LDL-K>70 olan hastalara tedavi başladığı görülmüştür ($p:0.035$). Aile hekimlerine DM ve dislipidemili hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda, pratisyen aile hekimlerinin %46,7, asistan aile hekimlerinin %56,3, uzman aile hekimlerinin %77,4'ü başlayacaklarını belirtmişlerdir. Aile hekimlerine HT'si ve dislipidemisi olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %46,7, asistan aile hekimlerinin %33,3, uzman aile hekimlerinin %41,9'u başlayacaklarını belirtmişlerdir. Aile hekimlerine KBY ve dislipidemisi olan hastalara statin başlarmısınız diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %20, asistan aile hekimlerinin %8,3, uzman aile hekimlerini %16,1'i başlayacaklarını belirtmişlerdir. Yapılan bir araştırmada Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarının %50'sinden azı ACC / AHA kılavuzlarına göre

tedavi edildi. Kılavuzlara göre tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %42'si önerilenden daha düşük statin yoğunluğu aldığı görülmüştür [110].

Aile hekimlerine statin tedavisi başladıkları dislipidemik hastalarda gelişebilecek yan etkileri takip edip etmedikleri sorulduğunda ise pratisyen aile hekimlerinin %62,7, asistan aile hekimlerinin %80,3, uzman aile hekimlerinin %80,5 hastalarını takip ettiklerini belirtmişlerdir. Asistan ve uzman aile hekimlerinin pratisyen aile hekimlerinden daha fazla yan etkileri takip ettiği görülmüştür. Aile hekimleri statin kullanan hastalarında en çok hangi gelişen yan etkilerin; Hastalarda yorgunluk, güçsüzlük ve kas krampları gibi şikayetleri görülmesi olarak belirten pratisyen aile hekimlerinin oranı %80,4, asistan aile hekimlerinde %67,3, uzman aile hekimlerinde %61,8'dir. KCFT de yükselme görüldüğünü belirten aile hekimlerinin oranı pratisyenlerde %45,1, asistanlarda %61,2), uzmanlarda %64,7'dir. miyopati şikkını işaretleyen aile hekimlerinin oranı pratisyen aile hekimlerinde %58,8, asistan aile hekimlerinde %57,1, uzman aile hekimlerinde %55,9'dur.

Klinik çalışmalar ve meta analizlerinde statin ilişkili kas-iskelet sistemi ile ilgili ciddi yan etkilerin nadir olduğu görülmüştür. Klinik pratikte en sık görülen yan etkiler kas ağrısı ve güçsüzlüktür. (%3-5) [87]. Hafif persistan ALT yükselmesi hastaların %0.5-2 oranında görülür. Daha ciddi yan etkilerden olan rabdomiyoliz, miyozit veya miyopati, çok daha nadir görülür. (%0.1- 0.01) [88]. Bizim çalışmamızda miyopati şikkının hem pratisyenler, hem asistan hemde uzman aile hekimlerinde yüksek çıkmasının nedeni hekimlerin tüm kas iskelet sistemi semptomlarını miyopati olarak değerlendirilmesi olabilir.

Çalışmamıza katılan pratisyen aile hekimlerinin %31.3, asistan aile hekimlerinin %22.6, uzman aile hekimlerinin %17.1 i dislipidemik hastalarına alternatif tıp yöntemlerini önerdiğini belirtmişlerdir. Pratisyen, asistan ve uzman aile hekimlerinin çoğunluğu hastalarına alternatif tıp yöntemleri önermemektedir. Trabzon il merkezi ve ilçelerde asm'lerde görev yaka 113 doktorlar üzerinde yapılan çalışmada doktorların %61.9 bitkisel ürün kullanmadıklarını belirtmişlerdir [111], bu oran bizim çalışmamıza benzer sonuçlar vermektedir. Ülkemizde yapılmış bir araştırma da doktorların %36.9 u fitoterapiye karşı olduklarını ve ilgilenmediklerinin belirtmişlerdir [111].

Aile hekimi lerinin, kardiyoloji ve dahiliye stajlarında aldıkları eğitimin dislipidemi tanı ve tedavisindeki etkilerinin değerlendirildi sorumuza verilen cevaplar pratisyen aile hekimlerinde %41.5, asistan aile hekimlerinde %25, uzman aile hekimlerinde %15.1'i eğitimi yeterli bulmuştur. Kendilerine verilen eğitimin yeterli olmadığını düşünen aile hekimlerinin oranı dikkat çekici bir değerdedir.

Çalışmaya katılan aile hekimlerinden dislipidemi konusunda sürekli tıp eğitimlerine yeterince vakit ayırabildiklerini belirtenlerin oranı pratisyen aile hekimlerin de%14,3, asistan aile hekimlerin de %29'i, uzman aile hekimlerin de %24,4'u olarak bulunmuştur. Her üç gruptaki hekimlerin çoğunluğu sürekli tıp eğitimlerine yeterli vakit ayıramamaktadır. Çalışmaya katılan ve dislipidemi tanı ve tedavisi hakkında kendini yetersiz hisseden aile hekimlerine bu konuda eğitimlere ihtiyaç duyuyormusunuz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %90,9, asistan aile hekimlerinin %100, uzman aile hekimlerinin %100'sı eğitimlere ihtiyaç duyduklarını belirtmişlerdir. Görüldüğü gibi tüm gruplardan aile hekimleri sürekli mesleki eğitim programlarına ihtiyaç duymaktadır.

Çalışmaya katılan uzman ve asistan aile hekimlerine uzmanlık eğitimi sırasında kendilerine dislipidemi tanı ve tedavisi ile ilgili eğitimin yeterli olup olmadıkları sorulduğunda; asistan aile hekimlerinin %46,4'ü, uzman aile hekimlerinin %65,9'si yeterli eğitim aldıklarını belirtmişlerdir. 1 Ağustos 2016-1 Ekim 2016 arasında İstanbul ilindeki aile hekimliği asistanlarını kapsayan bir araştırmada Çalışmaya katılan asistanların %60'ı uzmanlık eğitiminin içeriğini yeterli olduğunu belirtmişlerdir [106].Bizim araştırmamız ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan pratisyen aile hekimlerin %63.1, asistan aile hekimlerinin %82, uzman aile hekimlerinin ise %73.2 'sinin atorvastatin molekülün tercih ettiğini belirtmiştir. Atorvastatin molekülü en sık reçete edilen molekül olduğu görülmüştür. Avrupa ülkelerinde birinci basamak hekimlerde yapılan bir çalışmada, atorvastatinin günlük uygulamada en fazla reçete edilen antihiperlipidemik ilaç olduğu görülmüştür. (tüm hekimlerin ortalama % 72.5'i), ikinci sırada simvastatin %68 [112] ile gelirken bizim çalışmamızda pratisyen , asistan , uzman aile hekimlerinin 2. Sırada tercih ettikleri molekül rosuvastatin idi.

Çalışmaya katılan aile hekimlerinden pratisyen aile hekimlerinin %52,4, asistan aile hekimlerinin %41,3'sı, uzman aile hekimlerinin %78'si dislipidemi tanısı koymak ve tedaviye başlamak hakkında yeterli bilgiye sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Asistan aile hekimlerinin uzman ve pratisyenlerden daha az kendini yeterli görmesi mesleki deneyim sürelerinin daha az olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemi tedavisinde başvurdukları kaynaklar sorulduğunda; Tüm ünvanlardan aile hekimleri dislipidemi tanı ve tedavisinde en çok klavuzları kullandıklarını belirtmişlerdir, klavuzları kullanan aile hekimlerinin oranı pratisyen aile hekimlerinde %45,2, asistan aile hekimlerin de %76,6, uzman aile hekimlerinde ise %80,5 olarak bulunmuştur. Statin reçete ederken ilaç mümessillerinden faydalananlar sadece pratisyen aile hekimleri %1,2 (n:1) oranında iken, asistan ve uzman aile hekimleri dislipidemi tedavisinde ilaç mümessillerinden etkilenmediklerini belirtmişlerdir. Buna karşın dislipidemi tedavisindeki son değişiklikleri takip eden aile hekimleri oranı pratisyen aile hekimlerinde %29,8, asistan aile hekimlerinde %50,8, uzman aile hekimlerinde %68,3 idi. Uzman aile hekimleri asistan aile hekimlerinden, asistan aile hekimleri pratisyen aile hekimlerinden daha fazla son klavuzları takip ediyor idi. Özellikle pratisyen aile hekimlerinin son çıkan klavuzları takip etme oranlarının daha düşük olduğu görüldü bu konu ile ilgili sağlık bakanlığınca daha önceden birinci basamakta tanı ve tedavi klavuzunun güncellenmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan aile hekimlerine statinlerin dislipidemi tedavisinde ve KVH'ların morbidite ve mortalitesinden korunmada etkili ilaçlar olarak görüyormusunuz diye sorulduğunda pratisyen aile hekimlerinin %90,3'u, asistan aile hekimlerinin %93,7 (n:41)'i, uzman aile hekimlerinin %95,1 (n:34)'ü etkili veya kısmen etkili olduğu belirtirken, medya daki son tartışmalardan etkilenenlerin oranı pratisyen aile hekimlerinde %3,6, asistan aile hekimlerinde %1,6, uzman aile hekimlerinde ise %2,4 tür. Aile hekimlerinin büyük çoğunluğu medyadaki son tartışmalardan etkilenmemişlerdir.

Çalışmaya katılan aile hekimlerine dislipidemi tedavisi alan ve kolesterol değerleri normal değerlere inen hastalarda tedaviyi sonlandıracağını belirtenlerin oranı pratisyen aile hekimlerinde %21,4, asistan aile

hekimlerinde %4,8, uzman aile hekimlerinde %7,3'tür. Tedaviyi tamamen bitirmeyip aynı dozda veya idame dozda devam ettirenlerin oranı pratisyen aile hekimleri %67,8, asistan aile hekimleri %92,1, uzman aile hekimleri %87,8'dir.9 orta ve doğu Avrupa ülkesinde yapılan bir araştırmada birinci basamak hekimlerinin dörtte üçünden fazlası, statinlerle yaşam boyu tedavi için reçete ettiğini bildirdi [112].Çalışmamızda da sonuçlar literatürle benzerdi. Özellikle pratisyen hekimlerin dislipidemi tedavisi hakkında bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilecek bazı kısıtlılıklar vardır. Çalışmamızda rastgele örneklem büyüklüğü seçildiği için tüm aile hekimlerine genellemekte zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamız gözlemsel bir çalışmadır, aile hekimlerinin yalnızca anket yapıldığı andaki görüşlerine başvurulmuştur.

5.1. SONUÇ VE ÖNERLER

Aile hekimlerinin büyük bir kısmı Üniversitede kardiyoloji ve dahiliye stajları sırasında aldıkları eğitimden yeterli olmadığından şikayetçilerdir. Yapılan çalışmalarda, aile hekimlerinin çoğunluğu sürekli tıp eğitimi faaliyetlerine katılmadığı saptanmıştır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin yürüten aile hekimlerinin bilgi ve klinik uygulamalardaki eksikliklerinin, tıp fakültelerinde standardize edilmiş bir eğitim programı ve meslek hayatında ise bu konuda daha fazla sürekli tıp eğitimi programları ile giderilebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda pratisyen aile hekimlerinin ASKVH riski yüksek hastalarda dislipidemi taraması yapma konusunda daha dikkatli oldukları, klavuzlara uyma ve son klavuzları takip etme konusuna uzman ve asistan aile hekimlerinin daha fazla önem verdikleri. Aile hekimlerinin dislipidemi tarama, tanı koyma ve statin başlama ve hastalar da gelişen yan etkilerini takip etme konusunda dünya genelindeki meslektaşları ile benzer oranlara sahip oldukları görüldü.

Statin tedavisi ve dislipidemi ile ilgili aile hekimleri arasında yapılan fazla çalışma yoktur, bu konularda aile hekimlerinin bilgi düzeylerini belirlemek ve ihtiyaç duydukları sürekli eēitim uygulamalarına yönelik kapsamlı çalışmalar ile literatüre katkı saēlanılabilir.



Kaynaklar

1. Sevinç, S., H. Akın, and Ö. Uzun, *Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Pedigri Analizi ile Risk Faktörleri Yaşam Kalitesi ve Hastalık İlişkisi*. 2018.
2. Ayraller, A., H. Akan, and O.J.J.o.C.M. Hayran, *Aile Sağlığı Merkezlerine başvuran erişkin hastaların kardiyovasküler risklere öneri, eğitim/danışmanlık alma durumları ve önerilere uyumlarının değerlendirilmesi: Çok merkezli kesitsel bir çalışma*. 2018. **8** (4): p. 304-312.
3. ÜNAL, A.D., T. SABUNCU, and F.J.T.K.J.o.E.S.T. BAYRAM, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Lipid Metabolizması Bozuklukları Tedavi Kılavuzu*. 2018. **11** (1): p. 131-136.
4. Hennekens, C.H., F. Verheugt, and B.C. Downey, *Overview of primary prevention of coronary heart disease and stroke*. 2015, UpToDate.
5. Feigin, V.L., et al., *Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study*. 2015. **45** (3): p. 161-176.
6. Lafçı, G., et al., *Coronary artery bypass graft surgery: an update*. 2014. **22** (1).
7. Kayıkçoğlu, M., et al., *Türkiye’de dislipidemi sıklığı ve lipit verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi*. 2018. **46** (7): p. 556-574.
8. DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU, b., sayfa 13
9. Jeemon, P., et al., *Management of Hypertension and Dyslipidemia for Primary Prevention of Cardiovascular Disease*, in *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*, rd, et al., Editors. 2017, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank

- (c) 2017 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.: Washington (DC).
10. Taylor, B.T., Neurotherapeutics, Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management, abstract.
11. Öztürk, S. and S.J.A.M.J. Öztürk, *Kardiyovasküler risk faktörü olarak dislipidemilere yaklaşım*. 2012. **1**: p. 89-93.
12. Kayıkçıoğlu, M., et al., *Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors*. 2018. **46** (7): p. 556-574.
13. Güleç, S.J.T.K.D.A., *Davetli Editöryal Yorum/Invited Editorial*. 2018. **46** (7): p. 575-576.
14. DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.
15. Alsancak, A.D., et al., *Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili?* 2016. **20** (1): p. 23-28.
16. Kultursay, H.J.T.K.D.A., *Results of the rosuvastatin studies in Turkey. (Article in Turkish)*. 2007. **35** (Suppl 1): p. 24-30.
17. HASTA ALGISI AÇISINDAN, S.K.İ.İ.Y.E.A.D.İ.K.A.
18. kitabı, C.i.h.
19. Kitabı, C.İ.H.
20. ATORVASTATİN KULLANAN DİSLİPİDEMİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE 3 AY SONRASI SERUM PARAOKSONAZ-1 VE OKSİDE LDL DÜZEYLERİ, A.D.G.Y.
21. Rosenson, R.S., et al., *Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport*. Circulation, 2012. **125** (15): p. 1905-19.
22. 1990;86 (2):379-84, T.A.P.h.d.l.M.a.r.t.a.T.J.o.c.i.
23. KILAVUZU, T.D.T.v.T.
24. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*. Science, 1986. **232** (4746): p. 34-47.

25. Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Dislipidemilere Yaklaşım, S.Ö., Selçuk Öztürk. Abant Medical Journal
26. TAMER, İ., et al., *Hiperlipidemi*.
27. erişilmiştir., T.K.D.T.K.D.n.M.M.e.c.h.w.m.c.t.t.-k.-d.-m.-m.a.t.
28. Küçükusta AR. Büyük Kolesterol Yalanları'nda. Ed. 1. Baskı. İstanbul, H.K., 2015; 1-272. and K.C.D.t.k.d.h.w.m.c.t.k.-d.-k.-k.-s.a.t. erişilmiştir.
29. Butowski, P.F. and A.F. Winder, *Usual care dietary practice, achievement and implications for medication in the management of hypercholesterolaemia. Data from the U.K. Lipid Clinics Programme*. Eur Heart J, 1998. **19** (9): p. 1328-33.
30. Jenkins, D.J., et al., *Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein*. Jama, 2003. **290** (4): p. 502-10.
31. Denke, M.A., B. Adams-Huet, and A.T. Nguyen, *Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families*. Jama, 2000. **284** (21): p. 2740-7.
32. *Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. Jama, 1982. **248** (12): p. 1465-77.
33. Okburan, H.O.Y.B.C.T.K.P.E.G.
34. NCEP ATP IV.
35. Dislipidemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar, D.Ö.G., Doç. Dr. Aylin YILDIRIR.
36. Okburan, G., *Hiperlipidemisi Olan Yetişkin Bireylerde Ceviz Tüketiminin Kan Parametrelerine Etkisi*. 2015, Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ).
37. ESC, D., 2016.
38. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Jama, 2001. **285** (19): p. 2486-97.

39. Mensink, R.P., et al., *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2003. **77** (5): p. 1146-55.
40. Poli, A., et al., *Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18** (2): p. S1-16.
41. AbuMweis, S.S., S. Jew, and N.P. Ames, *beta-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64** (12): p. 1472-80.
42. Mozaffarian, D., et al., *Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study*. Ann Intern Med, 2013. **158** (7): p. 515-25.
43. Rivellesse, A.A., et al., *Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects*. Atherosclerosis, 2003. **167** (1): p. 149-58.
44. *W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators*. Lancet, 1980. **2** (8191): p. 379-85.
45. Ford, I., et al., *Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study*. N Engl J Med, 2007. **357** (15): p. 1477-86.
46. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. Eur Heart J, 2016. **37** (39): p. 2999-3058.
47. 2017;24 (3):127-134, A.İ.G.A.E.Ç.S.D.L.K.D.A.M.K.
48. BAYRAKTAR, K.D.T.K.A.B.C.S.L.M.P.E.D.İ.
49. ETKİSİ, H.A.A.A.-V.F.G.E.D.S.
50. Statinler Söylenildiği Gibi Güvenilir İlaçlar mıdır? Endikasyon ve Risk Açısından Statinler .Irmak Ferah1 , Ü.A., Abdülmecit Albayrak3 1 Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 2 Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, 3 Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye.

51. Jones, P.H., et al., *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)*. Am J Cardiol, 2003. **92** (2): p. 152-60.
52. Saku, K., B. Zhang, and K. Noda, *Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial*. Circ J, 2011. **75** (6): p. 1493-505.
53. Ata Kardiyol Sin . 2016 Kasım; 32 : 631-639'da aıklanmaktadır.statin tedavisi :güvenlik ve potansiyel yan etkilerin gözden geçirilmesi. Satish Ramkumar , A.R.v.S.R.
54. Semenkovich CF, G.A., Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier; 2011:1633-1674. doi:10.1016/B978-1-4377-0324-5.00037-7.
55. Istvan, E., *Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view*. Atheroscler Suppl, 2003. **4** (1): p. 3-8.
56. McTaggart, F., *Comparative pharmacology of rosuvastatin*. Atheroscler Suppl, 2003. **4** (1): p. 9-14.
57. Zhou, Q. and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives*. Circ J, 2010. **74** (5): p. 818-26.
58. Marchioli, R., et al., *Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease*. Arch Intern Med, 1996. **156** (11): p. 1158-72.
59. Türk Kardiyol Dern Arfl - Arch Turk Soc Cardiol 2007;35 Suppl 1:1-7, D.t.s.ö., Dr. Murat Ersanll.
60. Corsini, A., F.M. Maggi, and A.L. Catapano, *Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase*. Pharmacol Res, 1995. **31** (1): p. 9-27.
61. Oto, A. and M.J.H.t.s.E. Özcan, *Türkiye kardiyoloji seminerleri*. 2003.

62. Mihaylova, B., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials*. Lancet, 2012. **380** (9841): p. 581-90.
63. Cleland, J.G., et al., *Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54** (20): p. 1850-9.
64. Kakafika, A., V. Tsimihodimos, and M. Elisaf, *Effect of atorvastatin on serum uric acid levels*. Atherosclerosis, 2001. **158** (1): p. 255.
65. Elisaf, M. and D.P. Mikhailidis, *Statins and renal function*. Angiology, 2002. **53** (5): p. 493-502.
66. Youssef, F., et al., *The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002. **23** (4): p. 358-64.
67. Lüftjohann D, S.J., 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.
68. Marumo H, S.K., Yamamoto A, Kaneta S, Ichihara K. Simvastatin and atorvastatin enhance hypotensive effect of diltiazem in rats. Yakugaku Zasshi 2001; 121: 761-4.
69. Wang, Q., et al., *Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases*. 2011. **230** (1): p. 27-34.
70. Harris, J.R. and N.G. Milton, *Cholesterol in Alzheimer's disease and other amyloidogenic disorders*, in *Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins*.: 2010, Springer. p. 47-75.
71. Li, G., et al., *Age-Varying Association Between Statin Use and Incident Alzheimer's Disease: [See editorial comments by Dr. Mary Hann pp 000–000*. 2010. **58** (7): p. 1311-1317.
72. Rosenberg, P.B., et al., *Effects of cardiovascular medications on rate of functional decline in Alzheimer disease*. 2008. **16** (11): p. 883-892.

73. Redelmeier, D.A., D. Thiruchelvam, and N.J.C. Daneman, *Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins*. 2008. **179** (7): p. 645-652.
74. Jick, H., et al., *Statins and the risk of dementia*. 2000. **356** (9242): p. 1627-1631.
75. Cramer, C., et al., *Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study*. 2008. **71** (5): p. 344-350.
76. LaRosa, J.C., et al., *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. 2005. **352** (14): p. 1425-1435.
77. Mazighi, M., et al., *Statin therapy and stroke prevention: what was known, what is new and what is next?* 2007. **18** (6): p. 622-625.
78. Cannon CP, B.E., McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy--Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504
79. Baykan, S.i.s.p.I.o.s.O.G.a.M. and T.A.J.o.C.A.K.D.J. p217+.
80. the, B.D.H.C.r.i.a.t.s.a.c.r.O.i.a.j.e.a.r.o.c.b.t.E.F.f.O.a.
81. Tanriverdi, H.A., A. Barut, and S. Sarikaya, *Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. **120** (1): p. 63-8.
82. Hatzigeorgiou, C. and J.L. Jackson, *Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis*. *Osteoporos Int*, 2005. **16** (8): p. 990-8.
83. Hennessy, S. and B.L. Strom, *Statins and fracture risk*. *Jama*, 2001. **285** (14): p. 1888-9.
84. Scranton, R.E., et al., *Statin use and fracture risk: study of a US veterans population*. *Arch Intern Med*, 2005. **165** (17): p. 2007-12.
85. Sayı:4, Y.C., www.turkishfamilyphysician.com, and Y.S.K.P.v.S.K.Ö.v.Y.Ü.S. Etkileri.

86. Wiggins, B.S., et al., *Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2016. **134** (21): p. e468-e495.
87. Avrupa Kalp Dergisi , C., Sayı 17, 1 Mayıs 2015, Sayfa 1012–1022
88. Steen, D.L., et al., *Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines*. *BMJ Open*, 2017. **7** (2): p. e013255.
89. Grundy, S.M., *Can Statins Cause Chronic Low-Grade Myopathy?* *Annals of Internal Medicine*, 2002. **137** (7): p. 617-618.
90. Serban, M.C., et al., *Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69** (11): p. 1386-1395.
91. Bays, H., *Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data* 2014;2005. *American Journal of Cardiology*, 2006. **97** (8): p. S6-S26.
92. Skarlovnik A, J.M., Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014;20:2183-2188. doi:10.12659/MSM.890777.
93. Thompson PD, P.G., Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *JAC*. 2016;67 (20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.071.
94. güncel tıp derneği.org, M.u.s.f.
95. de Zeeuw, D., et al., *Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. **3** (3): p. 181-90.
96. Savarese, G., et al., *Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis*. *Int J Cardiol*, 2013. **167** (6): p. 2482-9.

97. Pasternak, R.C., et al., *ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40** (3): p. 567-72.
98. Warraich, H.J. and J.S. Rana, *Diabetic Dyslipidemia: Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease and Implications of Newer Therapies*. Curr Cardiol Rep, 2018. **20** (12): p. 125.
99. 23-28, S.t.h.u.M.n.k.e.T.A.H.D.
100. Tokgözođlu, L., et al., *Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study)*. 2016. **44** (1): p. 53-64.
101. Ozdemir, T., et al., *Assessment of factors related to statin non-adherence in patients with established coronary artery disease: A single-center observational study*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017. **45** (8): p. 723-730.
102. Matthews, A., et al., *Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data*. 2016. **353**: p. i3283.
103. Gupta, A., et al., *Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase*. Lancet, 2017. **389** (10088): p. 2473-2481.
104. turkishfamilyphysician cilt:2, s., Uzm. Dr. Uđur BİLGE, statinlere Farklı Yaklaşımlar.
105. Cubeddu, L.X. and M.J. Seamon, *Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms*. Pharmacotherapy, 2006. **26** (9): p. 1288-96.
106. ADIYAMAN, D.C., *AİLE HEKİMLİĞİ ASİSTANLARININ UZMANLIK EĞİTİMİNE BAKIŞI*. 2016.
107. Rosell-Murphy, M., et al., *Variability in screening prevention activities in primary care in Spain: a multilevel analysis*. 2015. **15** (1): p. 473.

108. Camenga, D. and J.M.J.D.M.J. Gill, *Treatment of hypercholesterolemia in patients with diabetes at a family practice office*. 2003. **75** (415): p. 20.
109. Şahin, E.M. and M.G.J.T.A.H.D. Kılınçarslan, *Güncel kılavuzlar ışığında dislipidemi yönetiminin ilk basamağı: Yaşam tarzı değişiklikleri*. 2019. **23** (1): p. 31-40.
110. Ramsaran, E., et al., *Adherence to Blood Cholesterol Treatment Guidelines Among Physicians Managing Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. 2019. **124** (2): p. 169-175.
111. Yılmaz, E., et al., *Aile hekimleri ve eczacıların bitkisel ürün kullanımına yaklaşımları: Trabzon ilinde pilot çalışma*. 2018. **22** (3): p. 141-156.
112. Tomasik, T., et al., *Lipid-lowering pharmacotherapy in Central and Eastern European countries in cardiovascular prevention: self-reported prescription patterns of primary care physicians*. 2013. **18** (3): p. 234-242.

Ek 1: Anket soruları

- 1) Ad-Soyad (opsiyonel):
- 2) Cinsiyetiniz:
 - a) Kadın
 - b) Erkek
- 3) Yaşınız:
- 4) Göreviniz:
 - a) Aile hekimi
 - b) Aile hekimliği asistanı
 - c) Aile hekimliği uzmanı
- 5) Hekimlik mesleğinde toplam hizmet süreniz: yıl
- 6) Kaç yıldır aile hekimliği alanında çalışıyorsunuz:
- 7) Aile hekimliğinden önce görev yaptınız mı?
 - a) Evet
 - b) Hayır
- 8) Bir önceki soruya cevabınız evet ise nerede görev yaptınız?:
 - a) Entegre devlet hastanesi
 - b) TSM
 - c) Devlet hastanesi
 - d) Sağlık ocağı
 - e) Diğer
- 9) Kronik hastalık takibi yapıyor musunuz?
 - a) Evet
 - b) Hayır
- 10) Cevabınız evetse en çok hangi hastalığı takip ediyorsunuz? (Birden fazla şikkı işaretleyebilirsiniz)
 - a) Diabetus mellitus
 - b) Hipertansiyon
 - c) Koroner arter hastalığı

- d) Kronik böbrek hastalığı
e) KOAH
f) Kronik karaciğer Hastalığı
g) Diğer
- 11) Hangi hastalara dislipidemi taraması yaparsınız? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)
- a) Dislipidemi taraması yapmam
b) Asemptomatik olup 40 yaş üstündeki erkeklere
c) Asemptomatik olup 50 yaş üstü kadınlara
d) Asemptomatik olup 65 yaş üstü herkese
e) Herhangi bir kardiyovasküler riski olan hastalara
f) Diyabetli hastalara
g) Hipertansiyonlu hastalara
h) Birinci dere yakınlarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlara
ı) Obez hastalara
j) Sigara içenlere
k) Kronik böbrek hastalığı olanlar
l) Diğer
12. Kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalara tedavi başlar mısınız? Yoksa bir üst merkeze mi sevk edersiniz?
- a) Kendimbaşlarım b)Sevk ederim
c) Tedaviye başlar kontrol için üst merkeze sevk ederim
- 13) Statinlerin kolesterol düzeylerini düşürdüğünü ve kardiyovaskülerhastalıklardankoruduğunu düşünüyor musunuz?
- a) Katılıyorum b)Kısmen katılıyorum c)Kararsızım
d) Medyada son çıkan tartışmalardan sonra kararsız kaldım
e) Katılmıyorum
- 14) 12. Soruya cevabınız a veya c şıkları ise cevaplandırın.
Hangi hastalara statin başlarsınız? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)
- a) Kardiyovaskuler riski olmayıp LDL>190 olanlar
b) 10 yıllık kardiyovaskuler riski çok yüksek olup LDL>70

- c) 10 yıllık kardiyovaskuler riski orta olup LDL>100
d) Diyabeti olan hastalar
e) Hipertansiyonu olan hastalar
f) Kronik böbrek hastalığı olan hastalar
g) Statin başlamam
h) Diğer
- 15) En sık hangi molekülü reçetelendiriyorsunuz:
1) Atorvastatin 2)Rosuvastatin 3)Simvastain
4) SGK tarafından geri ödemesi olmadığı için reçete edemiyorum
- 16) Günde ortalama kaç hastanıza statin reçete ediyorsunuz:
a)1-2 b)3-5 c)6-10 d)11 ve üzeri
- 17) Dislipidemili hastalarınıza alternatif tıp yöntemlerini (bitkisel ilaçlar) önerir misiniz?:
a) Evet b) Hayır
- 18) 17 soruya cevabınız evetse hangi alternatif tıp yöntemlerini önerirsiniz?
- 19) Statin tedavisi başladığınız hastalarınızı ilaç etkinliği, tedavi süresi ve yan etkiler hakkında bilgilendirir misiniz?
a) Evet b) Hayır
- 20) Hastalarınızı statin tedavisinin yan etkileri açısından takip ediyormusunuz?
a) Evet b) Hayır
- 21) Bir önceki soruya cevabınız evet ise en sık gördüğünüz yan etkiler hangileridir? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)
A) Miyopati
b) AKŞ de yükselme
c) KCFT yüksekliği
d) Yorgunluk, güçsüzlük, kas krampları
e) Abdominal aort anevrizması
f) Diğer

- 22) Dislipidemi tedavisiyle ilgili son çıkan kılavuzları takip ediyor musunuz?
a) Evet b) Hayır
- 23) Sürekli tıp eğitim aktivitelerine yeterince zaman ayırabiliyor musunuz?
a) Evet b) Hayır
- 24) Dislipidemi tanısı koymak ve tedavi edebilmek için yeterli bilgiye ve deneyime sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?
a) Evet b) Hayır
- 25) 23 soruya cevabınız hayırsa bu konuda eğitimlere ihtiyaç olduğunu düşünüyor musunuz?
a) Evet b) Hayır
- 26) İhtiyaç duyduğunuzda dislipidemi tedavisi başlama konusunda hangi bilgi kaynaklarını kullanırsınız?
a) İnternet b) İlaç mümessili c) Vademacum
d) Meslektaşlarım e) Kılavuzlar f) Diğer
- 27) Uzmanlık eğitimi aldığınız sırada Dislipidemi tedavisi ile ilgili aldığınız eğitim yeterli olduğunu düşünüyor musunuz (aile hekimi uzmanları cevaplayacak)
a) Evet b) Hayır
- 28) Tıp Fakültesinde Dislipidemi tedavisi ile ilgili aldığınız eğitimin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz (aile hekimliği ihtisası yapmayanlar cevaplayacak)
a) Evet b) Hayır
- 29) Dislipidemik hastaların önemli bir kısmı tedavi olmasa bile kendiliğinden düzelir
a) Katılıyorum b) Kısmen katılıyorum
c) Katılmıyorum d) Bilmiyorum

30) Dislipidemi diyet ve egzersiz düzenlemesi ile tamamen düzelir

- a) Katılıyorum b) Kısmen katılıyorum
c) Katılmıyorum d) Bilmiyorum

31) Statinler bağımlılık yapabilir

- a) Evet b) Hayır

32) Dislipidemik hastaların ilaçları kolesterol değerleri normal değerlere dönünce kesilir

- a) Evet b) Aynı dozda devam edilir
c) İdame dozunda devam edilir d) Diğer



Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 12.12.2018

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitiminin Birinci Basamak Statin Reçete Etme Alışkanlığına Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU		Tarih: 12.12.2018		
SAYI: KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitiminin Birinci Basamak Statin Reçete Etme Aışkanlığına Etkisinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Hasan Hüseyin Mutlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0474	Tarih: 12.12.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: