



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROMLARDA NİASİN  
TEDAVİSİNİN hs-CRP ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Emir KARAÇAĞLAR

Ankara, 2011



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROMLARDA NİASİN  
TEDAVİSİNİN hs-CRP ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Emir KARAÇAĞLAR

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. İlyas ATAR

Ankara, 2011

*Başta bize sağladığı geniş imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Bilgi ve deneyimlerinden ihtisas sürem boyunca her aşamada yararlandığım, tıp etiğini öğreten ve kişiliği ile hepimize örnek olan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanı ve anabilim dalı başkanımız, hocam, değerli büyüğüm **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na, Çalışma azmini ve hastaya yaklaşımını her zaman kendime örnek aldığım, elektrofizyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocam **Prof. Dr. Bülent Özın**'e*

*Bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim girişimsel kardiyoloji eğitimimde emekleri olan sayın hocamız **Prof. Dr. Aylin Yıldırım**'a,*

*İhtisas sürem boyunca hem mesleki hem manevi açıdan her zaman yanımda olan, beni destekleyen, yönlendiren, tezimin yazılmasında her aşamada bıkmadan içtenlikle yardım eden, yalnız tezimle ilgili değil her türlü konuda kapısını her an rahatlıkla çalabildiğim tez danışmanım, içtenlikle abi diye hitap ettiğim, sevgili hocam, **Doç. Dr. İlyas Atar**'a,*

*İhtisas sürem boyunca, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan çok büyük keyif ve feyz aldığım özellikle girişimsel kardiyoloji eğitimimde üzerimde çok büyük emekleri olan sevgili hocalarım **Doç. Dr. Alp Aydınalp** ve **Uzm. Dr. Tansel Erol**' a*

*İhtisas sürem boyunca kardiyoloji eğitimimde çok büyük emekleri ve destekleri olan değerli hocalarım **Doç. Dr. Elif Sade**, **Doç. Dr. Hüseyin Bozbaş**, **Doç. Dr. Serpil Eroğlu**, **Doç. Dr. Bahar Pirat**, **Doç. Dr. Melek Uluçam**, **Yrd. Doç. Dr. Egemen Tayfun**' a*

*Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, her konuda, her zaman birbirimizi desteklediğimiz **tüm asistan arkadaşlarıma**,*

*Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin Kardiyoloji Bölümlerinde çalışmakta olan tüm hocalarıma, meslektaşlarıma,*

*Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personellerine,*

*Beni yetiştiren ve her zaman kendilerinden daha fazla düşünen, bugünlere gelmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım **annem**, **babam** ve **kardeşlerime**,*

*Güler yüzünü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mutlu, hüzünlü her anımı, hayatımı paylaştığım, yaşama sevincim sevgili eşim **Dr. Bengü Karaçağlar**' a*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım*

**Dr. Emir Karaçağlar**

**Ankara 2011**

# ÖZET

## **ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom Hastalarında Niasinin hs-CRP Üzerine Etkisi**

Niasin temel olarak HDL kolesterol düzeyini artıran, aynı zamanda plak stabilizasyonu ve ateroskleroz ilerlemesini yavaşlatarak plak rüptürünü önleyen lipid profilini düzenleyici bir ajandır. Fakat ST yükselmesiz akut koroner sendromlarda kullanımının ateroskleroz ve inflamatuvar parametreler üzerine etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Biz bu çalışmada ST yükselmesiz akut koroner sendrom ile başvuran dislipidemik hastalarda standart tedaviye eklenen uzamış salınımlı niasin tedavisinin; önemli bir inflamasyon belirteci olan hs-CRP düzeylerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Prospektif randomize yöntemle, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde, optimal tedavi almakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 48 ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar niasin (25 hasta, 16 erkek, ortalama yaş  $63\pm 12$ ) veya kontrol grubuna (23 hasta, 14 erkek, ortalama yaş  $64\pm 13$ ) demografik özelliklerine göre randomize edildi. Niasin grubunda optimal tedaviye 1 ay süreyle uzamış salınımlı 500 mg niasin eklendi, kontrol grubunda ise optimal tedaviye devam edildi. hs-CRP ölçümü için kan numuneleri hastaneye ilk başvuruda, koroner bakım ünitesinde yatışın 72. saatinde ve tedavinin 1. ayında alındı.

Grupların demografik, klinik ve başlangıçtaki laboratuvar özellikleri benzerdi. Her iki grubun bazal ve 72. saat hs-CRP seviyeleri benzerdi fakat 1. ay hs-CRP seviyeleri niasin grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü (niasin grubunda  $2,9\pm 2,2$ ; kontrol grubunda  $5,9\pm 5,8$ ,  $p= 0,034$ ). İzlemede niasin grubunda HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı. Kontrol grubunda 1. ayda HDL kolesterol düzeyinde değişiklik yoktu. Kontrol grubunda 2 ölüm görülürken niasin grubunda hiç ölüm yoktu. 7 hastada niasine bağlı olduğu düşünülen yan etkiler görüldü ancak hiçbir hastada ilacın kesilmesi gerekmedi.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar optimal tedaviye eklenen düşük doz uzamış salınımlı niasin tedavisinin ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında önemli bir inflamatuvar parametre olan hs-CRP' de belirgin azalma sağladığını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** akut koroner sendrom; hs-CRP; inflamasyon; niasin

## ABSTRACT

### **The Effects of Niacin on hs-Crp Levels in Patients with Non ST Elevated Acute Coronary Syndrome**

Niacin, a potent agent for raising high density lipoprotein cholesterol levels is able to prevent rupture by stabilizing plaque and reducing the rate of atherosclerosis progression. But its effects on surrogate markers of atherosclerosis and inflammatory markers in non ST elevated acute coronary syndrome are less clear. In this study, we studied the effects of niacin on hs-CRP and cholesterol levels in non ST elevated acute coronary syndrome patients.

In this prospective, randomised open study, 48 non ST elevated acute coronary syndrome patients; receiving optimal medical therapy and accepted to participate to the trial; were randomised to niacin group (25 patients, 16 male, mean age  $63\pm 12$  years) or control group (23 patients, 14 male, mean age  $64\pm 13$  years) according to their demographic findings. Niacin slow released form 500 mg/day was added to medical treatment regime for one month in niacin group and only optimal medical therapy was continued in control group. Blood samples for hs-CRP were obtained from patients at admittance to coronary care unit, in third day and in first month of the treatment. Blood samples for cholesterol levels were obtained before and 30 day after the treatment.

Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics were similar in both niacin and control groups. Baseline and 3<sup>rd</sup> day hs-CRP levels were similar in both groups but hs-CRP level in niacin group at 1<sup>st</sup> month was significantly lower than control group ( $2,9\pm 2,2$  in niacin group;  $5,9\pm 5,8$  in control group;  $p= 0,034$ ). In the follow up HDL cholesterol level was increased in niacin group but this difference was not significant. In the control group, HDL cholesterol levels were not changed at 1<sup>st</sup> month. Two deaths were seen in control group, there was no death in niacin group. Drug related side effects were seen in 7 patients in niacin group but no patients discontinued the niacin.

Our findings demonstrated that, the addition of low dose niacin therapy to the optimal therapy in non ST elevated acute coronary syndrome patients causes a significant decrease in an important inflammatory parameter hs-CRP.

**Key words:** acute coronary syndrome; hs-CRP; inflammation; niacin



# İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce özet.....	iv-v
İçindekiler.....	vi-vii
Kısaltmalar dizini.....	viii-ix
Şekiller ve grafik dizini.....	x
Tablolar dizini.....	xi-xii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Ateroskleroz ve akut koroner sendrom fizyopatolojisine genel bakış.....	3
2.2. Akut koroner sendrom klinik sınıflaması.....	3
2.2.1. Kararsız anjina pektoris.....	4
2.2.2. ST yükselmesiz miyokart infarktüsü.....	5
2.2.3. ST yükselmeli miyokart infarktüsü.....	5
2.3. Ateroskleroz ve akut koroner sendrom fizyopatolojisinde inflamasyonun yeri.....	6
2.4. İnflamasyonun göstergesi olarak CRP, hs-CRP.....	8
2.4.1. CRP, hs-CRP ve akut koroner sendromlar.....	10
2.4.2. Birincil korunmada CRP, hs-CRP.....	12
2.4.3. Risk belirteci olarak hs-CRP' nin gücü.....	12
2.4.4. Risk belirteci olarak hs-CRP' nin kısıtlılıkları.....	13
2.4.5. CDC/AHA tarafından klinik pratikte hs-CRP kullanımına ilişkin öneriler.....	13
2.5. İnflamasyon ve hs-CRP üzerine etki eden durumlar.....	15
2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri.....	15
2.5.2. Statinler.....	16
2.5.3. Diğer lipid düşürücüler.....	18
2.5.4. Niasin.....	18
2.5.4.1. Niasin için kontraendikasyonlar, yan etkiler ve dikkat edilmesi gerekenler.....	19

2.5.4.2. Niasin kullanımına ilişkin bilimsel kanıtlar.....	19
2.5.4.3. Akut koroner sendromlar ve niasin.....	21
3. Gereç ve yöntem.....	23
3.1. Hasta grubu özellikleri.....	23
3.2. Kullanılan parametrelerin tanımı.....	24
3.3. Laboratuvar incelemeleri.....	25
3.4. İstatiksel değerlendirme.....	26
4. Bulgular.....	27
5. Tartışma.....	34
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları.....	39
6. Sonuçlar.....	40
7. Kaynaklar.....	41



## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

<b>ADEİ:</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>AHA:</b>	Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>ASA:</b>	Asetil Salisilik Asit
<b>ATP:</b>	Erişkin Tedavi Paneli
<b>BNP:</b>	Beyin Natriüretik Peptidi
<b>CDC:</b>	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CRP:</b>	C-reaktif Protein
<b>CCS:</b>	Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
<b>DMAH:</b>	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>dL:</b>	Desilitre
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>HDL:</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>ICAM:</b>	Hücre içi Adezyon Molekülü
<b>IFN- <math>\gamma</math>:</b>	İnterferon Gama
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>IVUS:</b>	Damar içi ultrason
<b>iv:</b>	Damar içi
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KAP:</b>	Kararsız Angina Pectoris
<b>KİMK:</b>	Karotis İntima Medya Kalınlığı
<b>KKB:</b>	Kalsiyum Kanal Bloke Edici Ajanlar
<b>KY:</b>	Konjestif Kalp Yetersizliği
<b>LDL:</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LpPLA2:</b>	Lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2
<b>MI:</b>	Miyokart İnfarktüsü
<b>MIC:</b>	Makrofaj İnhibitör Sitokini
<b>MMP:</b>	Matriks Metaloproteinazlar
<b>MPO:</b>	Miyeloperoksidaz
<b>mV:</b>	Milivolt
<b>mg:</b>	Miligram
<b>NAD:</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotit

<b>NCEP:</b>	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>PDGF:</b>	Trombositten Salınan Büyüme Faktörü
<b>PKG:</b>	Perkutan Koroner Girişim
<b>RANTES:</b>	T hücre Ekspresyonu ve Salınımını Düzenleyen
<b>sCD40L:</b>	Çözünebilir CD40 Ligand
<b>SDB:</b>	Sol Dal Bloğu
<b>SMC:</b>	Düz Kas Hücresi
<b>STYMI:</b>	ST Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü
<b>TG:</b>	Trigliserit
<b>TGF:</b>	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
<b>TIMI:</b>	Miyokart İnfarktüsünde Tromboliz
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktör
<b>UFH:</b>	Fraksiyone Olmayan Heparin
<b>VCAM:</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
<b>VLDL:</b>	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

# ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ

## DİZİN

## SAYFA NUMARASI

<b>Şekil 2.1:</b> Akut koroner sendrom sınıflaması	4
<b>Şekil 2.2:</b> Arter inflamasyonuna aracılık eden ve farklı hücrelerden salınan çeşitli mediyatörler	8
<b>Şekil 2.3:</b> Dairesel pentamerik disk şeklinde CRP	9
<b>Grafik 4.1:</b> Grupların hs-CRP değerlerinin zamansal değişimi	32

## TABLolar DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Tablo 2.1:</b> Braunwald kararsız angina sınıflaması	5
<b>Tablo 2.2:</b> Miyokart infarktüs sınıflaması	6
<b>Tablo 2.3:</b> CRP sentez yerleri	9
<b>Tablo 2.4:</b> hs-CRP düzeyini etkileyebilen kardiyovasküler durumlar	14
<b>Tablo 2.5:</b> hs-CRP düzeyine göre kardiyovasküler risk derecesi	15
<b>Tablo 2.6:</b> İnflamasyonu azaltabilen yaşam tarzı değişiklikleri	15
<b>Tablo 3.1:</b> Kan parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan kitler	25
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri	27
<b>Tablo 4.2:</b> Hastaların aldıkları tıbbi tedaviler	28
<b>Tablo 4.3:</b> Hastaların bazal kan değerleri ve 1. ayda ölçülen HDL, LDL ve TG değerleri	29
<b>Tablo 4.4:</b> Hastaların bazal ve takip hs-CRP ölçümleri	29
<b>Tablo 4.5:</b> Niasin grubunda izlem süresince elde edilen hs-CRP değerleri ve ilişkileri	30
<b>Tablo 4.6:</b> Kontrol grubunda izlem süresince elde edilen hs-CRP değerleri ve ilişkileri	31

**DİZİN****SAYFA NUMARASI**

<b>Tablo 4.7:</b> Tüm hastalarda izlem süresinceki HDL, LDL ve TG değerleri ve ilişkileri	31
<b>Tablo 4.8:</b> Hastane yatışı esnasında klinik olayların gruplara göre dağılımı	32
<b>Tablo 4.9:</b> Niasine bağlı olabilecek yan etkiler	33



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp damar hastalıkları bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (1). Ateroskleroz patogeneğinde kompleks mekanizmalar yer almakla birlikte bu mekanizmalar arasında dislipidemi, hiperkoagülabilité, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon sayılmaktadır (2). Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlayan ve klinik sorunların orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Yıllar içerisinde meydana gelen aterosklerotik plaklar koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara (AKS) yol açarak kendisini göstermektedir.

Özellikle istirahatte miyokart iskemisi sebebiyle göğüs ağrısına neden olan klinik tabloların tümü akut koroner sendromlar olarak adlandırılmaktadır (3). Trombotik ve primer perkütan girişimin özellikle ST segment yükselmesi varlığında miyokart fonksiyonlarının korunmasındaki öneminin anlaşılması AKS tanısı konan hastalarda ST segment yükselmesi olan ve olmayan olarak ayırma gerekliliğini doğurmuştur. ST yükselmesi olmayan durumlarda ise kararsız angina ayrımının yapılabilmesinin tek yolu kardiyak biyobelirteç sonuçlarının beklenmesidir. Reperfüzyon tedavilerinde sağlanan gelişmeler sonrasında ST yükselmeli miyokart infarktüsünde primer perkütan girişimler sıklıkla ve başarıyla uygulanmaktadır ancak ST yükselmesiz miyokart infarktüs hastalarında risk belirlenmesi ve akut hadisenin hızla kontrol altına alınması daha önemlidir.

Akut koroner sendromların çeşitliliği ve mortalitesinin yüksek olması sürekli yeni tedavilerin geliştirilmesi gereksinimini ve bu özel hasta grubunda risk belirlenmesini kolaylaştıracak biyobelirteçlerin gereksinimini beraberinde getirmiştir. Reperfüzyon tedavisi sonrası dönemde akut koroner sendromlara olan ilginin artarak devam etmesi, hastalığın fizyopatolojisinde yeni yolakların saptanması, yeni tedavi rejimlerini de beraberinde getirmiştir.

Özellikle lipidlerin ve inflamasyonun aterotrombozdaki rolü anlaşıldıktan sonra anti hiperlipidemik ajanlara olan ilgi artmış ve yapılan çalışmalarda anti hiperlipidemik ajanların lipidleri düşürücü etkilerinin yanında inflamasyon üzerine olan etkileri ile mortaliteyi azalttıkları saptanmıştır. Klinik kanıtlar arttıkça akut koroner sendrom tedavisinde erken dönemde başlanan yüksek doz statin uygulaması günümüzde standart bir yaklaşım haline almıştır.

Komplike dislipidemilerin tedavisinde kullanılan niasinin ise akut koroner sendromlarda kullanım güvenliğine ve inflamasyon üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Bu bilgiler ışığında araştırmamızda ST yükselmez akut koroner sendrom ile başvuran bilinen hiperlipidemi tanısı olan hastaların standart tedavisine eklenecek düşük doz niasinin inflamasyonun hassas bir göstergesi olan hs-CRP zerine etkilerini ve kısa dönem klinik sonlanım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

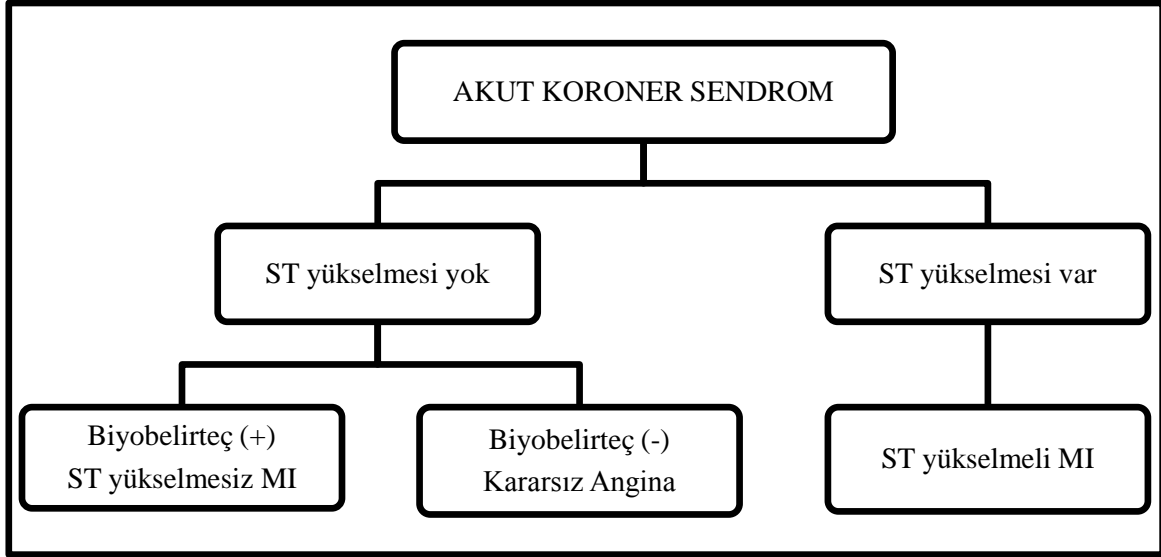
### **2.1. Ateroskleroz ve Akut Koroner Sendromlara Genel Bakış:**

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır. Sıklıkla aort, karotid, koroner ve periferik arterler etkilenmektedir (4,5). Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarından başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, monositlerden oluşan makrofaj ve T lenfositlerinin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matrisi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (6,7). Bu bileşenler değişik plaklarda değişen oranlarda bulunmaktadır ve bu durumda lezyonların heterojen yapıda olmasına neden olmaktadır. Bu bileşenler çoğunlukla intimal tabakayı etkilemektedir, ancak medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenebilmektedir (8). Aterosklerozun en erken lezyonları olan yağlı çizgilenmelere erken çocukluk dönemlerinde bile rastlanabilirken, daha ileri lezyonlar genellikle erken erişkin dönemlerinde izlenmektedir ve bu süreç yaş ilerledikçe devam etmektedir (9). Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak kendisini göstermektedir.

### **2.2. Akut Koroner Sendrom Klinik Sınıflaması**

Akut koroner sendrom başlığı altında ST yükselmeli ve ST yükselmez miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris yer almaktadır. Bazı yazarlar AKS' nin bir komplikasyonu olan ani kalp ölümünü de AKS' ler arasında kabul ederler. AKS klinik sınıflaması Şekil 2.1' de şematize edilmiştir.





Şekil 2.1: Akut koroner sendrom sınıflaması

### 2.2.1. Kararsız angina pektoris:

Akut koroner sendromlardan tanısı en subjektif olanıdır. Klinikte karşımıza 4 şekilde çıkabilir ve ortaya çıkış şekline göre sonlanım değişmektedir (10):

1. Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) anginal ağrı
2. Yeni başlayan (de novo) şiddetli angina (Kanada Kardiyovasküler Topluluğu [CCS] sınıflamasına göre Sınıf III)
3. Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS III angina özelliği ile (kreşendo) kısa süre önce kararsız hale gelmesi
4. MI sonrası angina

Braunwald (11) kararsız angina risk belirlemesi açısından oldukça yararlı bir sınıflama oluşturmuştur (Tablo 2.1). Bu sınıflamada sayılar ve harfler arttıkça risk artmaktadır.

**Tablo 2.1:** Braunwald kararsız angina sınıflaması (11).

<b>İskemi ciddiyeti</b>	<b>Miyokart iskemisini artıran kalp dışı ikincil nedenler</b>	<b>Birincil sebeplere bağlı miyokart iskemisi</b>	<b>Akut miyokart infarktüsü sonrası iki hafta içinde gelişen iskemi</b>
İstirahat anginası olmaksızın yeni ortaya çıkan ya da kreşendo ciddi angina	IA	IB	IC
Son bir ay içinde olan ancak son 48 saat içinde olmayan istirahat anginası	IIA	IIB	IIC
Son 48 saat içinde istirahat anginası	IIIA	IIIB	IIIC

Miyokart infarktüsünün yeni tanımında troponin değerinin temel alınması önceden kararsız angina olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık %30' unun ST yükselmesiz miyokart infarktüsü olarak adlandırılmasına neden olmuştur (12).

### **2.2.2. ST Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü**

ST yükselmesiz miyokart infarktüsü kararsız anginaya yakın bir klinik durumdur. EKG' de ST yükselmesi olmaksızın kardiyak biyobelirteçlere bakılarak tanı konulabilir. Biyobelirteç yükselmesine bakıldığı için tanı kararsız anginaya oranla daha az hata ile konulabilir. Kardiyak biyobelirteçlerden troponin yüksekliği; bu hastaları yüksek risk grubuna sokmaktadır ve bu hastalarda yoğun antiagregan ve antikoagulan tedavi başlandıktan sonra erken dönemde girişimsel tedavi uygulanması konservatif tedaviye göre daha fazla yarar sağlamaktadır (13).

### **2.2.3. ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü**

AKS' ler içinde en ölümcül olanlarıdır. Otuz dakikadan uzun süren tipik angina ile başvuran hastalarda EKG' de en az iki komşu derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi (erkeklerde  $\geq 0,2$  mV, kadınlarda  $V_2V_3$  derivasyonlarında  $\geq 0,15$  mV, diğer derivasyonlarda  $\geq$

0,1 mV) saptanması tanı koydurucudur. Hastalar tipik angina ile başvurabileceği gibi hastaların 1 / 3' ü tipik göğüs ağrısı tarif etmezler (14). Yine EKG' de ST yükselmesi miyokart infarktüsü dışındaki durumlarda da görülebilir.

Miyokart infarktüsünü ST yükselmeli ve yükselmez olarak sınıflamak tedaviye yaklaşım açısından faydalıdır; ancak yeni miyokart infarktüs tanım ve sınıflaması (15) klinik olarak daha ayrıntılı değerlendirme olanağı sunmaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2:** Miyokart İnfarktüs Sınıflaması

Tip 1	Koroner plak rüptürü veya diseksiyonu sonrası gelişen spontan MI
Tip 2	Artmış oksijen gereksinimi veya azalmış sunumu nedeniyle MI gelişmesi, ikincil MI; spazm, anemi
Tip 3	İskemi semptomları, ST yükselmesi veya SDB ile başvuran birinde anjiyografi veya otopsi ile koroner trombusun gösterildiği ani kardiyak ölüm, kan testleri sonuçlanmadan ölüm.
Tip 4a	Perkütan koroner girişim ilişkili MI
Tip 4b	Gösterilmiş stent trombozuna bağlı MI
Tip 5	Koroner bypass cerrahisi ilişkili MI

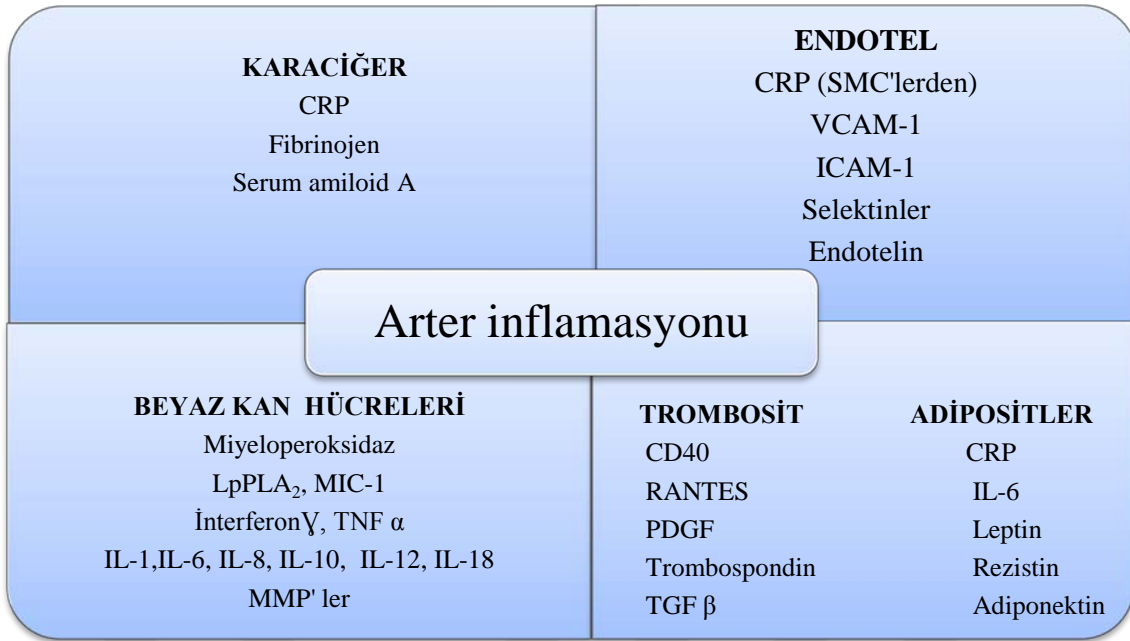
MI: Miyokart infarktüsü, SDB: Sol dal bloğu.

### 2. 3. Ateroskleroz ve Akut Koroner Sendrom Fizyopatolojisinde İnflamasyonun Yeri

Aterosklerozda ilk adım yağlı çizgilenmenin oluşumudur. Kimyasal ve oksidatif işlemlerce düşük dansiteli lipoprotein (LDL) modifikasyonu hiperlipidemide kritik bir rol oynamaktadır (16). Lipid oksidasyon ürünleri endotel ve damar hücresi adezyon moleküllerinin, kemotaktik proteinlerin, proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin artması ile inflamatuvar süreci başlatır ve besler (17,18). Arter duvarında inflamasyona katkıda bulunan çok sayıda medyatör vardır ve farklı yerlerden sentezlenmektedir (Şekil 2.2). Arter duvarında subendotel mesafesinde monositlerin birikmesi, monositlerin makrofajlara dönüşmesi, LDL' yi alarak köpük hücrelerine dönmesi ve lipid yüklü aterosklerotik plak oluşumu ile inflamatuvar aterosklerotik oluşumu daha da güçlendirir (19). Aynı zamanda düz kas hücrelerinin göçü, proliferasyonu, ileri inflamatuvar uyarı moleküllerinin devreye girmesi kollajen ve elastin gibi hücre dışı matriks proteinlerinin sentezi vasıtasıyla fibröz başlık

oluşumuyla beraberdir (20). Birçok inflamatuvar hücre plak ilerlemesinde rol oynamaktadır. Lenfositler de monositler gibi endotel adezyon moleküllerine yapışır ve subendotelyal alana girer. Subendotelyal mesafeye girdiğinde sCD40L ve onun reseptörü CD40 vasıtasıyla etkileşime girerler. Bu etkileşim plak yeniden şekillenmesi, incilmesi, rüptür ve trombozunda önemli bir rol oynayan doku faktörü ve matriks metaloproteinazlar (MMP) gibi medyatörlerin üretimine yol açar (21, 22). Subendotelyal mesafede T lenfositler ısı şok proteinleri, bakteriyel ve viral antijenler ve okside lipid ve lipoproteinler üzerindeki çok sayıda antijenler ile etkileşime girer. Bu etkileşimler plağın ilerlemesi ve rüptüründe önemli bir rol oynayabilen interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinlerin salınmasına yol açabilir (23,24). Sonuç olarak, inflamatuvar hücrelerin, sinyal moleküllerinin ve oksidasyon/inflamatuvar yolların kümelmesi aterosklerotik plakların oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunur.

Bu plaklardan hangisinin akut koroner sendroma neden olabileceğini belirleyen en önemli faktör plak içeriğidir. Proliferasyonu yoğun olan plakların AKS' a neden olma ihtimali yüksektir ve bu plaklar "Hassas plak" olarak adlandırılır. Hassas plak için en yaygın kabul gören hipotez fibröz kapsülün yırtılması ve doku faktörünün koagülasyon faktörleri ile temasa geçmesidir. Hassas plak çok sayıda inflamatuvar sitokinler ve kemokinleri meydana getirmek için inflamatuvar, immün ve düz kas hücrelerinin birbiri ile etkileştiği biyolojik olarak aktif bir oluşumdur (25). Matriks proteinlerinin oluşumuna ilaveten, düz kas hücreleri ve makrofajlar fibröz başlığın zayıflamasına yol açan kollajen ve elastini yıkan MMP' lar, jelatinazlar, kollajenazlar gibi proteazları üretir (25, 26). Bu oluşum latent MMP' ları aktive eden MPO-aracılı oksidanlar ve proteazlar gibi diğer inflamatuvar elementlerce daha da ilerletilir (27). Bu işlem fibröz kapsülün incilmesi, fissürü ve stabilitesinin bozulmasına yol açarak plağı daha hassas hale getirir.



**Şekil 2.2:** Arter inflamasyonuna aracılık eden ve farklı hücrelerden salınan çeşitli medyatörler. CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IL, interlökin; LpPLA<sub>2</sub>, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2; MIC-1, makrofaj inhibitör sitokini-1; MMP, matriks metaloproteinaz; PDGF, trombositlerden salınan büyüme faktörü; RANTES, T hücre ekspresyonu ve salınımını düzenleyen; SMC, düz kas hücresi; TGF, dönüştürücü büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü; VCAM, vasküler hücre adezyon molekülü.

#### 2.4. İnflamasyonun Göstergesi Olarak CRP, hsCRP

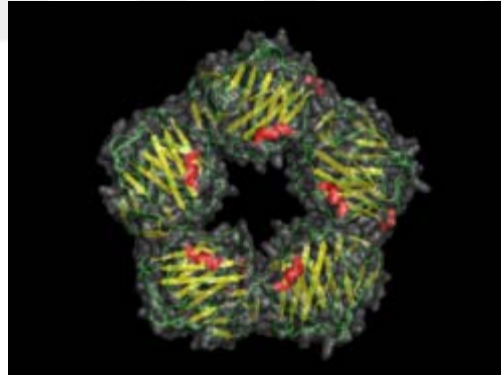
C-reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktanıdır. İlk olarak pnömokokal pnömoninin akut fazında tanımlanmıştır (28). Akut ve kronik inflamasyona cevap olarak salınan dairesel pentamerik disk şeklinde bir proteindir (Şekil 2.3). Başta karaciğer olmak üzere vücutta farklı yerlerden sentezlenebilmektedir. Sentez yerleri Tablo 2.3' te özetlenmiştir (29). Günümüzde yaygın olarak kullanılan yüksek duyarlılık C- reaktif protein (hs-CRP) ise CRP' nin daha hassas olarak ölçülmesini sağlayabilen nefelometri ya da immünoturbidimetri gibi ölçüm yöntemlerinin kullanılması ile elde edilen bir değerdir.

**Tablo 2.3.** CRP sentez yerleri

Karaciğer
Yağ doku hücresi
Aterom plağı
Koronar arter düz kas hücresi
Aort endoteli

İnflamasyona cevaben üretilen IL-6 gibi sitokinler fibrinojen, seruloplazmin, serum amiloid A, CRP gibi akut faz proteinlerinin hepatik üretimine yol açar (30). CRP bir inflamasyon belirteci olmasının yanı sıra, doğrudan veya dolaylı bir patojen olarak da etki göstermektedir. Sağlıklı intimada bulunmazken aterosklerotik intimada bulunmaktadır (31). CRP monositlerden inflamatuvar sitokinler ve doku faktörünün salınımına neden olarak doku hasarını kötüleştirebilir (30,32).

**Şekil 2.3:** Dairesel pentamerik disk şeklinde CRP



Aynı zamanda CRP endotele yapışan nötrofilleri azaltarak ve inflamasyon alanında nötrofillerin toplanmasını azaltarak inflamatuvar cevabı hafifletebilir (33). Apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından alınmalarını arttırarak apoptotik hücrelerin kandan temizlenmesinde de etkilidir (34).

CRP' nin inflamasyondaki rolü çok iyi anlaşılmış olmasına rağmen, aterotrombozdaki rolü tam anlaşılamamıştır (35,36). CRP' nin fonksiyonlarının bazıları muhtemelen proaterojenik

özelliklere sahiptir. İn vitro çalışmalarda CRP' nin kompleman aktivasyonunda rol oynadığını (37), T-hücrelerinin neden olduğu endotel hasarını artırdığı (38,39), adezyon moleküllerinin salınımını artırdığı (40) makrofajlarda üretilen doku faktörü miktarını artırdığı (41), nitrik oksit üretimini azalttığı (42,43) plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyonu ve endotel hücreleri üzerine olan aktive edici gücü artırdığı (44), damar düz kas hücrelerinde anjiyotensin 1 reseptörlerinin sayılarını artırdığı, anjiyogenezi inhibe ettiği ve intima medya kalınlığını artırdığı (45) gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP' nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Bu amaçla yüksek duyarlıklı CRP (high sensitif CRP, hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir.

#### **2.4.1. CRP, hs-CRP ve Akut Koroner Sendromlar**

Kardiyovasküler hastalıklar için hs-CRP' nin önemli bir risk faktörü olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kararsız anginalı hastalarda artmış serum hs-CRP düzeyleri kısa ve uzun dönemde kötü prognozla ilişkilidir. Bu ilişki geleneksel kardiyak risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra bile birçok çalışmada önemli kalmıştır. Örneğin, bazal hs-CRP düzeyi 3mg/L veya daha fazla bulunan ciddi kararsız anginalı hastalar, serum hs-CRP düzeyi düşük olanlarla karşılaştırıldığında daha fazla tekrarlayan iskemi, akut miyokart infarktüsü ve revaskülarizasyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır (46). TIMI 11A (Thrombolysis in Myocardial Infarction) çalışmasında, mortalite oranlarının negatif troponin ve 1,55' ten düşük hs-CRP' li hastalara kıyasla; pozitif troponin ve bazal yüksek hs-CRP düzeylilerde (> 1,5-5 mg/dL) daha yüksek olduğu gözlenmiştir (47). FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında hs-CRP' nin prognostik değeri çalışma kohortu içerisinde 3 düzeye (<0,2; 0,2-1,0 ve >1,0mg/dL) ayrılarak değerlendirilmiştir. Beş aylık izlem sonunda ölüm veya ölümcül olmayan miyokart infarktüsünün prevalansı sırasıyla % 2,2; %3,6 ve %7,5 bulunmuştur. Ortalama 37 aylık takip sonrası kardiyak ölüm hs-CRP değeri düşük olan grupta (<0,2 md/dL) sadece %5,7 iken en yüksek olduğu grupta (>1 mg/dL) %16,5 olarak saptanmıştır (48).

Anginalı 2121 hastanın (1030 unstabil, 743 stabil ve 348 atipik angina) değerlendirildiği bir çalışmada, hs-CRP düzeyleri hem kararlı hem de kararsız anginada koroner olaylarla ilişkili bulunmuştur (49). Bu çalışmada; 3,0 mg/dL' nin üzerindeki hs-CRP düzeyleri koroner

olaylarda 2 kat artışla ilişkili bulunmuştur (50). Kararsız angina veya Q dalgasız miyokart infarktüsü (MI) 965 hastada CRP ve fibrinojenin prognostik değerininin araştırıldığı bir çalışmada beş aylık izlem sonrası, ölüm riski her iki belirteç içinde en yüksek tabakada olan hastalarda %7,5 iken en düşük tabakada olanlarda %2,2 olarak saptanmıştır. Diğer birçok faktör için düzeltme yapıldıktan sonra bile CRP düzeyinin 5. ayda ölümün belirleyicisi olduğu gösterilmiştir ( $p=0,012$ ) (48). Biasucci ve arkadaşları yoğun bakıma yatırılan Braunwald sınıf III B kararsız anginalı 53 hastada hs-CRP düzeylerini değerlendirilmiştir. Kan örnekleri hastane yatışında ve 3 ay sonra alınmıştır. Üç aylık izlem sonunda yüksek hs-CRP düzeylerinin ( $>3$  mg/L) %69' luk yeni MI veya kararsız angina ile tekrar yatış oranları ile birlikte olduğu, buna karşın hs-CRP düzeyi 3 mg/L' nin altında olanlarda bu oranın %15 olduğu bulunmuştur. (51). Muller ve arkadaşları ST yükselmesiz akut koroner sendromlu 1042 hastada hs-CRP' nin uzun dönem prognostik değerini araştırmışlardır. Ortalama 20 aylık takip sonrası 10mg/L' den daha yüksek hs-CRP düzeyi uzun dönem mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (odds oranı 3,8; %95 CI 2,3-6,2;  $p<0,001$ ) (52).

CRP düzeyi akut koroner sendromlarda troponin ve diğer biyobelirteçlerle beraber değerlendirildiğinde (örneğin; beyin natriüretik peptid, BNP) kısa ve uzun dönem sonlanımlar için ilave değer taşımaktadır. CAPTURE (Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to Standard treatment) çalışmasında Braunwald sınıf III B kararsız anginalı 447 hastada CRP ve troponinin sonlanıma sağladığı ek katkı incelemiştir (53). Altı aylık takip sonrası 10 mg/L veya daha düşük CRP düzeyli ve negatif troponinli hastalarda hiçbir koroner olay görülmez iken, 10 mg/L' den yüksek CRP ve pozitif troponinli bireylerde mortalite %5.3 bulunmuştur. FRISC çalışmasındaki kararsız anginalı 917 hastada CRP ve troponin düzeyleri değerlendirildiğinde CRP' nin troponin ile kombine edildiğinde ilave belirleyici değerinin olduğu saptanmıştır (48).

Hasta sayılarının daha yüksek olduğu GUSTO-IV (a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries substudy), OPUS-TIMI 16 ve TACTICS-TIMI 18 çalışmalarına dahil olan kararsız anginalı hastalarda bazal BNP, troponin ve hs-CRP' nin sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir (54,55). Araştırmacılar GUSTO-IV çalışmasında 6809 hastanın lojistik regresyon modeli içerisinde her bir göstergenin eklenmesinin, modelin 1 yıllık mortalite için prognostik değerini artırdığını saptamışlardır. Sabatine ve arkadaşları OPUS-TIMI 16 çalışmasından 450 hastanın ve TACTICS-TIMI 18 çalışmasından 1635 hastanın incelemesinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir. TACTICS-TIMI 18 çalışmasında biyobelirteçlerinden 1' i, 2' si veya 3' ü yükselen hastalarda takip eden 6 ayda MI, ölüm veya



konjestif kalp yetersizliği (KY) riski önemli derecede yüksek bulunmuştur (odds oranı sırasıyla 3,1; 2,1 ve 3,7).

Birçok çalışma hs-CRP düzeyleri ve klinik sonuçlar arasında kanıta dayalı bir ilişki göstermesine rağmen, bazı çalışmalar bu ilişkiyi göstermede yetersiz kalmıştır. Oltrono ve arkadaşları (56) hs-CRP için 10 mg/L' yi sınır değer olarak Braunwald sınıf III B anginası olan hastalarda hs-CRP' nin prognostik değerini incelemişlerdir. Hastane yatışı boyunca kardiyak olaylar veya taburculuk sonrası ilk 72 saat esnasında holter kaydında iskemi insidansında fark saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada bazal ve 48. saatte hs-CRP düzeyleri ölçülen kararsız angina veya Q dalgasız miyokat infarktöslü hastalarda; 14 günde hs-CRP düzeyleri (sınır değer 5 mg/L) ve klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (57).

#### **2.4.2. Birincil Korunmada CRP, hs-CRP**

Koroner arter hastalığı (KAH) olmayan bireylerde yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma CRP düzeyinin gelecekteki kardiyovasküler olayları belirlediğini göstermiştir (58). CRP ile gelecekteki kardiyovasküler olaylar arasındaki bu ilişkinin yaş, sigara tüketimi, kolesterol düzeyi, diyabet ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Ayrıca CRP düzeyleri LDL kolesterolü yüksek olmayan bireylerde artmış riski öngörebilir (59). Amerika' da 27000' den fazla sağlıklı kadında CRP değeri ölçülmüş ve ortalama sekiz yıl takip edilmiştir. CRP düzeyleri kardiyovasküler olaylar için belirleyici bulunmuştur. Ayrıca CRP' nin kardiyovasküler sonlanımlar için LDL' den daha iyi bir belirleyici olduğu ve CRP' den sağlanan prognostik bilgilerin LDL' den elde edilene eklenebileceği saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç CRP' nin inflamasyon gibi kolesterolden farklı bir patofizyolojik mekanizma ile etki ettiği görüşünü desteklemektedir.

#### **2.4.3. Risk Belirteci Olarak hs-CRP' nin Gücü**

Günümüzdeki inflamasyon göstergeleri arasında, hs-CRP klinikte en sık kullanılan inflamatuvar belirteçtir. Özellikle, akut koroner sendromlarda, hs-CRP' nin klinik sonlanımı öngörmeye önemi iyi anlaşılmıştır (60). Fibrinolitik tedavi uygulanan ST segment yükselmeli MI hastalarında CRP artışının yetersiz ST segment rezolüsyonunun yanı sıra hastane içi ve 3 yıllık mortalite artışıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (61). Benzer şekilde ST

yükselmez MI hastalarında da yüksek CRP düzeyleri mortalite artışı ile ilişkilidir (47). CRP değerleri başarılı perkutan koroner girişimin (PKG) ardından mortalite dahil istenmeyen olaylar için öngördürücüdür (62). Ayrıca CRP yükselmesi ani kardiyak ölüm ile birliktelik göstermektedir (63). Plak rüptürü veya plak erozyonu sonucu ani ölüm gelişen hastalarda yüksek CRP düzeyleri yalnızca postmortem serumda değil, aynı zamanda plağın kendisinde de yüksek oranda bulunmaktadır (63). Karotis darlığı olan semptomatik bireylerde CRP yüksekliği plak kararlılığı, plağın makrofaj ve T hücre içeriği ile ilişkilidir (64). CRP düzeyleri ayrıca diyabet ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (65). Dolayısıyla CRP klinik durumların sınıflandırılması ve risk değerlendirilmesinde istenmeyen olayların bağımsız bir göstergesidir. Prospektif araştırmalardan elde edilecek veriler CRP kılavuzluğunda tedavi yaklaşımını desteklediğinde, seri CRP ölçümlerinin gerek yaşam tarzı değişikliği gerek farmakolojik tedavinin yoğunluğu açısından yönlendirici olabileceği düşünülmektedir (66).

#### **2.4.4. Risk Belirteci Olarak hs-CRP' nin Kısıtlılıkları**

Bazı araştırmacılar hs-CRP' nin birincil veya ikincil korunmada belirteç olarak kullanılmasının doğruluğu, güvenilirliği, yarar olasılığının yeterince açık olmadığını savunmaktadır (67,68). Ayrıca, kardiyovasküler riskli hastalarda hs-CRP' de görülen hafif yükselişler stres, diyet, minör inflamatuvar durumlar ve travma gibi birçok farklı nedene bağlı olarak da oluşabilir. Bu nedenle geniş gözlemsel toplum çalışmalarından sağlanan belirleyicilik değerinin bireysel bir hastanın tek bir değerine uygulanamayabileceği konusunda görüş birliği vardır.

#### **2.4.5. CDC/AHA Tarafından Klinik Pratikte hs-CRP Kullanımına İlişkin Öneriler**

CDC/AHA (American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention) çalışma grubu tarafından yayınlanan son kılavuzlar global risk değerlendirmesinde hs-CRP ölçümünün nasıl ve kimde yapılması gerektiği hususunda güncel klinik veriler ışığında önerilerde bulunmuştur.

## hs- CRP Ölçümü İçin Öneriler

Güncel kılavuzlar, altta yatan enfeksiyonu veya kronik inflamatuvar durumu olan kişilerde risk değerlendirmek için hs-CRP ölçümü yapılmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Sonuçların standardizasyonu için hs-CRP ölçümleri mg/L biriminde rapor edilmelidir. Kararsız koroner durumu olmayan bireylerde; kişi içi değişkenliği azaltmak için en az iki hafta arayla iki açlık ölçümü yapılmalı ve ortalaması sonuç olarak verilmelidir. Bazı kardiyovasküler durumlar hs-CRP değerinde artış ve azalmalara neden olabilir. Bu durumlar Tablo 2.4' te özetlenmiştir. 10 mg/L' den yüksek değerler için inflamatuvar bir kaynağın araştırılması başlatılmalıdır. Sınır değerler şu şekilde belirlenmiştir; 1,0 mg/L' den düşük hs-CRP değeri düşük risk; 1,0-3,0 mg/L arası orta risk ve 3,0 mg/L' den yüksek değerler yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (Tablo 2.5).

**Tablo 2.4:** hs-CRP Düzeyini Etkileyebilen Kardiyovasküler Durumlar

<b>ARTIRANLAR</b>	<b>AZALTANLAR</b>
Yaş	Alkol tüketimi
Hipertansiyon	Fizik aktivite
Obezite	Kilo vermek
Sigara	Sigaranın bırakılması
Diyabet	Kalp koruyucu diyet
Metabolik sendrom	İlaçlar
Kronik yorgunluk	Statin
Hormon replasman tedavisi	Fibrat
Kronik enfeksiyon	Niasin
Yüksek proteinli diyet	Ezetimib
Kronik inflamatuvar hastalıklar	Tizolidindion

**Tablo 2.5:** hs-CRP Düzeyine Göre Kardiyovasküler Risk Düzeyi

hs- CRP değeri (mg/L)	Kardiyovasküler risk düzeyi
< 1.0	Düşük
1.0-3.0	Orta
> 3.0	Yüksek

### Test uygulanması önerilen hasta grubu

Orta risk grubu olarak adlandırılan 10 yıllık koroner arter hastalığı (KAH) riski % 10-20 arasında olan hastalarda tedavi konusunda kararsız kalındığında hs-CRP' nin kullanımı önerilmektedir. 10 yıllık KAH riski %20' nin üzerinde olan kişilerde rutin hs-CRP ölçümü, bu hastalarda zaten KAH risk eşdeğeri olan risk faktörleri olduğu ve yoğun medikal tedavi gerektirdikleri için yarar sağlamayacaktır. Günümüzde belirli bir hs-CRP düzeyini hedefleyen bir tedavi önerilmemektedir.

## 2.5. İnflamasyon ve hs-CRP Üzerine Etki Eden Durumlar

### 2.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Ateroskleroz patofizyolojisinde etkili olan inflamasyonu ve güçlü bir göstergesi olan hs-CRP değerini ilaç dışı yöntemlerle de düşürebilmek mümkündür. Bu yaşam tarzı değişiklikleri Tablo 2.6' da özetlenmiştir.

**Tablo 2.6:** İnflamasyonu azaltabilen yaşam tarzı değişiklikleri

Kilo verilmesi
Diyet
Egzersiz
Poliansatüre yağ asitleri
Sigaranın bırakılması
Orta derecede alkol alımı
Depresyon ile mücadele
Hava kirliliğine temasın azaltılması

### 2.5.2. Statinler

Aterosklerotik sürece etki eden ve antiinflamatuvar etkinliği olduğu bilinen ilaçların başında statinler gelir. Bir sınıf etkisi olarak, statinler lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak hs-CRP düzeylerini düşürebilmektedir (69,70). Kolesterol düzeyleri düşük olan hastalarda bile sağlanan yarar, bu etkisinin bir kanıtıdır. hs-CRP ve LDL kolesterol değerlerinin birlikte ölçümü plak kararsızlığının ve ateroskleroz ilerlemesinin en olası nedeni olan oksitlenmiş LDL düzeyini daha doğru olarak yansıtmaktadır. Oksitlenmiş LDL, CRP' ye bağlanmaktadır (71). Ayrıca oksitlenmiş LDL' ye karşı antikorların gösterilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir (72). Bazı çalışmalarda CRP ve LDL' deki azalmaların bile benzer olduğunu göstermektedir (73). Statinlerin yüksek dozları, düşük dozlara göre CRP' yi daha fazla düşürmektedirler (74). PKG öncesi uygulanan statin tedavisinin mortaliteyi iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (75). Bu yarar büyük ölçüde, bazal hs-CRP değeri yüksek olan hastalarda görülmektedir (76). Statinlerin bu etkileri, lipid düşürücü etkiden değil göreceli olarak hızlı bir antiinflamatuvar etkinin sonucudur. Statinlerin CRP düşürücü etkisi bir hafta içinde ortaya çıkmaktadır (77). Bu da özellikle AKS olgularında statin tedavisinin hemen başlanmasını desteklemektedir (78).

İki ayrı randomize çalışmada Ridker ve arkadaşları (69) statin tedavisinden en fazla yarar gören grubun CRP düzeyi yüksek bulunan vasküler inflamasyonlu hastalar olduğunu saptamışlardır.

İkincil korunma çalışması olan CARE (The Cholesterol and Recurrent Events) yüksek hs-CRP ve serum amiloid A düzeyi saptanan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda artış olduğunu göstermiştir (69). Bu çalışmada, benzer lipid profillerine sahip hastalarda pravastatin, inflamasyonu olan grupta inflamasyonu olmayanlara göre koroner olayların tekrarlamasını daha belirgin olarak önlemiştir.

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) birincil korunma çalışmasında, ortalama düzeyde total kolesterol ve ortalamanın altında HDL düzeyleri olan hastalar LDL ve hs-CRP değerlerine göre altgruplara ayrılmışlardır (79). Kardiyovasküler olay riskinin fazla olduğu yüksek LDL grubundaki hastalarda lovastatin tedavisiyle hs-CRP düzeyinden bağımsız olarak yarar sağlanmıştır; buna karşın, kardiyovasküler olay riskinin daha az olduğu, düşük LDL/düşük hs-CRP grubunda lovastatinden sağlanan yarar daha düşük düzeyde kalmıştır. Plasebo alan düşük LDL/yüksek hs-CRP grubundaki hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riski, hiperlipidemisi olan

hastalarla benzer düzeyde bulunmuştur. Bu sonuçlar, LDL düzeyleri düşük olan ve normalde statin tedavisi önerilmesi gerekmeyen hastalarda, kardiyovasküler olay riskinin hs-CRP değerlerine göre belirlenerek statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir. Yani, düşük LDL seviyelerine sahip kişilerin birincil korunmasında hs-CRP değerleri yol gösterici olabilir.

MIRACL çalışmasında (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) statin tedavisi ile hs-CRP değerlerinde gözlenen azalmanın klinik olaylardaki azalmaya eşlik ettiği gösterilmiştir (80). Kararsız angina pectoris veya Q dalgasız miyokart infarktüsü tanıları ile yatırılan hastalar 1-4 gün içinde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Birincil son noktalar (ölüm, miyokart infarktüsü, tekrarlayan angina, vb.) statin kolunda %17,4; plasebo kolunda %14,8 oranında görülmüştür. Plasebo kolunda 11,0 mg/L, atorvastatin kolunda 11,5 mg/L olan bazal hs-CRP düzeyi 16 haftalık takipte sırasıyla %74 ve %83 azalmış, iki grup arasındaki değişim farkı sınırdan anlamlı bulunmuştur (p=0,048).

PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında, 10 gün içinde akut koroner sendrom nedeniyle yatırılan hastalar pravastatin 40 mg ve atorvastatin 80 mg gruplarına randomize edilmiştir (81). Birincil son noktalar (tüm nedenlere bağlı ölüm, infarktüs, revaskülarizasyon, inme, hastaneye yatış) pravastatin grubunda %26,3; atorvastatin grubunda %22,4 oranında izlenmiştir (görece risk azalması %16). Bazal hs-CRP değeri iki grupta benzer iken (12,3 mg/L) 24 aylık takip sonunda pravastatin ve atorvastatin gruplarında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (sırasıyla 2,1 mg/L ve 1,3 mg/L; p<0,0001). Statin tedavisi sonrasında hs-CRP düzeyi düşük olan gruptaki klinik sonuçlar, yüksek olan gruba göre LDL' den bağımsız olarak daha iyi bulunmuştur.

Lipid düşürücü tedavinin ateroskleroz seyri, lipid parametreleri ve hs-CRP' ye etkisini değerlendiren REVERSAL çalışması (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) son dönemin en dikkat çeken çalışmalarından biri olmuştur (82). Bu çalışmada, 18 ay süreyle uygulanan 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatinin damar içi ultrason (IVUS) ile belirlenen aterosklerotik plak yükü, lipid parametreleri ve hs-CRP' ye etkisi araştırılmıştır. Hem LDL hem de hs-CRP' deki azalma bakımından ortalamasının üstünde kalan grupta ateroskleroz seyri anlamlı derecede daha yavaş bulunmuştur. Lipid değerlerindeki azalmaya göre düzeltme yapıldıktan sonra ise, hs-CRP' nin hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülmüştür

JÜPİTER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention-an Interventional

Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışmasında kolesterol düzeyleri çok yüksek olmayan (LDL kolesterol < 130 mg/ dL) ancak CRP düzeyleri yüksek olan (hs-CRP > 2 mg/ L) 15,000 sağlıklı hasta 3-4 yıl boyunca rosuvastatin 20 mg/ gün ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir (31,83). Bu çalışma birincil korunma popülasyonunda tedaviye başlama kriteri olarak yükselmiş CRP seviyelerinin bir ölçüt olarak alınabileceğini desteklemektedir.

### **2.5.3. Diğer Lipid Düşürücüler**

Diğer lipid düşürücü tedavilerin çoğu da antiinflamatuvar bir etkiye sahiptir. Ezetimib, statin tedavisine eklendiğinde CRP düzeylerini daha fazla düşürmektedir (84,85). Niasinin de CRP düzeylerini düşürdüğü kanıtlanmıştır (86). Fibratlar hepatositlerdeki IL-1 tarafından tetiklenen CRP sentezini, fibrinojen, IL-6 ve TNF düzeylerini azaltmaktadır (87). Ayrıca fibratlar ile sağlanan CRP düşüşü endotel fonksiyonlarını iyileştirmektedir (88).

### **2.5.4. Niasin**

Niasin, nikotinamid adenin dinukleotide (NAD) dönüştükten sonra etki etmektedir. Temel olarak 3 etki mekanizması vardır (89).

1. Serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımını parsiyel olarak inhibe eder.
2. Lipolipoprotein lipaz aktivitesini artırır.
3. VLDL ve LDL' nin hepatik sentezini azaltır.

Bu 3 temel mekanizma ile başta HDL kolesterolü artırırken, total kolesterolü, LDL ve TG' i azaltır. HDL düzeyindeki artış apoprotein A-I düzeyinde artış ve HDL alt birimleri dağılımındaki değişiklik ile ilgilidir. Oral olarak alındığında hızla ve % 60-76 oranında emilir. Hafif bir öğünden sonra alındığında biyoyararlanım en üst düzeyde olup bu alım şekli gastrointestinal şikayetleri azaltır. Niasin ve metabolitleri yoğun olarak karaciğer, böbrek ve yağ dokusuna dağılır. Plazma doruk konsantrasyonuna 5 saatte ulaşır. Oral yolla alınan niasinin çoğu idrarla niasin ve metabolitleri olarak atılır. Aterojenik dislipidemilerin tedavisinde mono veya kombine tedavide kullanılmaktadır. Metabolik sendrom ve kombine dislipidemilerin tedavisinde de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III ve Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilmektedir.

Uzatılmış salınımlı niasin tedavisine günde 500 mg doz ile başlanır 4 haftalık tedavi sonunda doz 1000 mg' a yükseltilir. Sekiz hafta sonra hastanın tedaviye gösterdiği toleransa ve yanıtı göre gerekirse doz 1500 mg' a ardından 2000 mg' a çıkartılabilir.

#### **2.5.4.1. Niasin için Kontraendikasyonlar, Yan Etkiler ve Dikkat Edilmesi Gerekenler**

Niasin, alerjisi olanlarda, karaciğer yetersizliği, aktif peptik ülser ve arter hemorajisi olanlarda kontraendikedir. Transaminaz yüksekliği yapabileceği için mutlaka karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak monitörize edilmelidir. Transaminaz yüksekliği normalin üst sınırınının 3 katına çıkarsa ve bulantı ateş gibi semptomlar görülürse ilaç alımı durdurulmalıdır. Niasin ayrıca ürik asit ve kan şekeri seviyelerinde yükselmeye neden olabileceği için düzenli aralıklarla izlenmesi faydalıdır. Safra kesesi hastalığı, karaciğer hastalığı, diyabeti olanlarda, böbrek yetersizliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Antikoagülanlarla birlikte kullanımda tedbirli olunmalıdır; protorombin zamanı ve trombosit miktarı monitörize edilmelidir. En sık görülen yan etki kızarma ataklarıdır. Yapılan çalışmalarda ayrıca baş dönmesi, çarpıntı, nefes darlığı, terleme, üşüme ve ödem gibi belirtilerin eşlik edebileceği bildirilmektedir. İlacın günde tercihen akşam tek doz alınması önerilmektedir ve asetil salisilik asit tedavisinden sonra alınması ve molekülün uzatılmış salınımlı formunun kullanılması kızarma ataklarını önlemeye yardımcıdır.

Niasin özellikle lovastatin ile birlikte kullanılırsa miyopati veya rabdomiyoliz riskini artırır. Periferik vazodilatasyon yapan ajanlarla kullanıldığında postural hipotansiyonu tetikleyebilir. Niasin sülfonpirazon ve probenesidin ürikozürik etkisini azaltabilir duyarlı bireylerde gut atağını tetikleyebilir. Gebelik kategorisi C olan ilaç anne sütüne de geçmektedir ve hekimin tavsiyesi ile ilacın gebe kadına sağlayacağı faydanın fetus üzerine olabilecek riskten üstün görüldüğü durumlarda ancak kullanılmalıdır.

#### **2.5.4.2. Niasin Kullanımına İlişkin Bilimsel Kanıtlar**

Niasin ile HDL kolesterol yükseltme çalışmalarında ateroskleroz belirteçlerinde ve kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlanmıştır (90, 91). Ayrıca tedaviye niasin eklemenin periferik vasküler endotel fonksiyonunu iyileştirdiği (92), koroner arter plak



yükünü ve uzun dönemde kardiyovasküler olayları azalttığı (93) gösterilmiştir. Bütün araştırmalarda statin tedavisine eklenen niasinin etkisi araştırılmıştır.

Ateroskleroz üzerine olumlu etkilerin mekanizması net anlaşılamamıştır. Jeffrey T. ve arkadaşlarının (94) yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada LDL değeri 100 mg/dl' den az olan 54 kararlı koroner arter hastasının standart tedavilerine niasin eklenmiş ve 3 aylık takip yapılmıştır. Tedaviye 500 mg tek tablet ile başlanmış 2. Hafta 1000 mg' a çıkılmış ve 3 aya kadar aynı dozda devam edilmiştir. Üçüncü ayın sonunda niasin alan grupta başlangıç değerlerine göre HDL seviyesinde %7,5' lik anlamlı bir artış ( $p<0,005$ ) ve TG seviyelerinde %15' lik azalma ( $p<0,005$ ) saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Niasin alan grupta CRP değerinde %15' lik ( $p<0,05$ ) azalma sağlanmıştır. Yazarlar bu veriler sonucunda LDL hedefi sağlanan ateroskleroz riski yüksek hastalarda tedaviye eklenen niasin tedavisinin ek koruyucu etki oluşturduğunu savunmuşlardır.

Niasinin etkilerinin araştırıldığı diğer önemli bir çalışma da HATS (The HDL-Atherosclerosis Treatment Study) (95) çalışmasıdır. Bu çalışmada koroner arter hastalığı olan ve düşük HDL düzeylerine sahip hastalarda simvastatin ve niasin kombinasyonunun koroner darlıklar üzerine olan etkileri araştırılmış ve % 0,4' lük gerileme saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (96).

HATS çalışmasında birincil son nokta; koroner ölüm, ölümcül olmayan MI, inme veya kötüleşen iskemi için revaskülarizasyon birleşik son noktasıdır ve kombinasyon tedavisi grubunda olay oranı plasebo grubuna göre belirgin olarak düşüktür (%3' e %24;  $p=0,03$ ). Bu oranlar birincil son noktada % 90 risk azalması ile ilişkilidir. Bu çalışmada elde veriler FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) (97) çalışmasından elde edilen verileri destekler niteliktedir. FATS çalışmasında lovastatin ve niasin kombine edilerek uygulanan yoğun lipid düşürücü tedavinin klinik olay gelişimini %73 oranda azalttığını, koroner lezyonların ilerlemesini yavaşlattığını hatta bazı lezyonlarda gerileme sağladığını göstermiştir (97).

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) çalışmasında ortalama yaşı 67 olan ve hali hazırda statin kullanmakta olan ve HDL kolesterolü düşük olan 167 koroner arter hastasının tedavisine günlük 1000 mg uzamış salınımlı niasin eklenmiş ve 1 yılın sonunda karotis intima medya kalınlığı değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda karotis intima medya kalınlığı belirgin olarak artmıştır ( $0,044 \pm 0,100$  mm;  $p<0,001$ ) ve niasin grubunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır ( $0,014 \pm 0,104$  mm;  $p=0,23$ ). Sonuç olarak bilinen koroner

arter hastalığı olan ve statin kullanan hastaların tedavisine eklenen uzamış salınımlı niasinin ateroskleroz progresyonunu azalttığı ve HDL kolesterolü orta derecede arttırdığı gösterilmiştir (90). Kardiyovasküler hastalık öyküsü ile beraber düşük HDL ve yüksek trigliserit düzeylerine sahip hastaların statin tedavisine eklenen yüksek doz uzamış salınımlı niasin tedavisinin etkisinin değerlendirildiği AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) çalışmasında 3500 hastanın çalışmaya dahil edilmesi ve 2012' ye kadar hasta alınımının sürdürülmesi planlanmıştır ancak 25 Nisan 2011 de yapılan değerlendirmede statin tedavisine eklenen yüksek doz niasin tedavisinin klinik fayda sağlamadığı saptanmış ve çalışma erken sonlandırılmıştır (98). Sonlandırılıncaya kadar Amerika ve Kanada' da toplam 3414 hastanın dahil edildiği çalışmada simvastatin tedavisine ek olarak hastalar 2000 mg niasin (n=1718) veya plasebo (n=1696) kollarına randomize edilmiştir. Katılımcılardan 515' i hedef LDL değeri olan 40-80 mg/dL' ye ulaşabilmek için için ikinci bir kolesterol düşürücü ilaç olan ezetimib almakta idi. Kombinasyon tedavisi 5 birleşik son nokta olan; ölümcül veya ölümcül olmayan MI, inme, akut koroner sendrom nedeniyle hastane yatışı veya revaskülarizasyon prosedürleri açısından plasebodan farksız idi (niasin grubunda %5,8 ve plasebo grubunda % 5,6). 32 aylık takip boyunca yüksek doz niasin alan grupta inme % 1,6 hastada görülürken plasebo grubunda inme oranı % 0,7' idi. Niasin grubunda inme görülen 28 hastanın 9' u en az 2 ay öncesinde ilacı bırakmıştı. Bu nedenle araştırmacılar inme sıklığındaki artışın rastlantısal olabileceğine inanmaktadırlar. Halen sürmekte olan ve 2013' te sonuçları açıklanması beklenen daha geniş bir çalışma olan HPS-2 THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) çalışmasının sonuçları HDL hedefli tedavinin etkinliği değerlendirilecektir.

#### **2.5.4.3. Akut Koroner Sendromlar ve Niasin**

Niasinin akut koroner sendromlarda kullanımını değerlendiren geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir. Bazı araştırmacılar akut koroner sendromda miyokart iskemisini artıracak için kullanımının tehlikeli olabileceğini düşünmektedir. Bu hipotez 1991 yılında rapor edilen kararsız angina ile yatırılıp kristalize niasin verildikten sonra kötüleşen iskemisi olan 2 vakadan sonra ortaya atılmıştır (99). Ancak daha sonra hiç benzer vaka rapor edilmemiştir. Niasinin periferik vazodilatasyon yapıcı etkisi iyi bilinmesine rağmen koroner dolaşım üzerine etkisi net değildir. Yüzde kızarma yapıcı etkisi olduğu için küçük direnç damarları

üzerine etki ettiği düşünülmektedir (100). Bundan ötürü sistemik hipotansiyonu tetiklemekte ve koroner arter hipoperfüzyonuna neden olacağı öne sürülmüştür. Ayrıca seçici olarak koroner kollaterallerin yoğun bulunduğu yerde koroner dilatasyon yaparak çalma fenomenine neden olabileceği de savunulmuştur (99). 1991 yılındaki bu yayınlardan sonra ilaç endüstrisi çok gelişmiş ve artık kristalize niasin yerine daha iyi tolere edilen uzamış salımlı niasin preparatları kullanıma girmiştir (101). Koroner arter vazodilatasyonu yapan ve sistemik hipotansiyon yapan nitratlar akut miyokart iskemisi tedavisinde ilk tedavi olarak önerilmektedirler (102). ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında erken girişimsel tedavi yaklaşımının yüksek oranlarda başarılı olarak uygulanması kollaterallere bağlı koroner çalma fenomenini neredeyse imkansız kılmaktadır.

Günümüzde yinede akut koroner sendromlarda niasin kullanımının etkinliğini destekleyecek yeterli klinik araştırma veya kılavuz önerileri mevcut değildir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya Eylül 2008 – Ocak 2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na ST yükselmesiz akut koroner sendromla başvuran dislipidemik veya başvuru esnasında dislipidemi saptanan hastalar alınmıştır.

KA08/165 proje no' lu bu çalışma Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06/08/2008 tarihli 08/158 karar sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Bu çalışmada akut koroner sendromlarda tedaviye eklenecek düşük doz niasinin inflamasyonun hassas bir göstergesi olan hs-CRP üzerine ve kısa dönem klinik olaylar üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla ST yükselmesiz akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar standart tedavi verilen kontrol grubuna yada standart tedaviye 500 mg uzamış salınımlı niasin tedavisi eklenen niasin grubuna; gruplar yaş, cinsiyet ve demografik özellikler açısından homojen olacak şekilde; randomize edildi. Tüm hastalardan hastane yatışında, yatışın 72. saatinde ve 1. ay kontrolünde kan örnekleri alındı. Hastane yatışları boyunca tüm hastalar niasine bağlı olabilecek yan etkiler ve klinik olaylar açısından yakın takip edildi.

Yüksek duyarlıklı CRP ve lipid parametrelerinin ölçümü için 1. ay kontrolünün belirlenmesinin nedeni akut koroner sendrom sonrası inflamatuvar sürecin ve lipid profilinin normale dönmesi için gerekli olan sürenin yaklaşık bir ay olmasıdır.

#### **3.1. Hasta Grubu Özellikleri**

Hastanemiz Kardiyoloji Anabilim Dalına başvuran, çalışmaya alınma kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden 48 hasta çalışmaya alındı. Hastalar sıra ile randomize edilerek; bir gruba antiagregan, antikoagülan, uygun antiiskemik ve yüksek doz statinden oluşan standart akut koroner sendrom tedavisi, diğer gruba ise standart tedaviye ek olarak 500 mg uzamış salınımlı niasin tedavisi verildi. Hastaların eşlik eden risk faktörleri, başvuru tanıları, tekrarlayan iskemi varlığı, başvuru esnasındaki biyokimya değerleri, hastane yatışı boyunca tekrarlayan göğüs ağrısı, aritmi, arrest gelişmesi ve niasine bağlı olabilecek yan etkiler, hastaların aldıkları tedaviler kaydedildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üzerinde olmak
- ST yükselmesiz akut koroner sendromla başvurma
- Bilinen dislipidemi tanısı olması veya başvuru esnasında dislipidemi saptanması
- Çalışma dışı bırakma kriterlerinin olmaması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Karaciğer yetersizliği
- Kreatin değeri  $>1,5$  mg/dl olması
- Aktif peptik ülser varlığı
- Arteriyel hemoraji varlığı
- Niasin kullanmakta olan ve/veya Niasin alerjisi olan hastalar
- Sistemik inflamatuvar hastalık varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı şeklinde belirlenmiştir.

### **3.2. Kullanılan Parametrelerin Tanımı**

Başvuru tanıları olarak; ST yükselmesiz akut koroner sendrom olarak kabul edilen hastalar kardiyak biyobelirteçlerine bakılarak troponin yüksek olan hastalar ST yükselmesiz miyokart infarktüsü; troponin değeri normal olan hastalar kararsız angina olarak kabul edildi.

Diyabet için oral antidiyabetik veya insülin kullanan hastalar ya da ilaç kullanmamasına rağmen bakılan açlık şekeri iki kez  $126$  mg/dl' nin üzerinde olan hastalar diyabetik kabul edildi.

Antihipertansif ilaç kullanan veya istirahat ölçümlerinde kan basıncı  $140/90$  mmHg' nin üzerinde olan hastalar hipertansif kabul edildi.

Kalp yetmezliği, kalp yetmezliği düşündüren semptomları olan hastalarda yapısal kalp yetmezliğinin objektif bulgularının olması olarak tanımlandı.

### 3.3. Laboratuvar İncelemeleri

Hastaların lipid profilleri; hastaneye kabullerinde ve 1. ayda poliklinik kontrolünde değerlendirildi. hs-CRP ölçümü; hastaneye yatışta, tedavi başlangıcından 72 saat sonra ve 1. ayda poliklinik kontrolünde olmak üzere 3 kez yapıldı.

Ölçülen kan parametrelerinin ölçüm metodları ve kullanılan kitler Tablo 3.1' de sıralanmıştır.

**Tablo 3.1:** Kan Parametrelerin Ölçüm Yöntemleri ve Kullanılan Kitler

Parametre	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Kit
TG	Enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
LDL, HDL	Homojen enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
hs-CRP	Latex immünoassay metodu	CRP Ultra reagent Abbott® Architect C8000 Analizörü (Sentinel Diagnostics, Italy)
Kreatinin	Kinetik Jaffe yöntemi	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Tam kan sayımı	EDTA antikoagülanlı örnek	Abbott Cell-Dyne® 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara, USA).

TG: Trigliserid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit

### 3.4. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 11.5 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçları, kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler için ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi.  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov dağılım testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin başlangıçta, birinci ve ikinci kontroldeki ölçümlerinin karşılaştırılmasında ‘‘Paired sample t- test’’ kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında ise ‘‘Mann-Whitney U testi’’ kullanıldı. hs-CRP, HDL, LDL ve TG değerlerinin kendi içlerindeki zamansal değişimlerinin değerlendirilmesi için; tekrarlayan ölçümler için genel lineer model (ANOVA) kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Grubu Özellikleri

Çalışmaya hastanemize başvuran ve ST yükselmesiz akut koroner sendrom tanısıyla yatırılan toplam 48 hasta dahil edildi. Tablo 4.1' de çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Özellikleri

	<b>Niasin grubu (n=25) (%)</b>	<b>Kontrol grubu (n=23) (%)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş, yıl	63 ± 12	64 ± 13	0.640
Cinsiyet, Kadın	9 (36)	9 (39)	0.823
Erkek	16(64)	14(61)	
Klinik			
KAP	16 (64)	18(78)	0.278
STYMI	9(36)	5(21)	
Hiperlipidemi	25(100)	23(100)	1.0
Diyabet	11(44)	8(34)	0.514
Hipertansiyon	14(56)	17(74)	0.195
Sigara	16(64)	9(39)	0.085
Kalp yetmezliği	6(24)	10(43)	0.153

KAP: karasız angina pektoris, STYMI: ST yükselmesiz miyokart infarktüsü.

Çalışmaya alınan hastaların hepsi hiperlipidemik hastalardı. Yaş, cinsiyet eşlik eden risk faktörleri açısından gruplar birbirine benzerdi.



**Tablo 4.2:** Hastaların Aldıkları Tıbbi Tedaviler

	<b>Niasin grubu (n=25) (%)</b>	<b>Kontrol grubu (n=23) (%)</b>	<b>P değeri</b>
ASA	23 (92)	21 (91)	0.931
β- bloker	19 (76)	17 (73)	0.918
ADEİ	21(84)	19 (82)	0.897
Nitrat (iv/oral)	18 (72)	19 (82)	0.382
Heparin (UFH/DMAH)	24 (96)	23 (100)	0.332
Statin	25 (100)	23 (100)	1.0
KKB	9 (36)	5 (21)	0.278
Klopidogrel	14 (56)	12 (52)	0.790

ASA: Asetil salisilik asit, ADEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, iv: damar içi, UFH: Fraksiyone olmayan heparin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, KKB: kalsiyum kanal bloke edici ajanlar

Hastaların aldıkları tedaviler Tablo 4.2’ de özetlenmiştir. Grupların aldıkları tıbbi tedaviler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların kronik hastalıkları nedeniyle önceden aldıkları ve hastaneye yatışlarında başlanan antiagregan, antikoagulan, antiiskemik tedaviler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Hastaların hastaneye yatışlarının ilk 24 saati içerisinde bakılan açlık HDL, LDL, Trigliserit, kreatin, hemoglobin değerleri ve 1. ayda ölçülen HDL, LDL, TG değerleri Tablo 4.3’ te görülmektedir.

**Tablo 4.3:** Hastaların Bazal Kan Değerleri ve 1. ayda ölçülen HDL, LDL ve TG değerleri

	<b>Niasin grubu (n=25)</b>	<b>Kontrol grubu (n=23)</b>	<b>P değeri</b>
Kreatin (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.1	0.640
Hemoglobin (g/dL)	13.9±1.5	13.8±1.7	0.800
LDL (Yatış) (mg/dL)	105±35	92±28	0.160
LDL (1. ay) (mg/dL)	88±28	76±25	0.210
TG (Yatış) (mg/dL)	148±65	156±55	0.670
TG (1. ay) (mg/dL)	137±58	148±80	0.640
HDL (Yatış) (mg/dL)	35±7	39±12	0.240
HDL (1. ay) (mg/dL)	40±10	37±11	0.368

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, mg: miligram, dL: desilitre

Hastaların LDL ve TG değerleri incelendiğinde 1 aylık niasin tedavisi ile standart tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamı olmasa da daha fazla düşüş olduğu izlenmiştir.

Hastaların bazal, 72. saat ve 1. ay kontrolünde ölçülen hs-CRP değerleri Tablo 4.4' te özetlenmiştir.

**Tablo 4.4:** Hastaların bazal ve takip hs-CRP Ölçümleri

	<b>Niasin grubu (n=25)</b>	<b>Kontrol grubu (n=23)</b>	<b>P değeri</b>
Bazal hs-CRP (mg/L)	4.4±3.4	4.3±5.6	0.941
72. saat hs-CRP (mg/L)	6.6±5.9	9.5±10.9	0.286
1. ay hs-CRP (mg/L)	2.9±2.2	5.9±5.8	0.034

hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, mg/L: miligram/litre

Her iki grupta da bazal hs-CRP değerleri benzerken 72. saatte niasin tedavisi alan grupta hs-CRP değeri kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptanmıştır. Birinci ayda bakılan hs-CRP değerinde ise niasin tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşme sağlanmıştır.

Hasta gruplarının izlem süresince kendi içlerindeki hs-CRP değişimleri Tablo 4.5 ve 4.6' da görülmektedir. Niasin grubunda 72. saatteki hs-CRP değeri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti (4,4±3,4 mg/L' ye; 6,6±5,9 mg/L. p=0,077). Birinci ayda ölçülen hs-CRP değeri 72. saatte ölçülen değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşme saptanmıştır (2,9±2,2 mg/L' ye karşın; 6,6±5,9 mg/L. p=0,006). Birinci ayda ölçülen hs-CRP değeri bazal hs-CRP değeri ile karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır (2,9±2,2 mg/L' ye karşın 4,4±3,4 mg/L. p=0,006).

**Tablo 4.5:** Niasin grubunda izlem süresince elde edilen hs-CRP değerleri ve ilişkileri

	Niasin grubu			<sup>a</sup> P değeri	<sup>b</sup> P değeri	<sup>c</sup> P değeri
	Bazal	72. saat	1.ay			
<b>hs-CRP (mg/L)</b>	4.4±3.4	6.6±5.9	2.9±2.2	0.077	0.006	0.006

<sup>a</sup> Bazal ve 72. saat hs-CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

<sup>b</sup> 72. saat ve 1. ay hs- CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

<sup>c</sup> Bazal ve 1. ay hs- CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

Kontrol grubunda ise; 72. saatteki hs-CRP değeri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksekti (9,5±10,9 mg/L' ye karşın; 4,3±5,6 mg/L. p=0,020). Birinci ayda ölçülen hs-CRP değeri 72. saatte ölçülen değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşme saptanmıştır (5,9±5,8 mg/L' ye karşın; 9,5±10,9 mg/L. p=0,030). Birinci ayda ölçülen hs-CRP değeri bazal hs-CRP değeri ile karşılaştırıldığında ise anlamlı düşme saptanamamıştır (5,9±5,8 mg/L' ye karşın 4,3±5,6 mg/L. p=0,236).

**Tablo 4.6:** Kontrol grubunda izlem süresince elde edilen hs-CRP değerleri ve ilişkileri

	Kontrol grubu			<sup>a</sup> P değeri	<sup>b</sup> P değeri	<sup>c</sup> P değeri
	Bazal	72. saat	1.ay			
hs-CRP (mg/L)	4.3±5.6	9.5±10.9	5.9±5.8	0.020	0.030	0.236

<sup>a</sup> Bazal ve 72. saat hs-CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

<sup>b</sup> 72. saat ve 1. ay hs- CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

<sup>c</sup> Bazal ve 1. ay hs- CRP değerlerinin karşılaştırılmasının P değeri

Çalışmaya dahil edilen hastaların HDL, LDL ve TG değerlerinin izlem süresince kendi içlerindeki değişimi Tablo 4.7’ de özetlenmiştir.

Niasin alan grupta 1. ay HDL değerinde bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış saptanmıştır (35±7 mg/dL’ ye karşın 40±10 mg/dL; p=0,023). Kontrol grubunda ise HDL değerinde anlamlı artış saptanamamıştır (39±12 mg/dL’ ye karşın 37±11 mg/dL; p=0,857). Niasin alan grupta LDL kolesterol düzeyinde 1. ayda anlamlı düşme sağlanmasına rağmen (105±35 mg/dL’ e karşın 88±28 mg/dL; p=0,036) kontrol grubunda düşme saptanamamıştır (92±28 mg/dL’ ye karşın 76±25 mg/dL; p=0,054). TG düzeyinde ise niasin alan grupta sınırda anlamlı bir düşme saptanmıştır (148±65 mg/dL’ ye karşın 137±58 mg/dL; p=0,046). Kontrol grubunda ise TG düzeylerinde anlamlı düşme saptanamamıştır (156±55 mg/dL’ ye karşın 148±80 mg/dL; p=0.612).

**Tablo 4.7:** Tüm hastalarda izlem süresinceki HDL, LDL ve TG değerleri ve ilişkileri

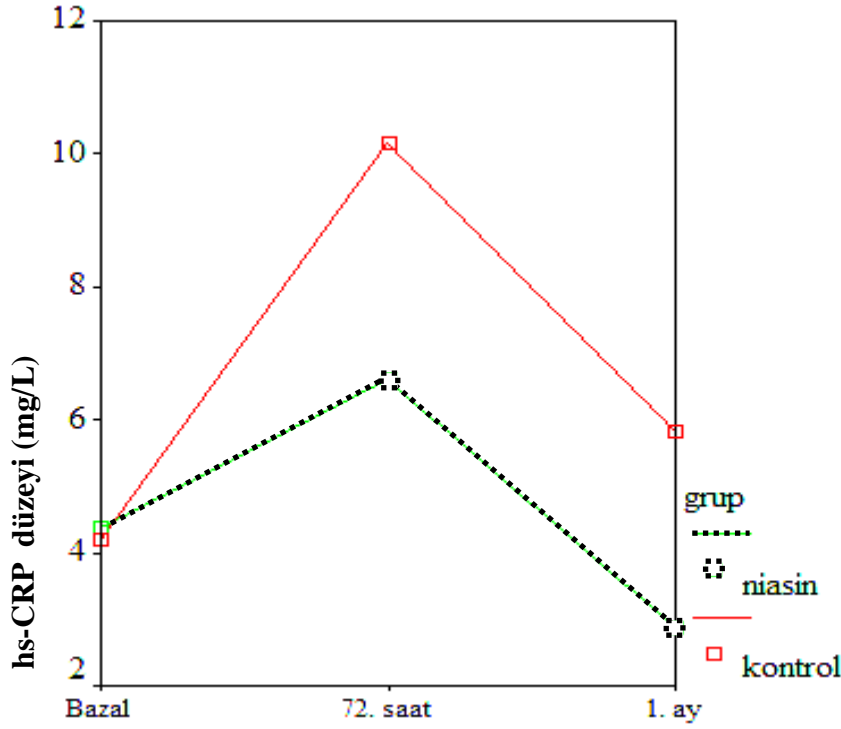
	Niasin		Kontrol		<sup>a</sup> P değeri	<sup>b</sup> P değeri
	Bazal	1. ay	Bazal	1. ay		
HDL (mg/dL)	35±7	40±10	39±12	37±11	0.023	0.857
LDL (mg/dL)	105±35	88±28	92±28	76±25	0.036	0.054
TG (mg/dL)	148±65	137±58	156±55	148±80	0.046	0.612

<sup>a</sup> Niasin grubunun bazal ve 1. ay HDL, LDL, TG değerlerinin karşılaştırılması için P değeri

<sup>b</sup> Kontrol grubunun bazal ve 1. ay HDL, LDL, TG değerlerinin karşılaştırılması için P değeri

Niasin ve kontrol gruplarının kendi içlerindeki hs-CRP değerinin değişimi ve gruplar arası değişimi Grafik 4.1’ de görülmektedir. Grupların kendi içlerindeki zamansal değişimi anlamlıdır ancak gruplar arası zamansal değişim anlamlı değildir.

**Grafik 4.1:** Grupların hs-CRP değerlerinin zamansal değişimi



Hastane yatışı esnasında tekrarlayan göğüs ağrısı, aritmi, arrest gelişmesi erken klinik olayları açısından 2 grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.8).

Birinci ay kontrolüne kadar standart tedavi kolunda 2 ölüm izlenirken; niasin grubunda hiç ölüm görülmemiştir fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 4.8:** Hastane yatışı esnasında klinik olayların gruplara göre dağılımı

	Niasin grubu (n=25) (%)	Kontrol grubu (n=23) (%)	P değeri
Göğüs ağrısı	3 (12)	6 (26)	0.270
Aritmi	1 (4)	3 (13)	0.611
Ölüm	0 (0)	2 (8)	0.214

Niasin grubundaki yedi hastada niasine baęlı olabileceęi dūřınūlen yan etkiler gōrūldū ancak hiębir hastada ilacın kesilmesi gerekmedi. Gōrūlen yan etkiler Tablo 4.9' da ۆzetlenmiřtir.

**Tablo 4.9:** Niasine bağlı olabilecek yan etkiler

	<b>Niasin grubu (n=25) (%)</b>	<b>Kontrol grubu (n=23) (%)</b>	<b>P değeri</b>
Kızarma, sıcak basması	4 (16)	0 (0)	0.966
Miyalji	2 (8)	1 (4)	0.876
şişkinlik	1 (4)	2 (8)	0.875

## 5. TARTIŞMA

Tıkaçıcı damar hastalıkları bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1). Reperfüzyon tedavilerinin geliştirilmesinden sonra sağkalım oranlarında anlamlı iyileşme sağlanabilmesine rağmen hastalığın patofizyolojisinde sürekli saptanan yeni mekanizmalar yeni tedavi hedefleri gereksinimini de beraberinde getirmiştir. Akut koroner sendromlarda mortalite yararı olan birçok yeni tedavi geliştirilmesine rağmen niasin tedavisinin akut koroner sendromda kullanımının inflamasyon üzerine etkileri ve kullanım güvenliğine ilişkin yeterli veriler mevcut değildir. Biz de araştırmamızda düşük doz niasin tedavisinin akut koroner sendromlarda kullanımının güvenliğini ve inflamasyon üzerine etkilerini değerlendirdik.

Başta troponin olmak üzere yeni geliştirilen biyobelirteçler yüksek ölüm riski taşıyan hastaları saptamaya yardımcı olmaktadır. İnflamatuvar bir belirteç olan hs-CRP' nin gerek kronik ateroskleroz gerekse akut koroner sendromlardaki prognostik değeri birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır.

TIMI 11A çalışmasında, mortalite oranlarının negatif troponin ve 1,55' ten düşük hs-CRP'li hastalara kıyasla; pozitif troponin ve bazal yüksek hs-CRP düzeylilerde (>1,5-5 mg/dL) gözlenmiştir (47). CRP' nin prognostik değerinin analiz edildiği diğer bir çalışmada ortalama 37 aylık takip sonrası kalp kökenli ölüm düşük CRP düzeyine sahip bireylerde %5,7 iken yüksek CRP düzeyli bireylerde %16,5 olarak saptanmıştır (48).

Kararsız angina veya Q dalgasız miyokart infarktüsü (MI) 965 hastalık bir çalışmada CRP ve fibrinojenin prognostik değeri araştırılmıştır. Beş aylık izlem sonrası, ölüm olasılığı her iki belirteç içinde en yüksek tabakada olan hastalarda %7,5 iken en düşük tabakada olanlarda %2,2 olarak saptanmıştır. Diğer birçok faktör için düzeltme yapıldıktan sonra bile CRP düzeyi 5. ayda ölümün belirleyicisi kalmıştır ( $p=0,012$ ) (48).

Aterosklerotik sürece etki eden ve antiinflamatuvar etkinliği olduğu bilinen ilaçların başında gelen statinler, bir sınıf etkisi olarak, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak CRP düzeylerini düşürebilmektedirler (69,70). Statinlerin gerek stabil koroner arter hastalığında gerekse akut koroner sendromlarda etkinliği birçok klinik araştırmada değerlendirilmiştir.

İkincil koruma çalışmalarında yüksek hs-CRP düzeyi saptanan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda artış olduğu gösterilmiştir (69). Bu çalışmalardan birinde, benzer lipid profillerine sahip hastalarda pravastatin koroner olayların tekrarlamasını belirgin olarak azaltmıştır.

Birincil korunmada statinlerin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, ortalama düzeyde total kolesterol ve ortalamanın altında HDL düzeyleri olan hastalar LDL ve hs-CRP değerlerine göre altgruplara ayrılmışlardır (79). Kardiyovasküler olay riskinin fazla olduğu yüksek LDL grubundaki hastalarda lovastatin tedavisiyle hs-CRP düzeyinden bağımsız olarak yarar sağlanmıştır; buna karşın, kardiyovasküler olay riskinin daha az olduğu, düşük LDL/düşük hs-CRP grubunda lovastatinden sağlanan yarar daha düşük düzeyde kalmıştır. Bu sonuçlar, LDL düzeyleri düşük olan ve normalde statin tedavisi önerilmesi gerekmeyen hastalarda, kardiyovasküler olay riskinin hs-CRP değerlerine göre belirlenerek statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir. Yani, düşük LDL seviyelerine sahip kişilerin birincil korunmasında hs-CRP değerleri yol gösterici olabilir.

Akut koroner sendromlarda statin kullanımını destekleyen en önemli çalışmalardan biri MIRACL çalışmasıdır. Kararsız angina pectoris veya Q dalgasız miyokart infarktüsü tanıları ile yatırılan hastalar 1-4 gün içinde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir (80). Birincil son noktalar (ölüm, miyokart infarktüsü, tekrarlayan angina, vb.) statin kolunda %17,4; plasebo kolunda %14,8 oranında görülmüştür. Plasebo kolunda 11,0 mg/l, atorvastatin kolunda 11,5 mg/l olan bazal hs-CRP düzeyi 16 haftalık takipte sırasıyla %74 ve %83 azalmış, iki grup arasındaki değişim farkı sınırdan anlamlı bulunmuştur (p=0,048).

REVERSAL çalışmasında ise lipid düşürücü tedavinin ateroskleroz seyri, lipid parametreleri ve hs-CRP' ye etkisi araştırılmış; 18 ay süreyle uygulanan 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatinin damar içi ultrason (IVUS) ile belirlenen aterosklerotik plak yükü, lipid parametreleri ve hs-CRP' ye etkisi araştırılmış ve hem LDL hem de hs-CRP' deki azalma bakımından ortalamanın üstünde kalan grupta ateroskleroz seyri anlamlı derecede daha yavaş bulunmuştur. Yüksek duyarlılık CRP' nin hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülmüştür (82).

Birincil koruma çalışması olan JÜPİTER' den elde edilen sonuçlar tedaviye başlama kriteri olarak yükselmiş hs-CRP seviyelerinin bir ölçüt olarak alınmasını desteklemektedir (31,83).

Bütün bu klinik kanıtlar hem hs-CRP' nin prognostik değerini kanıtlamaktadır hem de anti



hiperlipidemik bir ajan olan statinlerin grup etkisi olarak inflamasyona olan olumlu etkileri ile hs-CRP' yi düşüren bir ajan olduğunu göstermektedir.

Yukarıda da özetlendiği gibi hs-CRP değerinin yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Bizim araştırmamızdaki bazal hs-CRP değeri her iki grupta da 3 mg/L' nin üzerinde idi (niasin grubunda  $4,4\pm 3,4$  mg/L; kontrol grubunda  $4,3\pm 5,6$  mg/L). Bu bazal değerler çalışmaya dahil edilen hastaların yüksek riskli hastalar olduğunu desteklemektedir. Ayrıca eşlik eden diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin fazlalığı da yine hastaları yüksek riskli gruba sokmakta idi. Bu risk faktörlerinin gruplar arasında benzer oranda bulunması bu komorbid durumların hs-CRP üzerine olacak olası etkilerinin benzer olmasını sağlamıştır.

Her iki hasta grubunda da 72. saatte ölçülen hs-CRP değerleri bazal değerlere göre; niasin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; daha yüksek saptanmıştır. Akut koroner sendromların doğal seyirinde beklenen bu artışın niasin grubunda da saptanması niasin tedavisinin inflamasyon üzerine kısa sürede hızlı etki oluşturamadığını düşündürülebilir. Bu durum niasin başlangıç dozunun düşük olmasından kaynaklanmış olabilir ya da daha yüksek hasta sayılarına ulaşılabilmiş olsa istatistiksel olarak anlamlı güce ulaşabilirdi.

Araştırmamızda bütün hastalar statin kullanmakta idi. Bu durum statinlerin hs-CRP üzerine olan olumlu etkilerinin de her iki grupta benzer olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak hastaların hali hazırda kullanmakta oldukları statin türleri, dozları ve süreleri araştırmada değerlendirilmemiştir ve bu durum çalışma gruplarının homojenliğini bozmuş olabilir. Örneğin; uzun süreli 40 mg atorvastatin tedavisinin sağlayacağı antiinflamatuvar etkinin daha belirgin olması ve hs-CRP değerinin daha düşük olması beklenirken sadece birkaç aydır 10 mg simvastatin kullanımının hs-CRP üzerine etkisinin daha zayıf olması beklenir.

Komplike dislipidemilerin tedavisinde kullanılan, HDL kolesterol seviyelerini yükselten niasin tedavisinin inflamasyon ve ateroskleroz üzerine etkileri kanıtlanmış olmasına ve düşük HDL seviyelerine sahip hastaların da yüksek LDL seviyelerine sahip hastalarla benzer ateroskleroz riski taşıdıkları bilinmesine rağmen niasin tedavisi günlük pratikte çoğu zaman ihmal edilmektedir.

Kararlı koroner arter hastalarının tedavilerine eklenen niasin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği 3 aylık takip çalışmasında; üçüncü ayın sonunda niasin alan grupta başlangıç değerlerine göre HDL seviyesinde %7,5' lik anlamlı bir artış ( $p<0,005$ ) ve TG seviyelerinde

%15' lik azalma ( $p<0,005$ ) saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Niasin alan grupta CRP değerinde %15' lik ( $p<0,05$ ) azalma sağlanmıştır (94).

Bizim sonuçlarımızda bu bulgularla örtüşür niteliktedir. Bir aylık düşük doz niasin tedavisi ile hs-CRP değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $p=0,034$ ). Lipid parametrelerinin değerlendirilmesinde ise; niasin tedavisi alan grupta bazal HDL değerine göre 1. ayda ölçülen HDL değerinde belirgin artış saptanmasına rağmen TG değerindeki düşüşün anlamlılık değeri sınırdadır kalmıştır. HDL değerinin kendi içindeki zamansal değişimindeki bu anlamlı artış maalesef gruplar karşılaştırıldığında yeterli istatistiksel güce ulaşamamıştır ve 1. ay HDL değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Lipid değerlerinde daha belirgin iyileşme sağlanamamasının nedeni niasin dozunun düşük olmasına bağlı olabilir ya da lipid parametrelerinin değerlendirilmesi için birinci ay kontrolü erken bir zaman olabilir.

Uzamış salınımlı niasinin metabolik sendromlu hastalarda etkisini değerlendiren 50 hastalık bir araştırmada 52 haftalık izlem sonunda araştırmacılar 1000 mg/gün niasin tedavisinin hs-CRP, LDL ve TG düzeylerinde ve karotis intima medya kalınlığında plasebo grubuna göre anlamlı azalma, HDL düzeyinde ise anlamlı artış sağladığını saptamışlardır (103).

Bizim araştırmamızda izlem süresinin kısa olması ve yüksek dozlara çıkılmamış olması hs-CRP düzeylerinde daha fazla düşüş saptanmasını önlemiş olabilir.

Niasinin etkilerinin araştırıldığı HATS çalışmasında koroner arter hastalığı olan ve düşük HDL düzeylerine sahip hastalarda simvastatin ve niasin kombinasyonunun koroner darlıklar üzerine olan etkileri araştırılmış ve % 0,4' lük gerileme saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (96).

Araştırmamızda tek tip statin kullanımı yerine hastaların almakta olduğu statine devam edilmesi hs-CRP üzerine farklı etkiler olabileceğini düşündürülebilir. Literatür verileri statinlerin hs-CRP üzerine olan etkilerinin grup etkisi olduğunu kanıtlamaktadır ve her iki grubunda aldığı medikal tedavilerin benzer olması hs-CRP üzerine olabilecek etkilerin de benzer olmasını sağlamaktadır. Ancak statin doz eşdeğerlerinin kullanılıp kullanılmadığı ve statin kullanım süreleri araştırma kapsamında değerlendirilmediğinden bu sonuçların yorumlanması hata payı içerebilir.

Önemli bir klinik çalışma olan FATS çalışmasında ise lovastatin ve niasin kombine edilerek uygulanan yoğun lipid düşürücü tedavinin klinik olay gelişimini %73 oranda azalttığı,

koroner lezyonların ilerlemesini yavaşlattığı hatta bazı lezyonlarda gerileme sağladığı gösterilmiştir (97).

Saptadığımız istatistiksel olarak anlamlı hs-CRP düşüşü; kısa dönemdeki istenmeyen klinik olaylara yansımamıştır. Hastane yatışı esnasında tekrarlayan göğüs ağrısı, aritmi, ölüm açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 2 ölüm gelişirken; niasin grubunda hiç ölüm görülmemiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması bu klinik son noktaların değerlendirilmesinde yeterli güce sahip olmamasını açıklayabilir.

Niasine bağlı en sık yan etki kızarma ataklarıdır. Bunun dışında myalji, şişkinlik, baş dönmesi, çarpıntı, nefes darlığı, terleme, üşüme ve ödem gibi yan etkiler görülebilir. İlacın asetil salisilik asit tedavisinden sonra alınması ve molekülün uzatılmış salınımlı formunun kullanılması başta kızarma atakları olmak üzere yan etkileri önlemeye yardımcıdır.

Niasin alan hastalarımızda niasine bağlı olabilecek yan etkiler toplam 7 hastada görülmüştür ve kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Hiçbir hastada ilacın kesilmesi gerekmemiştir. Yan etkilerin sıklığı hastalara yan etkiler hakkında yapılan detaylı bilgilendirmeye bağlı subjektif yakınmalar olabileceği gibi; ilacın günde tek doz akşam asetil salisilik asit tedavisinden sonra verilmesine bağlı olarak daha düşük de saptanmış olabilir. Ayrıca ilaç yüksek dozda başlansa ya da doz artırılsa yan etki sıklığı elde ettiğimiz sonuçlardan daha fazla olabilirdi.

Niasinin akut koroner sendromlarda kullanımına ilişkin veriler 1991 yılında rapor edilen kararsız angina ile yatırılıp kristalize niasin verildikten sonra kötüleşen iskemisi olan 2 vakaya dayanmaktadır (99).

Araştırmamızda; göğüs ağrısı, aritmi, ölüm klinik son noktalarında niasin ve kontrol grubu açısından fark saptanmamıştır. Bunun nedeni günümüzde artık kristalize niasin yerine daha iyi tolere edilen uzamış salınımlı niasin preparatlarının kullanılması, koroner çalmayı ve kötüleşen anginayı önleyen reperfüzyon tedavilerinin sıkça ve başarıyla uygulanmasına bağlı olabilir.

## 5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

- Hasta sayısının az olması çalışmadan elde edilen sonuçların topluma genellenebilmesini önleyen en önemli kısıtlılıktır.
- Hastaların daha önce kullanmakta oldukları statin tedavilerinin çeşitliliği, sürelerinin ve doz eşdeğerliğinin değerlendirilmemiş olması hs-CRP üzerine olan olumlu etkilerinin gruplar arasında değişkenlik göstermesine neden olabilecek önemli bir kısıtlılıktır.
- Çalışmada hasta takip süresinin kısa olması uzun dönemde elde edilecek fayda ya da zararın değerlendirilmesini önlemektedir ancak araştırmada da kısa dönem klinik sonuçları üzerine olan etkilerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.
- En önemli kısıtlılıklardan biri de niasin dozunun düşük olmasıdır fakat prospektüs önerilerinden yüksek dozda ilaç başlanması etik kaygılar doğuracağı için prospektüs önerilerine sadık kalınmıştır.
- Lipid kontrollerinin birinci ayda yapılması akut koroner sendrom sonrası lipid profillerinin normale gelmesi için erken bir dönem olabilir ancak çoklu ilaç kullanan bu hasta grubunda taburculuk sonrası yapılacak birinci ay kontrolü ilaç yan etkilerinin erken saptanabilmesi için gereklidir.
- Çalışmada plasebo kullanılmamış olması özellikle ilaca bağlı yan etkilerin objektif olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

- Niasin hs-CRP düzeyini düşük dozlarda bile başarılı bir şekilde düşürmektedir.
- Niasin birçok çalışmada da desteklendiği gibi endotel fonksiyonunu iyileştirerek ve vasküler inflamasyonu azaltarak anti aterojenik etkinliğe katkıda bulunmaktadır. Araştırmamızda elde ettiğimiz anlamlı hs-CRP düşüşü bunu desteklemektedir.
- Niasin, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; LDL ve Trigliserit seviyelerini düşürmektedir. Bu etkinin ilaç kullanım süresi uzadıkça ve yüksek dozlara çıkıldıkça daha belirgin olacağını düşünmekteyiz.
- Niasin akut koroner sendromlarda düşük dozlarda yan etkiler açısından dikkatli olunarak güvenle kullanılabilir.
- Ancak akut koroner sendromlarda rutin kullanımını önerebilmek için kısa ve uzun dönem klinik sonuçları üzerine etkilerini değerlendiren daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bebbington P. The World Health Report 2001. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2001; 36: 473-474.
2. Malika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007; 58: 513-522.
3. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q- wave myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1195-1206.
4. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a text book of cardiovascular medicine 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Pa. ; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008.
5. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis 2002; 13 Suppl 1: 1-6.
6. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, AHA. Arterioscler Thromb 1994; 14: 840-856.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-1143.
8. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2002; 105: 2504-2511.
9. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, AHA. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1512-1531.
10. Betriu A, Heras M, Cohen M, et al. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1659-1663.
11. Braunwald E. Unstable Angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-414.
12. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406-1432.
13. Fox KA, Poole- Wilson PA, Henderson RA, et al; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for

- patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of Unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743-751.
14. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. N Engl J Med* 2000; 342: 1573-1580.
  15. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction *Lancet* 2008; 372: 570-584.
  16. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1815-1826.
  17. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1162-1167.
  18. Huber J, Boechzelt H, Karten B, Surboeck M, Bochkov VN, Binder BR, Sattler W, Leitinger N. Oxidized cholesteryl linoleates stimulate endothelial cells to bind monocytes via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 581-586.
  19. Yamada Y, Doi T, Hamakubo T, Kodama T. Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system. *Celi Mol Life Sci* 1998; 54: 628-640.
  20. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
  21. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1998; 137: 89-95.
  22. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 15-28.
  23. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller Yi, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002; 8: 1218-1226.
  24. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
  25. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002; 286: 46-55.
  26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
  27. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of

- matrix metalloproteinase-7 (matrilysin): an oxidative mechanism for restraining proteolytic activity during inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 28403-28409.
28. Tillett WS, Francis TJ. Serologic reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561.
  29. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
  30. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189: 599-604.
  31. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*; 2003; 108: 2292-2297.
  32. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
  33. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-529.
  34. Shishehbor MH, Bhatt DL, Topol EJ. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 634-640.
  35. Keaney JF, Vita JA. The value of inflammation for predicting unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 55-57.
  36. Mosca L. C-reactive protein—to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347: 1615-1617.
  37. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23-30.
  38. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
  39. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Fiye RL, Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 570-575.
  40. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.



41. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and Upopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000; 101: 1785-1791.
42. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
43. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
44. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
45. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1323-1328.
46. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maşeri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
47. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
48. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
49. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
50. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349 : 462-466.

51. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maşeri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable anginapredictrecurrentinstability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
52. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-1415.
53. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to Standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-1542.
54. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.
55. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763.
56. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-1006.
57. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, Carrie D, Flammang D, Dutoit A, Carayon A, Jardel C, Chevrot M, Bastard JP, Bigonzi F, Thomas D. Early 346 Shishehbor and Hazen increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation* 1998; 98: 294-299.
58. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155.

59. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
60. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 37-42.
61. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, Hadjissavas JJ, Argyrakis SK, Foussas SG. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 782-789.
62. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 992-997.
63. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105: 2019-2023.
64. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1018-1024.
65. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, Koenig W. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003; 163: 93-96.
66. Bhatt DL, Topol EJ. The arterial inflammation hypothesis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2249-2251.
67. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2002; 162: 867-869.
68. Levinson SS, Elin RJ. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch Intern Med* 2002; 162: 389-392.
69. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
70. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama* 2001; 286: 64-70.

71. Miller Yi, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 437-445.
72. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, Foraster A, Romero R. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112.
73. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. hsCRP and HDL Effects of Statins Trial (CHEST): Rapid Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein and High-Density Lipoprotein Levels A Clinical Investigation. *Heart Dis* 2003; 5: 2-7.
74. van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Kluft C. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; 166: 129-135.
75. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 691-696.
76. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750-1756.
77. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM, Ohman EM, Kleiman NS, Keltai M, Wilcox RG, Vahanian A, Armstrong PW, Lauer MS. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
78. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, Brennan DM, Lincoff AM, Topol EJ, Kereiakes DJ, Nissen SE. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2576-2582.
79. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
80. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560-1566.
81. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI

- 22) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
82. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 73-75.
83. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 17-22.
84. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-1418.
85. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107: 2409-2415.
86. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich PO, Harper WL, Toth PD, Favrot LK, Kerzner B, Nash SD, Bays HE, Simmons PD. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 672-678.
87. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L, Staels B, Princen HM, Kooistra T. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood* 2003; 101: 545-551.
88. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial - FAT). *Cardiovasc Res* 2001; 52: 290-298.
89. Domaniç T. *T Klin Kardioloji* 2003; 16: 28-45.
90. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512-3517.
91. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D, Walker K. Effects of extended release niacin on lipoprotein subclass profile. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1432-1436.
92. Kuvin JT, Ramet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of highdensity lipoprotein cholesterol:

- enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J* 2002; 144: 165–172.
93. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
94. Effects of Extended-Release Niacin on Lipoprotein Particle Size, Distribution, and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease Jeffrey T. Kuvin, MD, Devang M. Dave, BS, Kathleen A. Sliney, RN, Paula Mooney, RN, Ayan R. Patel, MD, Carey D. Kimmelstiel, MD, and Richard H. Karas, MD, PhD *Am J Cardiol* 2006; 98: 743–745.
95. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Lipid altering or antioxidant vitamins for patients with coronary disease and very low HDL cholesterol? The HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). *Can J Cardiol* 1998; 14: 6-13.
96. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
97. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
98. National Institutes of Health. NIH stops clinical trial on combination cholesterol treatment [press release]. May 26, 2011.
99. Pasternak RC, Kolmas BS. Unstable myocardial ischemia after the initiation of niacin therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 904-906.
100. Weiner M, van Eys J. Nicotinic acid effects on vascular tone. In: *Nicotinic Acid: Nutrient Cofactor-Drug*. New York, NY: Marcel Dekker; 1983: 273-280.
101. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol* 1998; 82: 29-34.
102. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina Circulation 2002; 106: 1893-1900.

103. M. Thoenes, A. Oguchi, S. Nagamia, et al. The effects of extended-release niacin on carotid intimal media thickness, endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 1942–1948.

