

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Okan ERDOĞAN

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
DÜŞÜK VE YÜKSEK DOZ ATORVASTATİN
TEDAVİSİNİN ERKEN DÖNEM İNFLAMASYON VE
KOAGULASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Emine ORDULU GAZİ

EDİRNE - 2006

TEŐEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gültaç Özbay'a; tez çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Okan Erdoğan'a, eğitimime katkısı olan hocalarım Prof. Dr. Armaęan Altun, Prof. Dr. Turhan Kürüm, Doç. Dr. Fatih Özçelik'e ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ATEROSKLEROZ VE AKUT KORONER SENDROM	3
AKUT KORONER SENDROM VE İNFLAMASYON	5
AKUT KORONER SENDROM VE KOAGÜLASYON SİSTEMİ	8
STATİNLER	9
GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	33
ÖZET	34
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	36
KAYNAKLAR	38
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin di fosfat
AKS	: Akut koroner sendrom
CD40	: Cluster designation 40 (grup dönüştürücü antijen 40)
CRP	: C-reaktif protein
FVII	: Faktör VII
HMG-koA	: Hidroksi metil gluteril koenzim A
hsCRP	: High sensitive CRP (yüksek duyarlıklı CRP)
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1 (interselüler adezyon molekülü-1)
IF-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
LDL	: Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
Mİ	: Miyokard infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1)
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
tPA	: Tissue plasminogen activator (doku plazminojen aktivatör)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: von Willebrand faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde geniş çalışmalarda hidroksimetil gluteril koenzim A (HMG-koA) redüktaz inhibitörlerinin (Statinler) kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil korunmasında kullanılarak mortalite ve morbiditede azalma sağladıkları gösterilmiştir (1,2). Statinler bu etkilerini lipid düzeylerini etkilemelerinden öte, pleiotropik etkileri aracılığıyla sağlamaktadırlar (1,2).

Kardiyovasküler olaylar aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulması sonucu meydana gelmektedir (3,4). İnflamatuvar hücreler kollajen üretimini inhibe eden sitokinleri ve hücre dışı matriksi bozan enzimleri salgılar (3). Bu hücrelerin aktivasyonu ile oluşan doku faktörleri rüptüre olmuş aterom plağında trombüs oluşumuna öncülük eder (3).

Akut koroner sendromda (AKS) yüksek doz (40-80 mg) statin tedavisi ile 4 ay sonrasında C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin azaldığı, inflamatuvar yanıtın baskılandığı ve tekrarlayan olayların azaldığı gösterilmiştir (1,2). Kararlı angina pectorisi olan koroner arter hastalarında da kronik dönemde statin tedavisi ile koagülasyon sistemine ait bazı elemanların; fibrinojen, faktör VII (FVII), faktör VIII (FVIII), trombomodulin, homosistein, von Willebrand faktör (vWF), doku plazminojen aktivatör (tPA)/plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin azaldığı ve bunlarda daha az kardiyovasküler olay olduğu gösterilmiştir (5,6). AKS'de statinlerin erken dönemde (hastane içi dönem) koagülasyon ve inflamasyon parametreleri üzerine etkileri bilinmemektedir. Ayrıca AKS'de statinlerle yapılan çalışmaların çoğu yüksek doz ile yapılmışlardır. Düşük doz statinlerle yüksek dozlar ile sağlanan etkilerin sağlanıp sağlanamayacağı da bilinmemektedir. Maliyet ve yan etkiler göz önüne alındığında düşük doz statinlerin AKS'de etkileri

araştırılmaya değerdir. Bunun yanında erken dönemde aktive olan inflamasyon ve koagülasyon parametrelerinin baskılanması olumlu klinik sonuç sağlanması açısından önemlidir. Bu olası etkinin gösterilmesi gerekmektedir.

Bu nedenle AKS’li hastaları içeren plasebo kontrollü prospektif çalışmamızda, düşük doz (10mg) ve yüksek doz (80 mg) atorvastatin tedavisinin erken dönemde inflamasyon (CRP) ve koagülasyon (vWF, FVII) zerine olan etkilerinin araştırılması hedeflendi.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ VE AKUT KORONER SENDROM

Ateroskleroz ile ilişkili komplikasyonlar gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerindedir (7). Ateroskleroz plazma kökenli aterojenik lipoproteinlerin damar duvarının intima tabakasında yerleşmesine yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar ve fibroproliferatif olaylar sonucu gelişir. Özellikle ileri yaşta ortaya çıkan, yavaş ilerleyen ve kan akımında mekanik etkilerle belirtilerini gösteren dejeneratif bir hastalıktır.

Abdominal, iliofemoral, koroner ve karotis arterleri gibi orta ve büyük boy arterlerde bölgesel olarak intima tabakasını, ileri evrelerde de mediya ve adventisya tabakalarını tutar (8). İntima tabakası lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olurken fibrozis de gelişir. Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesine neden olmuştur. Arteriyel travma mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden fibroblasta benzer tamir hücrelerine dönüşümünü içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferasyon gösterir ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, plakların arkasındaki mediya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile atrofi görülür.

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler subendotelial intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya ulaşır. Geçirgenliğin arttığı arterlerin dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle ekstraselüler matriks içinde tutulur (9). Matriks

proteoglikanlarının LDL'ye ilgisi vardır. LDL, intimada agregasyon ve oksidasyona maruz kalarak komponentlerine ayrışır (10). LDL'nin oksidasyonu bazı modifiye lipidlerin salınımına yol açar ve bunlar endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol alırlar. Lökosit adezyon molekülleri ve bazı kemotaktik sitokinlerin salınımıyla, monosit ve T lenfositler endotel yüzeyine yapışırlar. Ayrıca okside LDL parçacıkları kompleman sistemi aktivasyonunu arttırlar. Her iki uyarı mononükleer hücrelerin endotel tabakasının interselüler aralıklarından, subendotelyal alana göçünü başlatır. Makrofajlar okside LDL parçacıklarını fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücresi aterosklerozun prototip hücresidir. Sağlam endotelde köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle birlikte birikmesi yağlı çizgilenmeyi oluşturur (11).

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşürler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde olur. Bütünlüğü bozulmuş olan endotel sadece lipoproteinlere değil albumin, fibrinojen gibi kan elemanlarına da geçirgen hale gelmiştir. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç eder. Daha sonra trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve plaktaki düz kas hücrelerinin çoğalması ile matriks üretiminin uyarılmasına neden olur. Sonuçta, lezyonun lipid çekirdeğini, endotel yüzeyinden ayıran, fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, kendi matriksinin kalın tabakaları ile çevrili fibrosite benzeyen, uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Aterogenezin başlangıcında endotel sağlamdır, fakat çıplak alanlarda köpük hücrelerin yüzeyi infiltre olur ve trombositlerin de yapışmasıyla olgun plak şekli görülür (11).

Aterosklerotik plaklar damar lümeninde kan akımını engelleyen pıhtı ile tıkanma sonucu hayatı tehdit eden klinik durumlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar iki yolla gerçekleşir. Ya fibröz kapsül yırtılarak trombojenik ekstraselüler matriks ortaya çıkar ve doku faktörlerinden zengin lipid çekirdek kan ile temas eder, ya da daha nadir olarak fibröz kapsül yüzeyindeki endotel erozyona uğrayarak trombositten zengin pıhtı oluşumuna öncülük eder (7). Endotel erozyonu AKS'lerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve kadınlarda daha sık görülür (12). Hangi şekilde olursa olsun plak bütünlüğünün bozulması bölgesel olarak trombosit aktivasyonu ve birikimine öncülük eder. Bu aktivasyon pıhtılaşma kaskadının başlamasına, trombüs oluşumuna ve tam damar tıkanıklığına neden olur (13).

Akut koroner sendromdan sorumlu lezyonların histopatolojik incelemesinde aktive makrofajlar, T hücreleri ve mast hücrelerinin görülmesi plağı örten fibröz kapsülün parçalanmasından inflamatuvar mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Plak

yapısındaki T lenfositler, makrofajlar ve düz kas hücrelerine sinyal göndererek inflamatuvar yanıtta öncül rol oynarlar. Plakta yer alan inflamatuvar hücreler proinflamatuvar lipidler, sitokinler, antijenler ya da mikroorganizmalar ile aktive olurlar (13). İnterferon gama ($IF\gamma$) ve tümör nekrozis faktör alfa ($TNF-\alpha$) gibi protein yapıdaki sitokinler, hücre yüzeyine bağlı olarak veya eriyik halde bulunurlar ve aterom plağında hücreler arası sinyalleri taşırlar. Bu sinyallere yanıt olarak plağın fibröz kapsülünün bütünlüğünü sağlayan yeni kollajen fibril üretimi azalır. T lenfositlerin sinyallerine yanıt olarak makrofajlardan özel proteinazların sentezi artar. Bu proteinazlar ekstraselüler matriks yapısındaki kollajen ve elastini parçalar. Sonuç olarak fibröz kapsülün matriksi zayıflar ve yırtılmaya duyarlı hale gelir (14). Dolaşımdaki T lenfositler CD40-L (cluster designation 40 ligand) olarak bilinen sitokinleri salgılar. Plak yapısındaki makrofajlardan CD40-L reseptörlerinin uyarılması sonucu proteinazlar üretilir. Plak şapkası yırtıldığında doku faktörleri kan ile temasa geçer ve pıhtı oluşur (14).

AKUT KORONER SENDROM ve İNFLAMASYON

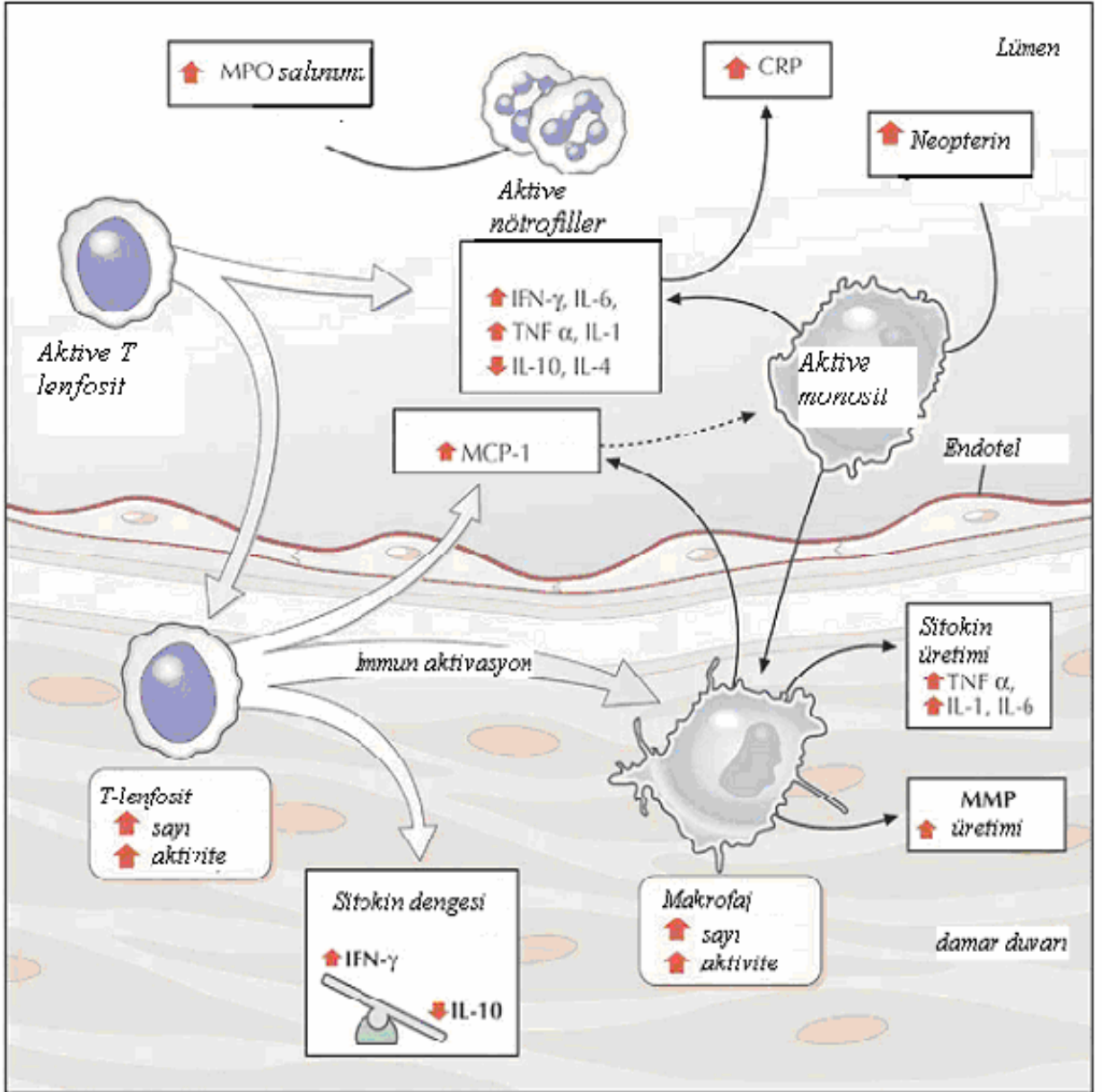
Akut koroner sendromlu hastalarda sistemik inflamasyonda olduğu gibi damar duvarında bölgesel bir inflamasyon artışı söz konusudur. Özellikle plak yapısındaki T lenfositlerden salınan inflamatuvar proteinler (sitokinler) damar düz kas hücrelerinden kollajen üretimini baskılar. Aktive olan makrofajlardan elastaz ve metalloproteinazlar salınır, kollajen ve elastin yıkılır, fibröz kapsül zayıflar. Sistemik dolaşımda da immün aktivasyonun kanıtları saptanmıştır (Şekil 1) (15-20). Akut koroner sendrom sistemik inflamasyonun bir belirteci olan CRP artışı ile ilişkilidir.

C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein, karaciğerden sentez edilen, pentamerik yapıda akut faz reaktanı bir proteindir. Özellikle interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak sentezlenir (21). AKS'li hastalarda CRP, kararlı koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı için risk faktörleri bulunan hastalardan çok daha yüksek düzeydedir (22). AKS'de CRP serum düzeyi ilk 24 saat içinde yükselmeye başlar, yaklaşık 72 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 7. günden itibaren düşmeye başlar (23).

Kardiyovasküler hastalıklar için risk belirleyici bir gösterge olarak CRP'nin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, son zamanlarda giderek önem kazanmaktadır. CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren bir inflamasyon belirteci olarak

yaygın kullanımdadır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemi bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (13,24). Erken dönem plak şekillenmesinde bile damar duvarında CRP'nin varlığı, endotel üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir (25). CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etkiler yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir. Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotel fonksiyonu arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur (26).



Şekil 1. Akut koroner sendromda inflamatuvar değişiklikler (20)

MPO: miyeloperoksidaz, MMP: matriks metalloproteinaz, MCP: monosit kemoatraktan protein, IFN-γ: interferon gama, IL-1: interlökin-1, IL-4: interlökin-4, IL-6: interlökin-6, IL-10: interlökin-10, TNF-α: tümör nekrozis faktör-alfa.

Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) ölçümü ile, kronik ve hafif inflamasyon varlığı saptanabilmektedir. Ateroskleroz patogenezindeki rolünün yanı sıra, AKS'de kötü prognoz kriteri olarak da değerlendirilmektedir. İnflamasyon ve akut faz reaksiyonu aterogenez patogenezinde olduğu kadar AKS'nin başlangıcında da rol almaktadır (27).

Ridker ve ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada 27 bin sağlıklı kadında CRP ve iyi bilinen bir risk faktörü olan LDL kolesterol ölçümleri yapılmış, daha sonra hastalar 8 yıl boyunca koroner olaylar açısından incelenmiştir. Her iki parametrenin başlangıç değerleri ile kardiyovasküler olayların sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Veriler, CRP'nin LDL'ye nazaran kardiyovasküler olayı belirlemede daha güçlü bir risk göstergesi olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Framingham risk skorlamasında bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine göre, CRP ayarlaması yapıldığında CRP'nin risk belirlemede diğer faktörlerden bağımsız etkileri olduğu gözlenmiştir (29).

Artmış CRP düzeylerinin, kararsız angina pectoris ve Q dalgasız miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarında kötü kardiyak sonlanım ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (30-33). TIMI- IIA (Thrombolysis in Myocardial Infarction) çalışmasında, kararsız angina pectorisde, troponin T'si negatif olan ancak CRP değerleri yüksek olan hastalarda 14 günlük mortalitenin daha fazla olduğu görülmüştür (34).

MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışmasında, sağlıklı kişilerde CRP düzeyi en yüksek olan grupta 2.6 kat daha fazla Mİ ve ani kardiyak ölüm görülmesi, önceki çalışmaları desteklemekte ve koroner aterosklerozun inflamasyon ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir (35). Termografi kateteri ile kararsız koroner arter plaklarında lokal ısı artışı saptanmış ve bu da damar yüzeyinde hücre birikimi ile birlikte gözlenmiştir. Biriken hücrelerin çoğunun makrofajlar olduğu görülmüş ve bu durumun CRP artışını açıklayan mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (36). Koroner arter hastalığından şüphelenen 103 kişi kalp kateterizasyonu ile incelendiğinde, CRP konsantrasyonu ile koroner lezyonunun anjiyografik özellikleri arasında ilişki saptanmıştır. Trombüsün varlığı ve koroner lezyonun derecesi ile de CRP yüksekliğinin ilişkisi ortaya konmuştur (37,38). Tüm bunların yanı sıra CRP'nin endotel hücrelerinden sentezlenen nitrik oksit (NO) ve prostasiklin düzeylerini azalttığı, bu yolla da aterosklerotik süreçte rolü olduğu gösterilmiştir (39,40).

AKUT KORONER SENDROM VE KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Normal endotel antitrombotik ve vazodilatator etkileri olan NO sentezler (41). Dinlenme durumunda, E- selektin ve interselüler adezyon molekülleri endotel yüzeyinde çok az miktarda salınır. Endotel yüzeyinden trombotik olmasa da, yüksek miktarda trombomodulin ve az miktarda doku faktörü salınır. Az miktarda vWF salınımı olur ve tPA/PAI-1 dengesi fibrinoliz lehine sağlanır (42). vWF çoğunlukla endotel, az miktarda da megakaryositlerde sentez edilir. Monomerik yapıda prekürsör bir protein olarak sentezlenir ve multimerik yapıya dönüştürülür. FVIII kofaktörü olarak da bilinir (43). Hem koagülasyon, hem de trombositlerin endotele yapışması ve agregasyonunda rol alır (23).

İnflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endotelde trombomodulin salınımı baskılanırken doku faktörleri artar. Bu durum aynı zamanda vWF salınımının artmasına ve tPA/PAI-1 oranının azalmasına neden olur. NO sentezinin de azalmasıyla birlikte pıhtı ve damar büzüşmesi meydana gelir. Endotel yüzeyinden lokal adezyon molekülleri ve monosit kemoatraktan protein gibi kemoatraktanların salınımı artar (42). Sonuç olarak inflamatuvar hücrelerin damar duvarındaki duyarlı bölgelerde adezyon ve geçişi artar (44). AKS vWF, E- selektin ve interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) gibi endotel aktivasyonunun belirteçlerinin dolaşımdaki artışı ile ilişkilidir (20).

Araştırmalar, akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü ortaya koymuştur. Histopatolojik incelemeler suçlu lezyonlar üzerinde mural trombüslerin saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonların hemen hepsinde yüzey hasarı bulgusu vardır. Bunların yaklaşık %80'inde endotelden geçerek plağa giden çatlaklar, buna karşılık %20'sinde endotel kaybı olan bölgeler vardır. Bu yüzey defektleri, protrombotik subendotel tabakanın açığa çıkmasına ve hızlı bir şekilde trombozla sonuçlanmasına neden olur.

Kan elemanları subendotelial yüzeyle karşılaştığında, trombositler hemen aktive olur, yüzeye yapışır ve kümeleşmeye başlarlar. Yüzey reseptörleri, trombosit ve doku arasındaki bağlanmayı düzenler; bunlar fibrinojeni bağlayan glikoprotein IIb-IIIa ve vWF bağlayan glikoprotein Ib'dir. Trombositten salınan adenzin difosfat (ADP) ve diğer faktörler trombositlerin aktivasyonunu uyarır. Trombosit membran yapılarının ortaya çıkması humoral pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu başlatır. Humoral pıhtılaşma kaskadı, protein doku faktörü (tromboplastin) açığa çıktığında başlar. Makrofajlarda, endotel ve düz kas hücrelerinde, proinflamatuvar sitokinler ve CD40 sistemi tetiklenebilir. Böylece inflamatuvar ve immun aktivasyon trombozu, plak yırtılmasına neden olarak ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyerek, iki yolla başlatmış olur. Humoral pıhtılaşma için doku faktörüne

ek olarak, membran fosfolipidleri ve vWF-FVIII kompleksi gibi faktörler de gereklidir. Sonuçta, trombüsü çevreleyen ve stabilize eden fibrin pıhtısı oluşur (11).

Fibrinojen, FVII, PAI-1, tPA ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin plazma düzeylerinin koroner arter olaylarını kestirebileceği bildirilmektedir (27). FVII pıhtı oluşumunda doku faktörünün (TF) kofaktörü gibi görev yapan ve öncü rol oynayan glikoprotein yapıda bir moleküldür. Koagülasyon proteinleri içerisinde yarı ömrü 5 saat kadar ile en kısa olanıdır. Karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentez edilir. Aktive olduğunda yarı ömrü 2.4 saat olan FVIIa'ya dönüşür (23).

Artmış fibrinojen ve FVII düzeyleri, kararlı ve kararsız angina pektorisde kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (20). Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda PAI-1 hiperaktivitesi endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (45).

STATİNLER

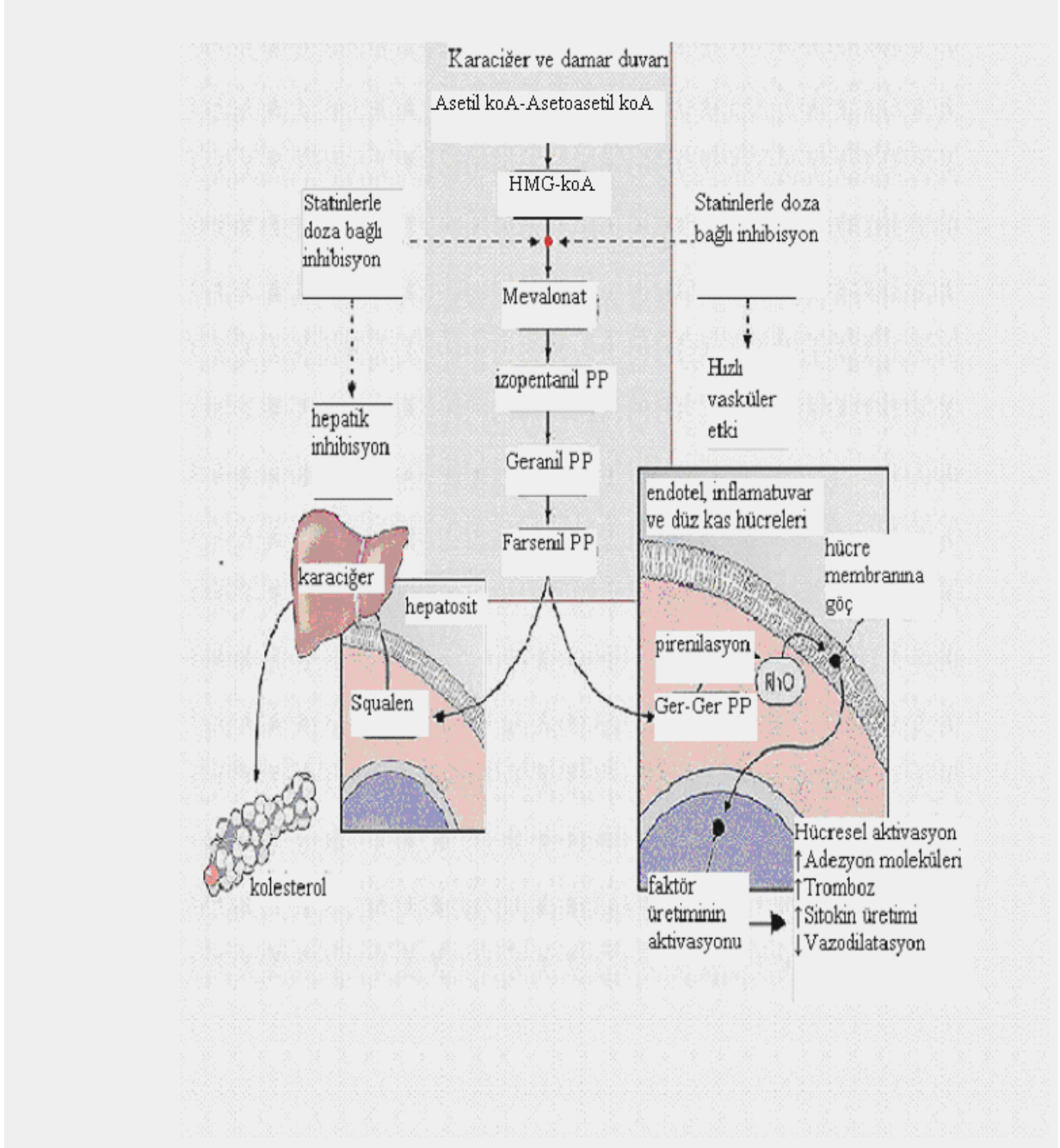
Statinler, karaciğerde HMG-koA enzimini inhibe eden, sonuç olarak da dolaşımdaki LDL kolesterol düzeylerini düşüren ilaçlardır. Ek olarak statinler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerdeki HMG-koA redüktaz'ı inhibe eder. Kolesterol sentezinde bir ara ürün olan geranil-geranil pirofosfat inflamatuvar sinyal yollarında bazı sinyal proteinlerinin taşıyıcılığını yapar. Böylece statinler inflamatuvar sinyal yolları üzerinde de etki gösterir. Bunların yanı sıra statinlerin endotel fonksiyonu, plak stabilizasyonu, hücrel immunité ve inflamasyon, lipoprotein oksidasyonu ve pıhtılaşma üzerinde de etkili oldukları gösterilmiştir (Şekil 2). Hücre kültür ve hayvan çalışmalarında, statinlerin LDL düşürücü etkilerinden bağımsız olarak AKS oluşumu ve tekrarlayan olayların patogeneğinde rol oynayan patolojik süreçlerde hızlı bir baskılanma sağladığı gösterilmiştir (20).

Statinlerle Yapılan Klinik Çalışmalar

1994'de 4S çalışmasında (Scandinavian Simvastatin Survival Study) aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalarda HMG-koA redüktaz inhibitörlerinin mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı olan 4444 hastayı içeren çalışmada simvastatin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış, 6 yıllık takip sonunda simvastatin grubunda daha az kardiyovasküler olay görüldüğü bildirilmiştir (46).

Bununla birlikte takip eden çalışmalarda statinlerin kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite üzerine klinik yararına ilişkin farklı sonuçlara varıldı. WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında 6595 hasta çalışmaya alındı ve

40 mg pravastatin ile plasebo koroner olaylar açısından karşılaştırıldı. Ortalama 4-5 yıllık takip periyodu sonunda pravastatin ile ölümcül olmayan Mİ 'da %31 risk azalması, koroner arter hastalığı nedeniyle ölüme ise %33 risk azalması sağlandığı bildirildi (47) .



Şekil 2. HMG-koA redüktaz inhibisyonu ile kolesterol sentezinin inhibisyonu (20)
PP: pirofosfat, Ger-Ger PP: geraniil-geraniil pirofosfat

Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışmasında kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşüşün yanı sıra ölümcül veya ölümcül olmayan Mİ olaylarında azalma sağlandığı bildirildi (48). WOSCOPS ve CARE çalışmalarında benzer kolesterol düzeyleri olup, statin ve plasebo alan hastalar karşılaştırıldığında statin alanların koroner kalp hastalığı riskinin plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Kolesterol düşürücü diğer ilaçlar ile karşılaştırıldıklarında ise statinlerin aynı düzeylerde kolesterol azalmalarında bile Mİ riskini daha fazla azalttıkları ortaya konmuştur (49).

Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) ve HPS (Heart Protection Study) çalışmalarının sonuçları, statinlerin bazal LDL değerlerinden ve LDL düzeyi azalmasından bağımsız olarak klinik yararlar sağladığı görüşünü desteklemiştir (50-52).

4S, CARE, LIPID ve HPS çalışmalarının sonuçlarına göre 20-40 mg simvastatin veya 40 mg pravastatin tedavisinin stabil koroner arter hastalığı olanlarda ölümcül olan ve olmayan iskemik kardiyovasküler olayları azalttığı görülmüştür. Ancak bu etki, 1-2 yıl statin tedavisinden sonra ortaya çıkmıştır. AKS'li hastalarda statinlerin etkilerini görmeyi amaçlayan gözlemsel bir çalışmada ilk kez akut Mİ geçiren 20 bin hasta izlenmiştir. Bir yıl sonunda statin tedavisi almaya devam eden grupta, mortalitede rölatif risk azalması 0.75 olarak hesaplanmıştır (53).

Günümüzde, AKS'li hastalarda erken dönem yoğun statin tedavisinin mortaliteye etkisini araştıran randomize klinik çalışmalardan MIRACL çalışmasında 3086 hasta, plasebo veya 80 mg atorvastatin alacak şekilde randomize edilmişlerdir (50). Ölüm, Mİ, tekrarlayan koroner olaylar, kardiyak ölüm açısından karşılaştırıldığında statin alan grupta olay sıklığı %14.6, plasebo grubunda %17.2 bulunmuştur. Standart doz (40 mg) pravastatin ile yüksek doz (80) mg atorvastatin tedavilerinin karşılaştırıldığı PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) çalışmasında birincil son noktalarda (ölüm, Mİ, tekrarlayan koroner olaylar veya inme) atorvastatin pravastatinden üstün bulunmuştur (54). Pravastatin tedavisi (20-40 mg) ile plasebonun AKS'li hastalarda ölüm, Mİ, tekrarlayan koroner olaylar açısından karşılaştırıldığı PACT (Pravastatin in Acute Coronary Treatment) çalışmasında ise koroner olaylar ve ölüm açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (55). Son yıllarda yüksek doz statin tedavisi üzerinde durulmakta ve randomize klinik çalışmalarda yüksek doz statin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmaktadır.

Statinlerle Yapılan Deneysel Çalışmalar

Statinlerin antiinflamatuvar rolünü araştırmak amacıyla, aterosklerozda rol oynayan endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monosit/makrofajlar ve T lenfositlerden elde edilen hücre kültürlerinde yapılan in-vitro çalışmalarında proinflamatuvar fonksiyonların statinlerle azaldığı gösterilmiştir (Tablo 1) (49).

Statinler NO'nun biyoyararlılığını arttırarak endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Ayrıca endotelin-1 ekspresyonunu da azaltarak vazodilatasyon lehine denge oluşumuna aracılık ederler. Hücre yüzeyinden trombomodulin salınımını arttırır ve doku faktörlerinin salınımını azaltır. Böylece trombin oluşumu azalır, protein C aktivitesi azalır ve antikoagülan kaskad aktive olur. Ek olarak statin tedavisi ile vWF düzeyleri azalır ve tPA/PAI-1 dengesi fibrinoliz yönüne kayar. CD40 ligand ve CRP, monosit/makrofaj sisteminden doku faktörlerinin üretimini sağlayan güçlü araçlardır. Statin tedavisi ile bunların düzeylerinde azalma ile dolaylı yoldan doku faktörlerinin düzeyi azalır (20).

Ek olarak statinler sistemik dolaşımda FVII antijen düzeylerini, protrombin aktivasyonunu, FVa üretimi ve FXIII aktivasyonunu azaltır. Bunların altında yatan mekanizma henüz açık değildir, ancak olasılıkla katalitik enzimlerin aktivasyonu ile karaciğerde protein üretimi üzerine etkiler gösterir. Bu etkiler kolesterol düzeylerine etkisinden bağımsızdır ve pıhtı formasyonunun azalmasına hizmet eder (20).

Sonuç olarak AKS inflamasyon sistemi, immün sistem, endotelial fonksiyon ve koagülasyon sistemindeki değişiklikleri içeren bir süreç sonucu oluşur. Statinlerin bu biyolojik değişiklikleri önlediği in-vitro çalışmalarda, hayvan çalışmalarında ve randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Farklı statinlerin eş-etkin dozları Tablo'2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. HMG-koA redüktaz inhibitörlerinin inflamatuvar yollar ve mediyatörlere etkileri (49)

Süreç/Yol	Aracı	Hücre tipi
Adezyon ↓	E-selectin ↓ L-selectin ↓ ICAM-1 ↓ VCAM-1 ↓ Mac-1 ↓ LFA-1 ↓	Endotel ve periferik kandaki makrofaj ve T hücreler
Migrasyon ↓	MCP-1 ↓ IL-8 ↓	Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, T lenfositler
Proliferasyon ↓	Düz kas hücreleri ↓ Endotelyal hücreler ↓	Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar
Endotel fonksiyonları ↑	Endotelyal NO sentaz ↑ LDL oksidasyonu ↓ Endotelin-1 ↓	Endotel hücreleri
Matriks degradasyonu ↓	İnterstisyel kollajenazlar ↓ Jelatinazlar ↓ MMP-3 ↓ Metalloproteazların doku inh. ↑	Endotel hücreleri, makrofajlar
Apopitoz ↑	Caspase 3-9 ↑ Bcl-2 ↓	Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar
Tromboz ↓	Doku faktörleri ↓ Faktör VIIa ↓ t-PA ↑ Trombosit agregasyonu ↓ Fibrinojen ↓ PAI-1 ↓ PG-I 2 ↑ Tromboksan A2 ve B2 ↓	Endotel hücreleri, makrofajlar, trombositler, periferik kan
İnflamatuvar araçılar ↓	CD-40 ve CD-40L ↓ IL-1 ve IL-6 ↓ TNF- α ↓ CRP ↓ Siklooksijenaz 2 ↓ Serum amiloid A ↓	Endotel hücreleri, makrofajlar, periferik kan

ICAM-1: interselüler adezyon molekül 1, VCAM-1: vasküler adezyon molekül 1, mac-1: ICAM-1 ligandı, LFA: lökosit fonksiyon antijen 1, MCP-1: monosit kemoatraktan protein, IL-8: interlökin 8, NO: nitrik oksit, MMP-3: matriks metalloproteinaz 3, tPA: doku plazminojen aktivatör, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1, PG-I2: prostaglandin I2, CD-40: cluster designation-40, CD-40L: CD-40 ligand, TNF- α : tümör nekrozis faktör alfa.

Tablo 2. Statinlerin eş-etkin dozları ve lipid parametreleri üzerine etkileri (56)

Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Kolesterol düzeyi		
				Total K ↓	LDL-K↓	HDL-K ↑
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	%27	%34	%7
20 mg	20 mg			%32	%41	%7
40 mg	40 mg			%37	%48	%7
80 mg	80 mg			%42	%55	%7

Total K: total kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı (Ek I). Aralık 2005 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında koroner yoğun bakım ünitesine AKS (ST elevasyonsuz Mİ ve kararsız angina pectoris) tanısıyla yatırılan ardışık 171 hasta incelendi. ST elevasyonlu Mİ hastalarında, kontrendikasyon yoksa statin tedavisi başlanması mutlak endikasyon olduğundan, çalışmamıza sadece ST elevasyonsuz Mİ ve kararsız angina pectoris tanılı hastaları almayı uygun gördük. ST elevasyonsuz Mİ tanısı göğüs ağrısına eşlik eden iskemik EKG değişikliği (ST depresyonu veya T dalga değişiklikleri) varlığında troponin I düzeyinin 1 ng/ml üzerinde olması veya kreatin kinaz-MB izoenzimi değerinin normalin iki katını aşmasına dayanarak konuldu. Kararsız angina pectoris, yeni başlayan veya şiddeti artan angina, son bir ay içerisinde dinlenme anginası veya son 48 saat içinde istirahat anginası olup son 24 saat içerisinde başlamış ve halen devam eden angina ile beraber iskemik EKG değişikliği olan, troponin I veya kreatin kinaz-MB izoenzim düzeylerinde artış olmayan hastalar olarak tanımlandı. Öncesinde statin kullananlar, karaciğer parankim bozukluğu olanlar, transaminaz düzeyleri yüksek olanlar, genel durum bozukluğu olanlar, aktif infeksiyon bulguları olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dışlandı. Başvuru anında alınan kan örneğinde serum LDL düzeyi 130 mg/dl üzerinde ölçülen hastalar, uluslararası kılavuzlara göre etik olmayacağından plasebo grubuna alınmadı. Dışlanma kriterleri sonucu geriye kalan uygun 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara AKS tedavisinde uygulanması gereken ve kontrendikasyon olmayan tüm ilaçlar verildi. Tüm

hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal LDL düzeyi kaydedildi. Özgeçmişlerinde koroner arter hastalığı risk faktörleri, koroner “by-pass” operasyonu ve koroner girişim sorgulandı. Sürekli kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilerek imzalı onayları alındı.

Çalışmaya alınan hastalar ardışık düzene göre randomize edildi. Birinci hasta grup 1, ikinci hasta grup 2, üçüncü hasta grup 3 sırasıyla çalışmaya dahil edildi. Grup 1’deki hastalar (n=20) 10 mg atorvastatin, grup 2’deki hastalar (n=20) 80 mg atorvastatin ve grup 3’deki hastalar (n=20) plasebo aldılar. Grup 1 ve grup 2’deki hastalara ilaçları açık reçete ile verildi. Grup 3’deki hastaların plasebo tabletleri sayılı olarak özel bir kutuda verildi. İkinci hafta kontrollerinde hastaların ilaçlarını alıp almadıklarının kontrolü sözel olarak sorgulanarak ve ilaçları kontrol edilerek yapıldı. Hastalardan tedavi öncesi bazal kan örnekleri alındı ve diğer tedavileri ile birlikte çalışma ilaçlarının ilk dozu verildi. Takip eden günlerde hastaların çalışma ilaçları gece saat 22.00’de verildi. CRP (mg/L), vWF (%), FVII (%) düzeylerini karşılaştırmak amacıyla bazal, 1. hafta ve 2. haftada kan örnekleri alındı. CRP için kuru tüpe 3 cc, vWF ve FVII için sitratlı tüpe 2.3 cc venöz kan örneği alındı. Kanlar 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum ve plazma olarak ayrıldı. Örnekler -80°C’de saklanarak bekletildi. Tüm hastalardan kan örnekleri alındıktan sonra, hematoloji laboratuvarında toplu olarak çalışıldı. FVII (STA®-Deficient VII 051401, France) ve vWF (STA®-Liatest 052502, France) Diagnostica Stago STA Compact cihazında koagülometrik yöntemle, hsCRP (BIOMERICA®-6151 ve 6090, Germany) TOSOH-MPS A4i cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı. CRP için normal değer aralığı 0.068-8.2 mg/L, FVII için normal değer aralığı %70-130, vWF için normal değer aralığı %60-150 idi.

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezindeki Minitab paket programı (SOO64 MINITAB Release 13, lisans no: wcp.1331.00197) kullanılarak yapıldı. Gruplara normal dağılıma uygunluk testleri uygulandı. Gruplar normal dağılıma uygun olmadığından parametrik olmayan testler kullanıldı. İki den fazla grup olduğu için gruplar arası karşılaştırmada sayısal veriler için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlı bulunanlardan hangi iki grup arasında fark olduğu Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Grup içi tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı, anlamlı sonuç varlığında hangi iki ölçüm arasında anlamlılık olduğu Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. p<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, VKİ, bazal LDL düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Özgeçmişleri incelendiğinde sadece beta bloker kullanımı, ikinci gruptaki hastalarda birinci ve üçüncü gruptaki hastalardan anlamlı olarak farklıydı ($p=0.023$). Hastanede uygulanan tedaviler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Birinci grupta ST elevasyonsuz Mİ oranı %50, ikinci grupta %40, üçüncü grupta %50 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri Tablo 3’de özetlenmiştir. Bazal vWF, FVII ve hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4). Çalışma gruplarının bazal, 1. hafta ve 2. hafta bakılan hsCRP, vWF ve FVII düzeyleri Tablo 5’de verilmiştir.

Birinci Hafta Sonuçları

Birinci hafta bakılan hsCRP düzeyleri ve bazal değerler karşılaştırıldığında; grup 1’de anlamlı olmayan artış (5.26 ± 3.24 vs 6.98 ± 3.35 mg/L, $p=0.062$), grup 2’de anlamlı azalma olduğu (7.75 ± 3.57 vs 7.13 ± 2.95 mg/L, $p=0.04$), grup 3’de ise anlamlı artış olduğu görüldü (6.3 ± 2.87 vs 7.41 ± 2.61 mg/L, $p=0.003$) (Tablo 6).

Birinci hafta bakılan vWF düzeyleri bazal değerleri ile karşılaştırıldığında; grup 1 ve grup 2’de anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla 137.5 ± 23.63 vs 141.6 ± 33.08 %, $p=0.672$ ve 136.35 ± 41.36 vs 136.25 ± 32.92 %, $p=0.106$), grup 3’de anlamlı artış vardı (121.15 ± 31.99 vs 139.7 ± 28.53 %, $p=0.04$) (Tablo 7).

Tablo 3. Grup 1 (10 mg atorvastatin), Grup 2 (80 mg atorvastatin) ve Grup 3 (plasebo) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	P
Yaş (yıl)	61.10±10.92	59.75±11.72	65.95±10.76	0.263
Cinsiyet				
Kadın (%)	8 (40)	9 (45)	12 (60)	0.420
Erkek (%)	12 (60)	11 (65)	8 (40)	0.420
NSTEMİ (%)	10 (50)	8 (40)	10 (50)	0.267
KAP (%)	10 (50)	12 (60)	10 (50)	0.267
SKB (mmHg)	134.50±22.99	137.90±29.18	136.50±18.64	0.905
DKB (mmHg)	78.40±13.32	83.55±15.88	84.25±11.27	0.322
VKİ (kg/m ²)	27.61±3.04	28.92±4.51	28.92±3.82	0.440
LDL (mg/dl)	120.99±39.83	119.91±38.66	96.07±27.50	0.073
Risk faktörleri				
HT (%)	15 (75)	12 (60)	16 (80)	0.344
DM (%)	4 (20)	4 (20)	8 (40)	0.256
PAH (%)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0.596
Sigara (%)	7 (35)	9 (45)	6 (30)	0.605
HL (%)	4 (20)	3 (15)	1 (5)	0.364
AÖ (%)	6 (30)	5 (25)	5 (25)	0.918
Öncesinde kullandığı ilaçlar				
ADEİ (%)	10 (50)	7 (35)	11 (55)	0.419
BB (%)	7 (35)	2 (10)	10 (50)	0.023
KKB (%)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	0.308
Diüretik (%)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0.349
Aspirin (%)	6 (30)	5 (25)	8 (40)	0.583
Klopidogrel (%)	1 (5)	0 (0)	2 (10)	0.349
İnsülin (%)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0.349
OAD (%)	1 (5)	3 (15)	5 (25)	0.208
Hastanede uygulanan tedavi				
Tirofiban (%)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0.349
Heparin (%)	4 (20)	8 (40)	6 (30)	0.386
DMAH (%)	16 (80)	12 (60)	13 (65)	0.367
Aspirin (%)	19 (95)	19 (95)	19 (95)	1
Klopidogrel (%)	13 (65)	12 (60)	14 (70)	0.803
ADEİ (%)	14 (70)	13 (65)	16 (80)	0.563
BB (%)	18 (90)	17 (85)	16 (80)	0.676
KKB (%)	1 (5)	3 (15)	2 (10)	0.574
İnsülin (%)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0.153
OAD (%)	0 (0)	1 (5)	5 (25)	0.349

NSTEMİ: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, KAP: kararsız angina pektoris,SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, PAH: periferik arter hastalığı, HL: hiperlipidemi, AÖ: aile öyküsü, ADEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, BB: beta bloker, KKB: kalsiyum kanal blokeri, OAD: oral antidiyabetik, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin

Tablo 4. Grupların bazal FVII, vWF ve hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	P*
FVII bazal (%)	104.9±20.07	98.35±36.9	92.25±31.43	0.319
vWF bazal (%)	137.5±23.63	136.35±41.36	121.15±31.99	0.158
hsCRP (mg/L)	5.26±3.24	7.75±3.57	6.3±2.87	0.058

*: Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi

Birinci hafta bakılan FVII düzeyleri bazal değerleri ile karşılaştırıldığında her üç grupta da anlamlı değişiklik olmadı (grup 1, 104.9±20.07 vs 119.9±32 %, p=0.486; grup 2, 98.35±36.9 vs 100.7±27.29 %, p=0.212; grup 3, 92.25±31.43 vs 102.65±34.66 %, p=0.144) (Tablo 8).

İkinci Hafta Sonuçları

İkinci hafta bakılan hsCRP düzeyleri, grup 1’de bazal değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik olmazken (5.26±3.24 vs 5.71±3.5 mg/L, p=0.062) 1. hafta ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan azalma (6.98±3.35 vs 5.71±3.5 mg/L, p=0.062) gösterdi. Grup 2’de 2. haftada bakılan hsCRP düzeyleri bazale göre anlamlı azalma (7.75±3.57 vs 6.58±3.32 mg/L, p=0.035), 1. haftaya göre anlamlı olmayan azalma (7.13±2.95 vs 6.58±3.32 mg/L, p=0.251) gösterdi. Grup 3’de 2. hafta CRP düzeylerinde 1. haftaya göre anlamlı azalma görülürken (7.41±2.61 vs 5.08±3.48 mg/L, p=0.021) bazale göre (6.3±2.87 vs 5.08±3.48 mg/L, p=0.456) göre anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 6).

Tablo 5. Grupların bazal, 1. hafta ve 2. hafta bakılan hsCRP, vWF ve FVII düzeylerinin toplu olarak karşılaştırılması

	Grup1= 10 mg Atorvastatin (n=20)			Grup 2= 80 mg Atorvastatin (n=20)			Grup 3= plasebo (n=20)		
	Bazal	1. hafta	2. hafta	Bazal	1. hafta	2. hafta	Bazal	1. hafta	2. hafta
hsCRP (mg/L)	5.26±3.24	6.98±3.35	5.71±3.5	7.75±3.57	7.13±2.95*	6.58±3.32*	6.3±2.87	7.41±2.61**	5.08±3.48***
vWF (%)	137.5±23.63	141.6±33.08	119.6±47.5	136.35±41.36	136.25±32.92	118.05±52.25	121.15±31.99	139.7±28.53*	119.4±45.12***
FVII (%)	104.9±20.07	119.9±32	113.35±28.19	98.35±36.9	100.7±27.29	105.1±26.96	92.25±31.43	102.65±34.66	107.1±39.74

* : bazale göre p<0.05, **: bazale göre p<0.01, ***: 1. haftaya göre p<0.05 (Friedman testi ile değerlendirildi)

Tablo 6. Hastaların bazal, 1. hafta ve 2. hafta hsCRP düzeylerinin grup içi karşılaştırmaları

	Bazal (mg/L)	1. hafta (mg/L)	2. hafta (mg/L)	P ^{††}
Grup 1 (n=20)	5.26±3.24	6.98±3.35	5.71±3.5	0.062
Grup 2 (n=20)	7.75±3.57	7.13±2.95*	6.58±3.32**	0.016
Grup 3 (n=20)	6.3±2.87	7.41±2.61***	5.08±3.48 [†]	0.027

*: bazale göre p=0.04, **:bazale göre p=0.035, ***: bazale göre p=0.003, †: 1.haftaya göre p=0.021, ††: Friedman testi ile değerlendirildi

Tablo 7. Hastaların bazal, 1. hafta ve 2. hafta vWF düzeylerinin grup içi karşılaştırmaları

	Bazal (%)	1. hafta (%)	2. hafta (%)	P ^{***}
Grup 1 (n=20)	137.5±23.63	141.6±33.08	119.6±47.5	0.672
Grup 2 (n=20)	136.35±41.36	136.25±32.92	118.05±52.25	0.106
Grup 3 (n=20)	121.15±31.99	139.7±28.53*	119.4±45.12**	0.032

*: bazale göre p= 0.04, **: 1. haftaya göre p=0.04, ***: Friedman testi ile değerlendirildi

İkinci hafta bakılan vWF düzeyleri grup 1’de bazale göre ve 1. haftaya göre anlamlı değişiklik göstermedi (sırasıyla 137.5±23.63 vs 119.6±47.5 % ve 141.6±33.08 vs 119.6±47.5 %, p=0.672). Grup 2’de de 2. hafta vWF düzeyleri bazale ve 1. haftaya göre anlamlı değişiklik göstermedi (sırasıyla 136.35±41.36 vs 136.25±32.92 % ve 136.25±32.92 vs 118.05±52.25 %, p=0.106). Grup 3’de ise 1. hafta düzeylerine göre anlamlı azalma (139.7±28.73 vs 119.4±45.12 %, p=0.04) görülürken bazale göre anlamlı değişiklik görülmedi (121.15±31.99 vs 119.4±45.12 %, p=0.94) (Tablo 7).

İkinci hafta bakılan FVII düzeyleri her üç grupta da 1. hafta ve bazale göre anlamlı değişiklik göstermedi (grup 1, p=0.486; grup 2, p=0.212; grup 3, p=0.144) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların bazal, 1. hafta ve 2. hafta FVII düzeylerinin grup içi karşılaştırmaları

	Bazal (%)	1. hafta (%)	2. hafta (%)	P*
Grup 1 (n=20)	104.9±20.07	119.9±32	113.35±28.19	0.486
Grup 2 (n=20)	98.35±36.9	100.7±27.29	105.1±26.96	0.212
Grup 3 (n=20)	92.25±31.43	102.65±34.66	107.1±39.74	0.144

*: Friedman testi ile değerlendirildi

Takip süresi boyunca, çalışmadan ayrılan ya da ölen hasta olmadı. Grup 2'deki hastalardan biri taburcu olduktan 3 gün sonra yeniden akut koroner sendrom tanısıyla yatırıldı. Tüm hastaların demografik özellikleri, genel sonuçları Tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Grup 1 ve 2 'deki hastaların özellikleri ve genel sonuçları

Grup	Protokol	İsim	cinsiyet	Yaş	VKİ	SKB	DKB	HT	DM	HL	sigara
1	34271	SA	E	61	30.08	150	80	var	yok	var	var
1	221954	ŞK	K	63	23.53	130	80	var	var	yok	var
1	220284	AE	K	55	23.31	140	90	var	yok	var	var
1	137592	ÜS	K	69	26.81	160	90	var	yok	yok	yok
1	222420	AN	K	57	29.73	140	80	var	yok	yok	yok
1	8461	SG	E	67	33.20	155	98	var	var	yok	yok
1	227586	HK	K	72	29.14	100	60	var	yok	yok	yok
1	171911	DZ	K	63	24.89	120	60	yok	yok	yok	var
1	141990	EA	E	73	25.61	180	100	var	yok	yok	yok
1	34697	Şİ	E	37	28.08	135	80	yok	yok	yok	yok
1	27057	YK	E	66	30.07	120	70	var	yok	yok	yok
1	236369	AG	E	64	26.67	110	60	var	yok	yok	var
1	239229	HŞ	E	64	30.72	150	100	var	var	yok	yok
1	40734	CV	E	73	25.43	110	70	var	yok	var	yok
1	239764	MP	E	42	26.28	90	60	yok	yok	yok	yok
1	239871	MAY	E	45	27.76	140	80	var	yok	yok	var
1	231401	ND	K	75	32.32	170	90	var	var	var	yok
1	240452	İZ	E	48	22.04	140	80	yok	yok	yok	yok
1	243837	HS	K	70	26.38	130	70	var	yok	yok	yok
1	241508	HA	E	58	30.08	120	70	yok	yok	yok	var
2	18091	RP	E	62	24.68	110	60	var	yok	yok	var
2	220515	HB	K	51	34.85	150	90	yok	var	var	yok
2	224162	EK	K	65	28.96	132	84	yok	yok	yok	yok
2	224639	ZT	K	75	25.64	130	80	var	yok	yok	yok
2	224624	MB	E	48	30.45	131	82	yok	yok	yok	var
2	196480	ŞS	E	65	25.80	160	90	var	yok	yok	yok
2	230045	KE	K	41	24.03	120	80	yok	yok	yok	yok
2	230344	RK	E	68	24.80	100	80	yok	yok	yok	yok
2	230833	NÖ	K	51	32.46	200	110	yok	yok	yok	yok
2	23110	HB	E	57	26.99	120	80	yok	yok	yok	var
2	231417	İK	E	83	20.94	130	100	Var	yok	yok	var
2	90143	SP	K	42	27.76	90	60	var	yok	yok	yok
2	168476	MEE	E	56	37.86	110	70	yok	yok	yok	var
2	234788	NG	E	67	27.58	140	70	var	var	yok	var
2	233507	SÇ	K	56	33.72	180	100	var	yok	yok	var
2	234804	MG	E	40	27.92	180	110	var	yok	var	var
2	235033	HG	E	67	27.18	180	110	var	yok	yok	var
2	174437	HK	E	62	30.45	130	80	var	yok	yok	yok
2	246486	NÇ	K	73	37.72	125	65	var	var	var	yok
2	33879	GÇ	K	66	28.69	140	70	var	var	yok	yok

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: hiperlipidemi

Tablo 9 devam. Grup 1 ve 2 'deki hastaların özellikleri ve genel sonuçları

Grup	LDL	hsCRPb	hsCRP1	hsCRP2	FVIIb	FVIII	FVII2	vWFb	vWF1	vWF2
1	109.00	4.50	8.50	7.80	143.00	129.00	133.00	129.00	115.00	89.00
1	130.00	6.90	11.60	6.20	120.00	104.00	128.00	127.00	175.00	183.00
1	187.00	8.10	11.00	5.70	89.00	82.00	93.00	141.00	184.00	164.00
1	105.00	1.80	1.70	1.80	96.00	112.00	113.00	91.00	125.00	91.00
1	114.00	11.50	11.80	12.20	102.00	131.00	117.00	137.00	127.00	97.00
1	78.00	10.30	8.60	12.20	87.00	181.00	114.00	157.00	176.00	96.00
1	94.00	7.20	11.60	6.90	124.00	116.00	111.00	178.00	161.00	184.00
1	84.80	11.30	8.50	9.40	146.00	134.00	142.00	124.00	154.00	161.00
1	112.00	5.00	6.40	3.70	93.00	78.00	92.00	154.00	165.00	177.00
1	120.00	1.20	3.00	.90	130.00	116.00	136.00	119.00	132.00	140.00
1	121.00	1.10	4.80	4.40	94.00	110.00	106.00	125.00	121.00	30.00
1	90.00	3.20	2.10	1.30	95.00	96.00	110.00	144.00	159.00	159.00
1	126.00	3.20	7.80	3.10	74.00	78.00	83.00	168.00	130.00	153.00
1	158.00	1.60	2.00	8.30	103.00	136.00	141.00	88.00	196.00	149.00
1	85.19	4.80	7.10	2.10	85.00	83.00	84.00	157.00	137.00	99.00
1	159.00	6.50	8.60	8.60	92.00	106.00	88.00	161.00	120.00	45.00
1	237.00	6.30	7.40	5.60	96.00	200.00	200.00	125.00	64.00	66.00
1	106.00	2.40	2.60	2.80	90.00	119.00	101.00	127.00	147.00	94.00
1	72.00	3.10	6.00	2.20	123.00	146.00	84.00	163.00	82.00	147.00
1	132.00	5.10	8.50	8.90	116.00	141.00	91.00	135.00	162.00	68.00
2	100.60	10.60	9.60	11.80	120.00	87.00	131.00	145.00	149.00	187.00
2	159.00	5.60	7.10	4.60	110.00	128.00	134.00	88.00	128.00	118.00
2	126.00	4.70	6.00	5.50	123.00	102.00	109.00	28.00	40.00	65.00
2	137.00	11.70	9.00	11.00	142.00	163.00	155.00	120.00	130.00	86.00
2	103.00	10.20	8.30	11.30	71.00	142.00	124.00	48.00	123.00	93.00
2	102.40	10.70	10.40	11.40	80.00	78.00	92.00	168.00	163.00	176.00
2	138.00	9.60	4.60	11.40	83.00	51.00	64.00	128.00	69.00	164.00
2	161.60	12.30	11.10	9.50	102.00	112.00	76.00	164.00	186.00	159.00
2	108.40	9.50	9.30	12.10	200.00	116.00	124.00	34.00	105.00	91.00
2	63.00	11.00	11.20	11.60	130.00	57.00	48.00	35.00	153.00	173.00
2	144.00	10.30	10.70	11.27	70.00	73.00	69.00	122.00	150.00	189.00
2	97.00	12.00	6.90	8.40	60.00	100.00	127.00	178.00	87.00	142.00
2	44.00	4.60	5.60	2.90	90.00	100.00	94.00	163.00	153.00	180.00
2	123.60	3.20	6.50	6.40	56.00	88.00	99.00	33.00	171.00	156.00
2	68.60	4.30	6.00	4.70	99.00	112.00	125.00	154.00	83.00	154.00
2	201.00	6.50	6.40	6.60	131.00	106.00	121.00	160.00	164.00	155.00
2	135.80	6.70	6.10	7.20	70.00	71.00	86.00	136.00	86.00	131.00
2	158.20	5.50	6.60	7.00	35.00	119.00	110.00	77.00	157.00	146.00
2	147.00	3.90	5.40	4.40	92.00	100.00	99.00	115.00	157.00	148.00
2	80.00	1.70	5.80	4.50	103.00	109.00	115.00	145.00	173.00	157.00

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, hsCRPb: yüksek duyarlılık c-reaktif protein bazal düzeyi, hsCRP1: yüksek duyarlılık c-reaktif protein 1. hafta düzeyi, hsCRP2: yüksek duyarlılık c-reaktif protein 2. hafta düzeyi, FVIIb: faktör VII bazal düzeyi, FVIII: faktör VII 1. hafta düzeyi, FVII2: faktör VII 2. hafta düzeyi, vWFb: von willebrand faktör bazal düzeyi, vWF1: von willebrand faktör 1. hafta düzeyi, vWF2: von willebrand faktör 2. hafta düzeyi

Tablo 10. Grup 3 'deki hastaların özellikleri ve genel sonuçları

Grup	Protokol	İsim	cinsiyet	Yaş	VKİ	SKB	DKB	HT	DM	HL	sigara
3	622	ŞT	K	85	32.05	130	80	var	yok	yok	yok
3	223971	ZC	K	45	26.81	100	80	yok	yok	yok	var
3	123312	AO	K	64	30.86	150	90	var	var	yok	yok
3	228319	OÇ	E	50	32.87	130	90	var	yok	var	var
3	6086	MB	K	60	28.10	140	80	var	var	yok	yok
3	210646	MB	K	78	22.03	130	80	var	yok	yok	yok
3	216534	NÖ	K	75	31.99	155	100	var	var	yok	yok
3	52993	NG	K	65	32.03	155	100	var	yok	yok	yok
3	1150	ŞS	E	78	27.92	140	80	yok	yok	yok	yok
3	234324	ŞŞ	E	67	22.49	140	80	var	yok	yok	yok
3	231263	GK	K	55	25.81	150	105	var	yok	yok	var
3	31121	İA	E	64	26.89	110	80	yok	yok	yok	yok
3	157	NA	K	79	31.89	140	85	var	var	yok	yok
3	43209	ŞT	K	70	26.94	170	100	var	yok	yok	yok
3	213459	EH	E	78	32.87	160	90	var	var	yok	yok
3	118839	MS	K	65	36.05	120	60	var	var	yok	yok
3	241824	AE	E	52	30.48	130	85	var	var	yok	var
3	242082	ZA	E	60	30.78	140	80	var	yok	yok	var
3	245251	HK	E	60	24.09	100	70	yok	yok	yok	var
3	11921	AÖ	K	69	25.39	140	70	var	var	yok	yok

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: hiperlipidemi

Tablo 10 devam. Grup 3 'deki hastaların özellikleri ve genel sonuçları

Grup	Mİ	KABG	Antia	Tiro	Hep	Enx	BB	ADEi	Nitrat	Asp	Klo
3	Var	Yok	var	yok	Yok	var	yok	var	var	var	var
3	var	yok	var	var	yok	var	var	yok	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	yok	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	yok	var	var	var
3	var	yok	var	yok	var	yok	var	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	var	yok	var	var	var	var	yok
3	var	var	var	yok	yok	var	var	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	var	yok	yok	var	var	var	var
3	var	yok	var	yok	yok	var	yok	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	yok	var	var	yok	var	yok
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	var	var	var	yok
3	yok	yok	var	yok	var	yok	var	var	var	var	yok
3	yok	yok	var	yok	yok	var	var	var	yok	var	yok
3	yok	yok	var	yok	var	yok	var	var	yok	var	var
3	var	yok	var	yok	var	yok	var	var	yok	var	var
3	yok	yok	var	yok	yok	var	yok	yok	var	yok	var

Mİ: miyokard infarktüsü öyküsü, KABG: koroner arter by-pass greft operasyonu, Antia: antiagragan kullanımı, Tiro: tirofiban, Hep: heparin, Enx: enoxaparine, BB: beta bloker, ADEi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, Asp: aspirin, Klo: klopidogrel

Tablo 10 devam. Grup 3 'deki hastaların özellikleri ve genel sonuçları

Grup	LDL	hsCRP1	hsCRP2	hsCRP3	FVII1	FVII2	FVII3	vWF1	vWF2	vWF3
3	103.00	8.60	11.20	9.60	70.00	81.00	77.00	97.00	86.00	72.00
3	79.80	5.10	1.80	1.50	75.00	85.00	91.00	163.00	131.00	132.00
3	123.00	5.30	4.30	2.30	116.00	19.00	23.00	177.00	139.00	143.00
3	121.80	10.90	11.20	1.27	141.00	137.00	111.00	132.00	139.00	180.00
3	121.60	11.00	10.10	1.27	145.00	151.00	101.00	160.00	171.00	121.00
3	108.00	10.10	9.40	11.70	93.00	93.00	92.00	188.00	146.00	107.00
3	88.00	8.70	12.40	2.40	136.00	125.00	136.00	149.00	173.00	145.00
3	65.80	.60	6.10	3.30	80.00	119.00	107.00	75.00	154.00	59.00
3	36.00	1.90	1.70	1.70	86.00	111.00	200.00	134.00	55.00	151.00
3	119.00	3.80	4.90	6.10	54.00	102.00	88.00	118.00	78.00	133.00
3	78.00	6.20	4.80	2.00	45.00	94.00	105.00	115.00	84.00	127.00
3	114.80	2.90	2.50	3.30	48.00	159.00	71.00	167.00	152.00	175.00
3	68.80	5.60	6.50	6.50	104.00	107.00	110.00	159.00	90.00	86.00
3	99.00	3.10	5.60	2.00	69.00	120.00	131.00	134.00	170.00	53.00
3	40.00	7.80	6.20	6.60	53.00	60.00	59.00	157.00	171.00	166.00
3	114.00	2.60	2.10	1.70	131.00	48.00	200.00	122.00	125.00	125.00
3	128.00	7.00	7.00	7.20	91.00	80.00	89.00	60.00	125.00	73.00
3	90.00	4.80	5.70	5.90	94.00	115.00	112.00	94.00	95.00	65.00
3	124.30	6.50	6.30	5.50	94.00	142.00	136.00	137.00	118.00	94.00
3	98.50	5.10	7.10	7.80	120.00	105.00	103.00	154.00	151.00	153.00

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, hsCRPb: yüksek duyarlılık c-reaktif protein bazal düzeyi, hsCRP1: yüksek duyarlılık c-reaktif protein 1. hafta düzeyi, hsCRP2: yüksek duyarlılık c-reaktif protein 2. hafta düzeyi, FVIIb: faktör VII bazal düzeyi, FVII1: faktör VII 1. hafta düzeyi, FVII2: faktör VII 2. hafta düzeyi, vWFb: von willebrand faktör bazal düzeyi, vWF1: von willebrand faktör 1. hafta düzeyi, vWF2: von willebrand faktör 2. hafta düzeyi

TARTIŞMA

Araştırmamızın sonucunda AKS tanısı alan hastalarda erken dönemde başlanan yüksek doz (80 mg) atorvastatin tedavisinin 1. haftada inflamasyonun göstergesi olan hsCRP düzeyini anlamlı azalttığı, düşük doz (10 mg) atorvastatin tedavisi ile 1. haftada anlamlı olmayan artış olduğu saptandı. Ayrıca hem yüksek hem de düşük doz atorvastatin tedavisi ile vWF düzeylerinde plasebo grubunda gözlenen 1. haftadaki anlamlı artışın oluşmadığı ve baskılandığı görüldü. Bulgularımız, AKS erken evrelerinde teorik olarak baskılanması arzu edilen inflamasyon ve koagülasyon sistemi belirteçlerinde statin tedavisinin olası etkinliğini ve bu etkinliğin sağlanmasında gerekli ilaç dozunu ortaya çıkarmada şu anki bilgilerimize ışık tutmuştur.

Akut koroner sendromda inflamasyonun kritik role sahip olduğu bilinmektedir. Kararlı olan aterosklerotik plağın bütünlüğü inflamasyonun aktivasyonu ile bozulur ve koagülasyon sistemi aktive olup pıhtı oluşumu başlar. Bir akut faz reaktanı olan CRP inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren hassas bir belirteç olarak kullanılmaktadır. AKS’de CRP serum düzeyi ilk 24 saat içinde yükselmeye başlar, 72 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 7. günden itibaren düşmeye başlar (23). Statinlerin CRP düzeylerini uzun dönemde azalttığı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma sağladıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (1,2).

Liuzzo ve ark. (31) kararsız angina pektorisli hastalardan başvuru anındaki hsCRP düzeyleri >3 mg/L olanlarda daha fazla hastane içi olay gözlemişlerdir. AKS’li (ST elevasyonsuz Mİ ve kararsız angina pektoris) hastalarla yapılan, MIRACL çalışmasında 80 mg atorvastatin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çok merkezli, 3086 hastayı içeren bu çalışmada 16 haftalık takip sonunda serum IL-6, hsCRP ve serum amiloid-A düzeyleri

karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda her iki kolda da üç parametrede azalma olduğu, plasebo ile karşılaştırıldığında atorvastatin grubunda hsCRP ve serum amiloid-A düzeylerinde anlamlı azalma bildirilmiştir (50). PROVE-IT çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaya ST elevasyonlu Mİ, ST elevasyonsuz Mİ ve kararsız angina pektorisli 4192 hasta klinik olarak stabilize olduktan sonra alınmış, 80 mg atorvastatin, 40 mg pravastatin ve plasebo olacak şekilde randomize edilmişlerdir. hsCRP düzeylerinde 30 gün ve 4 ay sonraki değerlendirmelerde 80 mg atorvastatin grubunda, 40 mg pravastatin grubundan anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür. Ayrıca bu çalışma hsCRP düzeyi 4.2 mg/L üzerinde olan hastalarda 0.9 mg/L altında olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla kardiyak ölüm görüldüğü bildirilmiştir (54). “A to Z” çalışmasında AKS’li hastalarda 40 mg simvastatin ile plasebo karşılaştırılmış, 4 aylık takip sonunda her iki grupta CRP düzeylerinde benzer azalma görülmüştür (57). REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) çalışmasında koroner arter hastalarında 80 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatin tedavisi aterosklerotik plağı geriletmesi açısından karşılaştırılmış, 18 aylık takip sonunda atorvastatin ile aterosklerotik plakda anlamlı gerileme ve CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Atorvastatin grubunda CRP düzeylerinde bazale göre %36.4 azalma olduğu bildirilmiştir (58). Çift kör, randomize bir çalışmada AKS’li 90 hasta 40 mg atorvastatin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya bazal CRP düzeyi 1.4 mg/dl ve üzerindeki hastalar alınmış, hastane çıkışı ve 1 ay sonrasında serum CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastane çıkışında ve 1 ay sonrasında her iki grupta da azalma olduğu, atorvastatin grubundaki azalmanın (%62 ve %84) plasebo grubuna göre daha fazla (%11 ve %30) olduğu bildirilmiştir (59). Randomize, çok merkezli klinik çalışmalarda yüksek doz statin tedavisi ile uzun dönemde CRP düzeylerinde azalma ve belirgin klinik yarar sağlandığı görülmektedir (1,2,31,46-50). Erken dönemde ise statinlerin inflamasyon sistemi üzerine olan etkileri çok iyi bilinmemektedir.

Çalışmamızın amaçlarından biri de, erken dönemde verilen atorvastatin tedavisinin inflamasyonun daha aktif olduğu bu dönemde CRP üzerine etkinliğini araştırmaktır. Plasebo grubunda 1. hafta düzeylerinde bazale göre %18 anlamlı artış, 2. hafta düzeylerinde bazale göre anlamlı olmayan azalma görüldü. Seksen mg/gün atorvastatin alan grupta ise plasebo grubundan farklı olarak CRP düzeylerinde bazale göre 1. haftada %8 anlamlı azalma, 2. haftada ise bazale göre %15 anlamlı azalma saptandı. Plasebo grubunda hsCRP düzeyi doğal seyrinde artış ve azalma gösterirken, 80 mg/gün atorvastatin tedavisi ile bu seyrin baskılanabildiği ortaya kondu. On mg/gün atorvastatin alan grupta ise plasebo grubuna kıyasla 1. haftada hsCRP düzeyi bazale göre anlamlı olmayan hafif bir artış gösterirken; 2.

hafta düzeylerinde bazale ve 1. haftaya göre anlamlı olmayan azalma oldu. Yüksek doz atorvastatin tedavisi ile AKS'de erken dönemde inflamasyon sisteminin etkin düzeyde baskılandığı, ancak 10 mg/gün atorvastatin tedavisi ile bu baskılanmanın sağlanamadığı görülmektedir. PROVE-IT ve MIRACL çalışmalarında, AKS'li hastalarda erken dönemde başlanan yüksek doz statin tedavisinin 30 gün ve 4 ay sonraki kontrollerde CRP düzeylerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmişti (50,54). Bizim çalışmamızda ise yüksek doz atorvastatin tedavisi ile bu etkinin daha da erken sağlanabileceği ve CRP düzeylerinde anlamlı azalmanın başladığı gösterildi.

Von Willebrand Faktör düzeyleri AKS'de 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 48-72 saatte pik yapar, yaklaşık 14 günde bazal düzeylerine geri döner (60). Hiperlipidemik hastalarda statin tedavisi ile vWF, FVII ve diğer bazı pıhtılaşma sistemi elemanlarının düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (5,6). Koroner arter hastalığı olanların sağlıklı kontrol vakaları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada koroner arter hastalarında vWF düzeylerinin kontrol vakalarından belirgin olarak fazla olduğu bulunmuştur (61). Son zamanlarda farklı statinlerin AKS'li hastalarda vWF ve FVII düzeylerine etkilerini araştıran küçük çaplı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada 90 ST elevasyonsuz Mİ hastasında 10 mg/gün atorvastatin, 40 mg/gün atorvastatin ve 40 mg/gün pravastatin tedavileri karşılaştırılmıştır. Bazal, 1. hafta ve 2. hafta vWF düzeyleri karşılaştırıldığında 2 hafta sonunda hem 10 mg/gün hem de 40 mg/gün atorvastatin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (62).

Tousoulis ve ark. (63) kararsız angina pektorisli 40 hastada 10 mg/gün atorvastatin tedavisi ile plaseboyu karşılaştırdılar. Bazal, 1. hafta ve 6. haftada vWF, FVII, faktör V, antitrombin III, t-PA düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuçta hem atorvastatin hem de plasebo grubunda FVII düzeylerinde 1. haftada anlamlı artış olduğu, 6. haftada plasebo grubunda anlamlı azalma, 10 mg atorvastatin grubunda anlamlılığa ulaşmayan azalma olduğu bildirilmiştir. vWF düzeylerinde ise plasebo grubunda 1. haftada anlamlı artış olurken, 10 mg atorvastatin grubunda anlamlı değişiklik olmadığı, 6. hafta düzeylerine bakıldığında her iki grupta da 1. haftaya göre anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak AKS'li hastalarda erken dönemde uygulanan 10 mg/gün atorvastatin tedavisinin vWF düzeylerindeki artışı önlediği, FVII ve diğer parametrelerde plasebo grubuna benzer değişiklik olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, vWF düzeylerine bakıldığında 10 mg ve 80 mg atorvastatin gruplarında bazale göre 1. hafta ve 2. hafta düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. On

mg/gün atorvastatin alan grupta 1. haftada hafif bir artış, 2. haftada bazal düzeylerin altına inen azalma mevcuttu. Seksen mg/gün atorvastatin alan grupta bazal ve 1. hafta düzeyleri birbirine yakın, 2. hafta düzeylerinde bazal değerlerin altına inen azalma mevcuttu. Plasebo grubunda ise 1. hafta vWF düzeyleri anlamlı olarak artmış, 2. hafta düzeyleri yine diğer gruplarda olduğu gibi bazal değerlerin altına düşmüş olarak bulundu. Hem 10 mg hem de 80 mg atorvastatin tedavisi alan AKS'li hastalarda 1. haftada plasebo alanlarda gözlenen vWF artışının olmaması, erken dönemde uygulanan atorvastatin tedavisinin vWF düzeyindeki artışı engellediğini ortaya çıkarmıştır. Böylece koagülasyon sisteminin bir elemanı olmakla beraber, endotel kaynaklı olması nedeniyle endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan vWF düzeylerinde sağlanan yarar, AKS'nin erken döneminde statinlerin pleiotropik etkilerinin başladığını desteklemektedir.

Statinlerle yapılan çalışmalarda uzun dönemde FVII düzeylerinin azaldığına dair kanıtlar olsa da, AKS'li hastalarda Tousolis ve ark.'nın (63) yaptıkları çalışmada statin tedavisi ve plasebo ile aynı şekilde 1. haftada anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda FVII'nin bazal, 1. hafta ve 2. hafta düzeyleri karşılaştırıldığında her üç grupta da anlamlı fark gözlenmedi. Bu durum FVII'nin çok kısa bir yarı ömre sahip olması ile ilişkili olabilir.

On mg/gün atorvastatin FVII ve CRP düzeylerinde herhangi bir değişiklik sağlamazken, vWF'ün 1. haftadaki artışını engellemektedir. Seksen mg/gün atorvastatin FVII düzeylerinde değişiklik sağlamazken, 1. haftada CRP düzeylerini azaltmış ve vWF artışını engellemiştir.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak erken dönem bulgular değerlendirilmiştir. Düşük doz atorvastatin tedavisi (10 mg) CRP düzeylerinde azalma sağlamamıştır. Yüksek doz (80 mg) atorvastatin tedavisi ise henüz 1. haftada CRP düzeylerini azaltmıştır. Hem düşük hem de yüksek doz atorvastatin tedavisi ile vWF düzeylerindeki artış baskılanmıştır. AKS'li hastalarda hastaneye yatış sırasında başlanan yüksek doz atorvastatin tedavisinin hem koagülasyon, hem de inflamasyon sistemi üzerine baskılayıcı özellik göstermesi klinisyenlerin dikkate alması gereken bir noktadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda elde edilmesi gereken yararın daha fazla olduğu göz önüne alındığında, bu grup hastalarda yüksek doz ile tedaviye başlamak önerilebilir.

SONUÇLAR

Akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde başlanan düşük doz, yüksek doz atorvastatin tedavisi ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmamızın sonucunda:

1) Akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde başlanan 80 mg atorvastatin tedavisi ile 1. haftada hsCRP düzeyinde anlamlı azalma sağlandı. On mg atorvastatin tedavisi ile 1. haftada hsCRP düzeyinde plasebo grubunda gözlenen anlamlı artışın önlendiği ancak anlamlı azalmanın sağlanamadığı görüldü.

2) Hem 10 mg hem de 80 mg atorvastatin tedavisinin, 1. haftada plasebo grubunda görülen vWF düzeyinde anlamlı artışı baskıladığı saptandı.

3) Her üç grupta da bazal, 1. hafta ve 2. hafta FVII düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

ÖZET

Akut koroner sendromlu hastalarla yapılan klinik çalışmalarda C-reaktif protein, FVII ve vWF düzeylerinin azalması ile mortalite ve morbiditede azalma olduğu gösterilmiştir. Akut koroner sendromun erken döneminde inflamasyon ve koagülasyon parametreleri üzerine, statinlerin etkinliği ve uygun dozu yeterince araştırılmamıştır.

Plasebo kontrollü çalışmamızda düşük ve yüksek doz atorvastatin tedavisinin akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde C-reaktif protein, faktör VII ve von Willebrand faktör düzeylerine etkisi araştırıldı. Çalışmaya kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü hastaları alındı. Dışlama kriterlerinden sonra hastalar, her grupta 20'şer hasta olmak üzere üç gruba randomize edildi. Birinci gruba 10 mg atorvastatin, ikinci gruba 80 mg atorvastatin, üçüncü gruba plasebo verildi. Her hastadan tedavi öncesi bazal, birinci hafta ve ikinci haftalarda kan örneği alındı. On mg ve 80 mg atorvastatin grubunda von Willebrand faktör düzeylerinde birinci ve ikinci haftada bazale göre anlamlı değişiklik olmazken, plasebo grubunda birinci hafta anlamlı artış görüldü (121.15 ± 31.99 vs 139.7 ± 28.53 %, $p=0.04$). Plasebo grubunda C-reaktif protein düzeylerinde birinci haftada anlamlı artış görüldü (6.3 ± 2.87 vs 7.41 ± 2.61 mg/L, $p=0.003$). On mg atorvastatin grubunda birinci haftada anlamlı olmayan artış oldu. Seksen mg atorvastatin grubunda birinci hafta C-reaktif protein düzeylerinde anlamlı azalma sağlandı (7.75 ± 3.57 vs 7.13 ± 2.95 mg/L, $p=0.04$). Faktör VII düzeyleri üç grupta da anlamlı değişiklik göstermedi.

Sonuç olarak, 80 mg atorvastatin grubunda birinci haftada C-reaktif protein düzeylerinde anlamlı azalma sağlandı. Her iki atorvastatin grubunda birinci haftada, plasebo grubunda görülen anlamlı von Willebrand faktör düzeyi artışı oluşmadı. Bu sonuçlar ışığında

akut koroner sendromun erken döneminde yüksek doz atorvastatin tedavisinin düşük doza kıyasla inflamasyon ve koagülasyon sistemini daha etkin baskıladığı ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, İnflamasyon, Koagülasyon, Atorvastatin, C-reaktif protein.

**EARLY EFFECTS OF LOW AND HIGH DOSE
ATORVASTATIN TREATMENT ON COAGULATION AND
INFLAMMATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH
ACUTE CORONARY SYNDROME**

SUMMARY

Clinical evidence suggest that reducing C-reactive protein and coagulation parameters such as von Willebrand factor and factor VII in patients with acute coronary syndrome results in decreased mortality and morbidity. However, the efficacy and efficient dose of statin treatment in the early period of acute coronary syndrome on C-reactive protein, von Willebrand factor and factor VII are not well established. Therefore, our prospectively designed placebo controlled study investigated the response of low dose (10 mg) and high dose (80 mg) atorvastatin on C-reactive protein, von Willebrand factor and factor VII levels in the early period of acute coronary syndrome. Sixty eligible patients diagnosed with acute coronary syndrome were included in the study. Patients were randomly allocated into three groups. Each group consisted of 20 patients. Group 1 and 2 received 10 mg and 80 mg atorvastatin, respectively, whereas group 3 received placebo. Blood samples were taken before and at the first and second weeks' of treatment. Although von Willebrand factor levels did not significantly changed throughout the all measurements in groups 1 and 2, it significantly increased at the first week in patients who received placebo (121.15 ± 31.99 vs 139.7 ± 28.53 %, $p=0.04$). C-reactive protein levels significantly increased in placebo group at the first week

(6.3 ± 2.87 vs 7.41 ± 2.61 mg/L, $p=0.003$). In contrast, group 1 showed nonsignificant elevation of C-reactive protein levels at the first week, although group 2 demonstrated significant decrease (7.75 ± 3.57 vs 7.13 ± 2.95 mg/L, $p=0.04$). There was no significant difference in factor VII levels in all groups. In conclusion, only high dose (80 mg) atorvastatin significantly decreased C-reactive protein levels during the early period of acute coronary syndrome. Although von Willebrand factor levels significantly increased in placebo group, both low and high dose atorvastatin treatment blunted this increased response. In the light of these findings we may conclude that high dose atorvastatin treatment is much more beneficial than low dose atorvastatin in blunting increased inflammatory response and coagulation in the early period of acute coronary syndrome.

Keywords: Acute coronary syndrome, Inflammation, Coagulation, Atorvastatin, C-reactive protein

KAYNAKLAR

1. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108(13):1560-6.
2. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LC, Rocha MS, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92(3):298-301.
3. Libby P. Current concepts of pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
4. Davies MJ. Stability and instability; two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013-20.
5. Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova M, Di Renzo M, Cercigani M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. *Int J Cardiol* 2004;95(2-3):269-74.
6. Ercan E, Tengiz İ, Altuglu İ, Sekuri C, Aliyev E, Ercan H, ve ark. Atorvastatin treatment decreases inflammatory and proteolytic activity in patients with hypercholesterolemia. *Kardiol Pol* 2004;60(5):454-8.
7. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol EJ (Ed). *Cardiovascular medicine*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. p. 3-11.

8. Falk E, Valentin F. Atherogenesis and its determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (Eds). *Hurst's the heart*, 10th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2001.p. 1065-82.
9. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier--selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(5):269-73.
10. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bongers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:385-91.
11. Crawford MH, Dimarco JP (Çeviri: T. Ülker). *Crawford kardioloji*. İstanbul: Formmat; 2003. 1.4-1.10
12. Burke AP, Farb A, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996;94(12):3138-45.
13. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-126.
14. Ray KK, Cannon CP. Time to benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit Pathways Cardiol* 2005;4:43-5.
15. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100(21):2135-9.
16. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001;3(5):297-301.
17. Lee WH, Lee Y, Kim JR, Chu JA, Lee SY, Jung JO, et al. Activation of monocytes, T-lymphocytes and plasma inflammatory markers in angina patients. *Exp Mol Med* 1999;31(3):159-64.
18. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83(3):346-50.
19. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108(12):1440-5.
20. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1425-33.

21. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
22. Schwartz GG. Statins in acute coronary syndromes: the sooner, the better? *Am Heart J* 2005;149(3):377-80
23. Greenberg CS and Orthner CL. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Lee GR, Foerster JL, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds). *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed. Baltimore:Williams&Wilkins;1999.p. 701-7.
24. Alexander RW. Inflammation and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:468-9.
25. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: Has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 200;47:9-10.
26. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
27. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98: 2219-22.
28. 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* 2000;342(12):836-43.
29. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
30. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and CRP levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Circulation* 1997;96:4204-10.
31. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
32. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.

33. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99(7):855-60.
34. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: TIMI- IIA substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-65.
35. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
36. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99(15):1965-71.
37. Katritsis D, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-Peploe MM, et al. C-Reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem* 2001;47(5):882-6.
38. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21(12):1000-8.
39. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-9.
40. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003;108(14):1676-8.
41. Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12(3):329-41.
42. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neeffjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77(4):543-9.
43. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006;95(1):49-55.

44. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88(4):1121-7.
45. Puccetti L, Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, et al. Dyslipidemias and fibrinolysis. *Ital Heart J* 2002;3(10):579-86.
46. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
47. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2004;5(3):91-7.
48. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent events Trial. *Circulation* 1998;97:1446-52.
49. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti inflammatory agents? *Circulation* 2004;109 Suppl 1:II18-26.
50. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-8.
51. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, et al. LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002;105(10):1162-9.
52. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
53. Stenestrand U, Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285(4):430-6.

54. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
55. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Investigators. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;148(1):e2.
56. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1998;81:582-87.
57. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16.
58. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
59. Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149(3):451-7.
60. Sakai H, Goto S, Kim JY, Aoki N, Abe S, Ichikawa N, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000;84(2):204-9.
61. Lin GQ, Jiang HH, Li YQ. Changes of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in patients with coronary artery disease [abstract]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005;30(4):399-402.
62. Pokrovskaja EV, Gratsianskii NA, Vaulin NA, Deev AD. Relationship between lipid lowering and changes of hemostasis and inflammation during use of statins in non-ST elevation acute coronary syndrome [abstract]. *Kardiologiia* 2004;44(7):40-45.
63. Tousoulis D, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Antoniadis C, Katsi V, Stefanadis C. Effects of early administration of atorvastatin treatment on thrombotic process in normocholesterolemic patients with unstable angina. *Int J Cardiol* 2006;106(3):333-7.

EKLER

EK I



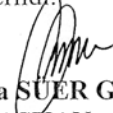
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı : *oturum No: 11*
Konu:

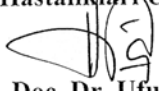
EDİRNE, *01.09.05*

2- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 01.09.2005 tarihinde “Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Erken Dönemde Uygulanan Düşük ve Yüksek Doz Atorvastatin Tedavisinin Erken Dönem İnflamasyon ve Koagülasyon Parametreleri Üzerine Etkileri” adlı TUTFEK-2005/097 protokol no.lu çalışmayı incelemek üzere toplandı. Toplantıya Doç.Dr.Dilek MEMİŞ ve Yrd.Doç.Dr.Ümit N BAŞARAN izinli olmaları nedeniyle katılmadı. Diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

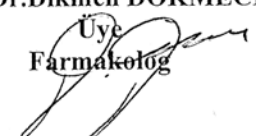
Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılacağı, yürütücüsünün Doç.Dr Okan ERDOĞAN olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına, Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesi koşulluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

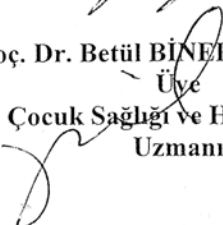

Doç.Dr.Selma SÜER GÖKMEN
BAŞKAN
Biyokimya Uzmanı

Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

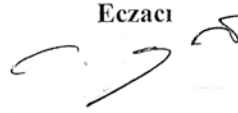

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı

Doç.Dr.Ümit Nusret BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı
İzinli


Doç.Dr.Dikmen DÖKMECİ
Üye
Farmakolog


Doç. Dr. Betül BİNER ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı

Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı
İzinli


Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

EK II

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olup çalışmanın konusu "Akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde uygulanan düşük ve yüksek doz atorvastatin tedavisinin erken dönem inflamasyon ve koagülasyon parametreleri üzerine etkileri"dir. Statinler, koroner arter hastalığı için major risk faktörü olan hiperlipidemi tedavisinde uzun zamandır kullanılan ajanlardır. Son zamanlarda, uluslararası klavuzlarda akut koroner sendromlu hastalarda da kullanılması gereken ilaçlar olduğu bildirilmektedir. Statinlerin akut dönemde erken tedaviye başlanması ile inflamasyon ve pıhtılaşma sistemi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada sizinle yüz yüze görüşülerek çalışma ile ilgili her türlü bilgi verilecektir. Elde edilen bilgiler istediğiniz takdirde sizinle paylaşılacaktır.

Bu araştırmanın amacı göğüs ağrısı ve eşlik eden EKG değişikliği ile gelen hastalarda, taburcu edilirken başlanması önerilen ilaçlardan olan statin tedavisinin düşük ve yüksek dozlarının pıhtılaşma ve inflamasyon sistemi üzerini karşılaştırmaktır. Bu nedenle araştırmada bir gruba 10 mg atorvastatin, bir gruba 80 mg atorvastatin bir gruba da plasebo verilecektir. Bu amaçla hastanemize başvuru anında, 1. haftada ve 2. haftada kan örneği alınacaktır. Hastanın yerine getirmesi gereken başka bir görev yoktur. Araştırma diğer tedavileri ve gerekli olabilecek girişimleri engellemeyecektir.

Bu çalışma ile ilgili olarak Dr. Emine Ordulu tarafından sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildim. Bu çalışmanın sonuçlarının bilimsel olarak kullanılmasında benim haklarım açısından herhangi bir sakınca yoktur. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: