



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİ DALI**

**KISA DÖNEM STATİN VE EZETİMİB TEDAVİLERİNİN  
SAĞLIKLI BİREYLERDE AYAK BİLEĞİ BRAKİYAL İNDEKS,  
YÜKSEK SENSİTİF C REAKTİF PROTEİN VE KAROTİD İNTİMA  
MEDİA KALINLIĞINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÇAĞATAY ERTAN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. İ. HALDUN MÜDERRİSOĞLU**

**Ankara 2007**

*Bu ihtisası yapmamı mümkün kılan, hayatı paylaştığım eşime,  
Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,  
Kardiyoloji eğitiminde ve çalışmalarında büyük desteğini gördüğüm Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,  
Kardiyoloji eğitimimde inanılmaz yardımını gördüğüm ve elektrofizyolojiyle ilgili bildiğim herşeyi borçlu olduğum Sayın Prof. Dr. Bülent Özın'e,  
Kardiyoloji eğitimimde büyük desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Aylin Yıldırım'a  
Tezimin hazırlanmasında verdiği fikir desteği ve kardiyoloji eğitiminde yardımlarının yanında büyük manevi desteğini gördüğüm Uzm. Dr. İlyas Atar'a,  
Ekokardiyografi eğitimime katkılarından dolayı Doç.Dr. Elif Sade, Doç. Dr. Melek Uluçam ve Vahide Şimşek'e,  
Tezimin ultrasonografik ölçümlerinin yapılmasında çok büyük desteğini gördüğüm arkadaşım Dr. Esra Özgül'e  
Tezimin laboratuvar incelemelerinde yardımını gördüğüm Dr. Nilüfer Bayraktar ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına  
Tez çalışmamda yardımları ve 4 yıl boyunca arkadaşlığı için Dr. Aliseydi Özgül'e  
Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaşan diğer tüm kardiyoloji uzmanlarına,  
Tez çalışmamın yapılmasında büyük katkılarını gördüğüm kardiyoloji sekreter ve hemşirelerine,  
Asistanlık eğitimimin tamamlanmasında katkıları olan tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine,  
Asistanlık eğitimim boyunca sevgilerini ve arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,  
Emek, destek ve sevgileriyle hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.*

*Dr. Çağatay ERTAN*

*Ankara 2007*

## ÖZET

### **Kısa Dönem Statin Ve Ezetimib Tedavilerinin Sağlıklı Bireylerde Ayak Bileği Brakiyal İndeks, Yüksek Sensitif C Reaktif Protein ve Karotid İntima Media Kalınlığına Etkilerinin Karşılaştırılması**

Ateroskleroz, gelişmiş ülkelerdeki en sık mortalite ve morbidite sebebidir. Son dönemde, geleneksel risk faktörlerinin yanında, bazı inflamatuvar belirteçlerin de ateroskleroz gelişimi ve klinik seyir konusunda prognostik önemi olabileceği gösterildi. Bu belirteçler arasında, özellikle yüksek duyarlılıkta C reaktif protein(hsCRP) ön plana çıkmıştır. Öte yandan, Hidroksimetil glutaril koenzim-a(HMG Co-A) redüktaz inhibitörleri, aterosklerozun ilerlemesini engellemektedirler. Bu ilaçların, inflamasyonu engelleyici etkileriyle, CRP düzeylerini düşürdüklerini de gösterilmiştir. Barsaktan kolesterol emilimini engelleyen ezetimib ise nispeten yeni bir kolesterol düşürücü ajandır. Periferik arter hastalığının invazif olmayan tanısında, alt ekstremitte ve üst ekstremitte sistolik kan basınçlarının oranlanması mantığına dayanan ayak bileği brakiyal indeks(ABI) kullanılmaktadır. Subklinik aterosklerozun tanısında kullanılan bir diğer tanı yöntemi de , karotis intima media kalınlığıdır (KİMK). Bu çalışmada, ezetimib, simvastatin ve bu ilaçların kombinasyonunun lipid parametrelerine, ABI değerlerine ve KİMK progresyonuna etkisini değerlendirmeyi amaçlandı.

Çalışmaya, Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde dislipidemi tanısı ile HMG Co-A redüktaz inhibitörü kullanma endikasyonu konan ve bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan bireyler dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı: ilk gruba tek başına 10 mg/gün ezetimib, 2. gruba tek başına 40 mg/gün simvastatin, 3. gruba ise bu iki ilacın kombinasyonu verildi. Hastaların bazal kolesterol, kreatin kinaz, hsCRP, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) değerleriyle ABI ve KİMK incelemeleri yapıldı. Söz konusu ilaçlar başladıktan 6 hafta sonra kan değerleri tekrarlanan hastalara tedavinin 3. ayı sonunda bazal incelemelerin tamamı tekrarlandı.

Bazal hasta karakteristikleri tüm gruplar için benzerdi. Grupların hepsinde, 6 hafta sonunda total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı düşüşler saptandı ve 3. ay sonunda da bu değerlerin korunduğu görüldü. Hiçbir grupta, yan etki sebebiyle ilacı bırakan hasta olmadı. Yüksek duyarlılıkta CRP düzeyleri, bazale göre 6. hafta ve 3. ay sonunda, ezetimib grubunda anlamlı değişiklik olmazken, simvastatin ve ezetimib simvastatini kombine alan grupta 6. hafta sonunda CRP düzeylerinde anlamlı düşüşler saptandı ve bu değerlerin 3. ay sonunda da korunduğu görüldü. Karotis intima media kalınlığı, tedavi altında, 3. ay sonunda hiçbir grupta anlamlı olarak değişmedi. Ayak bileği brakiyal indeks değerlerinde ise ezetimib ve simvastatin gruplarında 3 ay sonunda anlamlı değişiklik olmazken, ezetimib simvastatini kombine alan grupta ABI değerlerinin anlamlı olarak arttığı bulundu.

Sonuçta, tüm gruplarda tedavi ile kolesterol parametrelerinde olumlu değişiklikler saptandı. Ezetimib grubunda CRP değerleri değişmezken, simvastatin ve kombine grupta, anlamlı ve benzer CRP düşüşleri kaydedildi. Sadece ezetimib simvastatin kombine alan grupta ABI değerlerinde artış saptandı ve bunun da ezetimibin, simvastatinin endotel üzerindeki olumlu etkilerini arttırması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler: Ezetimib, Simvastatin, Ayak bileği brakiyal indeks, Karotis intima media kalınlığı, C reaktif protein**

## ABSTRACT

### **Effect of Short Term Ezetimib and Simvastatin Treatment in Healthy Subjects with Primary Hyperlipidemia on Ankle Brachial Index, High Sensitive C Reactive Protein and Carotid Intima Media Thickness**

Atherosclerosis, is the leading cause of mortality and morbidity in the western world. Besides traditional risk factors, markers of inflammation have been shown to have prognostic importance for the development of atherosclerosis and the clinical course of the disease once it develops. High sensitive C reactive protein (hsCRP) is the most important of these markers. Hydroxymethyl glutaryl coenzyme-A (HMG Co-A) reductase inhibitors, alleviate and even reverse the atherosclerotic process. These drugs have been shown to decrease the serum levels of C reactive protein through their anti inflammatory properties. Ezetimibe, that blocks the intestinal absorption of cholesterol, is a novel hypolipidemic drug. Ankle brachial index (ABI), that is the ratio of systolic blood pressures of the lower extremities to that of upper extremities, is a non invasive method of diagnosing peripheral arterial disease. Another method of diagnosing subclinical atherosclerosis is the measurement of carotid intima media thickness (CIMT). In this study, we sought to evaluate the effect of ezetimibe, simvastatin and the combination of these drugs on lipid parameters, ankle brachial index and carotid intima media thickness.

Sixty patients without a history of atherosclerotic vascular disease and with an indication for hypolipidemic therapy who were evaluated at Baskent University Ankara Hospital between November 2006 and May 2007 were included to this study. Patients were divided into three groups: the first group received 10 mg/day ezetimibe, the second group received 40 mg/day simvastatin and the third group received a combination of 40 mg/day simvastatin and 10 mg/day ezetimibe. Basal cholesterol levels, creatin kinase, alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, hsCRP levels were determined and ABI and CIMT were measured. Blood tests were repeated at the 6th week of drug treatment and all the basal measurements were performed at the end of the 3rd month.

Basal patient characteristics of the three groups were similar. All groups exhibited a significant decrease in total and LDL cholesterol levels at the end of the 6th week, though these decreases were significantly more, in the simvastatin only and simvastatin ezetimibe combination groups. At the end of the 3rd month, no change in these variables were observed when compared with the 6th week values. There was a significant decrease in hsCRP levels in the simvastatin only and simvastatin ezetimibe combination groups at the end of the 6th week and the 3rd month but no change was observed in the ezetimibe group. The ABI increased significantly in the ezetimibe simvastatin combination group but not in the others. No change in CIMT was noted in any group at the end of 3rd month. None of the patients discontinued the treatment due to side effects.

As a result, cholesterol profile improved in all groups but more pronounced decrease was observed in the simvastatin only and ezetimibe and simvastatin combination groups. The hsCRP levels decreased significantly in the simvastatin and ezetimibe simvastatin combination group but not in the ezetimibe only group. The ABI values improved in the ezetimibe simvastatin combination group which was believed to be due to ezetimibe, potentiating the positive effects of simvastatin on the endothelium.

**Key Words: Ezetimibe, Simvastatin, Ankle Brachial Index, Carotid Intima Media Thickness, C reactive protein**

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1 Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	3
2.2 Aterosklerozun Risk Faktörleri.....	8
2.2.1 Tütün Kullanımı.....	8
2.2.2 Hipertansiyon.....	9
2.2.3 Dislipidemi.....	10
2.2.4 Diabetes Mellitus.....	11
2.2.5 Cinsiyet.....	12
2.3 Periferik Arter Hastalığı.....	13
2.3.1 Semptomlar.....	15
2.3.2 Fizik İnceleme.....	15
2.3.3 Sınıflandırma.....	16
2.3.4 Tanı.....	17
Ayak Bileği Brakiyal İndeks.....	17
Doppler Ultrasonografi.....	18
Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	19
Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	19
Kontrast Anjiyografi.....	20
2.4 Hidroksimetil Glutaril Koenzim-A Redüktaz İnhibitörleri.....	20
2.5 C Reaktif Protein ve Ateroskleroz.....	24
2.6 Karotid İntima Media Kalınlığı.....	26
2.7 Ayak Bileği Brakiyal İndeks ve Statinler.....	28
2.8 Ezetimib.....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	32
3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Sırasıyla Uygulanan İşlemler....	32
3.1.1 Laboratuvar Tetkikleri.....	33
3.1.2 Karotid İntima Media Kalınlığı Ölçümü.....	34
3.1.3 Ayak Bileği Brakiyal İndeks Ölçümü.....	34
3.2 Çalışma Grupları.....	34

3.3 İstatistiksel Analiz.....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ABİ</b>	: Ayak bileği brakiyal indeks
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Birliği
<b>ATP</b>	: Erişkin tedavi paneli
<b>BTA</b>	: Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
<b>CCA</b>	: Ortak karotid arter
<b>CDC</b>	: Hastalık Kontrol Merkezi
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HMG Co-A</b>	: Hidroksimetil glutaril koenzim-A
<b>hsCRP</b>	: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
<b>ICAM-1</b>	: Hücrelerarası adhezyon molekülü-1
<b>IFN-γ</b>	: İnterferon gama
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>KİMK</b>	: Karotid intima media kalınlığı
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>MCP-1</b>	: Monosit kemoatraktan protein-1
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MRA</b>	: Manyetik rezonans anjiyografi
<b>NCEP</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>NPC1L1</b>	: Niemann Pick C1 benzeri protein-1
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

<b>PDGF</b>	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
<b>SOD</b>	: Süperoksit dimutaz
<b>SREBP</b>	: Sterol kontrol edici eleman bağlayıcı proteinler
<b>t-PA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
<b>Th1</b>	: Yardımcı T hücresi-1
<b>Th2</b>	: Yardımcı T hücresi-2
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
<b>VLA-4</b>	: Very late antigen-4
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



## TABLolar VE ŐEKİLLER

Tablo 2.3.3a	Periferik Arter Hastalığının Orijinal Fontaine Sınıflaması.....	16
Tablo 2.3.3.b	Kronik Ekstremitte İskemisinin Kategorik Sınıflaması.....	17
Tablo 4.1	Hastaların Bazal Özellikleri.....	36
Tablo 4.2	Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Trigliserid ve Yüksek Duyarlılıkta CRP Değerlerinin Gruplara Göre Zaman İçinde Değişimi.....	38
Şekil 4.1	Gruplara Göre Total Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi.....	39
Şekil 4.2	Gruplara Göre hsCRP Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi.....	40
Şekil 4.3	Gruplara Göre 3 ay Sonunda Sağlanan Total Kolesterol ve LDL Kolesterol Düşüşleri.....	41
Tablo 4.3	Ayak Bileği Brakiyal İndeks ve Karotid İntima Media Kalınlığı Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	42
Tablo 4.4	Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz ve Kreatin Kinaz Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, damar duvarında lipid birikimi, inflamasyon, hücre ölümü ve trombozu içeren dejeneratif bir damar hastalığıdır. Aterosklerozun sebep olduğu hastalıklar, miyokard infarktüsü, inme, aorta ve alt ekstremitte hastalıklarıdır ve bu hastalıklar, gelişmiş ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Tütün mamüllerinin kullanılması, dislipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörleri, ateroskleroz riskini artırır, ateroskleroza bağlı gelişen klinik durumların daha komplike seyretmesine yol açmaktadırlar. Dislipidemi, ateroskleroz risk faktörlerinin en önemlilerindedir. Bindokuzyüzlü yılların başlarında, koroner kalp hastalığı ile serum kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konmaya başlanmıştır; yine de kolesterol düzeylerinin düşürülmesiyle aterosklerozun yavaşlatılıp engellenebileceğinin gösterilmesi, 1990'lı yılların başlarında mümkün olmuştur. Bunun ortaya konmasında, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG-Co A) redüktaz enzimini kompetitif olarak bloke eden ilaçların bulunup kullanılmaya başlanması önemli rol oynamıştır. Yapılan büyük ölçekli çalışmalarla, bu ilaçların, ateroskleroza bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttıkları gösterilmiştir. Takip eden çalışmalarda, mortalite ve morbidite üzerine bu ilaçların yaptıkları etkinin, serum kolesterol düzeyleriyle ilişkisinin zayıf olduğu görülmüş ve buradan yola çıkarak yapılan araştırmalar, bu ilaçların, kolesterol düzeylerini düşürmenin dışında, pleiotropik etkiler denen bazı başka etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler; antiinflamatuvar, plak stabilize edici, antitrombotik, endotel fonksiyonlarını düzeltici, antioksidan, antiproliferatif etkilerdir. İnflamasyon, aterosklerozun her aşamasında önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hsCRP) gibi bazı inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde varlığının, ateroskleroz riskini artırır, ateroskleroz varlığında da komplike klinik seyirle birlikte olduğu gösterilmiştir. Antiinflamatuvar etkileri de olan HMG-Co A redüktaz inhibitörlerinin mortalite ve morbidite üzerine yaptıkları olumlu etkinin kısmen CRP düzeyleri üzerine olan etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Toplam aterosklerotik yükü gösteren ve diğer risk faktörlerinin varlığıyla ilişki gösteren bir değişken karotis intima media kalınlığıdır (KİMK). Ultrasonografik olarak, ortak karotid arterin (CCA) uzak duvarının intima tabakasının ölçümüne dayanır. Koroner kalp

hastalığı ve inme ile direk ilişkili olduğu gösterilmiştir ve HMG-Co A redüktaz inhibitörü kullanımı ile KİMK değerlerinde düşüşler gözlenmiştir.

Periferik arter hastalığı, alt veya üst ekstremiteye giden kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa yol açan aterosklerotik plaklarla karakterize klinik durumdur. Aralıklı klodikasyo ve ekstremita ağrısından, ekstremita kaybına kadar değişen kliniğe yol açabilir. Periferik arter hastalığının tanısında kullanılan en kolay ve ucuz yöntemlerden birisi ayak bileği brakiyal indekstir (ABİ). Temel olarak üst ve alt ekstremita arasındaki sistolik kan basıncı değerlerinin oranlanmasına dayanır. Alt ekstremitede ölçülen sistolik kan basıncının üst ekstremitedekine oranının 0.9 veya daha düşük olması durumunda alt ekstremitayı ilgilendiren periferik arter hastalığı yönünden ileri inceleme önerilmektedir. Değişik hasta gruplarında, HMG-Co A redüktaz inhibitörü kullanımı ile klinik düzelmeler gözlenmiştir ancak bu ilaçların ABİ değerlerine etkisi net değildir. Bazı çalışmalarda periferik arter hastalığı olan bireylerde ABİ değerlerinde HMG-Co A redüktaz inhibitörü kullanımı sonrası düzelmeler görülürken bazı çalışmalarda bu düzelme izlenememiştir.

Ezetimib, ince bağırsaktan kolesterol emilimini bloke eden yeni bir kolesterol düşürücü ajandır. Tek başına verildiğinde, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde yaklaşık %17 civarında düşüşe yol açmaktadır. Özellikle HMG-Co A redüktaz inhibitörleriyle beraber kullanıldığında aditif etki göstermekte ve bu ilaçların etkisini potansiyalize etmektedir ancak tek başına kullanıldığında ezetimibin etkisi hakkında elimizde oldukça kısıtlı veri mevcuttur. Tek başına verildiğinde CRP düzeyleri üzerine etkisi olmadığı, ancak HMG-Co A redüktaz inhibitörlerinin sebep olduğu CRP düşüşünü belirginleştirdiği düşünülmektedir. Ezetimibin, ABİ veya KİMK üzerine etkileriyle ilgili veri mevcut değildir. Bunun yanında dislipidemik ancak bunun dışında aterosklerotik hastalığı olmayan bireylerde HMG-Co A redüktaz inhibitörlerinin ABİ değerlerine etkisi hakkında da elde veri yoktur.

Bu çalışmada, tek başına verilen ezetimib, bir HMG-Co A redüktaz inhibitörü olan simvastatin ve ezetimib ve simvastatin kombinasyonunun, 3 aylık kısa süre sonunda, dislipidemik ve bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan bireylerde CRP, lipid düzeyleri, KİMK ve ABİ düzeylerine etkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz, damar duvarında lipid birikimi, inflamasyon, hücre ölümü ve trombozu içeren dejeneratif bir damar hastalığıdır. Damar duvarındaki lipid birikiminin ilerleyerek kan akımını mekanik olarak engellemesiyle veya mevcut lezyonların üzerine trombus oturmasıyla semptomlara yol açar. Aterosklerozun sebep olduğu hastalıklar, miyokard infarktüsü, inme, aorta ve alt ekstremitte hastalıklarıdır ve bu hastalıklar, gelişmiş ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite sebebidirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kesitsel olarak bakıldığında, yaklaşık 60 milyon kişi aterosklerotik kalp hastalığı tanısıyla izlenmekte ve yıllık ölümlerin %42'si bu sebeple olmaktadır (1). Ülkemiz için yıllık ölümlerin %42'sinin koroner kalp hastalığına bağlı olduğu bildirilmiştir ve bu istatistik diğer gelişmiş ülkelerin rakamlarına benzemektedir (2).

İnsande aterogenezin başlangıcına dair bilgilerimiz net değildir ancak arterin intima tabakasında biriken küçük lipoprotein partiküllerinin süreci başlattığı düşünülmektedir (3). İşaretli lipoprotein parçacıklarıyla yapılan çalışmalar, intima tabakasındaki proteoglikanların, lipoprotein parçacıklarına bağlanıp geçiş süresini uzattığını göstermiştir (4,5). Proteoglikanlara bağlı lipoprotein parçacıkları, oksidasyon ve diğer kimyasal modifikasyonlara oldukça açıktır (6). Lipoprotein parçacıklarının oksidasyonu veya başka bir şekilde kimyasal modifikasyonu, aterosklerozun erken evrelerindeki en önemli adım olarak kabul edilmektedir. Bu parçacıklar daha sonra intimada birikmeye başlar. Aterogenezdeki bir sonraki kritik adım, lökositlerin sistemik dolaşımdan ayrılarak lipid birikiminin olduğu subintimal bölgeye geçmesidir. Erken ateroskleroz lezyonlarında monosit ve T lenfositler mevcuttur ve bu hücreler, lipid biriktirerek köpük hücrelerine dönüşürler. Bazı lökosit adhezyon molekülleri, lökositlerin endotele bağlanmasından sorumludur. Bunların başında vasküler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adhezyon molekülü-1(ICAM-1) gelmektedir. Her ikisi de immüoglobulin ailesine bağlı adhezyon molekülleridir. Bunlardan özellikle VCAM-1 erken aterogenezde önemlidir çünkü erken ateroskleroz plaklarındaki lökositlerde gözlenen bir integrin olan geç antijen-4(very late antigen-4, VLA-4) ile etkileşir ve bu lökositlerin endotele sıkı bir şekilde bağlanmasını sağlar (7,8). Selektinler de farklı bir lökosit adhezyon molekülü ailesidir ve bunlardan özellikle

p-selektinin erken aterogenezde rolü olabileceği düşünülmektedir (9,10). Endotele yapışan lökositlerin, damar duvarı içine penetre olabilmeleri de bazı sitokinler sayesinde olabilmektedir. Bu moleküllerin başında monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gelmektedir. Okside lipoproteinlere cevap olarak endotel tarafından üretilir. Monosit kemoatraktan protein-1, özgül olarak monositlerin aterosklerotik lezyona kemotaksisinden sorumludur (11). Bunun dışında, interlökin-8, fraktalin gibi birçok farklı sitokinin de aterogenezdeki inflamatuvar cevaba katkıda bulunduğu gösterilmiştir (12,13). İntimaya geçtikten sonra monositler, sitozollerinde lipid biriktirmeye başlar ve bu sürecin sonunda köpük hücrelerine dönüşürler. Lipidlerin monosit sitozolüne girişi, klasik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü aracılığıyla olmamaktadır, nitekim bu reseptörlerin hücre içi kolesterol seviyeleriyle regülasyonu söz konusudur ve belirli hücre içi LDL seviyelerinin üzerine çıktığında yüzeyde ekspresyonu azalmaktadır. Monosit hücrelerinin köpük hücrelerine dönüşümüne yol açacak kadar lipid biriktirmelerine aracılık eden reseptörlerin, çöpçü reseptörler (scavenger receptors) olarak bilinen bir grup molekül olduğu gösterilmiştir (14). Bunların başında çöpçü reseptör-A (scavenger receptor-A) ailesi gelmektedir. Bu yüzey molekülleri, okside lipoproteinlere daha fazla afinite göstermektedir. Çöpçü reseptörü-A grubundan başka CD36 ve makrosialin gibi bazı başka yüzey molekülleri de modifiye lipoproteinlere bağlanarak hücre içine alınmalarından sorumludur (15). Köpük hücrelerine dönüşen monositler, makrofaj koloni stimüle edici faktör etkisiyle bölünme gösterebilirler. Monositlerin sayı olarak bu şekilde artışlarının da aterosklerotik plağın progresyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (16). Buraya kadar anlatılanlar, aterogenezin en erken evrelerini oluşturmaktadır. Aterosklerotik plakların, erken çocukluk çağında damar duvarında görülebilen bu erken safhasına yağlı çizgilenmeler denir. Otopsi çalışmalarında, 10-14 yaş arası çocukların yaklaşık %50'sinin koroner arterlerinde bu lezyonların saptandığı bildirilmiştir (17). Aterom plaklarının kompleks özellikleri olan fibrosis, kalsifikasyon veya tromboz, yağlı çizgilenmelerde gözlenmez. Birçok çalışma, yağlı çizgilenmelerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

Köpük hücrelerine dönüşmüş olan makrofajlar, aterom plağı gelişiminin bundan sonraki aşamalarında sadece lipid rezervuarı olarak rol oynamazlar. Aterosklerotik plağın ilerlemesine yol açan inflamasyonun idamesini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar ve plak içinde yüksek miktarlarda reaktif oksijen molekülü oluşturarak oksidatif strese yol açarlar.

Monositlerin yanında, aktive T hücreleri de yüksek miktarlarda sitokin salgılayarak inflamasyona katkıda bulunmaktadır. T hücreleri, dendritik hücrelerin kendilerine antijen olarak sunduğu modifiye lipoproteinler, ısı şok proteinleri, beta 2 glikoprotein 1b gibi moleküllere cevap olarak aktive olurlar (18,19). Yardımcı T hücreleri(Th) olarak bilinen ve CD4 eksprese eden T hücreleri iki gruba ayrılır: Yardımcı T hücreleri 1 (Th1) ve yardımcı T hücreleri 2 (Th2). Bu T hücrelerinden Th1'lerin ürettiği sitokinlerden olan interferon gama, CD40 ligand ve tümör nekroz faktörü-alfa, plak biyolojisinde önemli değişiklikler yapar ve vasküler hücreleri uyararak plak stabilitesini azaltır, plak trombojenitesini artırır. Diğer taraftan Th2 aracılığıyla üretilen interlökin-10 ise aterom plağındaki inflamasyonu azaltır (20). Hümorale immünitenin aterogenezdeki rolü ise henüz net değildir.

Aterom lezyonlarının daha kompleks plaklar haline gelmesi ise olaya düz kas hücrelerinin dahil olmasıyla olur. Aterom plağındaki düz kas hücrelerinin önemli bir kısmı, arter duvarının tunica media tabakasından intimaya göç eden hücrelerdir. Bu göçü sağlayan faktörlerin başında trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gelmektedir. Göç eden düz kas hücreleri, yavaş da olsa bölünme potansiyeline sahiptirler (21,22). Bunun yanında plak bütünlüğünde bozulma, trombus ve trombin gibi uyarıcılar, düz kas hücrelerinde bölünme krizlerine ve lezyonda ani ve hızlı ilerlemeye yol açabilir.

Olgun bir aterom plağının hacminin önemli bir kısmını ekstraselüler matriks oluşturur. Ateromda biriken ekstraselüler matriks elemanlarının başında tip I ve III kollajen ve proteoglikanlar gelir. Bu elemanlar düz kas hücreleri tarafından PDGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta(TGF- $\beta$ ) etkisiyle üretilir. Ekstraselüler matriks elemanlarının yapımının yanında matriks metalloproteinazlar (MMP) denen bir grup enzim aracılığıyla yıkımı da söz konusudur ve bu elemanların yapımı ve yıkımı arasında hassas bir denge söz konusudur.

Aterom plağının gelişimi sırasında göç eden tek hücre grubu düz kas hücreleri değildir. Bu hücrelerin yanında endotel hücreleri de plak içine göç eder ve plak içinde aşırı miktarda eksprese edilen anjiogenik faktörler sayesinde mikrodamarların oluşmasına yol açar (23,24). Bu damarların fonksiyonel önemi mevcuttur. Öncelikle, lökosit trafiğinin sağlanması için oldukça geniş bir yüzey alanı oluştururlar. Bunun yanında bu damarlar, plağın büyümesiyle ortaya çıkan beslenme ve oksijen difüzyonu sorununu da çözerler. Son olarak, bu damarlar, kırılabilir yapılarıyla, rüptüre olma eğilimindedirler ve bu da plak içi kanama ve tromboza yol

açarak düz kas hücrelerinde bölünme krizini ve aterom plaklarında hızlı büyüme tetikleyebilir (25, 26).

Yaşlanan plaklar genellikle kalsifikasyon alanları içerirler. Bunun sebebi, bazı düz kas hücresi gruplarının salgıladığı kemik morfogenetik proteinleridir (bone morphogenetic proteins) (27). Ayrıca aterom plaklarında, karboksillenmiş glutamik asit rezidüleri içeren proteinler mevcuttur ki bu proteinler kalsiyum sekestre ederek kalsifikasyona katkıda bulunmaktadır.

Buraya kadar anlatılanlar, aterosklerotik plağın oluşumunun başlangıcını ve ilerlemesini özetlemektedir. Bu süreç genellikle yıllar sürer ve bu süre içinde birey asemptomatiktir. Plak yükü, arter duvarının dışarıya doğru yeniden şekillenme kapasitesini aşınca, arter lümeninde daralma başlar ve bir noktadan sonra arterden kan akımını engellemeye başlar. Damar lümeninde %60 veya daha fazla darlığa yol açan plaklar, artan ihtiyaç durumlarında kan akımının yetersiz olmasına yol açar. Bu tür tıkaçıcı lezyonlar, koroner arterlerde olduğunda kronik stabil anjina pektoris, alt ekstremiteye giden arterlerde olduğunda ise intermitan klodikasyoya yol açarlar. Bu semptomatik dönem, lezyonun oluşmaya başlamasından onyıllar sonra ortaya çıkar. Bunlara kronik iskemik sendromlar denir.

Aterosklerotik plak, arter lümeninde pıhtı oluşumuna sebep olup kan akımını engellerse, hayatı tehdit edici klinik durumlara yol açabilir. Aterosklerotik bir plak üzerinde pıhtı oluşumu 2 şekilde olabilir:

1. İnflamatuvar hücre, ekstraselüler matriks ve lipid tabakasını örten fibröz başlık rüptüre olur ve trombojenik plak materyali damar lümenindeki kan ile karşı karşıya gelir. Bu şekilde, plak üzerinde pıhtı oluşur.
2. Plağın üzerini örten fibröz başlıktaki endotel hücrelerinde erozyon olur ve bu şekilde plak içeriği sistemik dolaşımdaki trombositlerle karşı karşıya kalır ve trombositten zengin trombus oluşur. Bu mekanizma, akut koroner sendromların yaklaşık %30'undan sorumludur ve kadınlarda daha sıktır (28).

Plak bütünlüğünün bozulduğu her iki durumda da lokal trombosit birikimi ve aktivasyonu olur. Bu şekilde koagülasyon kaskadı aktive olur, trombus oluşur ve trombus oluşumu yeterince yaygınsa damar lümeninin tamamen tıkanmasına yol açabilir. Ancak fibröz başlığın bütünlüğünün bozulması her zaman damar tıkanmasıyla sonlanmaz. Damar

lūmeninde ciddi darlığa yol açan aterom plaklarının yaklaşık %70 kadarında eski subklinik plak rŭptŭrŭ ve takip eden iyileşme sŭrecine ait histolojik kanıtlar mevcuttur (29). Őzellikle geniş ve kan debisi yŭksek arterlerde bu sŭz konusudur. Tamamen tıkayıcı olmayan lezyon, trombus ūzerinde yeni bir fibrŭz başlık oluşumunu tetikler ancak bu şekilde aterom plağının boyutu artmış olur.

Plağın rŭptŭre olması, fibrŭz başlığın mekanik gŭcŭyle başlığı yıpratmaya çalışan gŭler arasında bir dengesizliği yansıtır. İnterstisiyel kollajen molekŭlleri, fibrŭz başlığın yapısal bŭtŭnlŭęŭnŭn sağlanmasındaki en Önemli faktŭrdŭr (30). Bu sebeple kollajenin metabolizmasını dŭzenleyen faktŭrler de plak bŭtŭnlŭęŭnŭ belirleyen temel unsurlardır. Dŭz kaslar, interstisiyel kollajenin temel kaynağıdırlar. Bu hŭcrelerden kollajen sentezini engelleyen, T hŭcre kŭkenli sitokin, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi faktŭrler fibrŭz başlığın mekanik dayanıklılığını azaltıp rŭptŭre eğilim yaratırlar. Diğer yandan, trombosit aktivasyonu sırasında trombosit granŭllerinden salınan TGF- $\beta$  ve PDGF gibi sitokinler de dŭz kas hŭcrelerinden kollajen sentezini arttırıp plağın fibrŭz yapısını gŭlendirmektedir. Kollajen yapımı dışında, ekstraselŭler matriks elemanlarının katabolizması da plağın kararlılığını etkileyen faktŭrlerdendir. Bazı matriks katabolize edici enzimler, hem ekstraselŭler makromolekŭlleri parçalar hem de dŭz kas hŭcreleri gŭŭ ve arteriyel yeniden şekillenmeye sebep olarak fibrŭz başlığı zayıflatırlar. İlerlemiş insan aterom plaklarındaki makrofajlar, kollajen ve elastini parçalayabilecek matriks metalloproteinazları ve katepsinleri eksprese ederler (31,32). Sonuç olarak intimadaki inflamatuvar cevap, plağın fibrŭz başlığının gŭcŭnŭ yitirmesine ve trombotik komplikasyonlara sebep olan faktŭrlerin başında gelmektedir.

Kararsız ve rŭptŭre eğilimli plağı belirleyen bir diğer histolojik bulgu, dŭz kas hŭcrelerinin azlığı veya yokluğudur. Daha Önce sŭzŭ edildiği gibi, inflamasyonun yoğun olduğu plaklarda, dŭz kas hŭcrelerinin programlı Őlŭmŭ gerçekleşir. Bu yŭzden bu plaklarda kollajen miktarı daha azdır ve plağın fibrŭz başlığı rŭptŭre daha eğilimlidir (33).

Kararsız aterom plağını tanımlayan son patolojik bulgu ise makrofaj ve lipid içeriğinin yŭksek olmasıdır. Yŭksek lipid içeriği, plağın fibrŭz başlığının en sık rŭptŭre olduğu bŭlge olan omuz kısmı ūzerindeki biyomekanik yŭkŭ arttırır. Artmış makrofaj miktarı ise plak içi sitokin ve matriks parçalayıcı enzim miktarında artış ve fibrŭz başlık gŭcŭnde azalmaya sebep olur.



Aterosklerotik plağın gelişiminin ve rüptürün biyolojisine baktığımızda, bunun temel olarak inflamatuvar bir süreç olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Klinik olarak bunun gösterilmesi ise değişik hasta popülasyonlarında sistemik inflamasyonun belirleyicileri ile plak rüptürüne bağlı klinik olayların sıklığının gösterilmesiyle olmuştur (34-37). Bu inflamasyon belirleyicilerinin başında C- reaktif protein (CRP) gelmektedir. Romatoid artrit gibi diğer sistemik inflamatuvar durumların aksine aterosklerozda CRP düzeyleri klasik normal düzeylerin üzerine çıkmaz. Koroner olaylarla CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi, ancak klasik CRP ölçümlerinin alt sınırının altındaki düzeyleri ölçebilen yüksek sensitif CRP(hsCRP) ölçümlerinin yapılabilmesiyle mümkün olmuştur. Yüksek CRP seviyeleri, yakın dönem trombotik komplikasyonları belirlemede olduğu kadar, 20 yıla kadar uzayan dönemde gelişecek trombotik olayları belirlemede de yararlıdır. Buradan yola çıkarak inflamasyonun, aterosklerozun hem erken hem de geç evresinde önemli rol oynadığını söylemek mümkündür (38). C-reaktif protein dışında, ICAM-1, VCAM-1, p-selektin ve IL-6 gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin de trombotik olaylarla ilişkisi ortaya kondu (39-42). Tüm bu buluşlar, aterosklerozun her evresinde inflamasyonun ne kadar önemli bir belirleyici faktör olduğunu ispatlamaktadır.

## **2.2 ATEROSKLEROZUN RİSK FAKTÖRLERİ**

Ateroskleroz, klasik ve yeni tanımlanmış bazı risk faktörlerinin varlığında ortaya çıkar, ilerler ve komplike olur. Bu risk faktörleri şunlardır:

### **2.2.1 Tütün Kullanımı**

Sigara kullanımı, gelişmiş ülkelerde en önemli modifiye edilebilir risk faktörlerinin başında gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara içimi, önlenemez ölümlerin sebepleri arasında en başta gelmektedir. Yıllık yaklaşık 400000 kişi, sigara içimine bağlı hastalıklardan kaybedilmektedir (43). Bu hastalıkların başında %35-40 ile iskemik kalp hastalığı gelmektedir. Türkiye'de de durum benzerdir. Türk erkeklerinin %58'i, kadınlarının ise %22'si kronik olarak sigara içmektedir (2). Kadınlarda mortalite üzerine olumsuz etkisi gösterilememiş olmakla birlikte erkeklerde sigara içimi ile koroner kalp hastalığı riskinin 1.53

kat arttığı gösterilmiştir. Her iki cinsiyette de sigara içimi, fibrinojen düzeylerinin bağımsız belirleyicisidir (2). Birçok gözlemsel çalışmalardan edinilen verilere göre, sigara kullananlarda periferik arter hastalığı riski içmeyenlere göre 2 ile 5 kat arasında artmaktadır (43). Periferik arter hastalığı olan bireylerin %84 ila %90'ı halen sigara içen veya geçmişte sigara içimi öyküsü olan bireylerdir (44).

Kan basıncı, sempatik tonüs ve miyokard oksijen ihtiyacı üzerine olumsuz akut etkilerinin yanında, sigara içimi, aterotrombotik sürece, birçok adımda olumsuz etki göstermektedir. Uzun dönem sigara içimi, aterosklerotik süreci hızlandırdığı gibi, LDL kolesterolün oksidasyonuna ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına sebep olmaktadır (45,46,47). Bunun yanında kronik sigara içimi, hemostatik ve inflamatuvar olumsuz etkilere de sahiptir. Bunlar arasında hsCRP, solubl ICAM-1, fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda ve monositlerin endotele yapışmasında artış, endotel kökenli trombolitik ve antitrombotik moleküllerde azalma sayılabilir (48-51).

Sigara içiminin kesilmesi, önleyici kardiyolojinin en önemli prensiplerinden birisidir. Sigaranın kesilmesinin, koroner kalp hastalığı mortalitesini, sigara içmeye devam edenlere göre %36 azalttığı gösterilmiştir (52).

### **2.2.2 Hipertansiyon**

Hipertansiyon, sessiz bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansif olduğu tahmin edilen 50 milyon Amerikalıdan sadece üçte biri hipertansif olduğundan haberdar ve sadece dörtte biri etkin antihipertansif tedavi almakta (53). Türk toplumuna bakıldığında ise 1994 yılında, 40-69 yaş arası hipertansiyon prevalansı erkeklerde %43, kadınlarda ise %56 olarak saptanmıştır (54). İki bin yılı verilerine bakıldığında ise popülasyonun ortalama kan basıncı değerlerinde hem sistolik hem de diastolik değerlerde hem erkeklerde hem de kadınlarda anlamlı bir artış dikkati çekmektedir (2). Bunun özellikle toplumda artmış metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Hipertansiyonla ilgili anlayışımızda son dönemde bir takım değişiklikler meydana gelmiştir. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncının kardiyovasküler riskler açısından diastolik kan basıncından daha önemli olduğu ortaya konmuştur (55,56). Önceleri klinik olarak daha

önemsiz olduğu düşünölen izole sistolik hipertansiyonun da özellikle yaşlı popölyasyonda ne kadar önemli bir risk faktörü olduğu bundan sonra anlaşılmıştır (57,58). Sistolik kan basıncı ile diastolik kan basıncı arasındaki fark olarak ifade edilen nabız basıncı, potansiyel bir vasköler duvar “stiffness” belirleyicisi olarak ortaya çıkmış ve ilk ve tekrarlayan miyokard infarktüsünün ve olası kalp yetmezliğinin tahmin edilmesinde kullanılabilir olduğu gösterilmiştir (59). Sonuç olarak, arteriyel kompliyans ve “stiffness” sol ventriköl hipertrofisi ve aterogenez gelişimi için önemli bir belirleyicidir. Yapılan çalışmalarda, düşük doz diüretik ile kan basıncı kontrolünün, plaseboyla karşılaştırıldığında, total koroner kalp hastalığında %21, konjestif kalp yetmezliğinde %49, inmede %29 ve kardiyovasköler mortalitede %19 azalma sağladığı saptanmıştır (60). Framingham kalp çalışması ve alt grup analizlerinde klodikasyo ve periferik arter hastalığı riski de hipertansiyon varlığında daha yüksek bulunmuştur (47,61).

### **2.2.3 Dislipidemi**

Kolesterol düzeyleri ve ateroskleroz arasındaki ilişki günümüzde geniş kabul görmüştür. İlk kez 1850’lerde Virchow insan aterom plaklarında kolesterol birikimini tanımış, 1900’lerin başlarında ise hayvanlarda yüksek yumurta tüketiminin arter duvarında aterom plağı oluşumunu hızlandırdığı bildirilmiştir. Yirminci yüzyılda teknolojinin ilerlemesiyle, lipoprotein fraksiyonları tanımlanmış ve birbirlerinden ayrılmıştır. Framingham çalışması gibi kohort çalışmalarından gelen verilerle 1950’li yıllarda kolesterol ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ortaya konmuştur (62). Buna rağmen, kolesterol seviyelerinin düşürölmesiyle koroner kalp hastalığı riskinin azaltılabileceğı veya aterosklerozun yavaşlatılıp geriletilebileceğı, 1990’ların başına kadar net olarak ortaya konamamıştır. Bunun net olarak ortaya konması, hidrosimetil glutaril koenzim A (HMG-Co A) redöktaz inhibitörlerinin bulunup geliştirilmesiyle olmuştur. Düşük yoğunluklu kolesterol (LDL) düzeyleri koroner arter hastalığı riskiyle doğru orantılı seyrederken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur. Bu lipoprotein ters kolesterol transferi yapar, yani damar duvarındaki kolesterolü yapısına alıp karaciğere geri taşır ve bugün için düşük HDL düzeyleri, koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63). Lipoproteinlerin aterojenitesinin belirleyen

faktörlerin başında, büyüklükleri gelmektedir. Lipoprotein partiküllerinin boyutu büyüdükçe, aterojenitesi azalmaktadır, bu da damar duvarından geçemeyecek kadar büyük olan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronun aterojenik özelliği olmamasını açıklamaktadır (64). Dislipidemi ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişki bu kadar net değildir. Bazı çalışmalarda total veya LDL kolesterolle periferik arter hastalığı veya klodikasyo gelişimi arasında ilişki gösterilmiş olsa bile, diğer bazı çalışmalar bu görüşü desteklememiştir (65,66). Framingham kalp çalışmasına göre, klodikasyo riski, total kolesterol düzeyindeki her 40 mg/dl artış için 1.2 kat artmaktadır (45).

Amerika Birleşik Devletleri toplumunda, 1980 yılından 2000 yılına kadar olan dönemde, serum total kolesterol düzeylerinde % 6.1 civarında bir düşüş sağlanmıştır. Bu düşüşün de katkıda bulunmasıyla ABD toplumunda koroner arter hastalığına bağlı ölümlerde hem kadın hem de erkek popülasyonda olumlu gelişmeler sağlanmıştır (67). Türkiye'ye baktığımızda ise hem Avrupa hem de Amerikan toplumlarına göre daha düşük ortalama total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerine rağmen daha düşük HDL düzeylerinin olduğunu görmekteyiz (2).

Kolesterol tedavi hedeflerini belirlemede bugün için Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) çerçevesinde yayınlanan Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel, ATP) III kriterlerinin 2004 yılında güncellenmiş hali kullanılmaktadır (68). Bu kılavuzda tedaviyi yönlendiren temel parametre LDL kolesterol değeridir.

#### **2.2.4 Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler risk faktörlerinin başında gelmektedir. Diabetes mellitus varlığında, koroner arter hastalığı riski kadınlarda 4-7, erkeklerde ise 2-3 kat artar (69). Framingham çalışmasına göre periferik arter hastalığı olanların %20'sinde DM mevcuttur (70). Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) diabetes mellitusu bir "kardiyovasküler hastalık" olarak kabul etmiştir (71). Kardiyovasküler hastalık riski, diabetes mellitusun klinik olarak ortaya çıkışından çok daha önce başlamaktadır. Takipte tip 2 diabetes mellitus gelişen hastalarda, diyabet gelişimden önce bile miyokard infarktüsü riskinin, takipte diyabet gelişmeyenlere göre 3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (72). Diyabetin ateroskleroza yol

açma mekanizmaları düşük HDL, yüksek trigliserid/artmış lipoprotein partikülleri, artmış küçük yoğun LDL, yüksek lipoprotein (a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) seviyesi, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir. Diabetes mellitus varlığında, aterosklerozun diğer risk faktörlerinin de sıklığı artmaktadır (73). Diabetes mellitusta koroner arter hastalığı varlığında damarlar daha yaygın etkilenir ve aterosklerotik plağın lipid içeriği de daha fazla olma eğilimindedir (74). Benzer şekilde, diyabetik hastalarda, periferik arter hastalığı, daha yaygın ve ciddi olma eğilimindedir (75). Femoral ve popliteal arter tutulumu diyabetik olmayanlara benzerdir ancak tibial ve peroneal arterleri etkileyen distal hastalık diyabetiklerde daha sık olma eğilimindedir (76). Periferik arter hastalığı gelişme riski diabetes mellitus varlığında 2-4 kat artar (77). Periferik arter hastalığı olanlarda ise, diabetes mellitus varlığında, amputasyon riski, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (77). Sistemik metabolik anormalliklerin yanında, hiperglisemi sonucu ileri glikozillenme ürünleri vücutta birikir ve vasküler hasara yol açar (78,79). Diyabetik hastalarda, endotel fonksiyonlarında bozulma ve vasküler endotele artmış lökosit yapışması artmış ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı komplikasyon riskine katkıda bulunur (80). Bu sürece eşlik eden diyabetik nöropati, ateroskleroz gelişimini hızlandırır.

### **2.2.5 Cinsiyet**

Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı koroner arter hastalığı erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (81). Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde aterosklerotik plakların 30-34 yaşlarında erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla koroner lezyonların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır (82). Altmış yaş sonrası ise gerek erkek, gerekse kadınlarda en sık ölüm sebebi koroner arter hastalığıdır ve cinsiyetler arası fark bundan sonra kaybolmaktadır. Premenopozal dönemde kadınları aterosklerozdan koruyucu faktör östrojen olabilir; nitekim menopoz sonrası kadınlarda LDL kolesterol düzeyleri artar ve HDL kolesterol düzeylerindeki artış durur ve zamanla bir miktar azalma olur (83).

## 2.3 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Periferik arter hastalığı, alt veya üst ekstremiteye giden kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa yol açan aterosklerotik plaklarla karakterize klinik duruma verilen isimdir. Periferik vasküler hastalık terimi, daha az spesifiktir çünkü periferik arter hastalığının yanında, kan damarlarını etkileyen vaskülit, vazospazm, venöz tromboz, venöz yetmezlik ve lenfatik bozuklukları da içine alır.

Periferik arter hastalığı prevalansı, üzerinde çalışılan topluma veya tanı için kullanılan yöntemle bağlı olarak, oldukça değişkenlik gösterebilir ve artan yaş ve diğer ateroskleroz faktörlerinin varlığında artar. Ellibeş yaş ve üzeri toplumda, periferik arter hastalığı prevalansı %9 ile %23 arasında tahmin edilmektedir (84). Açık bir toplumdaki insidans ise 9.9/1000 insan/yıl olarak hesaplanmıştır (85). Kritik ekstremitte iskemisi insidansı ile ilgili veriler net değildir ancak 400-450/1 milyon insan/yıl, amputasyon insidansı ise 112-250/1 milyon insan/yıl olarak tahmin edilmektedir (86). Batılı toplumlarda, artan yaşam beklentisiyle birlikte, periferik arter hastalığı prevalansının artması beklenmektedir.

Periferik dolaşımda aterosklerotik plaklar, arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda olma eğilimindedirler. Çok dal vermeyen arterler (mesela internal mammarian arter, radial arter gibi), ateroskleroza karşı kısmen korunmuşlardır. Lokal olarak az önce söz edilen bölgelerde bozulmuş kan akımı, erken aterogenezi kolaylaştıran bazı değişikliklere yol açabilir. Normal laminar akım, anti aterojenik mekanizmaları destekler. Normal laminar kan akımının oluşturduğu “shear stres”, ateroskleroza karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksit sentetaz (NOS) gibi enzimlerin ekspresyonunu artırır (87). Laminar akımın bozulduğu bölgelerde, endotelin, bu savunma mekanizmalarını kaybettiği ve aterosklerozun daha sık ortaya çıktığı düşünülmektedir. Aterosklerotik lezyonların bazı bölgelerde daha sık görülmesinin bir sebebi de, vücudun değişik bölgelerindeki vasküler düz kas hücrelerinin değişik embriyolojik kökenden geliyor olmaları olabilir (88). Vücudun üst kısmının damarlarının düz kas hücreleri nöroektoderm kökenliken, alt kısımlardaki damarların düz kas hücrelerinin kökeni ise mezodermdir. Koroner arterlerin düz kas hücreleri ise proepikardiyal organ adı verilen bir embriyolojik oluşumdan kaynaklanırlar (89). Düz kas hücrelerinin farklı embriyolojik kökenleri olması, bu hücrelerin farklı genetik ekspresyon repertuarlarına sahip olmaları, yani

aynı uyaranlara karşı farklı transkripsiyonel cevaplar vermeleri sonucunu doğurabilir (90,91). Bu da dolaşımdaki bazı arterlerde aterosklerozun daha fazla görülmesini açıklayabilir.

Periferik arter hastalığı varlığında dikkate alınması gereken faktör, besin ve oksijenin arter tarafından iskelet kasına sunumu ile iskelet kasının bunlara olan ihtiyacı arasındaki dengedir. Bir arterden kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler dirençle de ters orantılıdır. Ateroskleroz, stenoza yol açarsa, arterden geçen kan miktarı azalır. Bu da Pouseille eşitliği ile;

$Q = \Delta P \pi r^4 / 8 \eta l$  olarak ifade edilir. Bu eşitlikteki  $\Delta P$  stenozun yol açtığı basınç gradientini,  $r$  stenoz sonrası rezidüel damar çapını,  $\eta$  kanın viskozitesini,  $l$  ise stenotik damar segmentinin uzunluğunu ifade eder. Stenotik lezyonun ciddiyeti arttıkça, akım azalır, stenozun yol açtığı basınç farkı da lineer olmayan bir şekilde artar. Bu da yüksek kan akım hızlarında, stenozun daha önemli hale geleceği anlamına gelir. Genellikle, stenozun, damar çapının kesitsel alanını %50'den fazla azalttığı durumlarda, stenozun proksimali ile distali arasında istirahatte de basınç farkı oluşur. Yukarıda belirtildiği gibi, istirahatte basınç farkına yol açmayan lezyonlar, egzersize bağlı kan akımının arttığı durumlarda basınç farkına ve semptomlara yol açabilir. Buna ek olarak, egzersiz yapan iskelet kasının artan metabolizmasına bağlı adenosin, nitrik oksit, potasyum ve hidrojen iyonu gibi lokal metabolitler, kan akımının da azalmasına bağlı olarak normalden fazla birikir. Bu metabolitlerin hepsinin vazodilatör etkileri mevcuttur. Stenoz distalindeki vazodilatasyon da stenozun yol açtığı basınç farkını arttıracak ve perfüzyon basıncını daha da düşürecektir. Stenoz distalindeki iskelet kasında, egzersiz sırasında daha erken anaerobik metabolizmaya geçiş ve egzersiz kesildikten sonra daha uzun süre anaerobik metabolizmanın devam ettiği gösterilmiştir (92). Klodikasyonu olan hastalarda, egzersiz sırasında artmış laktat salınımı ve açilkarnitin birikimi gösterilmiştir ki bu iki bulgu da inefektif oksidatif metabolizma göstergeleridir (92). Kritik ekstremite iskemisine, mikrodolaşımdaki anormallikler de eşlik eder. Kritik ekstremite iskemisi olan bireylerin cilt kılcal damarlarının daha az miktarında perfüzyon gösterilmiştir (93).

### 2.3.1 Semptomlar

Periferik arter hastalığının temel belirtileri aralıklı klodikasyo ve istirahatte ekstremitte ağrısıdır. Klodikasyo, etkilenen kas grubunda, egzersizin başlamasıyla ağrı, yorgunluk hissi ve rahatsızlık olarak kendini gösterir ve istirahatle sonlanır. Egzersizle olan metabolik ihtiyaç artışının, kan akımıyla karşılanamaması sonucu olur ve biriken metabolitlerin lokal duyu reseptörlerini uyarması ile açıklanabilir. Semptomların yerleşimi, genelde stenozun distalindedir. Klodikasyonun kalçada olması, aorta veya iliak arterlerde, baldırlarda olması femoral veya popliteal arterlerde, ayak bileği veya ayakta olması ise tibial veya peroneal arterlerde stenotik lezyon olduğunun göstergesidir. Egzersizin kesilmesiyle, semptomlar dakikalar içinde ortadan kaybolur. Kan akımı, istirahatteki iskelet kasının metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak derecede ciddi aterosklerotik stenoz mevcutsa, istirahat ağrısı da görülebilir. Tipik olarak hastalar etkilenen ekstremitede, kronik ağrı ve paresteziden şikayetçidirler. Ağrı özellikle etkilenen ekstremitenin havaya kaldırılmasıyla artar ve aşağı sarkıtılmasıyla azalır. İskemik veya diyabetik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda çok az ağrı olabilir veya hiç ağrı olmayabilir. Kritik ekstremitte veya parmak iskemisi, aterosklerotik plakların yol açtığı darlıklar dışında bazı başka durumlarda da görülebilir. Bu durumların arasında tromboanjiitis obliterans, gibi vaskülitik sebepler, sistemik lupus eritematosus, skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları, vazospazm, embolilere bağlı arteriyel oklüzyonlar bulunmaktadır.

### 2.3.2 Fiziksel İnceleme

Periferik arter hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda fizik muayenenin temel unsuru, periferik nabızların palpasyonu ve olası üfürüm için arteriyel traselerin oskültasyonudur. Sağlıklı bireylerde palpe edilebilen nabızlar üst ekstremitede brakiyal, radyal ve ulnar nabızlar, alt ekstremitede ise femoral, popliteal, dorsalis pedis ve posterior tibialis nabızlarıdır. Azalmış veya alınamayan nabız, arteriyel darlığın yerleşimi hakkında fikir verir.

Kronik aortoiliak darlığı olan hastalarda, kas atrofisi izlenebilir. Kronik, düşük derecede darlığın bir başka bulgusu, darlığın distalinde tüy kaybıdır. Ayrıca, bu hastalarda ayak tırnakları kalın ve kırılıgandır ve cilt yumuşak ve parlak görünüm almıştır. Kritik



ekstremitelerde iskemisi olan hastalarda, ciltte soğukluk, peteşiler, persistan solukluk veya siyanoz, ciltte fissürler, ülserler veya gangren izlenebilir. Arteriyel ülserler, tipik olarak soluk renkli zemine sahip, sınırları düzensiz, topuk, parmak uçları veya basınç noktalarında yerleşme eğiliminde lezyonlardır.

### 2.3.3 Sınıflandırma

Periferik arter hastalığı olan hastaların klinik sınıflandırılması, semptomların ciddiyetine ve fizik muayene bulgularına dayanır. En eski ve sık kullanılan sınıflandırma, Fontaine tarafından yapılandır (Tablo2.3.3.a). Bu sınıflama, birçok organizasyon tarafından modifiye edilmiştir. En sık kullanılan modern, kategorik sınıflama tablo2.3.3.b’de görülmektedir (94).

**Tablo 2.3.3a Periferik Arter Hastalığının Orijinal Fontaine Sınıflaması**

<b>Evre</b>	<b>Semptomlar</b>
<b>I</b>	Asemptomatik
<b>II</b>	Aralıklı Klodikasyo
<b>IIa</b>	Ağrısız, 200 metreden sonra klodikasyo
<b>IIb</b>	Ağrısız, 200 metreden önce klodikasyo
<b>III</b>	İstirahat ve Gece Ağrısı
<b>IV</b>	Nekroz ve Gangren

**Tablo 2.3.3.b Kronik Ekstremitte İskemisinin Kategorik Sınıflaması**

<b>Evre</b>	<b>Kategori</b>	<b>Klinik</b>
	<b>0</b>	Asemptomatik, Hemodinamik Olarak Normal
<b>I</b>	<b>1</b>	Hafif Klodikasyo
	<b>2</b>	Orta Derecede Klodikasyo
	<b>3</b>	Şiddetli Klodikasyo
<b>II</b>	<b>4</b>	İstirahatte İskemik Ağrı
	<b>5</b>	Hafif Doku Kaybı: İyileşmeyen Ülser, Diffüz Ayak Ülseri ve Fokal Gangren
<b>III</b>	<b>6</b>	Majör Doku Kaybı: Transmetatarsal Seviyenin Üzerinde, Ayak Fonksiyonel Olarak Kurtarılamaz Durumda

#### **2.3.4 Tanı**

##### **Ayak Bileği/Brakiyal İndeks (ABI)**

Sol ventrikül kasılması, her sistolde, kana kinetik enerji kazandırır ve bu enerji, büyük-orta boyuttaki arterler aracılığıyla distale doğru iletilir. Distal arterlerdeki sistolik kan basıncı, daha proksimaldeki damarlara göre, basınç dalgasının yayılması sebebiyle daha yüksek olabilir (95). Aterosklerotik bir darlık, darlık bölgesinde artmış sürtünme ve bozulan akım paterni sebebiyle basınç enerjisinde kayba yol açar ve darlık distalinde sistolik kan basıncını düşürür. Aortada basınç farkı oluşması için, kesit alanının yaklaşık %90'ının kaybı gerekirken, daha küçük çaplı arterler olan iliak ve femoral arterlerde basınç farkı oluşması için gerekli kesit alanın kaybı %70 civarındadır.

Ayak bileği/brakiyal indeks, alt ekstremitenin aterosklerotik hastalığının tanısı için kullanılan, ucuz, basit ve güvenilir bir yöntemdir. Temel mantığı, üst ve alt ekstremitelerde ölçülen sistolik kan basınçlarının birbirlerine oranlanmasıdır. Eğitimli personel tarafından uygulandığında, alt ekstremitte arterlerindeki %50'nin üzerindeki stenozun tanısında hassasiyeti %90, özgüllüğü ise %98 civarındadır (96,97). Antekübital fossaya yerleştirilen bir Doppler probu aracılığıyla, brakiyal arterlerden her iki üst ekstremitenin sistolik kan basıncı ölçülür ve iki ölçüm arasında 10 mmHg'dan az fark bulunursa bu iki ölçümün aritmetik ortalaması alınarak üst ekstremitte kan basıncı bulunur. Eğer, her iki brakiyal arter sistolik kan

basıncı arasında 10 mmHg'dan fazla fark varsa, ölçümlerden büyük olanı üst ekstremitte sistolik kan basıncı olarak alınır. Ardından manşon ayak bileğine bağlanarak her iki alt ekstremitenin posterior tibialis ve dorsalis pedis arterlerinden yine Doppler probu yardımıyla kan basıncı ölçülür. Her alt ekstremitte için ABİ ayrı ayrı hesaplanır. Her ekstremitenin posterior tibialis ve dorsalis pedis basınçlarından büyük olanı alınıp üst ekstremitte basıncı olarak bulunan değere bölünür ve bu şekilde ABİ hesaplanmış olur. Sağlıklı bireylerde ABİ değerleri 1.0 veya üzerindedir. Hesaplanan ABİ değeri 0.9'un altında bulunursa, bu veri periferik arter hastalığı lehine yorumlanır ve bu değer periferik arter hastalığının ciddiyetiyle ters orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir (98). Klodikasyonu olan hastalar genellikle 0.5 ile 0.8 arasında, kritik ekstremitte iskemisi olan hastalar ise 0.5'in altında ABİ değerlerine sahiptir. Ayak bileği brakiyal indeks değeri 0.4 veya altında olan hastaların %40'ından daha azı 6 dakikalık yürüme testini tamamlayabilir (99).

Kalsifik damarlara sahip olan hastalarda bu test güvenilir bir şekilde kullanılamaz ve bu da testin bir sınırlılığıdır. Bu hastalarda, pnömotik manşon tarafından kalsifik arterler komprese edilemez ve ABİ hatalı olarak yüksek bulunabilir.

### **Doppler Ultrasonografi**

Doppler ultrasonografi incelemesi, periferik arterlerin hem anatomik olarak incelenmesinde hem de mevcut arteriyel darlıkların hemodinamik önemini ortaya konmasında kullanılan önemli bir tanısal araçtır. Metod, gri skala B-mod ultrasonografik görüntüleme, pulse Doppler hız ölçümü ve Doppler değişiminin renkle kodlanmasını içerir. Gerçek zamanlı ultrasonografi tarayıcıları, 2 ile 10 megahertz (MHz) arasında değişen yüksek frekanslı ses dalgalarını yayıp toplama kapasitesine sahiptirler. Vasküler duvarların akustik özellikleri çevre dokulardan farklıdır ve bu da kolayca görüntülenmelerini sağlar. Aterosklerotik plaklar, gri skala görüntülerinde kolayca görülebilirler. Pulse Doppler sistemleri, ultrason dalgalarını belirli zamanda yollayarak, belirlenen derinlikteki bir noktadan bu dalgaların yansımalarını alabilir ve bu şekilde arter lümenindeki kanın akım hızını hesaplayabilir. Renkli Doppler modunda ise, frekans değişimi, renk skalasına yansıtılarak gri skala görüntü üzerine bindirilir. Bu şekilde, damar içindeki akım hızının gri skala ultrasonografi görüntüsüyle eş ve gerçek zamanlı görüntülenmesi sağlanabilir. Normal laminar akımın söz konusu olduğu arterlerde, en yüksek akım hızı, lümenin merkezindedir. Buna

karşılık gelen renk görüntüsü, homojen ve sabit renk tonuna sahiptir. Stenotik arter segmentinde, lümenin daraldığı bölgede artmaktadır. Akım hızı arttıkça, renk görüntüsünde desaturasyon ve stenozun distalinde renk tonunda değişiklikler olur. Pik sistolik akım hızında iki kat artış, damar çapında %50 veya daha fazla, üç kat artış ise %75 veya daha fazla daralma anlamına gelmektedir. Kontrast anjiyografi altın standart olarak alınır, arteriyel darlıkların yerini belirlemede, Doppler ultrasonografinin özgüllüğü %95, hassasiyeti ise %80-90 olarak rapor edilmiştir (100,101).

### **Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), aorta ve periferik arterleri, invazif olmayan biçimde görüntüleyebilir. Gadolinium kullanılarak yapılan MRA yönteminde, vasküler anatomisinin çözünürlüğü, konvansiyonel kontrast substraksiyon dijital anjiyografiye yakındır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, aorta, iliak, femoropopliteal ve tibioperoneal arterlerdeki stenozun tanısında MRA için %93-%100 arası hassasiyet ve %96-100 arası özgüllük bildirilmiştir (102,103,104). Endovasküler ve cerrahi girişim öncesi karar vermede veya konvansiyonel anjiyografi sırasında renal veya alerjik reaksiyon riski olan hastalarda ideal inceleme yöntemidir.

### **Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi**

Bilgisayarlı tomografi anjiyografik anjiyografi (BTA), aorta ve periferik arterlerin görüntülenmesi için intravenöz radyokontrast ajan kullanılıp bu damarların görüntülerinin tomografik olarak alınmasını içeren bir inceleme yöntemidir. Yeni tarayıcılarla, aynı anda 16 kesitsel görüntü alınabilir. Bu şekilde hem mükemmel bir uzaysal çözünürlük elde edilebilir hem de daha kısa süre içinde ve daha az kontrast ajan kullanılarak inceleme tamamlanabilir (105). Görüntüler 3 boyutlu olarak görüntülenip, stenozun optimal şekilde ortaya konması da mümkündür. Kontrast anjiyografiyle tek dedektör teknolojisiyle alınan görüntüler karşılaştırıldığında, tam tıkanıklığın tanısında BTA yönteminin hassasiyeti %94-%100 arasında, özgüllüğü ise %98-%100 arasında rapor edilmiştir (106). Yüzde yetmiş beşin üzerindeki darlığı tespit etmede BTA yönteminin duyarlılığı %73-%88 arasında, özgüllüğü ise %94-%100 arasındadır (106). Yeni jenerasyon çoklu dedektörlü teknolojileri kullanan cihazlarda daha yüksek duyarlılık ve özgüllük rakamları bildirilmektedir (105,106). Kontrast

anjiyografi ve MRA ile karşılaştırıldığında, BTA ile tecrübe daha azdır. Bu yöntemin, MRA'ya göre, kalıcı pacemaker, stent, metalik klip gibi metalik implantlara sahip hastalarda kullanılabilme avantajı mevcuttur fakat kontrast ajan ve iyonize radyasyon kullanımı işlemin dezavantajlarıdır.

### **Kontrast Anjiyografi**

Konvnsiyonel anjiyografi, bugün için, diğer tanısal yöntemlerin gelişmesi ile, tanının şüpheli olduğu vakalarda uygulanan bir tetkiktir. Birçok modern anjiyografi laboratuvarı, çözünürlüğü artırmak için, intraarteriyel kontrast ajan uygulaması sonrası, dijital substraksiyon tekniklerini kullanmaktadır. Aorta ve periferik arterlerin değerlendirilmesi, genelde transfemoral retrograd yolla yapılmaktadır.

## **2.4 HİDROKSİMETİL GLUTARİL KOENZİM A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ**

Bindokuzyüzyetmişli yılların başlarında epidemiyolojik çalışmalarla, kan kolesterol düzeyleriyle koroner kalp hastalığı riski arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konmuş durumdaydı (107,108). Kolesterol seviyelerinin azaltılmasının koroner kalp hastalığı insidansını düşüreceğini düşündürmüştü (109). Bu dönemde, kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-Co A) nın blokajının kolesterol seviyelerini düşüreceği ilk kez düşünölmeye başlandı (126,127). Bindokuzyüzyetmişbir yılında HMG-Co A enzimini bloke edebilecek bir mikrobiyal ürün geliştirilme çalışmaları başladı ve 1970'li yılların ortalarında ilk HMG-Co A inhibitörü olan mevastatin sentezlendi (112) ve bu ilacın primer hiperkolesterolemisi olan hastalarda hem total hem de LDL kolesterolü düşürdüğü gösterildi (113). Bu çalışmalar dünya çapında bu konuya ilgi uyandırdı ve 1991 yılı itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde lovastatin, simvastatin ve pravastatin onay alıp piyasaya sürölmüşlerdi. O zamandan bu yana başta atorvastatin ve rosuvastatin olmak üzere birçok yeni HMG-Co A inhibitörü onay alıp piyasaya süröldü. Birçok klinik çalışma hem primer hem de sekonder korumada bu ilaçların kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösterdi (114-116).

Bu ilaçların etki mekanizmasını anlamak için öncelikle kolesterol homeostazının hücresel düzeyde kontrolünü anlamak gereklidir. Hücre içi kolesterol metabolizması, sterol kontrol edici eleman bağlayıcı proteinler (SREBP) adı verilen düzenleyici protein ailesi tarafından yapılır (117). Bu proteinler, LDL kolesterol reseptörü ve kolesterol biyosentezinde rol alan en az 6 kritik enzimin transkripsiyonunu kontrol etmektedir (118). Hücre içi kolesterol seviyelerinin artması, kolesterol metabolizmasında görevli birçok proteinin sentezinin SREBP aracılığıyla azalmasına yol açmaktadır (117). Statin tedavisi verildiğinde, HMG-Co A redüktaz enziminin kompetitif inhibisyonu sonucu hücre içi kolesterol düzeyleri hızla azalır. Bu azalma, SREBP aracılığıyla kolesterol biyosentezinde rol alan enzim ve proteinlerin sentezini tetikler. Bu proteinlerden en önemlisi LDL reseptörüdür. Plazma membranında LDL reseptör yoğunluğunun artması, özellikle karaciğerde önemlidir. Karaciğerde, kolesterol sentezinin blokajı, hepatik LDL reseptörlerinin de artmasına ve LDL kolesterolün hepatik geri alımını hızlanmasına yol açar. Bunun yanında, HMG-Co A redüktaz enziminin blokajı, LDL kolesterolün öncülü olan VLDL kolesterolün sentezini ve dolaşıma sekresyonunu da azaltır.

Birçok klinik çalışmayla, değişik statinlerin kardiyovasküler hastalığın hem primer hem de sekonder korumasında ne kadar faydalı olduğu gösterilmiştir (114,119-122) ancak kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düşüşü arasındaki ilişki zayıftır. Bu sebeple, bu ilaçların, kolesterol düşürücü etkileri dışında, bazı farklı mekanizmalarla kardiyovasküler olayları azalttıkları düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarla statinlerin, aterosklerotik sürecin yavaşlatılıp geri döndürülmesini sağlayan, kolesterol düşüşü dışında da bazı etkileri olduğu gösterilmiştir (123). Bu etkiler, LDL oksidasyonunun engellenmesi, antiinflamatuvar etkiler, plak stabilizasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunun engellenmesi, anti trombotik etkileri, bağışıklık sistemi üzerine etkileridir.

1. LDL kolesterol oksidasyonunun engellenmesi: Plak içindeki LDL kolesterol alt grup dağılımı, klinik olaylarla direk ilişkilidir. Oksidasyona daha yatkın, LDL-B olarak adlandırılan ve trigliseridden zengin yapıdaki LDL partikülü, en aterojenik LDL kolesterol alt grubu olarak bilinmektedir (124). Genel olarak veriler, statinlerin, dokudaki antioksidan kapasiteyi arttırdıkları yönündedir. Pravastatin, simvastatin ve atorvastatinle yapılan çalışmalar, bu ilaçların kullanımıyla LDL oksidasyonunun ve makrofajlar tarafından alınımının inhibe edildiğini göstermektedir (123,125-127).

2. Antiinflamatuvar etki: Aterogenezde erken basamaklardan birisi, daha önce sözü edildiği gibi, monositlerin endotele yapışması ve subendotelyal boşluğa geçmeleridir. Deneysel modellerde ve insanda, aterosklerozda, neointimada monosit kemoatraktanların varlığı gösterilmiştir. Ayrıca lezyon bölgesindeki T lenfositler de salgıladıkları sitokinlerle endotel fonksiyonlarını bozmakta, düz kas hücre proliferasyonunu, kollajen yıkımını ve trombozu kolaylaştırmaktadır. Statinlerin antiinflamatuvar özellikleri mevcuttur (128). Bu ilaç grubunun pleiotropik etkileri içinde en önemlilerinden birisi budur. Bu özellik, bu ilaçların, mevalonik asit oluşumunu bloke edici etkilerine bağlıdır. Bu molekülden sentezlenen son ürünler içinde kolesterolün yanında, bazı isoprenoid ara ürünleri de mevcuttur ve lipidler bu maddeleri bazı hücre içi sinyal moleküllere bağlanmak için kullanırlar (128). Bu etkileri sebebiyle, statinler, LDL kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri sayesinde koroner arter hastalarında klinik son noktalara olumlu etkilerde bulunmaktadır (129,130).

3. Plak stabilitesi: Plak stabilitesi kavramı, birçok faktöre bağlıdır ve bunların başında plaktaki kolesterol ester miktarı gelmektedir. Statinler, serumdaki LDL kolesterol miktarını azaltarak plak içine giren LDL kolesterol miktarını azaltırlar. Ayrıca HDL kolesterol miktarını arttırarak LDL kolesterolün damar duvarından geriye taşınmasına yardımcı olurlar. Bunun yanında, LDL kolesterol oksidasyonunun azaltılması endotel içine LDL girişini de azaltmaktadır. Bu da plağın stabilitesinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Kolesterol içeriği azalan plağın kollajen içeriği artar ve kararlı hale geçer. Agresif lipid düşürücü tedaviyle, aterosklerotik plaklarda çok belirgin gerileme sağlanamadığı halde, akut trombotik komplikasyonlarda önemli azalmalar sağlanmaktadır (131). Koroner arter hastalığı ve ciddi dislipidemi olan hastaların dahil edildiği 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), koroner arter hastalığı olan ancak hafif dislipidemi olan hastaların dahil edildiği CARE (Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels) ve koroner arter hastalığı olmayan ancak ciddi dislipidemi olan hastaların dahil edildiği WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmalarının tamamında statin kullanımıyla koroner olayların azalması, plak stabilizasyonu kavramına destek olarak gösterilebilir (114,120 ,132).

4. Endotel üzerine etkileri: Endotel, geçirgen bir membrandır ve çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Dislipidemi ve aterosklerozda, endotel disfonksiyonu yaygındır.

Endotel disfonksiyonu, asetilkoline bağlı gelişen vazodilatasyonun ortadan kalkması ile gösterilebilir ve dislipidemik hastalarda bozulmuştur (133,134). Asetilkoline bağlı vazodilatasyon, nitrik oksit aracılıdır. İlk kez 1989 yılında, dislipidemik tavşanlarda görülen vazospazmın lovastatinle geri döndürülebileceği gösterilmiştir (135). Bu bulgu kısa süre sonra insanlarda da ortaya kondu (136,137). Takip eden süre içinde de birçok statinin asetilkoline cevap olarak gelişen koroner vazodilatör cevabı yeniden sağladığı gösterildi (138-141).

5. Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkiler: Aterosklerozda temel olay, endotel altında lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonudur. Mevalonat ve ara ürünleri olan isoprenoidler, hücre proliferasyonu için gerekli maddelerdir. In vitro ve in vivo çalışmalarda, simvastatin, lovastatin, fluvastatin ve atorvastatinin hücre migrasyonu ve proliferasyonunu %70-80 oranında azalttıkları ve bu etkiyi hücre sterol sentezini bloke ederek gösterdikleri ortaya konmuştur (142,143).

6. Antitrombotik özellikler: Trombotik faktörlerin, akut koroner sendromlarda önemli rol aldıkları ve vasküler hasar bölgesinde trombotik etkinliğin arttığı bilinmektedir. Başlıca trombotik faktörler doku faktörü, trombositler, fibrinolitik dengedir. Doku faktörü, plazmadaki faktör 7 için bir kofaktördür ve bu sebeple ekstrinsik pıhtılaşma sisteminin başlatıcısıdır. Lipofilik statinler olan fluvastatin ve simvastatinin, insan kültürü makrofajlarındaki doku faktörü ekspresyonunu azalttıkları gösterilmiştir (144). Dislipidemik hastalarda, LDL kolesterol, trombositlerdeki Na/H antiportunu bloke ederek hücre içi asidifikasyona yol açar. Bunun sonucunda, hücre içindeki kalsiyum mobilize olur ve agregasyona eğilim artar (145). Ayrıca, LDL kolesterol, trombositlerin fibrinojene bağlanma kapasitesini de artırır (171). Statinlerle yapılan çalışmalar, LDL kolesterol düzeyleri %30-40 düşürüldüğünde, trombosit agregasyonunun azaldığını göstermektedir (145,147). Dislipidemide, LDL kolesterol düzeylerinin artışıyla beraber, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI-1 düzeylerinde ciddi artışlar olmaktadır (148). Doku plazminojen aktivatörünün çoğu, plazmada PAI-1 molekülüne bağlı bulunmaktadır. Bu sebeple, bunların yüksek düzeyi, azalmış fibrinolitik aktiviteyi yansıtmaktadır. Çalışmalarda, çeşitli statinlerin, PAI-1 düzeylerini azalttığı ve fibrinolitik aktiviteyi arttırdığı görülmüştür (148,149). Tüm bu etkiler biraraya toplandığında, statinlerin, antitrombotik etkilerinin mekanizmaları ortaya çıkmaktadır.



## 2.5 C REAKTİF PROTEİN VE ATEROSKLEROZ

Son dönemde, aterosklerozun patogenezi ve komplikasyonlarının gelişmesinde, inflamasyonun rolü, sorgulanmaya ve giderek daha iyi anlaşılmaya başladı. İnflamasyonun aterosklerotik sürece nasıl etki ettiği daha önce ayrıntılı olarak gözden geçirildi. Akut komplikasyonların gelişmesinde, aterosklerotik plağın patolojik özelliklerinin, yol açtığı stenozun derecesinden daha önemli olduğu artık bilinen bir gerçektir (150). İnflamasyonun aterogenezdeki rolünün giderek daha iyi anlaşılması, dolaşımdaki bazı inflamasyon belirleyicilerinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olan bireyleri göstermede yararlı olup olmayacağı sorusunu getirdi. Birçok inflamasyon belirtecinin, sağlıklı bireyler arasında, gelecekteki kardiyovasküler olay gelişimi açısından risk altında olanları tahmin ettirdiği gösterilmiştir. Bunlar arasında IL-6, TNF- $\alpha$ , çözünebilir ICAM-1, E- selektin, P- selektin, CRP, serum amiloid A ve fibrinojen yer almaktadır (35,39 ,40 ,42,151-153).

C reaktif protein, spesifik olmayan bir inflamasyon belirtecidir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesini belirlemek, infeksiyon durumlarında tanı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi rolleri mevcuttur (154). Bunun yanında, diğer inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında, daha güçlü bir kardiyovasküler risk belirleyicisidir (155). İnterlökin-6 gibi bazı sitokinlerde görülen gün içi ve fibrinojende görülen mevsimsel değişimler CRP için geçerli değildir (156-158).

C reaktif protein ve kardiyovasküler prognoz arasındaki ilişki ilk önce akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda dikkati çekmiştir (159,160). Stabil olmayan angina pektorisle başvuran ve serum CRP düzeyleri 3 mg/litre üzerinde olan bireylerde, serum CRP düzeyleri 3 mg/litre altında olan bireylere göre daha fazla iskemik atak olduğu gösterilmiştir (160). Takip eden çalışmalar, bu ilişkinin hem kısa hem de uzun dönem için geçerli olduğunu ortaya koydu (161-163). Sağlıklı bireylerde, CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsünü tahmin ettirmenin yanında, inme ve periferik arter hastalığı gelişme riskini de ortaya koyduğu gösterilmiştir (164-166).

Global risk belirlemenin yanında, CRP düzeylerinin, belirli popülasyonlarda, statin tedavisi gibi tedavilerden fayda göreceк bireylerin belirlenmesinde de rolü olabilir. Statin tedavisinin temel hedefi LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesidir ve bu tedaviyle LDL kolesterol düzeylerinde %24-63 arasında düşüşler rapor edilmiştir (167,168). Bunun yanında,

statin tedavisinin, daha önce de söz edilen ciddi anti inflamatuvar etkileri mevcuttur (180). Deneysel ve klinik çalışmalar, statin tedavisinin, plak içindeki inflamasyonu azalttığını ve plak stabilitesini olumlu yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Pravastatin insan karotid plaklarının makrofaj içeriğini azaltırken, fluvastatin, simvastatin ve atorvastatin intimal inflamasyonu ve MCP-1, doku faktörü ve matriks metalloproteinazların ekspresyonunu azaltmaktadır (169-171). Ayrıca statinler, monositlerin vasküler endotele yapışmasını sağlayan adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltmaktadır (172,173). Bunun yanında, birçok çalışma statinlerin LDL kolesterolü düşürmeden bağımsız olarak serum CRP düzeylerini azalttığını göstermiştir (174-177). Bunun sebebi, statinlerin CRP'nin hepatik sentezini engellemeleri olabilir. Pravastatinle yapılan bir sekonder koruma çalışmasında, statin tedavisiyle serum CRP düzeylerinin %14 kadar düştüğü ve LDL kolesterol düşüşü ile CRP değişimi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (175). Buna karşılık, atorvastatin, simvastatin ve pravastatin kullanımı ile sağlanan serum CRP düşüşünün, LDL kolesterol düşüşü ile orantılı olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (178). Rosuvastatin ve atorvastatinle yapılan bir çalışma, kısa dönem tedavi ile serum CRP düzeylerinde %33-34 düşüş sağlandığını bildirmiş ancak bu çalışmada LDL kolesterol ile CRP düşüşü arasındaki ilişki incelenmemiştir (179). Randomize çalışmalardan edinilen veriler, statin tedavisiyle elde edilen yararın özellikle vasküler riski ve CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır (180,181). Pravastatinle yapılan bir sekonder koruma çalışması olan CARE çalışmasında, lipid profilleri benzer olan hastalardan inflamasyon parametreleri yüksek olanlarda statin tedavisiyle, inflamasyon parametreleri düşük olan hastalardan daha fazla rekürren koroner olayın engellendiği gösterilmiştir (180). Primer korunma ve risk altındaki bireylerin belirlenmesinde CRP'nin rolü ise AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) çalışmasının bir alt grup analiziyle ortaya konmuştur (181). Bu çalışmada, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastalar, CRP düzeylerinden bağımsız olarak yüksek riskli bulunmuşlar ve lovastatin tedavisinden fayda görmüşlerdir. Bunun yanında, LDL kolesterol düzeyleri normal veya düşük ancak CRP düzeyleri yüksek bireylerin de yüksek risk altında oldukları ve statin tedavisinden yarar gördükleri gösterilmiştir. Serum CRP düzeyi ölçümüyle, LDL kolesterol düzeyine göre statin tedavisi almasına gerek olmayan ancak statin tedavisinden yarar görecektir bireylerin belirlenmesi mümkün olabilir.

Amerikan Kalp Birliği ve Hastalık Kontrol Merkezi(CDC)'nin ortak yayınladıkları kılavuzda, CRP'nin kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde ne şekilde kullanılması gerektiği ortaya konmuştur (182). Yüksek duyarlılıkta CRP ölçümlerine göre 3 ayrı grup tanımlanmıştır: İlk grup düşük riskli gruptur ve bu grubun hsCRP düzeyleri 1 mg/l altındadır. Orta riskli grupta hsCRP düzeyleri 1.0-3.0 mg/l, yüksek riskli grup ise hsCRP düzeyleri 3.0 mg/dl üzerinde olan bireyleri içermektedir. Yüksek duyarlılıkta CRP düzeylerinin 10 mg/l olduğu bireylerde ise akut faz cevabından şüphelenilip bu yönde araştırma yapılması önerilmektedir. Sadece CRP düzeyleri yüksek olan normal LDL kolesterol seviyelerine sahip bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerin statin tedavisinden fayda görüp görmeyecekleri ise henüz net değildir ve bu sorunun henüz devam eden JUPITER çalışmasının sonunda cevap bulması beklenmektedir (183).

## 2.6 KAROTİD İNTİMA MEDIA KALINLIğI

Karotid intima media kalınlığı (KİMK), son dönemde, aterosklerozun invazif olmayan değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak öne çıkmıştır. Sırtüstü yatan hastada, karotid arterin yüksek frekanslı prob (>10 megahertz) kullanan sonogramla longitudinal görüntülenmesi sonrası, ortak karotid arterin (CCA) uzak duvarının intima tabakasının ölçümüne dayanır (184). Arter duvarının 3 tabakası mevcuttur: İntima, media ve adventisya. Aterosklerozun ilk safhası, histolojik olarak intimanın fokal kalınlaşmasıdır. Hastalığın ilerlemesiyle, intima ve media tabakasındaki kalınlaşma belirginleşir. Bu kalınlaşma, karotid arter gibi yüzeysel bir arter duvarında ölçülebilir. İntima media kalınlığı, intimal lüminal kenardan media tabakasının adventisyal kenarına kadar olan mesafedir. Ultrasonografik görüntüleme, aksiyel çözünürlüğün düşük olması sebebiyle, intima ve media tabakalarını birbirinden ayıramaz. Bu yüzden, artmış KİMK, ateroskleroz sebebiyle artmış intima kalınlığına veya hipertansiyonda olduğu gibi vasküler hipertrofiye bağlı artmış media kalınlığına bağlı olabilir (185). Ultrasonografik olarak ölçülen KİMK, histolojik ölçümlerle oldukça yakın ilişkilidir (186) ve artmış KİMK, diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birliktelik gösterir (187). Karotid intima media kalınlığı yaşla beraber artar ve erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (187). Bazı küçük ırksal farklılıklar mevcuttur: En yüksek değerler siyah ırkta, en düşük değerler ise hispaniklerde ölçülmüştür (188-190). Normalin üst

sınırı tartışmalıdır ancak genellikle, KİMK'nin popülasyon eğrisinde, 75. persentilin üstünün, artmış kardiyovasküler riskle beraber olduğu kabul edilmektedir (184). Karotid intima media kalınlığı, devamlılık gösterir ve intimanın kalınlaşmasından fokal plağa geçiş tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, KİMK'nin normal değerlerini 0.5-1.2 mm arasında tanımlamışlar ve 1.2 mm üzerinde KİMK olan arter segmentinde fokal plak olduğunu kabul etmişlerdir (191,192). Fokal plak için kullanılan bir başka tanım da komşu arter segmentine göre KİMK'nin 1.5 kat artmasıdır (193). Olası kardiyovasküler olaylar ve KİMK arasındaki ilişki ilk kez Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında ortaya kondu ve Fin erkeklerinde KİMK'nin her 0.1 mm artışıyla gelecekteki miyokard infarktüsü riskinin %11 arttığı gösterildi (194). Takip eden ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışmasında, KİMK'nin her 0.19 mm artışı için ölüm veya miyokard infarktüsü riskinin 36 arttığı gösterildi (195). Erkeklerde KİMK 1 mm üzerinde olan bireylerde, 1 mm altında olanlara göre koroner kalp hastalığı riskinin 2 kat yüksek olduğu, kadınlarda ise bu riskin çok daha belirgin(5 kat) olduğu rapor edildi.

Karotid intima media kalınlığının 1.5 mm ve üzerinde olduğu bireylerde, tıkaçıcı koroner arter hastalığı olma ihtimali %94 olarak rapor edilmiştir (196). Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı ile KİMK arasında anlamlı ve neredeyse doğrusal bir ilişki ortaya konmuştur (197). Bu sonuca göre, tek damar hastalığında ortalama KİMK 1.01 mm iken 3 damar hastalığında ortalama KİMK 1.47 mm olarak tespit edilmiştir.

Birçok çalışma, statin tedavisinin KİMK'ye etkisini araştırmıştır. REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study), PLAC II (Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries) LIPID (The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Trial) ve MARS (Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy) çalışmalarında, koroner hastalığı olduğu bilinen hastalarda, statinlerin KİMK'ye etkisi plaseboyla karşılaştırmalı olarak incelenmiş, REGRESS, LIPID ve MARS çalışmalarında pravastatin ve lovastatin ile plaseboya kıyasla KİMK'de anlamlı düşüş sağlandığı rapor edilmiş, PLAC II çalışmasında ise KİMK'deki düşüş plasebodan farklı bulunmamıştır (198-201). Karotid intima media kalınlığı üzerine olan olumlu etkilerin 6 ay gibi kısa bir süre içinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, KİMK'deki azalmaların, REGRESS çalışmasında klinik olaylarda azalmayla beraber olduğu da gösterilmiştir (198). Diğer bazı çalışmalarda değişik statinler, KİMK'ye olan etkileri açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

ASAP çalışmasında, ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda, atorvastatin ve simvastatinin KİMK üzerine etkileri karşılaştırılmış ve atorvastatinle 2 yıl sonunda KİMK'de 0.031 mm azalma olurken simvastatin alan hastalarda KİMK ortalama 0.036 artmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (202). ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) çalışmasında ise, atorvastatin ve pravastatinin hiperkolesterolemik sağlıklı bireylerde 12 ay tedavi sonunda KİMK üzerine etkisi araştırılmış ve ASAP (Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia) sonuçları ile benzer şekilde, atorvastatin altında KİMK değerlerinde anlamlı düşüş sağlanırken pravastatin ile KİMK'nin sabit kaldığı ya da hafif arttığı gözlenmiştir (203). Yakın zamanda yayınlanan METEOR (Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis) çalışmasında ise, rosuvastatin ve plasebo, Framingham risk skoru %10 altında olan subklinik ateroskleroza olan bireylerde KİMK'ye etkinlikleri açısından karşılaştırılmış ve rosuvastatinle hastalık progresyonunun anlamlı olarak yavaşlatılabileceği ancak KİMK'de regresyon sağlanamadığı bildirilmiştir (204).

Sonuç olarak, KİMK, total kardiyovasküler risk yükünü gösteren, gelecekteki kardiyovasküler olay gelişim potansiyeli hakkında fikir veren, ucuz ve basit bir tetkiktir.

## 2.7 AYAK BİLEĞİ BRAKİYAL İNDEKS VE STATİNLER

Daha önce de sözü edildiği gibi, ABİ, periferik arter hastalığının tanısı için oldukça basit, ucuz ve hassas bir tetkiktir. Bunun yanında, sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, total kolesterol gibi risk faktörlerinin varlığıyla da düşük ABİ arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ve bu şekilde bakıldığında ABİ prognostik öneme sahiptir (205). Ayak bileği brakiyal indeks değerinin 0.9'un altında bulunması, klinik olarak kardiyovasküler olay gelişme riskini 1.5-2 kat arttırmaktadır (206). Ayrıca, ABİ değerinin, mortalite ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (207). Statin grubu ilaçların kardiyovasküler prognoza olan önemli katkısı, bu ilaçların, periferik arter hastalığına ve ABİ değerlerine olumlu etki edeceğini düşündürmüştür. Yapılan klinik çalışmalardan, simvastatin ile yeni gelişen klodikasyonun, 5 yıl takip süresince plasebodan anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur (208). Ayrıca atorvastatin ve simvastatinin, periferik arter hastalığı olduğu bilinen hastalarda, ağrısız yürüme zamanını

arttırdığı, gösterilmiştir (209,210). Gözlemsel çalışmalara göre, statinlerin bu etkileri, lipid düşürücü etkilerinden bağımsızdır (211,212). Klinik faydadan başka, bu ilaçların ABİ üzerine olan etkilerine bakıldığında, yapılan çalışmaların sonuçları, tutarlı değildir. Atorvastatinin periferik arter hastalarında, yürüme mesafesini arttırıcı etkilerinin gösterildiği çalışmada, 12 ay tedavi sonucu ABİ değerlerinde, bazal değerlere göre herhangi bir farklılık saptanmamıştır (211). Yine atorvastatinle yapılan çalışmada, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda 6 ay atorvastatinle tedavi, ABİ değerlerinde anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (213). Simvastatinle periferik arter hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada ise 6 ay sonunda, hem yürüme mesafesinde artış hem de ABİ değerlerinde bazale göre anlamlı düzelmeler rapor edilmiştir (212).

## 2.8 EZETİMİB

Ezetimib, ince bağırsaktan kolesterol emilimini bloke eden yeni bir kolesterol düşürücü ajandır. Gastrointestinal sistemden, hem diyet kökenli hem de safra kökenli kolesterolün emilimini bloke eder.

Gastrointestinal sistemde, pankreatik lipazlarla sindirilen lipidler ve esterleşmemiş kolesterol, safra tuzlarının etkisiyle miçeller oluşturur. Miçeller, jejunumda fırçamsı kenara yaklaşıncaya, bir sterol taşıyıcı olan Niemann Pick C1 benzeri 1 protein (NPC1L1) ile etkileşir. Bu protein, miçellerden kolesterol,  $\beta$ -sitosterol ve kampesterol gibi fitosterollerin jejunal enterositlerin sitozolik boşluğuna alınmasını sağlar. Hücre içine alınan kolesterolün çoğunluğu, serbest yağ asitlerden kolesterol esterlerinin sentezlenmesinde kullanılır ve bu reaksiyon açıl koenzim A: kolesterol açıl transferaz enzimi ile katalizlenir. Normal şartlar altında, emilen fitosterollerin önemli bir kısmı ve kolesterolün bir kısmı adenozin trifosfat bağlayıcı kaset transport proteinleri ve ABCG5/G8'in oluşturduğu heterodimer tarafından bağırsak lümenine geri atılır. Nadir ABCG5/G8 mutasyonu olduğu durumlarda, aşırı fitosterol absorpsiyonu olur. Eğer bir birey, bu mutasyon için homozigotsa, bunun klinik sonucu sitosterolemidir ve tendinöz ksantomlar ve prematür koroner arter hastalığı ile karakterizedir (214). Ezetimib, bir sentetik 2-azetidinone'dur. Temel etki mekanizması, NPC1L1 inhibisyonudur. Bunun yanında, ezetimibin sterol transportundan sorumlu kaveolin-1 ve anneksin-1'den oluşan heterodimere bağlandığına dair veriler de mevcuttur (215). Bu

heterodimere bağlanan ezetimib, heterodimerin yapısını bozarak sterol translokasyonunu durdurur. Ezetimibin görev yaptığı yer jejunumun fırçamsı kenarıdır (216). Ezetimib absorbe edildikten sonra, glukuronizasyon geçirip, enterohepatik dolaşıma katılır ve sistemik dolaşıma minimal karışır. Ezetimibin yarı ömrü 22 saat kadardır ve günlük tavsiye edilen dozu günde 10 miligramdır (217). Trigliseridlerin, safra asitlerinin, serbest yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emilimini engellemez (218). Besinlerle beraber veya aç karna alınması biyoyararlanımını değiştirmez (219,220). Ezetimib, diyetten gelen ve biliyer kolesterolün emilimini yaklaşık %50 azaltır (221). Bu şekilde, dolaşıma katılan şilomikron ve şilomikron kalıntıları dramatik olarak azalır. Bunun yanında, karaciğere azalan kolesterol sunumu, karaciğerdeki LDL reseptör sayısını artırır ve bu şekilde plazmadan LDL kolesterol emilimi artar. Buna cevap olarak, karaciğer de novo kolesterol sentezini artırır. İntestinal kolesterol absorpsiyonunu engelleyici ajanlarla plazma kolesterol düzeyleri etkin olarak azaltılabilir ancak bu ilaçların etkinliğini engelleyen temel unsur, sözü edilen reaktif kolesterol sentezindeki artıştır ki bu artış %89'a kadar ulaşabilir (221). Bu ilaçların yanına HMG Co-A redüktaz inhibitörü eklenmesi halinde, kolesterol sentezindeki bu kompensatuar artış engellenebilir. Ezetimib tek başına verildiğinde, LDL kolesterolde yaklaşık %17'lik hafif bir düşüşe yol açar (222,223). Bu ajanla monoterapi, sadece, diğer risk faktörlerinin yokluğunda hafif LDL kolesterol yüksekliği olan bireylerde veya statinlere karşı ciddi yan etki gösteren hastalarda önerilebilir. Bu ilacın esas kullanımı, etkileri additif olduğundan, statinlerle beraber kullanım şeklindedir. Klinikte, statinlerle beraber verilebildiği gibi, kullanılmakta olan statin tedavisinin yanına da eklenebilir. Klinik çalışmalarda, tek başına statin tedavisiyle karşılaştırıldığında, ezetimib, kombinasyonda %15, mevcut statin tedavisine eklendiğinde ise %20 ek LDL kolesterol düşüşü sağlamıştır (223-225). Statin dozunun iki katına çıkarılmasıyla sağlanan ek LDL kolesterol düşüşünün yaklaşık %6 olduğu ve bu şekilde statine bağlı yan etkilerin artacağı göz önüne alınırsa, statin dozunun titrasyonu yerine tedaviye ezetimib eklenmesi akılcı bir yaklaşımdır (226). Statinlerle tedavi, serum CRP düzeylerinde, daha önce de sözü edildiği gibi anlamlı düşüslere yol açmaktadır. Ezetimibin de bu yönde etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Statin tedavisine ezetimibin eklenmesiyle elde edilen CRP düşüşünün tek başına statinle sağlanan düşüşe göre anlamlı olarak daha fazla olduğuna dair bazı yayınlar mevcuttur (223,227). Ancak bu yararlı etki, ezetimib tek başına kullanıldığında görülmemektedir.

Tüm bu bilgilere rağmen, ezetimible ilgili elimizdeki bilgi, statinlerle karşılaştırıldığında oldukça kısıtlıdır. Son noktası mortalite ve morbidite olan herhangi bir klinik randomize çalışma mevcut değildir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne Kardiyoloji polikliniğine Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran, bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan ancak ATP III kriterlerine göre statin başlanma endikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere göre, ateroskleroz için ek risk faktörü yokluğunda veya tek bir risk faktörü varlığında LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl üzerinde olanlara ve 2 veya daha fazla ek ateroskleroz risk faktörü varlığında LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl üzerinde olanlara ilaç başlama endikasyonu kondu. Bu hastalardan, bilinen aterosklerotik hastalığı olmayanların çalışmaya alınması planlandı. Çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan bireylere gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışma için, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2 Ağustos 2006 tarihli, 06/149 sayılı etik kurulu onayı alındı.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

1. Bilinen klinik aterosklerotik hastalığın olmaması (Koroner kalp hastalığı, karotis ateroskleroza, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı,vb)
2. Ateroskleroz için ek risk faktörü yokluğunda veya tek risk faktörü varlığında LDL kolesterol düzeyininin 160 mg/dl veya üzerinde, 2 veya daha fazla risk faktörünün varlığında ise 130 mg/dl üzerinde olması
3. En az 2 aydır statin grubu ilaç veya Ezetimib kullanmıyor olmak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

1. Bilinen aterosklerotik hastalığı olanlar
2. Diabetes Mellitus tanısıyla izlenenler
3. Kronik böbrek yetmezliği olanlar
4. Herhangi bir sebebe bağlı kronik karaciğer parankim hastalığı olanlar
5. Otoimmün veya ailesel kas hastalığı olanlar
6. Aralıklı klodikasyo tarifleyenler

7. Ezetimib veya statinlere karşı bilinen alerjisi olanlar veya daha önce bu ilaçlara bağlı ciddi yan etkileri olanlar
8. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar.

### **3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Sırasıyla Uygulanan İşlemler**

#### **3.1.1 Laboratuvar Tetkikleri**

Hastalardan öncelikle 8 saatlik açlığı takiben 5 cc venöz kan alındı ve aşağıda belirtilen kan tetkikleri yapıldı:

1. Total Kolesterol
2. LDL kolesterol
3. HDL kolesterol
4. Trigliserid
5. Alanin aminotransferaz (ALT)
6. Aspartat aminotransferaz (AST)
7. Kreatin Kinaz (CK)
8. Yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hsCRP)

Serum total kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid, ALT, AST, CK düzeyleri, standart yöntemlerle ölçüldü, LDL kolesterol düzeyi ise Friedewald eşitliği kullanılarak;

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - \text{HDL kolesterol} - (\text{Trigliserid} / 5)$$

şeklinde hesaplandı. Yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein düzeyleri ise Sentinel marka kitler (Sentinel CH.-Via Principe Eugenio-Milan-Italy) ile Abbot Architect C8000 cihazında (Abbot Laboratories, Abbot Park, Ill-USA) latex immünunefelometrik yöntemle yapıldı. Bu ölçümler, çalışmanın 6. hafta ve 3. aylarında tekrarlandı.

Tedavi ile ATP III kriterlerine göre, dislipidemiden başka kardiyovasküler risk faktörü olmayan bireyler için LDL kolesterol 160 mg/dl altı, dislipidemi dışında en az bir risk faktörü daha olanlarda ise 130 mg/dl altı tedavi hedefi olarak benimsendi. Bu sınırların altında LDL kolesterol düzeylerine ulaşan hastalar tedavi hedeflerine ulaşılmış kabul edildi.

### **3.1.2 Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü**

Kan örnekleri alınan hastalar, karotis intima media kalınlığı ölçümü için ultrasonografi laboratuvarına alındı. Karotis intima media kalınlığı, distal CCA'nın uzak duvarından yapıldı ve sağ ve sol CCA ölçümlerinin ortalaması olarak ifade edildi. Tüm ölçümler, aynı doktor tarafından, aynı cihaz kullanılarak (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Almanya), 7.5 mHz doğrusal prob ve sabit görüntü ayarları ile yapıldı. Her hastada, her iki taraf için de ikişer ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı. Ölçümler, çalışmanın 3. ayında tekrarlandı.

### **3.1.3 Ayak Bileği Brakiyal İndeks Ölçümü**

Ultrasonografi laboratuvarına alınan hastaların, öncelikle 5 dakika boyunca istirahat etmeleri sağlandı. Takiben, sağ kola manşon, sağ antekübital fossaya da Doppler probu yerleştirildi. Manşon sistolik kan basıncının üzerine kadar şişirildi ve Doppler probu ile arterde akımın tamamen kesildiği görüldü. Manşon basıncı, saniyede 2 mmHg hızında indirildi ve Doppler probunda akımın ilk görüldüğü basınç değeri, sistolik kan basıncı olarak kaydedildi. Takiben, sağ ayak bileğinin 2 cm kadar yukarısına, diz ayak bileği mesafesinin 2/3'ü uzunlukta bir manşon yerleştirilerek sistolik kan basınçları sırasıyla posterior tibial arter ve dorsalis pedis arterlerinden de ölçülüp sol alt ekstremitede aynı ölçümler, aynı şekilde, sırasıyla sol dorsalis pedis ve sol posterior tibial arterden ölçüldü. Son ölçüm sol brakiyal arterden yapıldı ve sonrasında ters sırada tüm ölçümler tekrarlanıp, her arter için iki ölçümün ortalaması alındı. Ölçümler aynı doktor tarafından ve aynı cihaz ile (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Almanya), 7.5 mHz doğrusal prob ve sabit görüntü ayarları kullanılarak yapıldı. Ayak bileği brakiyal indeks, en düşük alt ekstremitte sistolik kan basıncının, en yüksek üst ekstremitte kan basıncına bölünmesiyle hesaplandı. Bu ölçümler her hasta için çalışmanın başında ve çalışmanın 3. ayında yapıldı.

### 3.2 Çalışma Grupları

Sözü edilen bazal tetkikler yapıldıktan sonra hastalar 1:1:1 olacak şekilde 3 gruba randomize edildi. İlk gruba günlük 10 mg Ezetimib (Ezetimib grubu), ikinci gruba günlük 40 mg simvastatin (simvastatin grubu), üçüncü gruba ise 10 mg ezetimib ve 40 mg simvastatin kombinasyonu (kombine grup) verildi. Hastalar 6. haftada kontrole çağrıldılar ve laboratuvar tetkikleri olası bir ilaç yan etkisinin değerlendirilmesi amacıyla tekrarlandı. Kreatin kinazın, normalin üst sınırınının 10 katı kadar yükselmesi, AST veya ALT'nin normalin üst sınırınının 3 katının üzerine çıkması veya hastanın kas ağrısı gibi sebeplerle aşırı semptomatik olması durumunda statin almakta olan hastalarda statinin kesilmesi planlandı. Tüm hastalara, ilaçların başlanmasıyla eş zamanlı olarak tüm diyetinin %7'si lipid olacak ve günlük toplam kolesterol miktarı 200 gramın altında olacak şekilde diyet önerildi.

### 3.3 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme, "SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA)" ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için " $\chi^2$  (Ki-kare)" testi, sürekli değişkenler için "Independent-Samples T" testi kullanıldı. Değerlerin her grubun kendi içinde zamana göre değişimi tek değişkenli genel lineer model post hoc analiz için Bonferroni kullanılarak analiz edildi. Bazal değerlerin ve eş zamanlı değerlerin gruplar arası karşılaştırılması için post hoc testi için Bonferroni ile tek yönlü ANOVA kullanıldı. Eş zamanlı ölçümlerin gruplar arasında ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırılması, bağımsız değişkenli t testi ile yapıldı. Yüksek duyarlılıkta CRP değişimine etki eden faktörlerin ortaya konması amacıyla regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde, p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nin Kardiyoloji polikliniğine Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran ve hiperlipidemi tanısı konup çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 60 hasta dahil edildi. Bu hastaların ortalama yaşı  $54,48 \pm 10,26$  idi ve hastaların 36'sı kadın (%60), 24'ü ise erkekti (%40). Hastalar 3 gruba ayrıldı. Ezetimib grubuna 21, simvastatin grubuna 20, ezetimib ve simvastatinin kombine verildiği gruba ise 19 hasta randomize edildi. Hastaların tamamı çalışmanın sonuna kadar takip edildiler. Hastaların gruplara göre bazal özellikleri tablo 4.1de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1 Hastaların Bazal Özellikleri**

	Ezetimib Grubu (n=21)	Simvastatin Grubu (n=20)	Kombine Grup (n=19)	p
Erkek Cinsiyet (%)	9(42,9)	9(45)	6(31,6)	0,193
Yaş (yıl)	54.19±9.2	56.3± 10.3	52.8±11.4	0.567
Hipertansiyon (%)	12 (57,1)	12 (60)	11 (57,9)	0.982
Sigara İçimi (%)	8 (%38,1)	6 (%30)	6 (%31,6)	0.346
Total Kolesterol (mg/dl)	258.3±23.4	258.3±23.6	274.7±27.8	0.068
LDL Kolesterol (mg/dl)	169.3±17.3	169.8±20.2	170.3±22.0	0.980
HDLKolesterol (mg/dl)	52.9±16.4	55.7±16.3	62.7±14.8	0.145
Trigliserid (mg/dl)	183.9±96.0	171.3±79.6	193.5±121.1	0.785
Kreatin Kinaz (mg/dl)	113.1±49.8	109.8±56.57	99.5±37.2	0.844
hsCRP (mg/L)	3.4±1.8	3.61±3.20	3.11±2.20	0.826
AST (U/L)	23.4±9.8	19.4±5.5	23.4±12.5	0.334
ALT (U/L)	32.9±19.9	24.1±13.2	32.9±19.6	0.589
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30.24±4.5	27.59±3.4	28.86±4.9	0.157
ABİ	0.99±0.075	1.00±0.083	0.99±0.072	0.908
KİMK (mm)	0.68±0.21	0.66±0,23	0.61±0.17	0.422

**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **hsCRP:** Yüksek duyarlılıkta C reaktif protein, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ABİ:** Ayak Bileği Brakiyal İndeks, **KİMK:** Karotis İntima Media Kalınlığı

Grupların bazal özellikleri karşılaştırıldığında, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı olan hasta yüzdesi, ortalama total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid,

CRP, AST, ALT, sağ ve sol ABİ ve sağ ve sol KİMK değerleri her üç grup için benzerdi ve gruplar arasında bu değerler açısından istatistiksel anlama ulaşan fark saptanmadı (Tablo 4.1). Tüm hastalar, planlanan süre boyunca, randomize edildikleri grubun ilacını kullandılar.

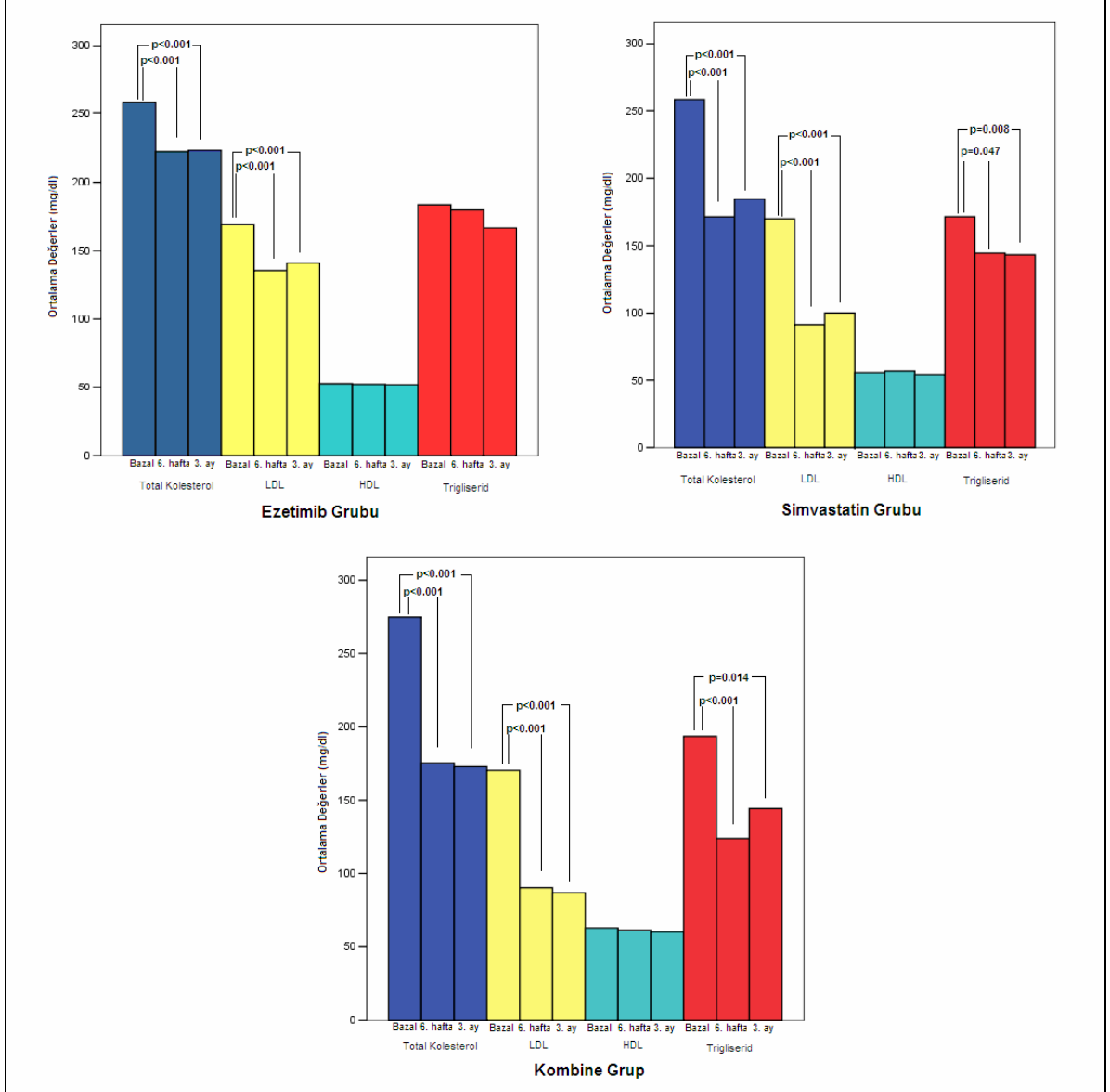
Tablo 4.2, şekil 4.1, şekil 4.2 ve şekil 4.3'te gruplara göre lipid parametreleri ve hsCRP değerlerindeki değişim özetlenmiştir. Tüm gruplarda, 6 hafta tedavi ile bazal değerlerine göre total kolesterol ve LDL kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandı. Üçüncü ay sonunda, ilk 6 haftada bazale göre sağlanan düşüşlerin korunduğu ve istatistiksel anlama ulaşan ek düşüş olmadığı gözlemlendi. Tüm gruplarda, ortalama HDL kolesterol değerlerinde, 6 hafta ve 3 ay sonunda bazal değerlere göre anlamlı değişiklik gözlenmedi. Trigliserid düzeyleri simvastatin grubunda ve kombine grupta, 6 haftanın sonunda anlamlı şekilde düştü, 3 ay sonunda da bu değerlerin korunduğu ve 6. hafta ve 3. ay değerleri arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. Ezetimib grubunda ise, tedavi altında anlamlı trigliserid değişimi olmadı. Yüksek duyarlılıkta CRP değerleri, ezetimib grubunda, tedavi ile 6 hafta ve 3 ay sonunda anlamlı olarak değişmedi. Simvastatin grubunda ve kombine grupta ise ilk 6 haftanın sonunda hsCRP düzeylerinde anlamlı düşüş sağlandı ve sağlanan bu düşüş, 3. ayın sonunda devam etti. Bu gruplarda, 6. hafta sonundaki hsCRP düzeyleri ile 3. ay sonundaki hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.2). Yüksek duyarlılıkta CRP düzeylerindeki düşüşler gruplar arasında karşılaştırıldığında, sadece simvastatin alan grupta CRP düzeyleri %27.6, ezetimib-simvastatin kombine alan grupta ise %33.2 olarak hesaplandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.673$ ). Tüm gruplar dahil edilerek yapılan tekli değişken analizinde, hsCRP düzeylerindeki düşüşe etki eden faktörler araştırıldığında, hsCRP düzeylerindeki düşüşü belirleyen tek faktörün total kolesterol düzeyindeki düşüş olduğu ( $p=0.022$ ,  $R^2$ :%8.9), LDL kolesterol değişiminin CRP düzeylerindeki düşüşe anlamlı etkisi olmadığı bulundu ( $p=0.068$ ). Benzer şekilde yapılan tekli değişken analizinde, ABİ değerlerine etkisi olan herhangi bir değişken ortaya konamadı.

**Tablo 4.2 Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Trigliserid ve Yüksek Duyarlılıkta CRP Değerlerinin Gruplara Göre Zaman İçinde Değişimi**

	Ezetimib Grubu			P		
	Bazal	6. hafta	3. ay	Bazal-6. hafta	Bazal-3. ay	6. hafta-3. ay
T. Kolesterol (mg/dl)	258.3±23.4	222.8±33.2	223.7±26.4	<0.001	<0.001	0.878
LDL (mg/dl)	169.3±17.3	135.7±23.0	140.8±20.6	<0.001	<0.001	0.254
HDL (mg/dl)	52,9±16,4	52.5±17.0	52.2±19.5	0.780	0.749	0.807
TG (mg/dl)	183.9±96.0	180.9±95.2	166.6±93.4	0.862	0.466	0.445
hsCRP(mg/L)	3.40±1.89	3.10±1.81	3.07±1.62	0.324	0.056	0.195
Simvastatin Grubu			P			
	Bazal	6. hafta	3. ay	Bazal-6. hafta	Bazal-3. ay	6. hafta-3. ay
T. Kolesterol (mg/dl)	258.3±23.6	171.3±31.7	184.6±42.7	<0.001	<0.001	0.059
LDL (mg/dl)	169.8±20.2	91.4±22.4	100.1±35.3	<0.001	<0.001	0.163
HDL (mg/dl)	55.7±16.3	56.8±15.5	54.3±13.8	0.406	0.488	0.201
TG (mg/dl)	171.3±79.6	144.4±67.5	143.2±58.4	0.047	0.008	0.899
hsCRP(mg/L)	3.61±3.20	2.48±2.12	2.25±1,58	0.01	0.004	0.393
Kombine Grup			P			
	Bazal	6. hafta	3. ay	Bazal-6. ay	Bazal-3. ay	6. hafta-3. ay
T. Kolesterol (mg/dl)	274.7±27.8	175.2±38.3	172.7±26.9	<0.001	<0.001	0.690
LDL (mg/dl)	170.3±22.0	90.3±32.7	86.8±24.6	<0.001	<0.001	0.522
HDL (mg/dl)	62.7±14.8	61.2±11.2	60.2±10.8	0.412	0.277	0.373
TG (mg/dl)	193.5±121.1	123.8±64.4	144.3±72.7	<0.001	0.014	0.068
hsCRP(mg/L)	3.11±2.20	1.93±1.45	1.78±1.43	<0.001	<0.001	0.346

T. Kolesterol: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, hsCRP: Yüksek Duyarlılıkta C Reaktif Protein

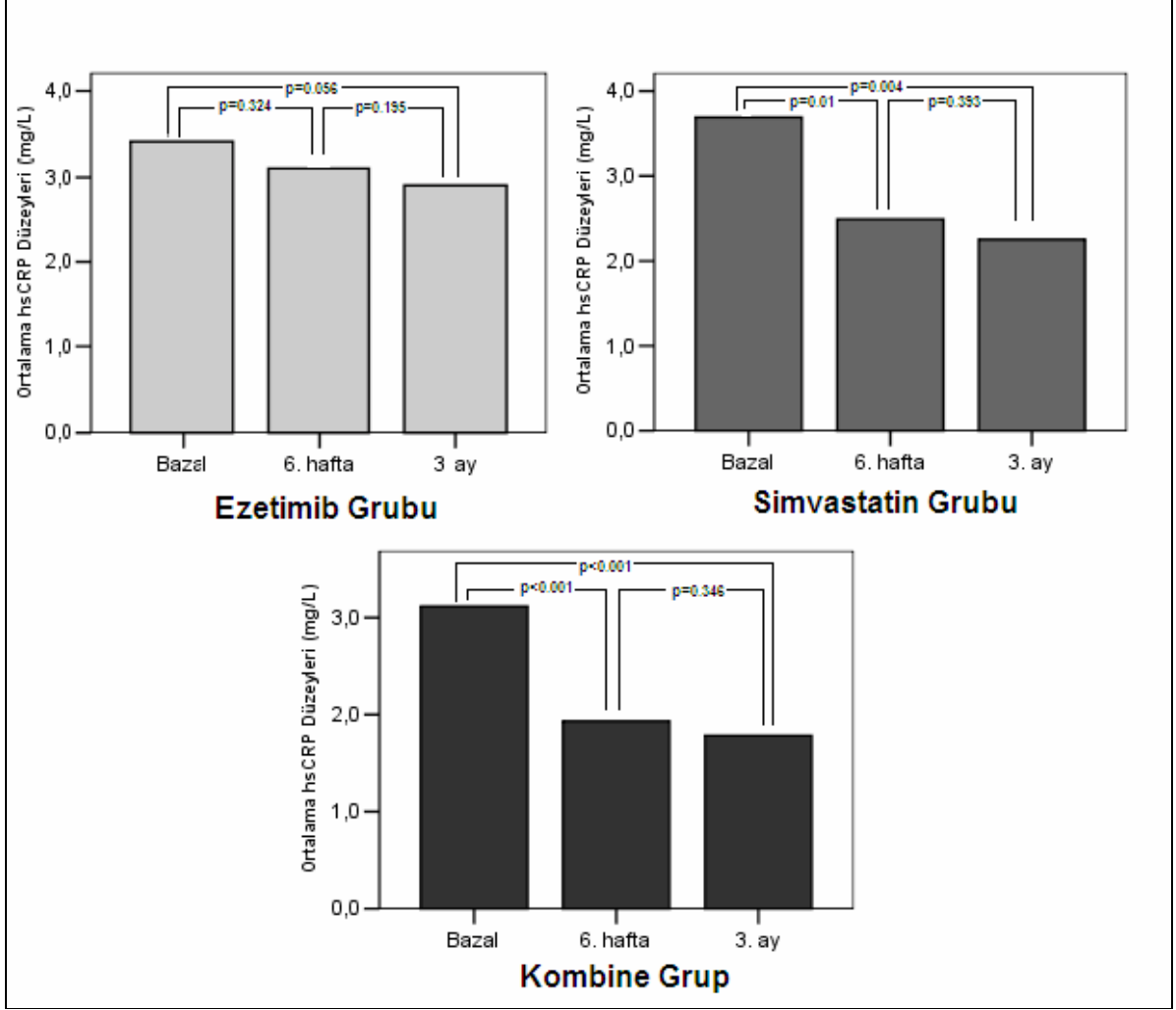
Tedavi ile 3. ayın sonunda ATP III kriterlerine göre tedavi hedeflerine ulaşan hasta oranları karşılaştırıldığında, ezetimib grubunda sadece hastaların %5'i hedefe ulaşırken, bu oran simvastatin grubunda %85, kombine grupta ise %94 olarak hesaplandı. Ezetimib grubuyla diğer iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark mevcuttu; ancak simvastatin grubu ve kombine grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmadı.



**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

**Şekil 4.1** Gruplara Göre Total Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi

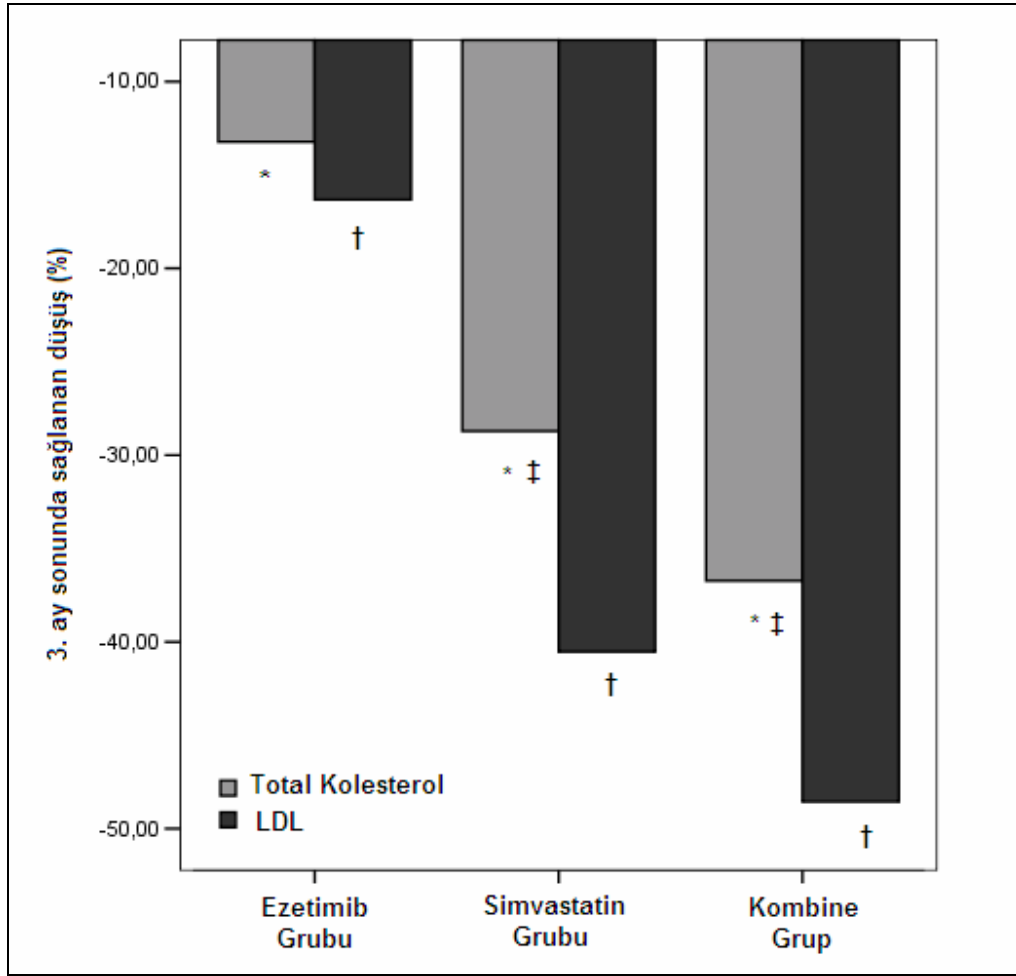




hsCRP: Yüksek Duyarlılıkta C Reaktif Protein

#### Şekil 4.2 Gruplara Göre hsCRP Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi

Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerindeki düşüş, gruplara göre karşılaştırıldığında, ezetimib grubunda sağlanan düşüş hem simvastatin hem de kombine grupta sağlanan düşüşe göre anlamlı olarak daha azdı. Kombine grupta sağlanan total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşü, simvastatin grubunda sağlanan düşüşe göre daha belirgindi. Bu fark total kolesterol için anlamlı farka ulaşırken ( $p=0.028$ ), LDL kolesterol için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.133$ ) (Şekil 4.3).



**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

\*: Ezetimib grubuyla diğer iki grup arasında total kolesterol düşüşü farkı için  $p < 0.01$

†: Ezetimib grubuyla diğer iki grup arasında LDL kolesterol düşüşü farkı için  $p < 0.01$

‡: Simvastatin grubuyla kombine grup arasında total kolesterol düşüşü farkı için  $p = 0.028$

**Şekil 4.3** Gruplara Göre 3 ay Sonunda Sağlanan Total Kolesterol ve LDL Kolesterol Düşüşleri

Doppler incelemelerinde, KİMK değerlerinin, 3. ay sonunda tüm gruplarda bazal değerlerden farklı olmadığı görüldü. Ayak bileği brakiyal indeks değerlerinde ise, ezetimib ve simvastatin gruplarında bazal değerlerle 3. ay sonundaki değerler arasında anlamlı fark gözlenmezken, kombine grupta, 3. ay sonunda ABİ değerlerinde anlamlı artış dikkati çekti (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 Ayak Bileği Brakiyal İndeks ve Karotid İntima Media Kalınlığı Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi**

	Ezetimib Grubu			Simvastatin Grubu			Kombine Grup		
	Bazal	3. ay	p	Bazal	3. ay	p	Bazal	3. ay	p
<b>ABİ</b>	0.99±0.07	0.99±0.06	0.849	1.00±0.08	1.01±0.06	0.596	0.99±0.07	1.02±0.07	<b>0.026</b>
<b>KİMK</b>	0.68±0.21	0.65±0.14	0.295	0.66±0.23	0.61±0.13	0.155	0.61±0.17	0.63±0.19	0.409

**ABİ:** Ayak Bileği Brakiyal İndeks, **KİMK:** Karotid İntima Media Kalınlığı

Hastalar, olası yan etkiler açısından da takip edildiler. Ezetimib grubunda 6. hafta sonunda AST değerinde bazal ve 3. ay sonundaki AST değerine göre, 3. ay sonundaki ALT değerinde, bazal ve 6. hafta sonundaki ALT değerine göre, simvastatin grubunda 6. hafta ve 3. ay sonundaki AST değerlerinde bazal AST değerine göre ve kombine grupta 3. ay sonundaki AST değerinde bazal ve 6. hafta sonundaki AST değerlerine göre anlamlı yükselme saptandı fakat yan etkiler, hiçbir hastada ilacın veya ilaçların bırakılmasına sebep olacak düzeye ulaşmadı ve tüm hastalar randomize edildikleri grubun ilacını, çalışma sonuna kadar kullandılar (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz ve Kreatin Kinaz Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi**

	Ezetimib Grubu			Simvastatin Grubu			Kombine Grup		
	Bazal	6. hafta	3. ay	Bazal	6. hafta	3. ay	Bazal	6. hafta	3. ay
<b>AST (U/L)</b>	23.43±9.8	<b>25.9±8.9*</b>	23.90±7.2	19,4±5.5	<b>24.5±9.8‡</b>	<b>24.7±6.3§</b>	23.4±12.5	26.3±12.0	<b>26.3±10.1¶</b>
<b>ALT (U/L)</b>	32.95±19.9	35.3±21.3	<b>29.76±15.2†</b>	24.1±13.2	30.8±19.9	26.9±11.0	32.9±19.6	36.1±16.3	28.6±15.2
<b>CK (U/L)</b>	113.14±49.8	136.7±63.1	108.90±30.5	109,8±56.5	102,7±67.4	102,3±57.5	99.5±37.2	104.6±40.9	96.1±26.5

**AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **CK:** Kreatin Kinaz

\*: Bazal AST değerine göre p=0.015

†: 6. hafta ALT değerine göre p=0.011

‡: Bazal AST değerine göre p=0.044

§: Bazal AST değerine göre p=0.003

¶: Bazal AST değerine göre p=0.048

## 5. TARTIŞMA

Hidroksimetil Glutaril Koenzim-A redüktaz inhibitörleri, kardiyovasküler alanda, görece yeni ilaçlar olmalarına rağmen bugün için oldukça geniş kullanım alanı bulmuş ilaçlardır. Kolesterol metabolizmasını düzenlemenin yanında sahip oldukları pleiotropik etkiler sayesinde mortalite dahil birçok klinik sonlanım noktasında olumlu düzelmeler sağlamışlardır. Bu ilaçlara yeni bir kolesterol düşürücü ajan olan ezetimibin eklenmesinin, statinlerin pleiotropik etkilerine olan katkısı büyük ölçüde bilinmemektedir.

Çalışmamızda, 6. hafta sonunda, ezetimib grubunda total kolesterolde %13,9, LDL kolesterolde %20 düşüş sağlandı. Bu düşüşün, 3. ay sonunda da devam ettiği gözlemlendi. Tek başına, günlük 10 mg ezetimib tedavisi ve kolesterolde fakir diyetle, literatürde LDL kolesterolde %15-20 arasında, total kolesterolde ise %15-19 oranında düşüşler sağlandığı bildirilmiştir (228,229). Bu çalışmada elde edilen total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşleri de literatürde bildirilen oranlarla benzerdir. Ezetimible tedavi sırasında, bu düşüşün 6. haftada tamamlandığı gözlenmektedir. Tedavinin devamında, 3. ay değerlere bakıldığında, ezetimib grubu için özellikle LDL kolesterolde bir miktar yükselme olduğu ancak bu yükselmenin istatistiksel anlama ulaşmadığı görüldü. Bu yükselmenin sebebi, kolesterol emilimindeki azalmayı kompanse etmek amacıyla, karaciğerden sentezlenen LDL kolesterol miktarında artış olabilir. Kolesterol düzeylerindeki bu hafif artıştan, hastaların diyetlerindeki değişiklikler de sorumlu olabilir. Tek başına ezetimib alan grupta, HDL kolesterol düzeylerinde, bazale göre, 6. hafta ve 3. ay sonunda anlamlı değişiklik saptanmadı. Literatüre bakıldığında, tek başına ezetimib altında, HDL kolesterol düzeylerinde, bir çalışmada herhangi bir değişiklik saptanmazken, bir diğer çalışmada HDL kolesterol düzeylerinde %6.6'lık hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (228). Başka yayınlarda da, tek başına ezetimib tedavisi altında %2,5-5 civarında artışlar rapor edilmiştir (230). Sonuçta, ezetimib altında HDL kolesterol değişimi ile ilgili çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün düşüşü, temel olarak intestinal kolesterolün emiliminin engellenmesine bağlanabilir. Nitekim vejeteryanlar gibi düşük kolesterol tüketen bireylerde, yüksek kolesterol alımı olan bireylere göre HDL kolesterol daha düşük olma eğilimindedir (231). Olgun olmayan HDL kolesterol parçacıklarının temel olarak ince bağırsakta sentezlendiği gözönünde bulundurulduğunda, intestinal kolesterol emiliminin engellenmesi ile HDL kolesterol düzeylerinde düşüş olması mantıklıdır; fakat çalışmaların çoğunda, HDL

kolesterol seviyelerinde hafif bir artış rapor edilmektedir. Bu artışın olası sebebi, trigliseridden zengin lipoproteinlerde azalma ve bu azalmaya sekonder kolesterol ester transfer protein aktivitesinde azalma olarak gösterilmektedir (225,230). Sonuçta, trigliseridden zengin lipoprotein alıcı moleküllere daha az HDL kolesterol transferi olacak ve bu serum HDL kolesterol düzeylerini de arttıracaktır. Bu çalışmada, ezetimib grubunda HDL kolesterol düzeylerine artış gözlenmedi. Tek başına ezetimib ile HDL kolesterol düzeylerinde artış rapor edilen çalışmalarla bizim çalışmamızın tedavi süresi benzerdi (225,230). Zaten bu çalışmada da 6. haftadan sonra HDL düzeylerinde ek değişiklik saptanmadı. Trigliserid düzeylerinde de, ezetimib grubunda bazal değerlere göre, 3. ay sonunda daha belirgin olmak üzere düşüşler kaydedildi; ancak bu farklar istatistiksel anlama ulaşmadı. Literatüre bakıldığında, tek başına ezetimib alan hasta gruplarında, ortalama trigliserid düzeylerinde %2.1 ile %12 arasında değişen oranlarda trigliserid düşüşleri rapor edilmiş ve bu düşüşlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (228,230). Bizim çalışma grubumuzda da benzer oranlarda trigliserid düşüşü sağlandı; ancak bu farkın istatistiksel anlama ulaşmadığı görüldü. Ezetimib grubundaki hastalarda yan etki profiline baktığımızda, hiçbir hastada ilacı bırakmayı gerektirecek kas veya karaciğer enzim yükselmesi saptanmadı. Altıncı haftadaki ortalama AST ve ALT değerlerinin hafif yüksek olduğu, ancak 3. ay değerlerinin düşmüş olduğu görüldü. Yayınlanmış diğer çalışmalarda, ezetimib altında, ilacı bırakmayı gerektirecek AST, ALT veya CK yüksekliğinin hastaların hiçbirinde görülmediği, bunlar dışında ilacın bırakılmasına sebep olan yan etki yüzdesinin de en fazla %5 civarında olduğu bildirilmiştir (225,228,230). Diğer çalışmalarda kas veya karaciğer enzim yükselmesinin rapor edilmemesi, bizim çalışmamızda da ilacı bırakmayı gerektirecek yan etki olmaması, karaciğer enzimlerindeki küçük dalgalanmanın ezetimible ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Yüksek duyarlılıkta CRP düzeylerinin, tek başına ezetimib alan gruptaki değişimine bakıldığında, bazal ortalama CRP değerlerine göre hem 6. haftada hem de 3. ay sonunda hafif bir düşüş olduğu ancak bu düşüşün anlamlı olmadığı görülmüştür. Literatüre bakıldığında, tek başına ezetimib alan hasta grubunda, 12 hafta tedavi sonunda anlamlı hsCRP düşüşü olmadığı bildirilmiştir (223,227). Bizim çalışmamızdaki CRP sonuçları da bu yayınlardaki sonuçlarla uyumludur. Yüksek duyarlılıkta CRP düşüşü, LDL kolesterol değerlerindeki değişimden bağımsızdır (175). Tek başına verildiğinde, statinlerin sahip olduğu pleiotropik etkilere sahip olmadığı için, ezetimib CRP düzeylerine etki edemiyor olabilir.

Simvastatin grubunda, 6. hafta sonunda bakılan total kolesterol ve LDL düzeylerinde, bazal değerlere göre anlamlı düşüş saptandı. Altıncı hafta değerlerinin, 3. ay değerleriyle benzer olduğu bulundu. Literatüre bakıldığında, 12 haftalık tedavi sonunda 40 mg simvastatinle total kolesterolde %26, LDL kolesterolde ise %36 civarında düşüşler bildirilmiştir (232). Bizim çalışmamızdaki 3 ay sonunda total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşleri sırasıyla %28 ve %40 bulundu ve literatürdeki oranlara benzerdi. Simvastatin grubunda, HDL kolesterol düzeylerinin ise 6. hafta ve 3. ay sonunda anlamlı olarak değişmediği gözlemlendi. Literatürde, statin tedavisi altında, HDL kolesterolün %10 ila %15 arttığı bildirilmektedir (232). Bu etkinin, statinlerle artmış hepatik ApoA-1 üretimine ve artmış LDL reseptör ekspresyonu sayesinde karaciğerin kolesterol esterlerini alarak HDL'nin tüketilmesini engellemesiyle olduğu düşünülmektedir (281). Statinlerle görülen bu etki, pravastatin, simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatinle gösterilmiş olup doz bağımlıdır (202,225,230). Yüksek doz atorvastatin altında, HDL kolesterol düzeylerinde artma yerine düşüş olduğu rapor edilmiştir (233). Bizim çalışmamızda HDL kolesterolde böyle bir değişim gözlenmedi. Trigliserid düzeyleri, simvastatin grubunda 6. hafta sonunda bazal değerlere göre yaklaşık %16 geriledi ve 3. ay sonunda da bu düzeyde sabit kaldığı bulundu. Literatüre bakıldığında, 40 mg/gün simvastatin altında, 12 hafta sonunda sağlanan ortalama trigliserid düşüşünün %16-%17 düzeyinde olduğu (225,230), bu düşüşün 40 mg/gün atorvastatin altında ortalama %24 civarında olduğu bildirilmiştir (227). Simvastatin grubuna, trigliserid düzeylerindeki değişim açısından bakıldığında, bizim çalışmamızdaki sonuçların, literatürdekilerle uyumlu olduğu gözlenmektedir. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, simvastatin grubunda, kas veya karaciğer enzim yükselmesi sebebiyle hiçbir hastada ilacı kesmek gerekmediği dikkati çekmiştir. Bugüne kadar 40 mg/gün simvastatinle bildirilen tedaviye bağlı yan etki oranı %15-%19, tedaviyi bırakmayı gerektiren kas veya karaciğer enzim yükselmesi ise %1'in altındadır (225,230). Bu çalışmada, simvastatin alan hastalarda, ortalama CK değerlerinde zaman içinde anlamlı değişim gözlenmezken, hem AST, hem de ALT değerlerinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir. Bu sonuçlar açısından da, sonuçlarımızın, önceki çalışmalarla benzer olduğunu söylemek mümkündür. Yüksek duyarlılıkta CRP değerleri, 40 mg/gün simvastatin altında, 3. ay sonunda yaklaşık %37 oranında düşmüştür. Bu düşüşün önemli bir kısmının ilk 6 hafta içinde olduğu, 6. haftadan sonra da CRP düşüşünün devam ettiği; ancak 6. hafta ve 3. ay değerleri arasında

istatistiksel anlama ulaşan fark olmadığı gözlenmiştir. Statinler, sahip oldukları antiinflamatuvar etkiler sayesinde CRP düşüşünü sağlamaktadırlar ve bu etki kolesterol düşürücü etkiden bağımsızdır. Simvastatinle CRP düzeylerinde %22 ile %30 arasında bildirilen düşüşler rapor edilmiştir (234). Yayınlanmış bir meta-analizde ise, CRP düzeylerinin, statin tedavisi altında %47'lere kadar düşebildiği bildirilmiş ve CRP'de aşırı düşüşün belirleyicilerinin statinlerin yüksek doz kullanılması, ezetimibe kombine edilmeleri ve LDL kolesterol düzeylerinde %45'ten fazla düşüş olarak rapor edilmiştir (235). Simvastatin grubunda, bu belirleyicilerin hiçbiri mevcut değildi; ancak bu grubun bazal ortalama CRP düzeyleri, statinlerle CRP düşüşünü inceleyen çalışmaların birçoğunun ortalama bazal CRP düzeylerinden daha yüksekti (176,236). Bazal CRP düzeyinin yüksek olmasının, çalışmamızda, simvastatin grubundaki CRP düşüşünün bu denli fazla olmasıyla ilişkili faktörlerden birisi olabileceği düşünüldü; ancak bazal CRP düzeyinin, statinlerle CRP düşüşüne etkisine dair literatürde herhangi bir veriye rastlanmadı.

Kombine grupta, 6. haftada total kolesterolde %36, LDL kolesterolde ise %47 düşüş oldu. Üçüncü ay sonundaki değerlere bakıldığında, total kolesteroldeki düşüşün devam ederek bazal değere göre %37'ye ulaştığı, LDL kolesterol düşüşünün ise bazal değere göre %49'a ulaştığı görüldü. Altıncı haftadan sonra elde edilen total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Literatüre bakıldığında, ezetimib-simvastatin kombinasyonu ile 12 hafta sonunda, total kolesterolde %26 ile %36 arası (225,237,238), LDL kolesterolde ise %49 ile %54 arası düşüş rapor edilmiştir (225,239). Bu çalışmada elde edilen LDL kolesterol ve total kolesterol düşüşleri, literatürde bildirilen rakamlarla uyumludur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin ezetimib ve simvastatinin kombine verildiği gruptaki değişimine bakıldığında ise zaman içinde, HDL düzeylerinin değişmediği görüldü. Önceki çalışmalara bakıldığında, statinler ve ezetimibin beraber kullanıldığı çalışmalarda, 12 hafta tedavi sonunda HDL kolesterolde yaklaşık %8-9 artış bildirilmiştir (271,276,278). Bunun yanında, nispeten düşük hasta grubuyla yapılan bir çalışmada HDL kolesterol düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (239). Tek başına statin tedavisini, statin-ezetimib kombinasyonu ile karşılaştıran çalışmalarda, kombine tedaviyle, tek başına simvastatin tedavisi ile sağlanan HDL kolesterol artışından daha belirgin bir HDL kolesterol artışı sağlandığı rapor edilmiştir (225,229); ancak bizim çalışmamızda ne simvastatin grubunda ne de kombine grupta, HDL kolesterolde anlamlı değişiklik olmadığı

görüldü. Triglisericid düzeylerinin, kombine grupta, bazal düzeylere göre 6. hafta sonunda azaldığı, 6. hafta düzeylerinin, 3. ayda bir miktar yükselmekle birlikte, anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. Statin-ezetimib kombinasyonunun 3 ay sonunda triglisericid düzeylerine etkisine bakıldığında, pravastatin ezetimib beraber kullanıldığında triglisericidi %17 civarında düşürürken (230), simvastatinle ezetimib kullanıldığında ise bu düşüşün %20-24 arası rapor edildiği görülmektedir (225,239). Bildirilen bu raporlarla karşılaştırıldığında, bu çalışmada benzer triglisericid düşüşleri gözlenmiştir. Yan etki profiline bakıldığında, kombinasyon tedavisi altında CK değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı, AST değerlerinin 6. hafta ve 3. ayın sonunda, bazal değerlere göre bir miktar arttığı, ALT değerlerinin 3. ay sonunda, bazal ve 6. hafta değerlerine göre düşük olduğu görüldü. Bu grupta da hiçbir hastada, yan etkiler sebebiyle tedavi kesilmedi. Bu grupta CRP düzeylerindeki değişime bakıldığında, bazal değerlere göre 3. ay sonunda %42 düşüş saptandı. Bu düşüş, tek başına simvastatinle sağlanan düşüşten bir miktar daha az olmakla beraber aradaki bu fark istatistiksel anlama ulaşmıyordu. Yayınlanmış verilere bakıldığında, simvastatin ezetimib kombinasyonunun, hsCRP düzeylerinde yaklaşık %35 oranında düşüş sağladığı, sağlanan CRP düşüşünün, tek başına simvastatinle sağlanan düşüşe göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir (240). Oysa daha düşük hasta sayısı ile yapılan başka bir çalışmada ise, ezetimib simvastatin kombinasyonu alan hastalarda sağlanan CRP düşüşü ile tek başına simvastatinle sağlanan CRP düşüşü arasında fark olmadığı bildirilmiştir (239). Bu çalışmada bildirilen CRP düşüşleri, aslında diğer çalışmalarda, ezetimib simvastatin kombinasyonlarıyla sağlanan düşüşlere benzerdir; ancak simvastatin grubuyla arada fark gösterilememesinin temel sebebi, simvastatin grubundaki CRP düşüşünün çok belirgin olması olabilir. Nitekim, simvastatin grubunda sağlanan CRP düşüşü, diğer çalışmalarda simvastatinle sağlanan CRP düşüşlerine göre belirgin olarak daha yüksekti. Literatür verisi ve elimizdeki bilgiler, simvastatin grubundaki CRP düşüşünün niçin bu kadar fazla olduğunu ortaya koyamadı. Buna rağmen, bu çalışmada, her iki grubun hsCRP düzeylerindeki düşüş arasında bir miktar fark mevcuttu; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Doppler incelemeleri sonucunda, bazal değerlere göre 3. ayın sonundaki ABİ değerleri, simvastatin ve ezetimib gruplarında farklı bulunmazken, kombine grupta, bazal değerine göre 3 ay sonunda ABİ değerinde anlamlı artış olduğu izlendi. Ayak bileği brakial indeks, alt ekstremitede vasküler hastalığın, invazif olmayan ve basit bir göstergesidir. Bunun yanında,



subklinik aterosklerozun güvenilir bir göstergesidir. Statinlerin ABİ'ye etkilerini gösteren, birbirleriyle çelişkili yayınlar mevcuttur. Tip 2 diabetes mellitus tanısıyla izlenmekte olan ve ABİ değerleri 0.9'un altında hastalarla yapılan bir çalışmada, 12 ay süreyle 10 mg/gün atorvastatin kullanımı sonrası ortalama ABİ değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (210). Başka bir çalışmada ise bilinen periferik arter hastalığı olan bireylerde, 40 mg/gün simvastatin kullanımı sonrası 3 ay içinde ABİ değerlerinde anlamlı düzelmeler rapor edilmiştir (241). Çoğunluğu koroner arterlerde yapılan çalışmalarda, endotelin, vasküler büyüme ve akımı kontrol ettiği gösterilmiştir. Bir koroner arterin endoteli, aterosklerotik lezyona bağlı hasar gördüğünde, akıma bağlı vazodilatasyon genelde bozulur. Akut koroner sendromlarda, nitrik oksitin sentez, salınım ve aktivitesinde bir azalma olduğu düşünülmektedir (242). Bunun yanında, akut koroner sendromlarda, artmış vazokonstrüktörler de vasküler tonüsün otoregülasyonunun bozulmasına yol açmaktadırlar. Statinler, nitrik oksit sentaz sentezini arttırarak kısa dönem sonunda endotel disfonksiyonunu düzeltebilir ve koroner arterlerde endotele bağımlı vazodilatasyonu iyileştirebilirler (136,138,140). Kısa dönem statin tedavisi sonrası, intrakoroner Doppler teknikleri kullanılarak miyokardiyal perfüzyonun arttığı da gösterilmiştir (243). Benzer düzelmeler, periferik dolaşımda da görülüyor olabilir. Periferik arter hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmalarda, istirahat ABİ değerlerindeki düzelmeler, yürüme performansındaki düzelmelerden daha az olarak rapor edilmiştir. Bu da, klinik düzelmelerin temel sebebinin aterosklerotik plaklarda küçülme olmasından çok, mikrodolaşımdaki değişiklikler olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamıza, bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan bireyler dahil edildiler. Bu bireylerde teorik olarak akımı engelleyen aterosklerotik plak olmadığı kabul edilirse, ki bazal ABİ değerlerinin normal olması da bunu destekler niteliktedir, statin tedavisinden beklenen temel fayda, endotel fonksiyonlarının düzelmesidir. Tek başına statin tedavisi altında, ABİ değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı; ancak bu tedaviye ezetimib eklenen grupta ABİ değerleri 3. ay sonunda anlamlı olarak arttı. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun nispeten küçük olması, tek başına simvastatin tedavisi altında anlamlı ABİ artışının tespit edilmesini engellemiş olabilir; ancak bu tedaviye ezetimibin eklenmesi, statinlerin bilinen olumlu etkilerini potansiyalize edip ABİ değerlerinde artış sağlıyor olabilir. Nitekim, statin tedavisine ezetimib eklenmesiyle, CRP düzeylerinde artış sağlıyor olabilir. Nitekim, statin tedavisine ezetimib eklenmesiyle, CRP düzeylerinde, tek başına statin kullanımına göre daha belirgin düşüşlerin rapor edildiği çalışmalar mevcuttur (227,240) ancak, bunun arteriyel "stiffness" üzerine etkileri

gösterilememiştir. Ezetimib simvastatin kombinasyonunun arteriyel “stiffness” üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, simvastatinle, arteriyel “stiffness”in bir göstergesi olan augmentasyon indeksinde anlamlı düzelmeler kaydedilirken, ezetimib simvastatin kombinasyonunun bu indekse etkisi olmadığı gösterilmiştir (239). Kalp yetmezlikli hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise simvastatin ve ezetimib karşılaştırılmış ve simvastatin arteriyel “stiffness”i anlamlı düzeltirken ezetimibin bu parametre üzerine anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur (244). Bu çalışmada ezetimib simvastatin kombinasyon kolu olmaması, kombinasyon hakkında fikir öne sürmemizi engellemektedir. Çalışmamıza bazalde ABİ değerleri normal olan bireyler dahil edilmiştir. Zaten normal ABİ değerleri olan bireylerin, ABİ değerlerinde ek artışların patofizyolojik olarak olumlu olup olmadığı ise tartışma konusudur. Literatür incelendiğinde bu konuda herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bizim bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, bilinen periferik arter hastalığı olmayan bireylerde yapılmış ilk ABİ çalışmasıdır. Bu veriler, statinlerle elde edilecek pleiotropik etkilerin, tedaviye ezetimib eklenmesiyle artırılabilceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hiçbir hasta grubunda, KİMK değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Statinlerin, KİMK değerlerine etkisini araştıran birçok yayın mevcuttur. Bu çalışmalarda, lovastatin, atorvastatin, pravastatin altında, KİMK değerlerinde azalmalar veya plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az KİMK artışı bildirilmiştir (194,198 ,201 ,202). Bu çalışmaların takip süreleri 6 ay ile 3 yıl arasında değişmektedir. Bildirilen en kısa süreli çalışma atorvastatin 20 mg/gün ile ve diğerlerine göre çok daha az sayıda hasta ile yapılmıştır(245) ve atorvastatinle plaseboya göre anlamlı KİMK düşüşü rapor edilmiştir. Atorvastatinle simvastatin karşılaştıran bir çalışmada (202), 80 mg/gün atorvastatin ile 40 mg/gün simvastatin karşılaştırılmış ve atorvastatin altında KİMK değerlerinde anlamlı olarak daha fazla düşüş saptanmıştır. Bir başka çalışmada, 1 yıl atorvastatin ve pravastatin tedavisi sonrası KİMK değerlerinde değişim karşılaştırılmış ve atorvastatin altında anlamlı olarak daha fazla KİMK düşüşü rapor edilmiştir (203). Bu çalışmaların sonuçları birleştirildiğinde, agresif kolesterol düşüşü ile KİMK değerlerinde daha belirgin düzelmeler elde edilebileceği söylenebilir. Bu çalışmada, tek başına simvastatin ve ezetimib simvastatin kombinasyonu verilen hasta gruplarında, oldukça iyi kolesterol düşüşleri sağlandı; ancak KİMK değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Bunun sebebi hem hasta grubunun küçük olması hem de takip süresinin diğer çalışmalara göre oldukça kısa olması olabilir.

Bu çalışmada, ezetimib grubuna göre, simvastatin grubunda ve kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha fazla total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşleri sağlandı. Ezetimib tedavisi tek başına CRP düzeylerine etki etmezken, diğer iki grupta CRP düzeyleri anlamlı olarak düştü. Bu düşüş, ezetimib simvastatin kombine alan grupta daha belirgindi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayak bileği brakiyal indeks, sadece ezetimib ve simvastatinin kombine verildiği grupta arttı. Karotid intima media kalınlığı ise 3 ay sonunda hiçbir grupta anlamlı olarak değişmedi.

Bizim bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan bireylerde, ABİ'ye ezetimib ve ezetimib simvastatin kombinasyonunun etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Simvastatin tedavisine ezetimibin eklenmesinin ABİ değerlerini, 3 ayın sonunda anlamlı olarak arttırdığını göstermiştir. Bu çalışma, hem ezetimibin vasküler fonksiyonlara, özellikle statinlerle kombine olarak verildiğinde, olası etkilerini hem de bazalde normal olan bir ABİ değerinin tedavi sonunda artışının herhangi bir klinik önemi olup olmadığını ortaya koyabilecek daha geniş kapsam ve ölçekli çalışmalara yol açıcı olması sebebiyle önem taşımaktadır.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

- Çalışma grubunun vaka sayısının azlığı tüm grup ve alt grup analizlerinde simvastatin tedavisine ezetimibin eklenmesinin bazı etkilerini değerlendirmede kısıtlılık getirmiştir.
- Çalışmanın takip süresinin 3 ay ile sınırlanması, daha uzun sürede görmeyi beklediğimiz, KIMK değerlerinde düzelmeye gibi, bazı etkilerin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.
- Ayak bileği brakiyal indeks değerlerinin artması, endotel fonksiyonlarında ve dolaşımda olumlu değişiklikler olduğu yönünde yorumlanmıştır; ancak çalışma grubundaki hastaların tamamı sağlıklı bireylerden oluşuyordu ve bazal ABİ değerleri normaldi. Normal sınırlarda bir ABİ değerindeki artışın herhangi bir klinik önemi ifade edip etmediği konusunda literatürde herhangi bir veriye rastlanmadı.

- Tüm hastalara, tedavi ile birlikte standart diyet önerisinde bulunuldu; ancak hastaların diyete uyumları, sadece kendi ifadelerine dayanıyordu. Bu sebeple, diyet ve diyete uyum, kontrol edemediğimiz bir değişken olabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Ezetimib, simvastatin ve bu iki ilacın kombinasyonu total kolesterol ve LDL kolesterolde anlamlı düşüş sağlamaktadır. Tek başına ezetimibin trigliserid düzeylerine herhangi bir etkisi yoktur. Simvastatin veya ezetimib-simvastatin kombinasyonu, trigliserid düzeylerinde de anlamlı düşüşler elde edilebilir. Lipid profilindeki bu olumlu etkilerin tamamı ilk 6 haftanın sonunda ortaya çıkmakta ve 3. ayın sonunda da devam etmektedir.
2. Ezetimib, simvastatin veya ezetimib-simvastatin kombinasyonu, oldukça güvenilir ve tolere edilebilir tedavi alternatifleridir.
3. Tek başına ezetimib, yüksek duyarlılıkta CRP düzeylerine anlamlı etkide bulunmamaktadır. Buna karşı, simvastatin ve ezetimib simvastatin kombinasyonu altında hsCRP düzeyleri anlamlı olarak düşmektedir. Bu iki tedavi alternatifini arasında hsCRP'ye etki açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.
4. Ayak bileği brakiyal indeks değerleri, tek başına ezetimib veya simvastatin altında anlamlı değişiklik göstermezken, ezetimib ve simvastatin kombine verildiğinde anlamlı olarak artmasına rağmen, zaten bazalde normal ABİ değerlerine sahip bireylerde ABİ değerlerinde artışın anlamı olup olmadığı bilinmemektedir.
5. Karotid intima media kalınlığında hiçbir grupta, 3 ay sonunda anlamlı değişiklik izlenmedi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rudd JHF, Davies JR, Weissberg PL. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine (Topol EJ, ed). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. Vol 1,2-12, 2007.
2. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 156:1-10, 2001.
3. Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol* 8:246-252, 1997.
4. Camejo G, Hurt-Canejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans.: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 139:205-222, 1998.
5. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9:471-474, 1998.
6. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9:441-448, 1998.
7. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis prone sites on endothelium in the apo E deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:842-51, 1998.
8. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulski MI. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 85:199-207, 1999.
9. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, Drake TA, Territo MC, Berliner JA. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins: Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 80:810-818, 1999.
10. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in Apo e deficient mice. *Circulation* 101:2290- 2295, 2000.
11. Luster AD. Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med* 338:436-445, 1998.

12. Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res* 21:129-137, 2000.
13. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1<sup>-/-</sup> mice reveals a role for fractaline in atherogenesis. *J Clin Invest* 111:333-340, 2003.
14. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14:437-445, 2003.
15. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T, Horiuchi S, Gordon S, van der Laan LJ, Kraal G, Ishibashi S, Kitamura N, Takahashi K. Role of macrophage scavenger receptors in diet induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 78:423-434, 1998.
16. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, Tripathi J, Mishra N, Hua M, Wang XP, Loussararian A, Clinton S, Libby P, Lusis A. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice. *J Clin Invest* 101:2702-2710, 1998.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990's. *Nature* 362:801-809, 1993.
18. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281-29, 2002.
19. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherosclerosis. *Nat Med* 8:1218-1226,2002.
20. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, Curtiss LK, Berliner JA, Boisvert WA. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 90:1064-1071, 2002.
21. Nagai R, Suzuki T, Aizawa K, Miyamoto S, Amaki T, Kawai-Kowase K, Sekiguchi KI, Kurabayashi M. Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells: Dissection of transcriptional regulation mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 947:56-6, 2001.
22. Manabe I, Nagai R. Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 5:214-222,2003.

23. Couffinhal T, Kearney M, Witzendichler B, Chen D, Murohara T, Losordo DW, Symes J, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Oathol* 150:1673-1685, 1997.
24. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, Miura S, Satake S, Asai T, Kanda S, Hayashi T, Iguchi A. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1188-1196, 1998.
25. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365-372, 2001.
26. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316-2325, 2003.
27. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arteriel crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11201-11206, 2003.
28. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354-1363, 1996.
29. Davies MJ. Acute coronary thrombosis-the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 16:S3-S17, 1995.
30. Lee R, Libby P. The unstable atheroma. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17:1859-1867, 1997.
31. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 102:576-583, 1998.
32. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, Libby P. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 99:2503-2509, 1999.



33. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JM, Libby P, Ramires JA. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 10:189-196, 2001.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979, 1997.
35. Ridker PM, Hennekens Ch, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836-843, 2000.
36. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103:1813-1818, 2001.
37. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 109:1955-1959, 2004.
38. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-Reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 55:445-451, 2002.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351:88-92, 1998.
40. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 103:491-495, 2001.
41. Peter K, Weirich U, Nordt TK, Ruef J, Bode C. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 82:S38-S43, 1999.
42. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767-1772, 2000.

43. Annual smoking attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs-United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mprtal Wkly Rep* 51:300-303, 2002.
44. Otsuka R, Watanebe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 286:436-441, 2001.
45. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis in communities (ARIC) study. *JAMA* 278:119-124, 1998.
46. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107:2342-2347, 2003.
47. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelial dependent vasodilatation. *Circulation* 104:1905-1910, 2001.
48. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2167-2176, 1997.
49. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res* 85:433-438, 1997.
50. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Int Med* 138:891-897, 2003.
51. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ: Smoking is associated with altered endothelial derived fibrinolytic and antithrombotic factors: An in vitro demonstration. *Circulation* 2002;106:905-908.

52. Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86-97, 2003.
53. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
54. Onat A, Sansoy V, Yildirim B. Blood pressure levels in Turkish adults: 8-years trends, rate of treatment, relationship to other risk factors and to coronary disease. *Arch Turk Soc Cardiol* 27:136-142, 1999.
55. Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 39:105-110, 2002.
56. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J; MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MR-FIT). *JAMA* 287:2677-2683, 2002.
57. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865-872, 2000.
58. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, Hennekens CH. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95:1132-1137, 1997.
59. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in

- patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 96:4254-4260, 1997.
60. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various anti-hypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 289:2534-2544, 2003.
  61. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 52:12-21, 1996.
  62. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 291:1071-1080, 2004.
  63. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001.
  64. Wood D, Backer GD, Faergeman O. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 19:1434-503, 1998.
  65. Rea TD, Heckbert SD, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 137:494-500, 2002.
  66. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 162:273-279, 2002.
  67. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2388-2398, 2007.
  68. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.

- Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004.
69. Mosca L, Grundy SM, Judelson D. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Consensus Panel statement. *Circulation* 99:2480-4, 1999.
  70. Murabito JM, D'agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittant claudication: A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96:44-49, 1997.
  71. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-46, 1999.
  72. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1129-1134, 2002.
  73. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. *Am J Epidemiol* 137:1328-40, 1993.
  74. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:1551-9, 1998.
  75. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 287:2570-2581, 2002.
  76. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and non diabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-1437.
  77. Beckman JA, Creager MA. Management of Peripheral Arterial Disease(Creager M, ed). 1st edition. London, ReMEDICA Publishing, 19-42, 2000.
  78. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept.*Cardiovasc Res* 37:586-600, 1998.
  79. Wautier JL, Guillausseau PJ. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 3:131-137, 1998.

80. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, Ruderman N, Steiner G, Vlassara H. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*;105:e138-143, 2002.
81. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham. *Circulation* 97:1876-87, 1998.
82. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 153:1023-33, 1998.
83. Walsh BW, Schiff I, Rosner B. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 325:1196-204, 1991.
84. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost* 3:1628-1637, 2005.
85. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 153: 666-672, 2001.
86. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TASC working group. *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
87. Tomlinson JE, Topper JN. New insights into endothelial diversity. *Curr Atheroscler Rep* 5:223-229, 2003.
88. Liu C, Bhattacharjee V, Boisvert W, Dilley R, Edgington T. In vivo interrogation of the molecular display of atherosclerotic lesion surfaces. *AM J Pathol* 163:1859-1871, 2003.
89. Majesky MW. Vascular smooth muscle diversity: Insight from developmental biology. *Curr Atheroscler Rep* 5:208-213, 2003.
90. Miano JM. Mammalian smooth muscle differentiation: Origins, markers and transcriptional control. *Results Probl Cell Differ* 38:39-59, 2002.
91. Li L, Liu Z, Mercer B, Overbeek P, Olson EN. Evidence for serum response factor-mediated regulatory networks governing SM22alpha transcription in smooth, skeletal and cardiac muscle cells. *Dev Biol* 187:311-321, 1997.

92. Hiatt WR. Pathophysiology. Management of peripheral arterial disease(Creager M,ed). London, ReMEDICA Publishing Limited, 43-56, 2000.
93. Bollinger A, Hoffmann U, Franzeck UK. Microvascular changes in arterial occlusive disease: Target for pharmacotherapy. *Vasc* 1:50-54, 1996.
94. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 26:517-538, 1997.
95. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave reflections. McDonald's Blood Flow in Arteries. (Nichols WW, O'rourke MF, eds). 4th edition. London, Arnold, 201-222, 1998.
96. Yao ST, Hobs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 56:676-679, 1969.
97. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 91:686-693, 1982.
98. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Non Invasive Tests of Atherosclerotic Burden: Writing Group III. *Circulation* 101:16-22, 2000.
99. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 136:873-883, 2002.
100. Pemberton M, London NJ. Colour flow duplex imaging of occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg* 84:912-919, 1997.
101. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: Gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US-a meta-analysis. *Radiology* 2000;216:67-77.
102. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marin HK, Kayne H. Iliac artery measurements: Comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *Am J Roentgenol* 169:1139-1144, 1997.

103. Ho KY, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses. Detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology* 206:673-681, 1998.
104. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: Meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 217:105-114, 2000.
105. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: Initial experience. *Radiology* 221:146-158, 2001.
106. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *Am J Roentgenol* 166:269-276, 1996.
107. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41:S1-S21, 1970.
108. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 55:33-50, 1961.
109. Leren P. The Oslo diet-heart study: Eleven-year report. *Circulation* 42:935-942, 1970.
110. Dietschy JM, Wilson JD. Regulation of cholesterol metabolism. *N Engl J Med*;282:1128-38, 1970.
111. Siperstein MD. Regulation of cholesterol biosynthesis in normal and malignant tissues. *Curr Top Cell Regul* 2:65-100, 1970.
112. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, ML-237C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Japan)* 29:1346-1348, 1976.
113. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 35:259-266, 1980.
114. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 344:1383-1389, 1994.



115. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*;333:1301-1307, 1995.
116. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
117. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane bound transcription factor. *Cell* 89:331-340, 1997.
118. Horton JD, Shimomura I. Sterol Regulatory Element Binding Proteins: Activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol* 10:143-150, 1999.
119. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149-1158, 2003.
120. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Trial. *Circulation* 98:2513-2519, 1998.
121. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad base of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339:1349-1357, 1998.
122. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomised placebo controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002.

123. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 47:648-657, 2000.
124. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062-1071, 1997.
125. Davignon J. Methods and endpoint issues in clinical development of lipid acting agents with pleiotropic effects. *Am J Cardiol* 81:17F-23F, 1988.
126. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: An update of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs* 61:1835-1881, 2001.
127. Davignon J. Advances in drug treatment of dyslipidemia: Focus on atorvastatin. *Can J Cardiol* 14:28B-38B, 1998.
128. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1712-9, 2001.
129. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 352:20-28, 2005.
130. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:29-38, 2005.
131. Fuster V, Badimon JJ. Regression or stabilization of atherosclerosis means regression or stabilization of what we don't see in the arteriogram. *Eur Heart J* 16:6-12, 1995.
132. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 333:1301-1307, 1995.
133. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 86:228-234, 1990.

134. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo: Focus on hypercholesterolemia. *Hypertension* 18:1190-1199, 1991.
135. Stahl GL, Fusman B, Lefer AM. Cardiovascular effects of acute hypercholesterolaemia in rabbits. *J Clin Invest* 83:465-477, 1989.
136. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332:481-487, 1995.
137. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 95:324-328, 1997.
138. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction of serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 89:2519-2524, 1994.
139. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemia patients. *Lancet* 341:1496-1500, 1993.
140. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131, 1997.
141. Schneider RE, Schobel HP. Is endothelial dysfunction reversible? *Am J Cardiol* 76:117A-121A, 1995.
142. Aminou PN, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GCF, van Leeuwen RW. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors comparison with other human cell types. *Biochem Biophys Acta* 1345:259-268, 1997.
143. Yang Z, Kozai T, van de Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina MI, Malinski T. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 36:1691-1697, 2000.

144. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli R. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17:265-272, 1997.
145. Rosenson RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
146. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab* 48:287-296, 2002.
147. Wheeler DC. Are there potential non-lipid lowering uses of statins? *Drugs* 56:517-522, 1998.
148. Isaacsohn J, Setaro JF, Nicholas C, Davey JA, Diotalevi LJ, Christianson DS, Liskow E, Stein EA, Black HR. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor 1 antigen levels. *Am J Cardiol* 74:735-737, 1994.
149. Mitropoulos KA, Armitage JM, Collins R, Meade TW, Reeves BEA, Wallendszus KR, Wilson SS, Lawson A, Peto R. Randomised placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. *Eur Heart J* 18:235-241, 1997.
150. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844– 2850, 1995.
151. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101:2149– 2153, 2000.
152. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 96:4219– 4225, 1997.
153. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199– 204.

154. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111:1805–1812, 2003.
155. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 252:283– 294, 2002.
156. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price M, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* 47:426–430, 2001.
157. Frohlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeister A, Fischer HG, Hombach V, Koenig W. Seasonal variations of rheological and hemostatic parameters, and acute phase reactants in young, healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2692–2697, 1997.
158. Frohlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 48:575–577, 2002.
159. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65:168– 172, 1990.
160. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*;331:417– 424, 1994.
161. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein 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* 31:1460–1465, 1998.
162. 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* 35:1535– 1542, 2000.
163. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 343:1139– 1147, 2000.
164. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive

- protein and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 32:2575–2579, 2001.
165. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:603–610, 2001.
  166. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97:425–428, 1998.
  167. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 341:498– 511, 1999.
  168. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 20:303–328, 2002.
  169. Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;18:1671– 1678, 1998.
  170. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, Diaz C, Hernandez G, Egido J. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 32:2057–2064, 1998.
  171. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 103:276– 283, 2001.
  172. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 18:669–675, 1996.
  173. Stalker TJ, Lefler AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 133:406– 412, 2001.

174. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*;100:230– 235, 1999.
175. Albert MA, Danileson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. 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.
176. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*;103:1933 –1935, 2001.
177. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 103:1191–1193, 2001.
178. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. hsCRP and HDL Effects Statin Trial (CHEST): rapid of effect of statin therapy on Creactive protein and high-density lipoprotein levels. A clinical investigation. *Heart Dis* 5:2– 7, 2003.
179. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Millor E, on behalf of the HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 92:1287–1293, 2003.
180. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 98:839– 844, 1998.
181. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344:1959 – 1965, 2001.
182. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart

- Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499– 511, 2003.
183. Paul M Ridker, MD, MPH; on behalf of the JUPITER Study Group. 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* 108:2292-2297, 2003.
  184. Devine PJ, Carlson DW, Taylor AJ. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J Nucl Cardiol* 13:710-718, 2006.
  185. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 12:120-134, 1992.
  186. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399 –1406, 1986.
  187. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 87:II-56–II-65, 1993.
  188. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96:1432–1437, 1997.
  189. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340:14 –22, 1999.
  190. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 24:1297-1304, 1993.
  191. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different



- segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 90:953-958, 2002.
192. D'Agostino RB, Burke G, O'Leary D, Rewers R, Selby J, Savage PJ. Ethnic differences in carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 27:1744-1749, 1996.
  193. Spacil J, Ceska R, Petrasek J, Sobra J. The effect of four year hypolidaemic treatment on the intimal thickness of the common carotid artery in patients with familial hyperlipidaemia. *Int Angiol* 18:313-319, 1999.
  194. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*;21:1567-1572, 1990.
  195. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, Crouse JR, Sharrett AR, Tyroler HA, Barnes R, Heiss G. B-mode detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke* 25:2377-2383, 1994.
  196. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 90:1286-1290, 2004.
  197. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 92:2127-2134, 1995.
  198. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, Bom N, Lie KI, Bruschke AV. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 31:1561– 1567, 1998.
  199. Crouse III JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol* 75:455–459, 1995.

200. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of the LIPID atherosclerosis substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 97:1784– 1790, 1998.
201. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 124:548–556, 1996.
202. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 357:577–581, 2001.
203. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 106:2055– 2060, 2002.
204. Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O’Leary DH, Grobbee DE, Bots ML for the METEOR study Group. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA*. 297:1344-1353, 2007.
205. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 88:837-845, 1993.
206. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:538-545, 1999.
207. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465-469.

208. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 81:333-335, 1998.
209. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 92:711-712, 2003.
210. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 108:1481-1486, 2003.
211. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, Taylor L, Chan C, Sharma L, Schneider JR, Ridker PM, Green D, Quann M. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*.;107:757-761, 2003.
212. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 114:359-364, 2003.
213. Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, Yokoyama H, Fujiwara S, Hatsuda S, Maeno T, Shoji T, Fukumoto S, Emoto M, Koyama H, Nishizawa Y. Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 12:205-210, 2005.
214. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol Absorption Blockade with Ezetimibe. *Curr Drug Targ Cardiovasc Haematol Dis* 5: 455-462, 2005.
215. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci, USA* 101:3450-3455, 2004.
216. Davis HR, Compton DS, Hoos L. Ezetimibe (SCH58235) localizes to the brush border of small intestinal enterocyte and inhibits enterocyte cholesterol uptake and absorption. *Eur. Heart J* 21:636, 2000.
217. van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, Sybertz EJ, Davis HR Jr. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol

- absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br. J. Pharmacol* 129, 1748-1754, 2000.
218. Knopp RH, Bays H, Manion CV. Effect of ezetimibe on serum concentrations of lipid-soluble vitamins [abstract]. *Atherosclerosis* 2001:2:90.
  219. Zetia [prescribing information]. North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals; 2002.
  220. Punwani N, Pai S, Bach C. Effect of food on oral bioavailability of SCH58235 in healthy male volunteers. *AAPS Pharm Sci* 1:S486, 2003.
  221. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 106:1943–1948, 2002.
  222. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, Lebeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP. Ezetimibe Study Group: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: Pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 23:1209–1230, 2001.
  223. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 90:1084–1091, 2002.
  224. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, The Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 105:2469–2475, 2002.
  225. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 40:2125–2134, 2002.
  226. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. The American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute: ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 106:1024–1228, 2002.

227. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, SunS, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP: Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 107:2409–2415, 2003.
228. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, Filippatos T, Saougos V, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 23:1169-1176, 2007.
229. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 22:511-528, 2006.
230. Melania L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *European Heart Journal* 24:717–728, 2003.
231. Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, Wallace RB, Malinow MR, Casdorph HR. The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara indians of Mexico. *Am J Clin Nutr* 31:1131-42, 1978.
232. Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL Cholesterol: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Probl Cardiol* 32:268-314, 2007.
233. Jones P, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 92:152-160, 2003.
234. Prasad K. C-Reactive Protein (CRP)-Lowering Agents. *Cardiovasc Drug Rev* 24:33–50, 2006.
235. Kinlay S. Low-Density Lipoprotein-Dependent and –Independent Effects of Cholesterol-Lowering Therapies on C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol* 49:2003–2009, 2007.

236. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 353:118–119, 1999.
237. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 79:620-629, 2004.
238. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 4:18-37, 2003
239. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol* 63:113-21, 2007
240. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Mitchel Y, Veltri E. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 179, 361-367, 2005.
241. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, Pastore M, Borrello F, Belcastro M, Picchi A, Nami R. Effects of Simvastatin on Walking Performance and Symptoms of Intermittent Claudication in Hypercholesterolemic Patients with Peripheral Vascular Disease *Am J Med.* 114:359–364, 2003.
242. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem*44:1799–1808, 1998.
243. Eichstadt HW, Eskötter H, Hoffman I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76:122A–125A, 1995.
244. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, Manes C, Fischer D, de Groot K, Fliser D, Fauler G, Marz W, Drexler H. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 111:2356–2363, 2005.
245. The Early Effect of Lipid-lowering Treatment on Carotid and Femoral Intima Media Thickness (IMT). Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, Myint F, Baker D, Mikhailidis DP, Hamilton G. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23:358–364, 2002.