



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**STATİNLERİN TİROİD MORFOLOJİSİ OTOİMMUNİTE VE  
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Canan ÇİÇEK DEMİR**

**Ankara, 2013**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**STATİNLERİN TİROİD MORFOLOJİSİ OTOİMMUNİTE VE  
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Canan Çiçek Demir**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü**

**Bu çalışma (Proje no: KA 12/02) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.**

**Ankara, 2013**

## TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim boyunca bana ve tım ekibimize her zaman destekleyici olan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı BaŐkanı ve tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Neslihan Başçıl TŐTŐNCŐ'ye, araştırma boyunca katkıda bulunan öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Aslı NAR, Doç. Dr. Altuğ KUT, Dr Mehlika IŐILDAK'a, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve her zaman uyum içinde çalıŐtıđım arkadaşlarım sayın Yard. Doç. Dr. Cüneyd ANIL, Dr.Yusuf BozkuŐ, Dr.Umut MaraŐuna'ya, mesai arkadaşlarım sayın Dr. Sevde Nur FIRAT, Dr. Nazlı Kırnap ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında görevli bőtün personel, hemŐire ve diyetisyen arkadaşlarıma ve de yan dal eğitimim boyunca bana varlıkları ile desteklerini esirgemeyen ailem, eŐim ve yan dal eğitimim sırasında hayatıma giren oğlum Kaan'a teşekkür ederim.

Dr. Canan ÇİÇEK DEMİR

## ÖZET

Hiperlipidemi tedavisinde birincil ilaç olarak kullanılan statinler, hepatik kolesterol oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-Ko A) enziminin yarışmalı inhibitörüdürler. Statinlerin koroner arter hastalığında, primer ve sekonder korunmada yararlılığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu temel etkinin dışında, statinlerin pleiotropik etkiler olarak adlandırılan bir çok dokuda gözlemlenen lipid dışı etkileri vardır. Bu çalışmada, statinlerin tiroid hücre serilerinde in vitro olarak gözlemlenen antiproliferatif etkilerinin klinik olarak tiroid fonksiyon, otoimmünite, volüm, nodül varlığı ve boyutu üzerine etkilerini prospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Etik kurul ve hasta onayları alındıktan sonra, hiperlipidemi nedeniyle ilk kez statin tedavisi başlanacak hastalar ile sadece tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisi alacak hastaların tedavisini planlamada NCEP ATP III kriterleri kullanıldı. Çalışmaya toplam 101 hasta dahil edildi. Statin tedavisi kolunda atorvastatin (10-20mg) ve rosuvastatin (10-20mg) verildi. Statin tedavisi grubunda 69 hasta, kontrol grubunda 32 hasta mevcuttu. Tüm hastalar tedavi başlangıcında ve 6. ayda lipid profili, TSH, anti TPO, anti Tg ve tiroid USG ile değerlendirildi.

Altıncı ay kontrolünde TSH ve tiroid otoantikörleri ile statin kullanımı arasında ilişki saptanmadı. Tiroid volümleri değerlendirildiğinde, Rosuvastatin 20mg verilen grupta total volümde azalma ve Atorvastatin verilen grupta tiroid sol lob volümünde azalma istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Nodül çapları açısından gruplar değerlendirildiğinde, Rosuvastatin 10mg grubunda maksimum nodül çapında azalma istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Nodül sayısında statin grubu ile kontrol grubu arasında 6. ay kontrolünde değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak statin verilen tedavi alt gruplarında (Rosuvastatin 20mg, atorvastatin 20mg, rosuvastatin 10mg) tiroid bezi total volüm, lob volümü ve nodül çapı açısından anlamlı olarak azalma gözlemlendi. Sonuçlar, tiroid bezi üzerinde statinlerin invitro çalışmalarda gösterilen antiproliferatif etkilerini gösteren literatür verileri ile uyumlu bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar çalışmamızın, konu ile ilgili yapılan ilk prospektif çalışma olması açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Hiperlipidemi, HMG-Ko A redüktaz inhibitörleri, tiroid volüm, nodül.

## ABSTRACT

Statins are potent inhibitors of the rate limiting step of cholesterol biosynthesis by inhibiting HMG-Co A reductase. In clinical trials, statins are beneficial in the primary and secondary prevention of coronary heart disease. Statins have beneficial effects called pleiotropic effects in different organs and systems other than changes in lipid levels. In this study we aimed to observe antiproliferative pleiotropic effects of statins on thyroid functions, autoimmune markers, thyroid volume and nodularity, as mentioned before in thyroid cell cultures in the literature.

After receiving ethic committee approval and a written informed consent was obtained from all subjects, patients risk category and drug requirement is determined by using NCEP ATP III guidelines. One hundred and one subjects were included to the study. In statin group atorvastatin (10-20mg) and rosuvastatin (10-20mg) were given to subjects. There were 69 patients in statin group and 32 in control group. All patients were evaluated for lipid parameters, TSH, anti TPO, anti Tg and thyroid ultrasonography at the outset of therapy and six months later.

After six months of therapy there were no changes on TSH, autoimmune markers and thyroid nodule number between statin group and controls. Subjects treated with rosuvastatin 20mg showed lower total thyroid volume as compared with control group and subjects treated with atorvastatin 20mg showed not a difference in total or right lobe volume but there was a significant decrease in left lobe volume ( $p < 0.05$ ). There was a significant reduction in maximum nodule size in rosuvastatin 10mg group ( $p < 0.05$ ).

Our results show an association between statin treatment and reduced thyroid volume and maximum nodule diameter in statin subgroups. These results may be explained by antiproliferative effects of statin therapy on thyroid gland.

**Key words:** Hyperlipidemia, HMG-CoA reductase inhibitors, thyroid volume, nodule

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No:</b>
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİROİD BEZİ.....	4
2.1.1. Tiroid bezi anatomisi.....	4
2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fonksiyonu: .....	5
2.1.3. Otoantikörler .....	6
2.1.4. Tiroid bezinin Ultrasonografi (USG) İle Görüntülenmesi .....	7
2.2.2. Hiperlipidemiye Yaklaşım ve İlaç Tedavisi.....	11
2.2.3. Statinler .....	13
2.3. Statinlerin Pleiotropik Etkileri ve Tiroid .....	17
2.3.1. Mevalonat-İzoprenoid Yolağı .....	17
2.3.2. Pleiotropik Etkiler .....	20
2.3.3. Statinler ve Tiroid.....	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	29
3.1. İstatistik Analizi .....	31
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>TSH</b>	Tiroid stimüle edici hormon
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein; Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HDL</b>	High density lipoprotein; Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>BKİ</b>	Beden kütle indeksi
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>FPP</b>	Farnesil pirofosfat
<b>GGPP</b>	Geranilgeranil pirofosfat
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık örgütü
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>NCEP ATPIII</b>	National Cholesterol Education Program Treatment Panel
<b>NF-κB</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>TNF-alfa</b>	Tümör nekrotizan faktör
<b>MAPK</b>	Mitojen aktive edici protein kinaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Şekil 2.2.</b> Kolesterol (mevalonat) sentez yolağı.....	18
<b>Şekil 2.3.</b> Ras süper ailesi ve alt grupları .....	19
<b>Şekil 2.4.</b> Ras süper ailesi GTPaz döngüsü .....	20
<b>Şekil 4.1.</b> Tedavi öncesi ve sonrası tiroid nodül maksimum çaplarının karşılaştırılması .....	39



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> TKD KKHK VE NCEP ATP III Kılavuzu Kan Lipid Sınıflaması .....	8
<b>Tablo 2.2.</b> Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri.....	10
<b>Tablo 2.3.</b> HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin farmakokinetikleri.....	15
<b>Tablo 3.1.</b> NCEP ATP III Kriterlerine Göre ilaçla Tedavi Endikasyonu Olan Hastalarda Çalışma Dışı Kalma Kriterleri.....	29
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri .....	32
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol grubu ve ilaç alt gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 4.3.</b> Kontrol grubu ile ilaç gruplarının statin dışı ilaçlar açısından karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 4.4.</b> Tedavi öncesi ve sonrası lipid değerleri.....	35
<b>Tablo 4.5.</b> Tedavi öncesi ve sonrası TSH değerleri .....	36
<b>Tablo 4.6.</b> Tedavi öncesi grupların otoantikör pozitifliği ve toplam yüzdesi .....	37
<b>Tablo 4.7.</b> Tedavi öncesi ve sonrası tiroid volümleri.....	38
<b>Tablo 4.8.</b> Tedavi öncesi ve sonrası tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi.....	38

# 1. GİRİŞ

1971 yılında Endo ve arkadaşları 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMGKoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) üzerinde çalışmaya başlamış ve 1976 yılında *Aspergillus terreus* adlı mantardan elde ettiği lovastatin kullanıma giren ilk statin olmuştur. Yıllar içinde yeni statinlerin bulunması ile hiperlipidemi tedavisi ve kardiyovasküler olayları azaltmada, hem primer hem de sekonder koruma amaçlı çok sık kullanılan temel ve etkin ilaçlar olmuşlardır.

Statinlerin kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkileri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (1). Statinlerin lipid profili üzerindeki belirgin yararlı etkilerinin yanında, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız pleiotropik etkileri de bulunmaktadır (2).

Statinlerle ilgili yapılan WOSCOPS ve CARE çalışmalarında plasebo gruplarına göre statin grubunda zaman-olay eğrisinin 6. ay gibi çok erken zamanda ayrılması ve daha az kardiyovasküler olay meydana gelmesi, AFCAPS/TEXCAPS ve CARE çalışmalarında statin grubunda olumlu etkilerin en fazla CRP'si yüksek olanlarda gözlenmesi, iskemik myokardı koruyucu etkinliklerinin olduğu ve statinlerle tedavi edilen hastaların, diğer kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi edilenlere göre daha az myokard infarktüsü geçirme riski olduğunun görülmesi, bu grup ilaçların lipid profili üzerindeki yararlı etkilerinin yanı sıra lipid düşürücü etkilerinden bağımsız etkilerini gündeme getirmiştir (3-5).

MIRACL çalışmasında, akut koroner iskemiden sonra 16 hafta boyunca uygulanan statin tedavisinin, iskemik olayların tekrarlanma oranını azalttığı bulunmuştur. Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolünün azalmasına bağlı olarak plak stabilitesinde ve lezyon büyüklüğünde gerileme sağlanabilmesi için bu sürenin kısa olduğu bilinmektedir (6). Ayrıca statinlerin, serum kolesterol düzeylerinin artmasıyla ilişkili olmayan, iskemik felçlerin görülme sıklığını da azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar statinlerin temel etkilerinin dışında, vasküler dokuda antienflamatuar, antitrombotik antioksidan ve endotel disfonksiyonunu düzeltici, pleiotropik etkilerinden kaynaklandığı sonucuna vardirmiştir (7).

Kanser gelişimi riski ile ilgili bazı prospektif gözlemsel vaka-kontrol çalışmaları, statin kullananlarda genel kanser insidansının daha düşük olabileceğini düşündürmüştür (8-10). Statinlerin tiroid hücreleri üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve klinik araştırmalar çok nadirdir. 1999'da Vitale ve ark., statinlerin, çoğalan tiroid hücrelerinde, p53'ten bağımsız bir mekanizma ile apoptozu indüklediğini bildirmiştir (11). İzleyen dönemde, statinlerin anaplastik tiroid kanseri hücre kültürlerinde apoptotik etkileri ve hücrel rediferansiyasyonu indükleyici özellikleri ortaya konulmuştur (12,13). Başka bir çalışmada Lovastatinin ratlarda guatrogenezi inhibe edici özelliği olduğu gösterilmiştir (14).

Statinlerin, *in vitro* proliferasyon inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu ve hayvan modellerinde tümör insidansında azalma gibi pleiotropik etkilerinden sorumlu hipotetik mekanizmalardan birisinin, mevalonat biyosentez yolağında izoprenoid oluşumunun inhibisyonu olabileceği bildirilmiştir (12). Ras/Rho süper ailesinin, küçük GTP bağlayıcı proteinlerinin plazma membranına translokasyonu ve fonksiyonları için, farnesil veya geranilgeranil grup ile prenilasyonu gerekli olduğu için geranilgeranil pirofosfat (GGPP) ve farnesil pirofosfatı (FPP) içeren izoprenoidlerin prenilasyonunda azalma bu proteinlerin fonksiyonlarının inhibe olmasına yol açar. Küçük GTP-bağlayıcı proteinlerin translokasyonu hücre sağ kalımı, çoğalma, motilite, adhezyon, differansiyasyon ve invazyonu ile ilişkilidir. Ras ailesinin bu posttransilasyonel modifikasyonu farnesil transferaz (FTaz) ve tip I geranilgeranil transferaz (GGTaz I) ile katalize olur (15).

Statinlerin tiroid üzerindeki olası antiproliferatif etkileri ile ilgili ilk klinik çalışma Capelli ve ark.nın araştırmasıdır. Aralıksız olarak en az 5 yıl boyunca statin kullanmış 135 dislipidemik vaka ile 137 kontrol vakası, tiroid nodülü prevalansı, sayısı, ve hacmi yönünden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Statin kullananlarda, tiroid nodülü prevalansının, nodül sayısının ve nodül hacminin, statin kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, statinlerin tiroid hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve/veya proapoptotik etkilerinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (16).

Statinlerin tiroid üzerine olası etkileri ile ilgili prospektif tasarımda bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu araştırmada, daha önce statin kullanmamış hiperlipidemik vakalarda, yaygın olarak kullanılan iki statin grubunun (atorvastatin ve rosuvastatin), tiroid bezi hacmi, nodül gelişimi ve nodül hacmi ve çapı, tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi

göstergeleri üzerine etkilerinin, tedavi almayan bir kontrol grubu ile prospektif olarak 6 aylık izlem sürecinde karşılaştırılarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİ

Vücudun endokrin hormon üretimi için özelleşmiş en büyük organıdır. Temel görevi triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) salgılamaktır.

#### 2.1.1. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi boyunda, trakeanın önünde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. İstmus ile birbirine bağlı iki lobu vardır. Yetişkinde ortalama 15-20gr ağırlığında, yaklaşık 4cm uzunlukta, 2cm genişlikte ve 1cm kalınlıkta yumuşak kıvamlı, kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid bezinin hacmi yaş, cinsiyet ve yaşanılan bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Embriyolojik gelişim sırasında dil kökünde oluşur ve orta hat boyunca aşağıya inerek yerine yerleşir. İstmusdan yukarı doğru uzanan piramidal lob bir anatomik varyasyon olarak bazı kişilerde görülebilir (17) (Şekil 2.1).

Tiroid bezinin etyolojik nedene bakılmaksızın büyümesine 'guatr' denilir. Genellikle posterior ve inferiora doğru, hatta bazen retrosternal olarak uzanabilirler. Büyümeye beze yönelik stimülasyon, infiltrasyon veya inflamasyon neden olur. Guatr, başlangıç yaşına göre konjenital veya edinsel, yaygınlık derecesine göre sporadik veya endemik, parankim tutulumuna göre diffüz veya nodüler, salgı durumuna göre ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olarak sınıflandırılır. Patogenezde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Endemik bölgelerde guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. Endemik olmayan bölgelerde en sık kronik lenfositik tiroidit, ikinci sıklıkta ise kolloid veya basit (nontoksik) diffüz guatr nedendir.

Nodüler guatrda, tiroid bezinde bir veya daha fazla alanda büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon mevcuttur. Nodüller tek (uni) veya çok (multiple) sayıda olabilirler. Tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroidit yokluğunda nodül varlığı 'Basit nodüler guatr' olarak tanımlanır. Basit guatrlı hastalarda nodüllerin nasıl geliştiği bilinmiyor, ancak iyot eksikliği ve TSH stimülasyonu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. İyot eksikliği TSH sekresyonunu artırmakta ve TSH uyarısı devam ederse nodül gelişmektedir. Follikülde yer alan her hücrenin TSH'nın uyarıcı etkisine

farklı cevap vermesi nodül oluşumunda temel mekanizmadır. Nodül oluşumunda diğer bir etken, büyüyen tiroid dokusunu beslemek için hızla gelişen kapillerlerin fragil olması nedeniyle kolay kanaması ve bunun sonucunda doku içerisinde hemorajik nekroz gelişimi ve fibrozis, skar dokusu ve kalsifikasyonla iyileşmesidir. Bazı folliküllerin kolloid ile dolması ise, kolloid kistlerin oluşumuna yol açmaktadır (17,18).

Tiroid nodülleri oldukça sıktır. Özellikle yaşlılar, kadınlar ve iyot eksikliği bölgelerinde yaygındır. Otopsi serilerinde nodül prevalansı %49.5 olarak bulunmuştur. Kadın-erkek oranı 4:1'dir. Çocuklarda prevalans azken, yaşla birlikte artmaktadır (19).

### **2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fonksiyonu:**

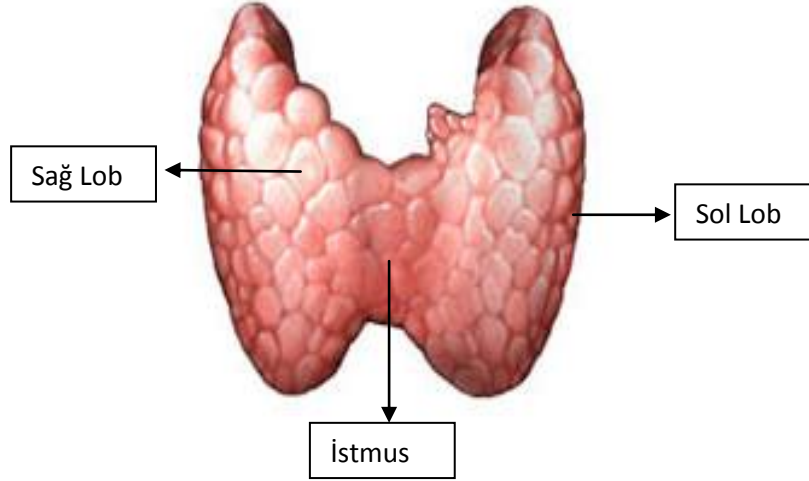
Tiroid aksı tiroidin çalışmasını düzenler ve dokulara yeterli hormonun ulaşmasını sağlar. Tiroid stimüle edici hormon (TSH, tirotropin) ön hipofizden salgılanır ve tiroid hormon sentezi sırasındaki önemli basamakları stimüle eder. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının (T4 ve T3) sentezi, depolanması ve salgılanmasından sorumludur. Tiroid hormonlarının anayapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi yeterli miktarda iyodun tiroid içine girmesi, tiroid içinde normal çalışan iyot metabolizması ve normal tiroglobulin sentezine bağlıdır (18).

Tiroglobulin denilen ve tiroid follikülleri tarafından sentezlenen molekül içerisinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) ismi verilen tiroid hormonları sentezlenir. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan T3'ün önemli bir kısmı T4'ün periferik deiyodinizasyonundan kaynaklanır. Dolaşan tiroid hormonlarının hipofizer tirotrop hücreler üzerinde, onları hipotalamik "tirotopin releasing" hormon (TRH) etkilerine karşı desensitize edici, negatif "feed-back" etkileri vardır.

Vücutta dolaşan tiroid hormonlarının %99'undan fazlası, proteinlere en çokta tiroid bağlayıcı globuline bağlı olarak bulunur. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer. Daha aktif olan form T3'tür. Nükleer reseptörler aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol ederler. Tüm metabolik hızı ayarlayan önemli hormonlardır (18).

**Tiroid hormonlarının değerlendirilmesi:** Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle tiroid bezinin primer bozukluğundan kaynaklandığı için, serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak için en sık kullanılan birinci basamak testtir. Tiroid

hormon düzeyindeki en küçük değişiklik, TSH düzeyini ters logaritmik olarak değiştirmektedir. Bu ters logaritmik ilişki sayesinde serbest tiroid hormonları normal aralıkta kalsa bile hipofiz bezinde TSH salgısında belirgin değişikliğe yol açar. Bu durum TSH'yı tiroid fonksiyon değişikliklerini ölçmede en değerli test yapar (20).



**şekil 2.1.**Tiroid bezi görünümlü

### 2.1.3. Otoantikoklar

Tiroid dokusunun değişik komponentlerine karşı gelişen antikokların ölçümü tiroid hastalığının otoimmün yapısı hakkında bilgi verir. Otoimmün tiroid hastalığı en kolay tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg) karşı gelişmiş, dolaşan antikokların ölçümü ile saptanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) olan hastaların hemem tamamında, Gravesli hastaların ise yaklaşık %80'inde anti-TPO antikokları pozitifdir. Bu antikoklar, yaşla artan bir sıklıkta ötiroid kadınların %5-15'inde, ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında pozitif olarak bulunabilir. alışmalar anti-TPO pozitifliği olanlarda ileri yıllarda hipotiroidizm gelişme riskinin artmış olduğunu göstermiştir. Tek başına anti-Tg pozitifliği sonraki yıllarda hipotiroidizm gelişimi için anlamlı bulunmamıştır. Bu yüzden düşük titrede anti-Tg pozitifliğinin eğer ultrasonografide parankimal heterojenite yoksa klinik anlamının olmadığı varsayılır. OİTH varlığını ortaya koymak için anti-TPO ve anti-Tg bakılması gereken testlerdir. OİTH varlığı doğrulan bir hastada düzenli takiplerine gerek yoktur, sadece tanı aşamasında bir kez bakılması yeterlidir (21).

#### **2.1.4. Tiroid bezinin Ultrasonografi (USG) İle Görüntülenmesi**

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede oldukça hassas bir yöntemdir. Ayrıca tanısal işlemler için USG, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), tedavi amacı ile (kist aspirasyonu, ethanol enjeksiyonu, lazer terapi) veya verilen tedavinin etkinliğini, tiroid nodüllerinin boyutunu izleme, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etme amacı ile kullanılabilir (22,23).

Hasta supin pozisyonunda yatırılır. Boyun ekstansiyonda olmalıdır. Küçük bir yastıkla boynun desteklenmesi ile alt poller daha görünür hale gelir. Ultrasonografi ile transvers ve longitudinal görüntüler alınır, ölçümler yapılır. WHO/ICCID tarafından önerilen formüle göre tiroid volümleri hesaplanır (24):

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

Kadınlar için genellikle 8-12ml erkekler için 10-14ml guatröz değerler olarak kabul edilir. Ancak her ülkenin eğer varsa, iyodu yeterli bölgede doğmuş, büyümüş tiroid hastalığı olmayan popülasyonundan elde ettiği kendi normlarını kullanması gerekmektedir.

## **2.2. HİPERLİPİDEMI**

### **2.2.1. Tanım ve Risk Sınıflaması**

Aterosklerotik damar hastalığı çağımızın en önemli epidemisiidir. Tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırayı koroner arter hastalığı (KAH) ve KAH'a bağlı komplikasyonlar almaktadır. Hiperlipidemi, KAH gelişimi ve ilerlemesine yol açan değiştirilebilir en önemli risk faktörlerindendir. Obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, aile öyküsü, sedanter yaşam tarzı, yaş ve cinsiyet diğer risk faktörleridir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-k) kolesterol ve trigliserid (TG) yüksekliğinin yanı sıra, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-k) kolesterol düşüklüğü de KAH gelişiminde rol almaktadır (25).

Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasında lineer bir ilişki vardır; total kolesterolde her 20mg/dl artış KAH mortalitesinde %12'lik bir artış ile sonuçlanır. Framingham kalp çalışması gibi çalışmalar serum kolesterolünün azaltılmasının



kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltacağı yönünde sonuçlanmıştır. Koroner kalp hastalığı olan (sekonder koruma) ve olmayan (primer koruma) bireylerde yapılan lipid düşürücü tedavilerle tek başına serum kolesterolünde iyileşme ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite de azalmalar saptanmıştır (25).

Kişinin KAH riskini ve tedavi ihtiyacını belirlemek için öncelikle lipid profilinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılması gereklidir. Hiperlipidemi sınıflandırmasında, fizyopatoloji, risk faktörleri, primer ve sekonder koruma açısından halen en kabul gören, American College of Cardiology(ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş kan kolesterolü tedavi kılavuzu Adult Treatment Panel III (ATP III) raporu ve ACC/AHA/NHLB statin kullanımı ve emniyeti klinik kılavuzudur. Türk Kardiyoloji Derneği de bu kılavuzlar ışığında TKD 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma kılavuzunu (KKHK) yayınlamıştır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.**TKD KKHK VE NCEP ATP III Kılavuzu Kan Lipid Sınıflaması

<i>Serum lipid konsantrasyonu (mg/dL)</i>	<i>Sınıflama</i>
<b>LDL kolesterol</b>	
< 100	Normal
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
<b>Total kolesterol</b>	
<200	İstenen düzey
200-239	Sınırdan yüksek
≥ 240	Yüksek
<b>HDL kolesterol</b>	
< 40	Düşük
≥60	Yüksek
<b>Trigliserid</b>	
<150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

NCEP ATP III ve TKD-KKHK kılavuzu kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm kişiler için açlık lipid profiline (Total Kolesterol, HDL-k, LDL-k ve TG) bakılmasını önermektedir. LDL-k düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişki devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi olarak LDL-k gösterilmektedir (26).

## **Risk Değerlendirilmesi ve Risk Kategorileri**

### **1. Adım: Lipid profilini değerlendirmek:**

Sabah aç karna (8-12 saatlik açlık) total kolesterol, LDL-k, trigliserid ve HDL-k değerleri ölçülür. LDL-k düzeyi elde edildikten sonra yapılması gereken hastanın KAH riskini değerlendirmektir.

### **2. Adım: Koroner Kalp hastalığı(KAH) ve KAH eşdeğeri durumları belirlemek:**

- Klinik olarak belirlenmiş KAH
- Diyabetes mellitus
- Semptomatik karotis arter hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Abdominal aort anevrizması
- 10 yıl içinde KAH geçirme riski >%20 olan multipl risk faktörleri varlığı
- Kronik böbrek yetersizliği (plazma kreatinini >1.5 mg/dL veya GFR <60 ml/dk)

### **3. Adım: LDL dışındaki major KAH risk faktörlerini belirlemek:**

- Sigara içmek
- Hipertansiyon (KB  $\geq$ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç almak)
- HDL düşüklüğü (<40 mg/dL)
- Ailede erken KAH öyküsü (1. derece erkek yakınında < 55yaş, kadın < 65 yaş olması)
- Yaş (erkek  $\geq$  45 yaş, kadın  $\geq$  55 yaş)
- HDL-K düzeyi ( $\geq$  60 mg/dl) ise koruyucu negatif bir risk faktörüdür. Bu durumda toplam riskten 1 risk faktörü çıkarılır.

**4. Adım: 3. adımda gösterilen LDL dışı risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının birlikte bulunması:** 10 yıl içinde KAH riski gelişme riskini belirler. Bir adet risk faktörüne sahip hastalar için 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. İki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalar için Framingham skorlama sistemi kullanılarak 10 yıllık KAH riski hesaplanır. Framingham risk skorlaması yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL-k ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır.

Framingham risk tablolarına göre hesaplanan 10 yıllık risklerine göre bireyler 3 gruba ayrılırlar;

- >%20 olanlar: KAH risk eşdeğeri
- %10-20 arası riske sahip olanlar
- < %10 riske sahip olanlar

**5. Adım: Risk kategorisini belirlemek:** LDL hedefinin ne olacağı ve tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri (TAYTD) mi ilaç tedavisi mi başlanacağına karar verilir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı	LDL-k hedefi	Yaşam tarzı değişikliği için LDL-k düzeyi	İlaç td için LDL-k düzeyi	Non-HDL-k hedefi
<b>KAH ve KAH eşdeğeri</b> (10 yıllık risk >%20)	< 100	≥100	≥130	< 130
<b>2+ risk faktörü</b> (10 yıllık risk ≤%20)	<130	≥130	• 10 yıllık risk %10-20 ise • 10 yıllık risk <%10 ise	≥130 <160 ≥160
<b>0-1 risk faktörü</b> (10 yıllık risk <%10)	<160	≥160	160-189 mg/dL: İlaç tedavisi opsiyonel	≥190 <190

**6.Adım: LDL düzeyi hedef değerinin üzerindeyse tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliklerini (TAYTD) başlatmak**

- Diyet
  - o Doymuş yağ oranı < %7 (günlük alınan toplam kalorinin)
  - o Toplam yağ oranı toplam kalorinin %25-35'ine kadar

- o Karbonhidrat oranı toplam kalorinin %50-60'ına kadar
- o Protein oranı toplam kalorinin %15 kadarı
- o Toplam kalori kilo aldırmayacak düzeyde
- o Kolesterol < 200 mg/gün
- o Çözünür lif 20-30 gr/gün
- o Bitkisel stanol/steroller 2 gr/gün
- Kilo kontrolü
- Egzersiz

#### **7.adım: 5. Adıma göre ilaç tedavisi gerektiğinde:**

- KAH ve KAH eşdeğeri durumunda TAYTD ile birlikte ilaç başlamak
- Diğer risk kategorilerinde 3 aylık TAYTD uyguladıktan sonra ilaç eklemek
- Diyabet NCEP ATP III'te KAH eşdeğeri olarak belirtilmiştir.

**Primer Korunmada Tedavi:** Primer korunmada amaç KAH öyküsü olmayan bireylerde klinik kardiyovasküler olayların sıklığını azaltmaktır. NCEP ATP III, Avrupa ve Türk Kardiyoloji Derneği kılavuzları LDL-k azaltılması ve HDL-k artırılması için yaşam tarzı değişikliğinin çok önemli olduğunu ve her hastanın bu yönde teşvikini önermektedir (27-29).

**Sekonder korunmada tedavi:** Sekonder korunmada amaç KAH olan bireylerde risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek ek koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KAH riski %20'nin üzerindedir. Bu risk kategorisinde bulunan risk faktörleri; KAH ve KAH risk eşdeğerlerini kapsar. Bu hastalarda NCEP ATP III tarafından önerilen hedef LDL-k düzeyi 100 mg/dL'nin altıdır ve bu değere ulaşmak için çoğu hastaya ilaç başlanması gerekir.

2004 yılında yayınlanan ATP III raporunda, çok yüksek riskli hastalarda hedef LDL-k düzeyinin 70 mg/dL olmasının isteğe bağlı bir seçenek olduğu belirtilmektedir (27).

#### **2.2.2. Hiperlipidemiye Yaklaşım ve İlaç Tedavisi**

**İlaçsız tedavi:** Tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliğini (TAYTD) içerir.

- Diyet

- Kilo fazlası olanlarda zayıflama
- Daha fazla fizik aktivite
- Diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınması

**İlaç tedavisi:** Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaç grupları:

**1.HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (STATİNLER):** Bu grupta bulunanlar, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatindir. Kolesterol sentezini azaltırlar.

LDL'de %18-55, TG'de %10-40 azalma, HDL'de %5-15 artış sağlarlar.

**2.Safra asidi bağlayan reçineler:** Bu grupta kolestiramin, kolestipol, kolesevelam bulunur.

Barsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak fekal ekskresyonlarını artırır ve enterohepatik dolaşımını azaltırlar. Kolesterolün safra asitlerine artmış dönüşümü, de novo hepatik kolesterol sentezini artırır; hepatik LDL reseptörlerinin up-regülasyonu sonucu karaciğerin kullandığı LDL kolesterol artar ve dolaşımdaki LDL kolesterol düşer. LDL'de %15-30 azalma, HDL'de %3-5 artma sağlarlar. TG'leri etkilemezler.

Yaklaşık %30 oranında gastrointestinal yan etki görülür. Günde birden fazla doz uygulanması gereklidir. İlaç emiliminde azalma olmaması için uygulama statin, fibrat, varfarin, siklosporin, hipoglisemik ajanlar,  $\beta$ -blokerler, tiroid hormonları ve diüretikler gibi diğer ilaçlardan 3 saat arayla yapılmalıdır.

**3.Nikotinik asit:** VLDL üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipositlerden mobilizasyonunu azaltırlar. LDL'de %10-25, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %15-35 artış sağlarlar.

**4.Fibrik asit türevleri:** Bu grupta klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil bulunur. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar. LDL'de %10-15, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %10-15 artmaya neden olurlar

5. **Ezetimib:** Ezetimib barsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden bir ajandır. LDL-k düzeyini %18-25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hedef LDL değerlere ulaşamayan hastalarda statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir. Kardiyovasküler mortalite azalmasına statin tedavisine ek katkı sağlamaz (30,31).

### 2.2.3. Statinler

Vücuttaki kolesterolün yaklaşık 3/4'ü endojen kaynaklıdır, kalan 1/4'lük kısım yenilen besinlerle alınmaktadır. Karaciğer, kolesterol sentezi ve LDL katabolizmasında rol alan en önemli organdır (29).

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG CoA) redüktaz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek, mevalonat yolu ile kolesterol sentezini engellerler (şekil 2.2). Plazma total kolesterol, LDL-k, apo-B ve TG'lerin düzeyini düşürürken, HDL-k düzeyini yükseltirler. Karaciğerde LDL reseptör aktivitesindeki artış ile birlikte karaciğer LDL tutulumu da artar.

Statinler, günümüzde primer ve sekonder korumada en sık kullanılan ve kardiyovasküler hastalığı önleyici veya risk düşürücü etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiş olan, en güçlü ilaçlardır. Primer korunmada hedef, KAH öyküsü olmayan bireylerde kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaktır. Her risk grubuna göre LDL-k hedefleri belirlenmiştir. Sekonder korunmada hedef, KAH bulunan bireylerde risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek yeni koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir (32).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve ark. tarafından keşfedilmiş ve 1980'lerde klinik uygulamaya girmişlerdir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekilmiştir. Aynı yıl üretilen ve dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatinin, bir çok çalışmada diğer statinler ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Rosuvastatin ise 2003 yılında kullanılmaya başlandı ve diğer statinlere göre LDL-k, TG ve non-HDL-k

düzeylerinde daha fazla düşme, HDL-k düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı gözlenmiştir (33,34).

Genel bir sınıf etkisi bulunmakla birlikte, bu grup ilaçlar arasında yapı ve etkinlik açısından farklılıklar bulunmaktadır.

Statinler elde edilişlerine göre;

- 1- Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin
- 2- Sentetik statinler: Cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin

Metabolizmalarına göre;

- 1- Hidrofilik: Pravastatin, rosuvastatin
- 2- Lipofilik: Lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin olarak ayrılırlar.

Hidrofilik statinler hücre duvarını sodyumdan bağımsız safra asidi transporteri ile geçerler, doku selektiviteleri düşüktür. Karaciğer dokusu dışında ileum ve böbreklerde kolesterol sentezini etkilerler. Lipofilik statinler ise dokuya selektifler. Plazma proteinlerine yüksek olarak bağlanırlar. Karaciğerden ilk geçiş temizlenmeleri yüksek ve yarı ömürleri kısadır. Statinlerin maksimum etkinlikleri 3-4 hafta sonra ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkartıldığında LDL-k'de ek %6 civarında düşüş olur. Pravastatin dışında tüm statinler sitokrom P 450 sistemi ile metabolize olurlar. Atılımları safra ve renal yolla olur. Kullanılan statin ve dozuna göre LDL-k düzeylerinde %18-55 arasında düşme gözlenir (35) (Tablo 2.3).

Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan (diurnal ritm) plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olanlar (atorvastatin, rosuvastatin) sabah verildiklerinde de aynı derecede etkinlik göstermektedirler. Tedaviye başladıktan 2-4 hafta sonra lipid profili ve karaciğer transaminaz düzeyi bakılmalıdır. Bu değerlere göre doz ayarlanarak tedaviye devam edilir (36).

**Tablo 2.3.** HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin farmakokinetikleri

Parametre	Atorvastatin	Rosuvastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Simvastatin	Lovastatin
Doz (mg/dL)	10-80	5-40	20-80	10-80	10-80	10-80
Max LDL düş %	60	55	24	34	47	40
Trg azalması %	29	43	10	24	18	16
HDL artışı %	6	9	8	12	12	8
Prt bağlanma	80-90	88	>99	43-55	94-98	>95
Lipo/hidrofilite	lipofilik	hidrofilik	lipofilik	hidrofilik	lipofilik	lipofilik
Metabolizma	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Sülfatlanma	CYP3A4	CYP3A4
Metabolitler	Aktif	Aktif	Aktif	İnaktif	Aktif	Aktif
T1/2(saat)	15-30	20.8	4.7	1.3-2.8	2-3	2.9
SSS geçiş	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Renal atılım %	2	10	<6	20	13	10

**Atorvastatin:** Atorvastatin, statinler arasında etkin ve üzerinde çok sayıda klinik araştırma yapılmış olan güçlü bir ilaçtır. 1997 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile mikst tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (37).

Doz aralığı 10-80 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL kolesterolde %26-60, total kolesterolde %25-45, trigliserid düzeyinde %17-53 azalma, HDL kolesterolde %5-13 artış sağlar. Yarılanma ömrü 15-30 saattir, günde tek doz alınması yeterlidir.

**Rosuvastatin:** 2003 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile mikst tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış, yaygın olarak kullanılan sentetik hidrofilik bir statindir. Diğer statinler gibi, kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enziminde yarışmacı baskılanmaya neden olarak, karaciğer hücresi içinde kolesterol yapımını engeller. Ayrıca, hücre yüzeyinde LDL reseptör ekspresyonuna yol açarak, apoB içeren lipoproteinlerin klirensini artırır. HDL-k düzeyinde artış sağlar.

Rosuvastatin, diğer statinlerden farklı olarak, HMG-CoA redüktaza daha güçlü bağlanma özelliğine sahiptir, bu da enzimde daha güçlü bir baskılanmaya yol açar. Onay almış doz aralığı 5-40 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL kolesterolde %45-50, trigliseridde %10-19, total kolesterolde %33-35 azalma, HDL kolesterolde %8 artış sağlar. Başlangıç dozunda en fazla LDL kolesterol düşüşü sağlayan statindir. Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir. 20 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir.



Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliğini değiştirmmez. Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimine edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda, daha az agresif düşüş planlanıyor veya hastanın miyopati yatkınlığı varsa 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir. Rosuvastatin mevcut statinler arasında LDL'de en güçlü düşüşe yol ačan ilaçtır. Bu etkilerin araştırıldığı MERCURY ve STELLAR çalışmalarında aynı zamanda metabolik sendromu olan ve olmayanlarda total kolesterol ve non-HDL kolesterolde diğer statinlerden daha güçlü, trigliseridlerde ise eşdeğer düşüş sağladığı gösterilmiştir (38-40).

**Statinlerin Yan Etkileri:** HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yüksek etkinliklerinin yanında yan etkilerinin diğer lipid dşrclere göre daha az olması ile genellikle iyi tolere edilen, güvenli ilaçlardır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar ile başağrısı, döküntü ve periferik nöropatidir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir (37).

Karaciğer enzimlerinde %0.5-2 oranında artış olabilir. Transaminaz düzeylerinde normalin 3 katı ve üzeri artış durumunda statin tedavisi kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin tekrar başlandığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi görülmez (41).

Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (%0.1-5) rastlanan fakat fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz (CK) yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati tablosudur. Rabdomiyoliz için risk faktörleri; ileri yaş, ince vücut yapısı, aşırı alkol alımı, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetersizliği diyabet birlikteliği), kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi ve fibratlar (zellikle gemfibrozil) gibi statin metabolizmasını yavaşlatan ilaçların birlikte kullanılması ile artmaktadır (42). Hipotiroidi miyopatiye yatkınlık oluşturabilir, bu nedenle kas semptomları olan hastalarda TSH düzeyi bakılmalıdır.

Statinlerin, kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan kas hcreti mitokondrisinde bulunan intrasellüler enerji elemanı olan, ubiquinone bileşiklerinin sentezini inhibe etmesi in vitro çalışmalarda, miyopati mekanizmasında gösterilmiş; ancak klinik çalışmalarla desteklenmemiştir (42,43). Statinlerle görülebilecek bu yan etkiler genellikle hafif

seyretmekte ve tedavinin kesilmesiyle ya da tedavinin kesilmesine gerek kalmadan da gerilemektedir (31).

### 2.3. Statinlerin Pleiotropik Etkileri ve Tiroid

Yunanca pleion ‘daha çok’, trepein ‘döndürmek, değiştirmek’ anlamına gelmektedir. Tek bir genin birçok fenotipik özellik üzerindeki genetik etkisini tanımlar. Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, başka organ ve sistemlerde gösterdiği etkileri ise ‘pleiotropik etkiler’ olarak adlandırılır.

Statinlerin kardiyovasküler olay sıklığı ve mortaliteyi azaltıcı etkileri WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, 4S ve LIPID gibi bir çok primer ve sekonder korunma çalışmasında gösterilmiştir. Çoğunlukla statinlerin bu yararlı etkileri serum kolesterol düzeylerini düşürücü etkilerine bağlansa da, bazı çalışmaların alt grup analizlerinde, olumlu sonuçların sadece lipid düşürücü etki ile açıklanamayacağı sonucuna varılmıştır. Statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olan bu etkileri, pleiotropik etkileridir (4,44).

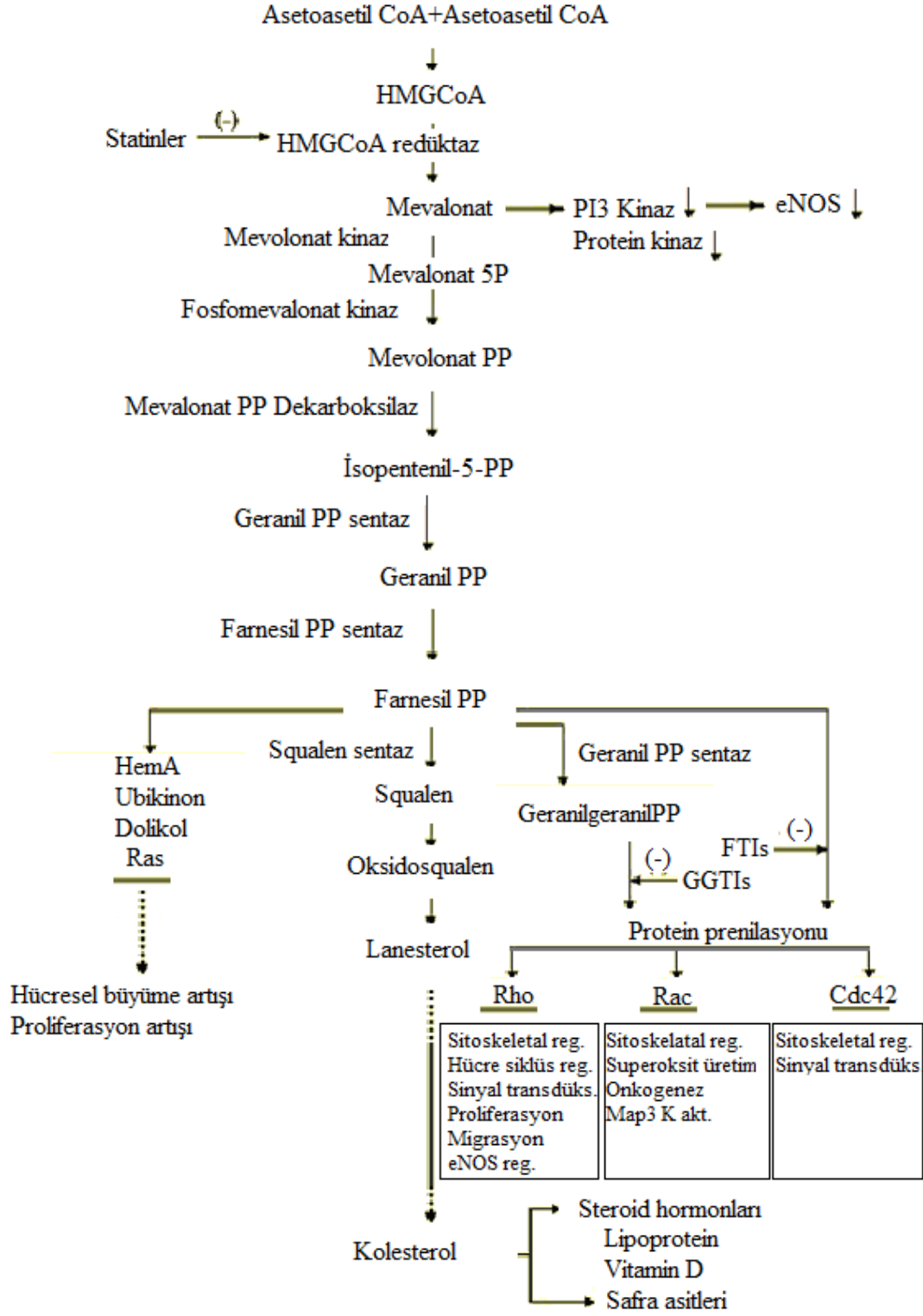
Pleiotropik etkilerden HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonu ile kolesterol sentezinde ara ürünler olan, mevalonat ve izoprenoid bileşiklerin sentezlerinin inhibe olması sorumlu tutulmaktadır (45).

#### 2.3.1. Mevalonat-İzoprenoid Yolağı

Mevalonat yolağı pek çok hücrel işlemde yaşamsal olan esansiyel biyoaktif molekülleri sağlayan önemli bir metabolik yoldur. Bu yolağın mevalonatu, kolesterol, safra asitlerinin prekürsörleri, lipoproteinler, steroid hormonlar gibi *sterol izoprenoidler* ve bir çok hidrofobik *nonsterol izoprenoid* moleküllerine çevirir. Mevalonat biyosentezinin bu ara ürünleri intrasellüler sinyal sisteminde yer alan proteinlerin posttransilasyonel modifikasyonunda önemli rol alırlar ve hücre büyümesi/farklılaşması, gen ekspresyonu, protein glikolizasyonu ve hücre iskeleti bütünlüğü için esansiyeldirler.

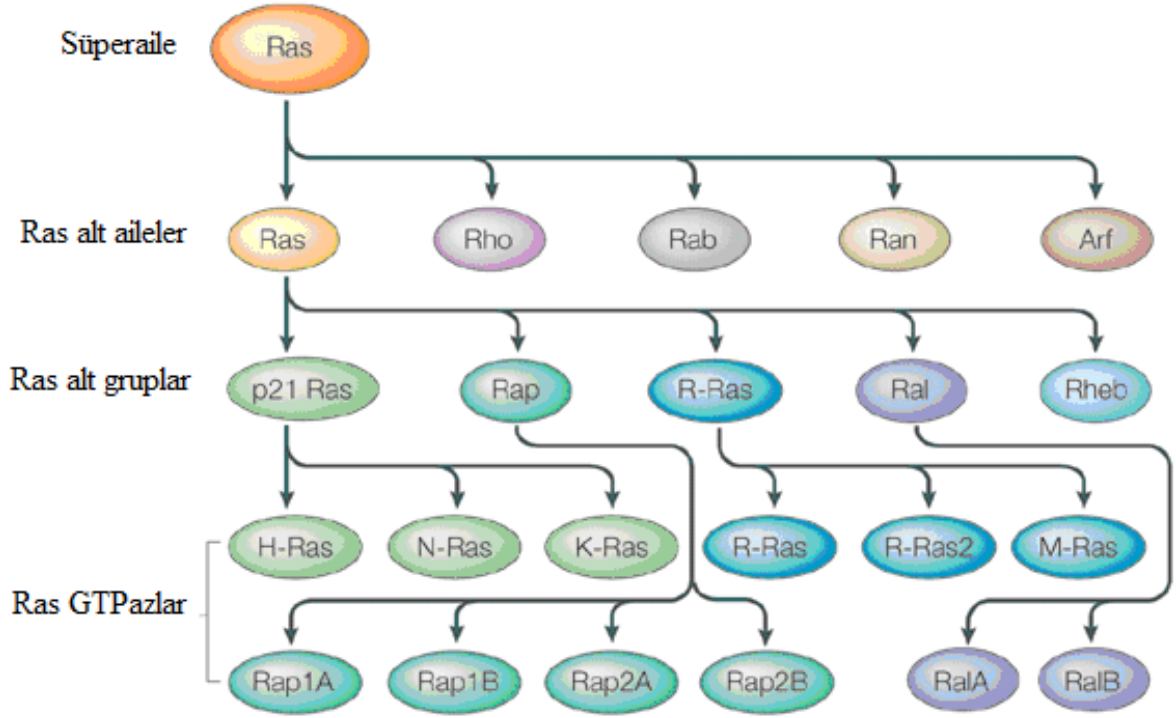
Yolağın Asetil-CoA ve asetoasetil-CoA’dan HMG-CoA sentezi ile başlar. HMG-CoA, HMG-CoA redüktaz ile mevalonata dönüşür. Mevalonat, mevalonat kinaz ile fosforile olur ve fosfomevalonata çevrilir. Fosfomevalonat kinaz ile mevalonat-5 fosfata dönüşüm sonrası, farnesil transferaz ve geranilgeranil transferaz ile prenilasyon devam eder. Bu süreçte heterotrimerik G proteinlerin  $\gamma$  subünitesi, heme-A, nükleer laminler ve küçük

GTP bağlayıcı proteinlerin C-terminal ucuna, hidrofobik moleküllerin bağlanmasını içerir. Prenilasyon, bu proteinlerin internal hücre membranlarına lipid tutucu ile bağlanmalarını düzenler (46) (Şekil 2.2).



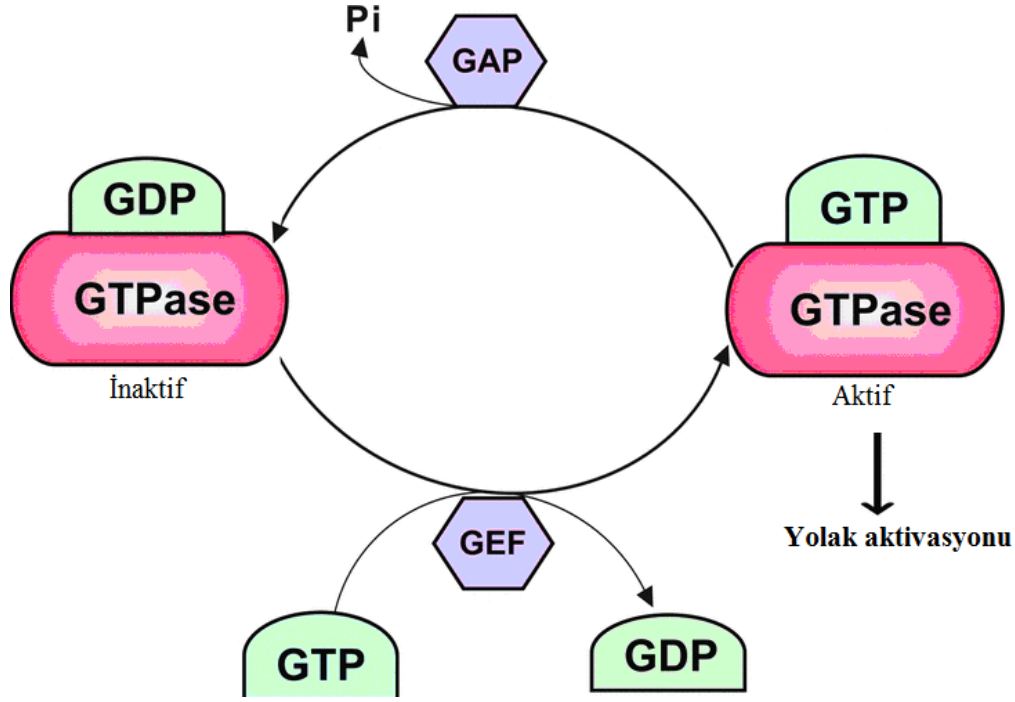
Şekil 2.2. Kolesterol(mevalonat) sentez yolağı

Farnesil pirofosfat (FPP) ve geranilgeranil pirofosfat (GGPP) Rho, Ras, Rac, Rab, Rap adı verilen G proteinlerinin hücre içinden hücre membranına taşınmasına ve bu proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu ile aktif hale gelmesine yol açarlar. Ras süper ailesine ait bu aktifleşmiş proteinler hücre proliferasyonu, differansiasyon, aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi, membran trafiği ve nükleer transport gibi bir çok olayın kontrolünde rol alırlar. Ras süper ailesinde 100'den fazla protein tanımlanmıştır ve en az 6 alt gruba ayrılırlar (Ras, Rho, Rab, Rac, Arf, Ran) (46-48) (Şekil no 2.3).



Şekil 2.3. Ras süper ailesi ve alt grupları

Membrandaki lokalizasyonları ve fonksiyonları posttransilasyonel protein izoprenilasyonuna bağlı olan ve GDP/GTP dönüşümünde regülatör olarak görev yapan Ras süper ailesi GTPazlar'ının inhibisyonu, statinlerin pleiotropik etkilerinde sorumlu mekanizma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Ras süperaillesi GTPaz döngüsü

### 2.3.2. Pleiotropik Etkiler

Statinlerin bugün için bilinen pleiotropik etkileri; endotel fonksiyonunu düzeltmesi, nitrik oksit biyosentezini artırması, aterosklerotik plakların stabilizasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmesi, trombosit agregasyonunu ve vasküler inflamasyonu azaltması ve antioksidan özellik göstermesidir. Apoptotik, immunosupresif ve onkoprotektif etki, osteoporoz, kronik böbrek hastalığı ve albuminüri üzerine etkileri gibi pek çok yararlı etkisi literatürde bahsi geçen pleiotropik etkileri arasındadır (5,49-52)

**Endotel Fonksiyonunu ve nitrik oksit üzerine etkileri:** Vasküler endotel, damar duvarını döşeyen hücrelerden oluşur. Ancak sadece kan ve dokuları birbirinden ayıran basit bir bariyer değildir. Endotel, vasküler tonus, hemostaz, endotel geçirgenliği ve vasküler düz kas proliferasyonunu düzenleyen otokrin ve parakrin bir yapıdır. Endotel hasarı, genel anlamda endotelin fonksiyonel özelliklerinin bozulmasını tanımlarken, daha çok endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasını tanımlamada kullanılır. Endotel disfonksiyonunda endotel hücrelerinden salgılanan Nitrik Oksit (NO) yapımı, salınımı ve etkinliği de azalır. Endotelial NO vasküler relaksasyon sağlayan en önemli moleküldür. Platelet agregasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonunu engeller ayrıca endotel-lökosit ilişkisinde

aterojenitenin engellenmesi tarafında rol alır. Endotel hasarı asetilkolin uyarısına paradoks vazokonstrüksiyon yanıtı ile tespit edilebilir (40,53).

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperglisemi, sigara, hemodinamik özellikler, endotoksinler ve immun reaksiyonların endotel yapısını hasarlaması ateroskleroz ile başlar. Statinler plazmada LDL düzeylerini düşürmek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonunu düzeltebilir. Yapılan bazı çalışmalarda endotel fonksiyonundaki düzelmenin, serum kolesterol düzeylerdeki azalmadan daha önce ortaya çıktığının saptanması, endotel fonksiyonu düzeltmede kolesterol düşüşüne ek etkilerinin olduğunu göstermiştir. Statinler, ayrıca endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini arttırarak ya da oksidatif stresi azaltarak, NO biyoyararlanımını arttırmakta ve endotel fonksiyonunu bozan hipoksi ve okside-LDL bulunan ortamlarda da eNOS aktivitesini düzeltmektedirler. Doku tipi plasminojen aktivatör yapımını arttırıp, endotelin-1 yapımını inhibe etmeleri de endotel fonksiyonu üzerine pozitif etkilerinden sayılmaktadır. Statinler eNOS mRNA yarı ömrünü uzatarak, eNOS ekspresyonunu artırırlar (48).

Statinlerin endotel fonksiyonu düzeltici etkilerinin oluşmasında rol aldığı ileri sürülen diğer bir mekanizma antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Statinler, endotel-kaynaklı gevşemeleri, süperoksid ve hidroksil radikalleri gibi, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) oluşumunu inhibe ederek arttırır; bununla birlikte, lipid düşürücü etkileriyle vasküler oksidatif stresi zaten azaltmaktadırlar. Atorvastatinin aktif metabolitinin antioksidan etkinlik göstererek membran kolesterol birikimini azalttığı gösterilmiştir (39). Statinler, Rac-1 aracılı NADH oksidaz aktivitesini inhibe ederek ve anjiotensin tip-1 reseptör ekspresyonunu azaltarak vasküler düz kasta anjiotensin 2 ile indüklenen serbest radikal üretimini azaltmaktadır. NO, ROT tarafından inaktive edildiğinden statinlerin antioksidan özelliği NO'in endotelial fonksiyonu düzeltici etkilerine katkıda bulunmaktadır. Endotel hasarı olan bölge, endotel hücreleri ve kemik iliğinden salınan endotel progenitor hücrelerce tamir edilir. Statinlerin kemik iliğinden progenitor hücre salınımını da artırdığı gösterilmiştir (54-56).

**Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyon inhibisyonu etkisi:** Vasküler düz kas hücre proliferasyonu vasküler lezyon patogeneğinde önemli bir olaydır. Çalışmalar, statinlerin, kardiyak transplant aterosklerozu gibi immun kaynaklı vasküler proliferatif hastalıkları azalttığını göstermiştir (57,58). Mevalonat ve ara ürünleri izoprenoidler, hücre

proliferasyonu için gereklidir. Statinlerin sağladığı izoprenoid azalması, düz kas hücrelerinde trombosit türevli büyüme faktörü ile indüklenen DNA sentezini azaltmakta, ayrıca statinlerin pleotropik etkinliğine aracılık etmektedir (59).

Küçük GTP-bağlayan proteinler olan Ras ve Rho, membran lokalizasyonu ve aktivasyonu için posttranslasyonel modifikasyon gerektirdiğinden ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol aldığından, Ras ve Rho inhibisyonu statinlerin direkt düz kas antiproliferatif etkileri için olası temeli oluşturur. Ras protein kinaz yolağını aktive ederek hücre döngüsünü ilerletirken, Rho hücre proliferasyonu yapar. Statinlerle inhibe olan vasküler düz kas hücre proliferasyonu, FPP ile değil, GGPP ile giderilebilir (60,61).

**Statinlerin Antitrombotik etkisi:** Hiperkolesterolemi trombositlerin aktive olmasına neden olan faktörlerden birisidir. Vasküler hasar bölgesinde trombotik etki başlar ve hiperkoagülabilitate etkin hale gelir (62). Tromboz oluşumu birden fazla basamakta gerçekleşir.

*-Doku faktörü:* Faktör 7 için bir kofaktördür ve ekstrinsek yolağı başlatır. Statinlerin doku faktörünü baskıladığı gösterilmiştir.

*-Trombosit agregasyonu:* LDL yüksekliği trombositlerin fibrinojene bağlanma kapasitesini artırarak, agregasyonu kolaylaştırır. Özellikle okside LDL trombositlere direkt etki ederek, tromboza eğilimi artırır. Bu süreç trombositlerdeki kolesterol/fosfolipid oranı, tromboksan A2 (TxA2) sentezi, trombosit alfa 2-adrenerjik reseptör yoğunluğu ve trombosit sitozolik kalsiyum düzeyinde artış ile ilişkilidir.

*-Fibrinolitik denge:* Framingham çalışması ile serum LDL düzeyi ile fibrinolitik parametreler arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Statinlerin çeşitli olgularda artan trombosit aktivitesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Statinlerin bu etkisinde tromboksan A2 ve trombosit membranındaki kolesterol içeriğinin düzenlenmesi önemli rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında, statin tedavisi ile hasarlı damarlarda trombosit agregasyonunun inhibe olduğu ve trombus oluşumunun azaldığı da gösterilmiştir. Statinlerin, makrofajların doku faktör ekspresyonunu inhibe ederek, vasküler duvarın trombotik potansiyelini de azalttığı *in vitro* çalışmalarla desteklenmiştir. LDL artışı ile serum t-PA ve PAI düzeylerindeki artışın, statin kullanımı ile normale geldiği gösterilmiştir. Ayrıca statinler TxA2 sentezini inhibe ederek prostasiklin sentezi ve

siklooksijenaz 2'in up-regülasyonunu artırarak antiagregan ve vazodilatör etki gösteriler (63-68).

**Statinlerin Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi:** Aterosklerotik plakların rüptüre olarak buldukları yerden ayrılmaları ve buna trombüs eklenmesi akut koroner sendromun en önemli nedenidir. Aterosklerotik lezyon, lipid çekirdeğin içinde trombojenik materyal içerir ama fibröz kapsüler yapı dolaşım ile bağlantısı engeller. Fibröz yapıda oluşan herhangi bir çatlama, yırtılma ya da hasar sonucu, plak bulunduğu yerden ayrılır ve tromboz oluşur (69). Kollajen, fibröz yapının ana bileşenidir ve gerginliğinin korunmasını sağlar. Matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi makrofajlarca aktive edilen proteolitik enzimlerin salgılanması, fibröz yapıyı aşındırarak; plak stabilitesinin bozulmasına, plağın bulunduğu yerden kopmasına ve sonuçta trombus oluşumuna neden olur (70).

Statinler sağladıkları lipid düşüşü, plak boyutunda gerileme, lipid çekirdeğin fizokimyasal özelliklerinin düzenlenmesi, ayrıca lezyonda makrofaj birikimi ve MMP sentezinin azalması ile plak stabilitesinin korunmasına katkıda bulunurlar (71).

Plak boyutunda olan değişim, zaman gerektiren bir süreçtir ve anjiyografi ile saptanabilir. Statınlerin MMP ekspresyonunun ve doku faktörleri üzerine inhibitör etkileri, kolesterole bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla sağlanır; kolesterolden bağımsız etkileri ya da direkt makrofajlar üstüne olan etkileri, daha kısa bir süreçte ortaya çıkmaktadır. Statınler ayrıca inflamatuvar hücrelerin endotele adhezyonu, dokuya geçişi, proinflamatuvar sitokin salgılanmasını ve serbest radikal üretimini engelleyerek de plak stabilitesine katkıda bulunurlar. Statınlerin plak stabilizasyonu üzerine olan etkileri, lipid, makrofaj ve MMP düşürücü etkilerinin kombinasyonu sonucu oluşmaktadır. Statınlerin bu etkileri, plakların buldukları yerden ayrılma eğilimlerini, buna bağılı olarak akut koroner sendrom oluşma sıklığını azaltmaktadır (72).

**Antiinflamatuvar etki:** Ateroskleroz, aterom içinde T lenfositler, monositler ve makrofajların bulunduğu kompleks bir inflamatuvar olgudur. Ateroskleroz başlangıç aşamasından plak rüptürüne kadar her aşamada kronik inflamasyon rol oynar ve tüm risk faktörleri altta yatan bu inflamatuvar süreci hızlandırır (73). Makrofajlar ve T lenfositlerin salgıladığı inflamatuvar sitokinler, endotel fonksiyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu, kollajen degradasyonunu ve tromboz sürecini etkiler (74). Makrofaj aktivasyonu ile başlayan süreç, monositlerin subendotelyal bölgeye geçişi ile aterogenezin erken fazını



oluşturur. Yapılan çalışmalar, statinlerin aterosklerotik plaklarda bulunan inflamatuvar hücreleri azalttığı ve antiinflamatuvar etkileri olduğunu göstermiştir. Statin kullanımına bağlı olarak gelişen antiinflamatuvar etkinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Bunlar arasında; endotelin-1, interlökin-6, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve platelet derived growth factor (PDGF), C-reaktif protein (CRP) düzeyinde ve proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 $\beta$  ve TNF-alfa) düzeylerinde azalma; nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunda azalma, nitrik oksit düzeyinde artma, endotelial hücre aktivasyonunda, peroksizom proliferatör aktive reseptor-alfa (PPAR- $\alpha$ ) düzeyinde artış, apolipoprotein A1 ekspresyonunun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu bulunmaktadır (75-77).

Ayrıca statinlerin, normokolesterolemik ve diyabetik hayvanlarda, P-selektin ve lökosit adezyonunu azaltarak, iskemik myokardı koruduğu gösterilmiştir (78,79). Kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıkan bu etkinin, eNOS eksikliğinde oluşmuyor olması, statinlerin vasküler koruyucu etkilerinin eNOS bağımlı olduğunu göstermektedir.

İnflamasyon belirteci olan, karaciğer tarafından proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilen C reaktif protein (hs-CRP) yüksekliği koroner arter hastalığı ile iskeminin bir göstergesi kabul edilmektedir. CRP'nin, plazminojen aktivatör-1 ve komplemanı aktive ettiği, hücrel adezyon moleküllerini arttırdığı, endotele bağlı NO sentazı azalttığı, böylece inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna eğilim oluşturduğu gösterilmiştir (80). Hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik hastalarda (JUPİTER çalışması) statin verilmesi ile hs-CRP düzeyinde azalma, kardiyovasküler olay gelişimi ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı azalma gösterilmiş. Bu sonuç statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanında antiinflamatuvar etki ile de kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (81,82).

**İmmun sistem üzerine etki:** Klinik bir çalışmada kardiyak transplantasyon yapılan hastalarda pravastatin ile rejeksiyon ve koroner vaskülopatinin azaldığı ve 1 yıllık yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir. Interferon- $\delta$ 'nın uyardığı MHC Class II ekspresyonunda azalma, lökosit fonksiyon antijen-1 inhibisyonunda artış, T hücre ve monosit aktivasyonunda azalma sonucunda transplant yaşam süresinin artışı statinlerin immunomodulatuar etkileri sonucunda gerçekleşir (83,84).

**Antioksidan etkiler:** Statinler, süperoksit formasyonunda ve LDL oksidasyonunda azalma ve serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında artış yaparlar. Okside LDL partikülleri negatif yüklü ve sitotoksiktirler, aterogenezin merkezinde rol alırlar. Simvastatin 40mg/gün ile yapılan bir çalışmada 3. ve 6. ayda elektronegatif LDL oranında anlamlı azalma görülmüş (85).

**İnme Üzerine Etki:** 4S çalışmasında simvastatinle fatal ve nonfatal inme oranlarında azalma saptanmıştır. CARE çalışmasında pravastatin alan grupta tüm inme insidansı %31 oranında azalmıştır. LIPID çalışmasında pravastatin ile, MIRACL çalışmasında atorvastatin ile inme oranları düşük bulunmuştur (6,86).

**Antihipertansif Etki:** Yapılan bir çalışmada sistolik hipertansiyonlu hastalarda atorvastatin ile hem sistolik hem de diyastolik tansiyonun azaldığı saptanmış. Başka çalışmalarla da kolesterol düşüşünden bağımsız olarak kan basıncında azalmalar görülmüş (87).

**Antitümör etki:** 2002 yılında tamamlanan PROSPER çalışmasında pravastatin grubu plasebo ile karşılaştırıldığında yeni tanı kanser oranı daha yüksek bulunmuştu. Ancak 10 yıllık takip yapılan 4S çalışmasında, statin kullanımı ile kanser insidansında artış olmadığı görülmüştür. Bugün artık statinlerin kanser alanında kullanılabilirliği tartışılır olmuştur. Kanser gelişimini, proapoptotik, antianjiyogenik, immunomodülatör etkileri ile önlediği düşünülmektedir. Meme, mide, pankreas, prostat, nöroblastom, melanom, mezotelyoma ve akut miyeloid lösemi gibi kanser hücre türlerinde büyüme inhibisyonu yaptığı gösterilmiş. Son olarak özofagus kanseri türlerinde statin kullanımının olumlu etkileri rapor edilmiştir. Statinlerin proapoptotik etkileri geniş kanserli hücre serilerinde gösterilmiştir, ancak farklı kanser türlerinde statinlerin indüklediği hücre ölümü sensitivitesi açısından farklılıklar çoktur. Statinlerin antianjiyogenik etkilerinde altta yatan mekanizmada, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi proanjiyogenik faktörlerin 'down-regülasyonu' ile endotelial hücre proliferasyonu ve intersellüler adezyon moleküllerinin bloke edilmesinin olduğu ortaya konulmuştur. Statinlerin immunomodülasyondaki moleküler mekanizmaları, antijen sunumu ve immunomodülasyon ile ilişkili anahtar moleküllerin genlerinin regülasyonu ile ilgili multipl yolları içermektedir. Ayrıca immunolojik olarak interferon-inducible protein-10, monosit kemo-attractant protein 1 and siklooksijenaz-2 gibi pek çok genin transkripsiyonundan sorumlu olan nükleer faktör-kappa-B 'down regülasyonu'nun rolü olduğu, meme, kolorektal, over, pankreas ve akciğer kanserleri ve lenfomalı

hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Danimarkalı, 40 yaş üstündeki bir hasta popülasyonunda 1995-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada, kanser tanısı almadan önce statin kullanımı ile, kanser ilişkili mortalite statin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser türünden bağımsız olarak, %15 daha az bulunmuş (5,7,88-92).

### 2.3.3. Statinler ve Tiroid

Statinlerin pleiotropik etkileri fark edildikten sonra, antitümör, antiproliferatif ve apoptotik etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tiroid dokusu anormal epitelial hücre proliferasyonunun sık görüldüğü bir organdır. Bu çoğalma nodüllü veya nodülsüz tiroid bezi büyümesi ya da neoplazi olarak ortaya çıkabilir.

İlk kez 1999 yılında Vitale ve ark. tarafından statinlerin *in vitro* ‘çoğalan tiroid hücrelerinde’, p53’ten bağımsız, protein sentezi ve ‘caspase’ enzimlerine bağlı bir mekanizma ile apoptozisi indüklediğinin gösterilmesi ile tiroid-statin ilişkisi tartışılmaya başlamıştır.

Apoptozis, fizyolojik veya patolojik durumlarda hücrenin kendi ölümünü aktive etmesidir. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, hormon eksiklikleri, bazı ilaçlar apoptotik sistem eşiğini tetikleyerek apoptotik yolağı başlatır. Apoptozun regülasyonunda çeşitli genler tanımlanmıştır. Hücre ölümünde anahtar role sahip olan p53 geni pro ve antiapoptotik genlerin RNA transkripsiyonunu kontrol eder (10,12). İlk kez 1997 yılında HMG-CoA redüktaz inhibitörü lovastatinin malign glial tümör ve prostat stromal tümörlerde, apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Çalışmacılar lovastatinin, HMG-CoA redüktazın izopentenil pirofosfatın prekürsörü olan, mevalonata redüksiyonunu inhibe ederek, geranil pirofosfat, farnesil pirofosfat ve all-trans-geranilgeranil pirofosfatın oluşumunu engellediği, böylece bu moleküllerin, farnesil transferaz ve geranilgeranil transferaz ile proliferasyon, hücre adezyonu, motilite gibi önemli hücre fonksiyonlarda rol alan, Ras süper ailesinin (Rho, Raf, Rac ve Rap) küçük GTP bağlayıcı proteinlerine transferinin gerçekleşmediğini saptamışlar. Sonuç olarak prenil modifikasyonunun eksikliğinde, küçük GTP bağlayıcı proteinlerin hedef proteinler ile kompleks oluşturamaması ve fonksiyonlarının bozulması ile apoptozun indüklendiğini gözlemlemişler. Vitale ve arkadaşları, HMG-CoA redüktaz inhibisyonunun, tiroid hücre kültürlerinde apoptotik etkisini gözlemlemek için, normal ve neoplastik tiroid hücreleri üzerinde çalışmış. Hem ölü insan normal tiroid hücre serisi hem

de neoplastik hücre serisinde, lovastatin ile 24. saatte hücresel yuvarlaklaşma (rounding) görülmüş. 48. Saatte DNA fragmantasyonu ve apoptozis gözlemlenmiş. Ortama mevalonat ve protein sentez inhibitörü sikloheksimid eklendiğinde doz bağımlı olarak, lovastatinin tüm etkileri bloke olmuş. Vitale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoğalan tiroid hücre kültürlerinde, lovastatinin apoptozun potent bir indükleyicisi olduğu sonucuna varması, prenilasyon inhibitörlerinin, sadece prostat kanserleri ve prostat hiperplazisi için değil, tiroidin proliferatif süreçlerinde terapötik potansiyeli olabileceğini desteklemiştir (11).

Bir çalışmada Ras-transformasyonu olan rat tiroid hücrelerinin, normal hücrelere göre HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine daha duyarlı olduğunu bulunmuştur. Ras mutasyon aktivasyonu ve diğer onkogenler tiroid tümörlerinde siktir, ras mutasyonları ayrıca tiroidin nodüler hiperplazisinde de bulunabilmektedir. Bu sonuç statinlerin tiroidin benign ve malign hastalıklarının tedavisinde kullanılma potansiyellerini destekleyen bir sonuç olarak yorumlanabilir (10-13).

Daha sonra yapılan çalışmalarda statinler, Ras, Rho ve Rac gibi, izoprenilasyon proteinlerini bloke edebilme özellikleri nedeniyle malign hücre kültürlerinde büyüme inhibisyonu ve lösemi, kolon kanseri, meme kanseri hücrelerinde apoptozis indüksiyonu ve proliferasyonu azaltma amacı ile kullanılmışlar. Ayrıca lovastatin ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin insan monosit hücreleri ve nöroektodermal sarkom ve osteoblastik hücrelerde hücresel differansiasyonu düzenledikleri gösterilmiş. Wang ve ark. Lovastatinin, fatal ve klasik tedavilere refrakter olan, anaplastik tiroid karsinom hücrelerinde apoptoz ve differansiasyon indüksiyonunu üzerine etkisini araştırmış. Sonuç olarak yüksek dozlarda (50 $\mu$ M) lovastatinin apoptozu indüklediği, daha düşük dozlarda (25  $\mu$ M) sitomorfolojik diferansiasyonu başlattığını gözlemlemişler. Ayrıca anaplastik kanser hücrelerinde tiroglobulin ekspresyonunda artış saptamışlar. Elde edilen sonuçlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin anaplastik tiroid kanserlerinde rediferansiasyon amacı ile tedavide kullanımını gündeme getirmiştir (12).

2006 yılında ratlarda yapılan bir çalışmada Bifulco ve ark, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin propiltiourasil ile indüklenen guatrı, p21 ras-MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağı modülasyonu ile inhibe ettiğini göstermişlerdir. Çalışmanın hipotezi farklı moleküler ve genetik süreçler tanımlanmış olsa da, tiroid hipertrofi ve hiperplazisinde protein prenilasyonunun kritik rolü üzerine kurgulanmış ve çalışmanın sonucunda lovastatinin p21 ras farnesilasyon inhibisyonu ile guatrogenizde efektif bir

inhibitör olduğunu saptamışlardır. Ras gibi çeşitli küçük G proteinlerin, hücre siklus progresyonu ve büyüme gibi farklı hücresel fonksiyonlardaki pivotal rolü ve G proteinlerin membrana bağlanmak ve aktivasyon için prenilasyona gereklilik gösteriyor olması, çalışmacıları mevalonat yolağının inhibisyonu ile hem benign hem de malign tiroid dokuda in vivo antiproliferatif etkiden yararlanılabileceği sonucuna vardirmiştir (14).

Hayvan çalışmaları ve in vivo çalışmaların olumlu sonuçları, benign ve malign proliferatif tiroid hastalıkları için statinlerin yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Ancak henüz bu konu ile ilgili ‘prospektif’ klinik bir çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda atorvastatin ve rosuvastatin verdiğimiz olguları, statin kullanmayan kontrol grubu ile tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikörleri ve morfolojik açıdan değerlendirmeyi ve statin kullanımının tiroid üzerindeki etkilerini görmeyi amaçladık.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri araştırma kurulu tarafından onaylanarak, KA12/02 proje numarası ile Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklendi.

Çalışmanın planlanma aşamasında biyoistatistik ön değerlendirme yapıldı. Çalışmanın dışlama kriterleri olarak, NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan hastalarda çalışma dışı kalma kriterleri (tablo 3.1) ile beraber daha önce statin tedavisi almış olmak, bilinen tiroid hastalığı veya öyküsü olması, levotiroksin replasmanı veya antitiroid ilaç kullanıyor olmak veya kullanım öyküsünün bulunması, RAI tedavisi almış olmak, tiroid fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı veya daha önce kullanım öyküsünün olması, olarak belirlendi.

**Tablo 3.1.** NCEP ATP III Kriterlerine Göre ilaçla Tedavi Endikasyonu Olan Hastalarda Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

---

1. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık
2. Açlık trigliserid düzeyinin >400 mg/dL olması
3. Son iki ay içerisinde lipid düşürücü tedavi almış olmak
4. Gebelik ya da emzirme
5. Kontrol edilemeyen hipotiroidizm, nefrotik sendrom, ağır renal yetmezlik, alkol bağımlılığı, hepatobilyer hastalıklar gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri
6. Bilinen kas hastalığı
7. Malignite ya da başka ciddi tıbbi hastalık varlığı
8. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında rabdomiyoliz riskini arttırdığı bilinen ilaçların kullanımı

---

Hastalar çalışma süresince en az iki kez görüldü. Hasta randevuları, kontrol grubunda 0 ve 6. ay, ilaç tedavisi grubunda 0, 1.ay ve 6. ay olarak düzenlendi.

Prospektif kontrollü tasarımdaki bu çalışmaya ağustos 2012 ile ekim 2013 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ve Ümitköy semt polikliniği Endokrinoloji ve Metabolizma bölümüne herhangi bir nedenle başvuran veya

kardiyoloji/nöroloji polikliniklerinden konsülte edilen ve hiperkolesterolemi saptanan 110 hasta dahil edildi. Hastaların hiperkolesterolemi tedavisini planlamada NCEP ATP III kriterleri kullanıldı. 4 haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan ve belirtilen çalışma dışı kalma kriterleri bulunmayan hastalar 'İlaç tedavisi' grubuna dahil edildi.

İlaç tedavisi olarak en sık reçetelenen ve potent iki statin olan; atorvastatin (10mg-20mg) ve rosuvastatin (10-20mg) verilmesi planlandı. Statin grubu random olarak seçildi. Doz LDL-k düzeyine göre belirlendi.

İlaç grubundan 7 hasta kendi istekleri ile ilaçlarını bıraktığı, 1 hasta 1.ay kontrolünde CK enzim yükselmesi olmaksızın miyalji nedeniyle statin tedavisi kesildiği, 2 hasta da kontrollerine gelmediği için çalışma dışında bırakıldı. 101 hasta ile çalışma tamamlandı. Yaşam tarzı ve diyet önerilen kontrol grubunda hasta sayısı 32, ilaç tedavisi başlanan gruplardaki toplam hasta sayısı 69 idi.

Onayları alındıktan sonra, hastalar 5 gruba ayrıldı. Sadece yaşam tarzı değişikliği tedavisi (TAYTD) önerilen 1.grup kontrol grubu (K), TAYTD yanı sıra rosuvastatin 10mg (R10) tedavisi başlananlar 2.grup, rosuvastatin 20mg(R20) başlananlar 3.grup, atorvastatin 10mg (A10) ve atorvastatin 20mg(A20) tedavisi başlananlar sırasıyla 4. ve 5. grup olarak sınıflandı.

Bütün hastaların başlangıç değerlendirmesinde ve 6.ay kontrolünde HDL-k, LDL-k, TG, AST, ALT, GGT, CK, TSH, Antitiroglobulin antikor ve AntiTPO düzeyleri ölçüldü. İlaç tedavisi başlanan hastaların, tedavi başlangıcından 1 ay sonra karaciğer enzimleri ve CK kontrolleri yapıldı.

LDL-k, HDL-k, TG, AST, ALT, GGT, CK seviyeleri, Roche Molecular Biochemicals Mannheim, Alman firmasının Hitachi Modular System (Roche Diagnostics GmhB) cihazında enzimatik yöntemlerle direkt kantitatif tayin edildi.

TSH düzeyleri, otomatik analizörde immunochemoluminescent ölçümü kullanılarak

(Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA, Immulite 2000 cihazında) saptandı.

Antitiroglobulin antikor (normal aralığı <40 IU/ml) ve AMA (normal aralığı <50 IU/ml) düzeyleri immunochemoluminescent yöntemiyle (Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA firmasının Immulite 2000 cihazında) çalışıldı.

İlaç başlanan ve sadece TAYTD önerilen kontrol grubundaki deneklerin hepsine bazal ve 6. Ayda tiroid USG yapıldı. Gözlemciler arası değişkenliği önlemek için tiroid USG aynı araştırmacı tarafından, 10-MHz lineer prob (Logic 5 Pro, GE Medical Systems, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tiroid bezinin boyutları, volümü, parankim yapısı, nodül varlığı değerlendirildi.

Tiroid bezinin ve nodüllerin volümü aşağıda görülen elipsoid formüle göre hesaplandı:

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

Ultrasonografi ile saptanan nodüler lezyonlardan, boyutu  $\geq 3$  mm olanlar tiroid nodülü olarak kayıt edildi. İlaç tedavisi ve kontrol grubunda tiroid nodül boyutu  $\geq 10$  mm olan veya  $\leq 10$ mm olup riskli sonografik özellik taşıyan hastalara biyopsi önerildi. Kabul eden hastalara USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapıldı.

### **3.1. İstatistik Analizi**

Araştırmanın istatistik değerlendirmesi SPSS for Windows 21.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırmasında independent sample t-test, nonparametrik verilerin ortalamasını karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değeri < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 101 hastanın, 60'ı kadın (%59.4), 41'i erkekti (%40.6). Yaş ortalaması 53,22±10,26 (yaş aralığı: 25-81 yaş) idi. 101 hastanın 40'ında (%39,6) tip 2 diyabet, 44'ünde (%43.6), hipertansiyon, 8'inde (%7.9) koroner arter hastalığı mevcuttu. Olguların vücut kitle indeksi oranı 28,26±4,29 olarak saptandı. Sigara kullanım oranı ise %24,8 idi. Tüm hastalar orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan Ankara'da yaşıyordu (Tablo 4.1).

Kontrol grubu ve ilaç grubunun, cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, sigara içme durumu ve eşlik eden hastalıklarını içeren demografik verileri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri

	<i>Kontrol(n=32)</i>	<i>İlaç(n=69)</i>	<i>p</i>
yaş	47,8±12	55,7±7,8	<b>0,000</b>
kadın	22 (%68,8)	38 (%55,1)	0,276
erkek	10 (%31,3)	31 (%44,9)	
Vücut ağırlığı	76,5±16,3	77,5±12,9	0,758
BKI	27,7±4,5	28,5±4,2	0,419
Sigara kullanımı	6 (%18,8)	19(%27,5)	0,551
DM	2(%6,3)	38(%55,1)	<b>0,000</b>
HT	6 (18,8)	38(%55,1)	<b>0,001</b>
KAH	0 (%0)	8(%11,6)	0,053

BKI: Beden kütle indeksi, DM: Diyabetes Mellitus HT: hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı

Hiperlipidemi nedeniyle sadece yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisi başlanan, kontrol grubunda hasta sayısı 32 (%31.7) idi.

TAYTD ile beraber ilaç tedavisi başlanan 69 hastanın ilaç gruplarına dağılımı; Rosuvastatin 10mg (R10) 20 hasta (%19,8), Rosuvastatin 20mg (R20) 15 hasta (%14.9), Atorvastatin 10mg (A10) 16 hasta (%15.8), Atorvastatin 20mg (A20) 18 hasta (%17.8) şeklindeydi. (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Kontrol grubu ve ilaç alt gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol*	R10	R20	A10	A20
<u>Kadın</u>	22 (%68,8)	14(%70)	6(%40)	9	9(%50)
<u>Erkek</u>	10 (%31,3)	6(%30)	9(%60)	7	9(%50)
		<b>AD</b>	<b>AD</b>	<b>AD</b>	<b>AD</b>
Yaş	47,75±12,6	57,35±7,22	55,00±8,82	56,50±7,28	53,94±8,29
Vücut ağırlığı	76,52±16,39	76,77±14,42	79,33±13,27	75,55±11,74	78,34±12,70
BKI	27,75±4,54	28,55±4,17	28,23±3,48	28,76±4,97	28,43±12,70
<u>Sigara içen</u>	6(%18,8)	4(%20)	5(%33,3)	4(%25)	6(%33,3)
<u>Bırakmış</u>	3(%9,4)	5(%25)	0(%0,0)	0(%0,0)	3(%16,7)
<u>İçmeyen</u>	23(%71,9)	11(%55)	10(%66,7)	12(%75)	9(%50)
DM (n ve %)	2 (%6,3)	13(%65) <b>p&lt;0.001</b>	7(%46,7) <b>p=0.001</b>	10 (%62,5) <b>p&lt;0.001</b>	8(%44,4) <b>p=0,001</b>
HT	6 (%18,8)	13(%65) <b>p&lt;0.001</b>	7(%46,7) <b>p=0,046</b>	9 (%56,3) <b>p=0,019</b>	9(%50) <b>p=0,028</b>
KAH	0 (%0,0)	3(%15) <b>P=0,024</b>	1(%6,7) <b>p=0,756</b>	1 (%6,3) <b>p=0,153</b>	3(%16,7) <b>p=0,01</b>

\*AD: Anlamli değil

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ilaç tedavisi gruplarında beklenildiği gibi DM, HT, varlığı istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Statin tedavisi ile beraber 6 aydan uzun süredir, sürekli kullanılan diğer ilaçlar açısından hastalar değerlendirildi. DM için metformin, diğer oral antidiyabetikler (sülfonilüre, glinid, akarboz, gliptin), insülin, OAD+metformin, insülin+metformin olarak 5 alt grupta, HT için ACE/ARB/beta-bloker/Ca kanal blokeri/diüretik veya kombine olarak 6 alt grupta, ASA, D vitamini, omega-3 ise 'diğer ilaçlar' olarak tek grupta gruplandırıldı. Kontrol grubundaki (n=32) hastalarda DM için ilaç kullanımı %9,4 (n=3), HT için ilaç kullanımı %15,6 (n=5), diğer tedavileri alanların oranı %21,9 (n=7) olarak ölçüldü (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu ile ilaç gruplarının statin dışı ilaçlar açısından karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b> <b>n=32</b>	<b>R10</b> <b>n=20</b>	<b>R20</b> <b>n=15</b>	<b>A10</b> <b>n=16</b>	<b>A20</b> <b>n=18</b>
DM ilaç	%9,4 n=3	%55 n =11 <b>p=0.008</b>	%33,3 n =5 <b>p=0,042</b>	%50,8 n=8 <b>p=0,003</b>	%38,9 n=7 <b>p=0,047</b>
HT ilaç	%15,6 n=5	%55 n=11 p=0,058	%40 n=6 p=0,081	%43,8 n=7 <b>p=0,035</b>	%44,4 n=8 p=0,113
Diğer ilaçlar	%21,9 n=7	%25 n= 5 p=0,223	%33,3 n= 5 p=0,580	%6,3 n =2 p=0,726	%16,7 n=3 p=0,393

Tüm statin gruplarında, antidiyabetik ilaç kullanımı, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlıydı. Antihipertansif ilaç kullanımı sadece atorvastatin 10mg (A10) grubunda anlamlıyken, ‘diğer ilaçlar’ olarak sınıflanan grupta kontrol grubu ile statin grupları arasında fark yoktu.

Gruplar lipid profili, TSH, otoantikör ve tiroid USG bulgularına göre karşılaştırıldı.

**Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda lipid değerleri:** Çalışmaya alınan 101 olgunun tedavi öncesi ortalama total kolesterol düzeyi  $260,16 \pm 41,13$  mg/dL, ortalama LDL düzeyi  $177,93 \pm 34,65$  mg/dL, ortalama HDL düzeyi  $47,30 \pm 11,53$  mg/dL, ortalama trigliserid düzeyi  $174,67 \pm 82,57$  mg/dL idi.

Tedavi sonrası ortalama total kolesterol düzeyi  $260,16 \pm 41,13$  mg/dL, ortalama LDL düzeyi  $177,93 \pm 34,65$  mg/dL, ortalama HDL düzeyi  $47,30 \pm 11,53$  mg/dL, ortalama trigliserid düzeyi  $174,67 \pm 82,57$  mg/dL olarak ölçüldü.

Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası lipid değerleri tablo 4.4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Tedavi öncesi ve sonrası lipid değerleri

	Kontrol grubu		R10		R20		A10		A20	
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay
Totkol	230,5±18,7	208,8±19,3**	259,8±33,3	185,0±33,3**	302,7±52,3	214,6±44,1**	260,4±23,2	186,5±22,7**	277,4±42,1	205,3±27,6**
LDL	152,9±12,6	135,7±13,4**	176,6±25,3	105,5±25,8**	214,8±50,9	134,0±48,8**	180,1±19,3	113,9±24,7**	191,2±31,5	129,1±27,2**
HDL	47,1 ± 9,4	47,6 ± 9,1*	49,6± 12,4	53,8± 12,5**	50,8±17,2	54,2±21,0**	43,4 ±5,7	47,9 ±7,9**	45,3 ± 11,7	47,3 ±11,7**
TG	152,5±65,9	127,7±52,8**	167,9±49,6	128,7±41,5**	185,0±109,6	131,8±54,4**	184,2±80,3	123,1±35,2**	204,3±108,3	144,3±61,7**

R10: Rosuvastatin 10 mg, R20: Rosuvastatin 20 mg, A10: Atorvastatin 10 mg, A20: Atorvastatin 20 mg.\* p>0.05 \*\*p<0.05

Tedavi öncesine göre hem kontrol hem de tedavi gruplarında tedavi sonrası total kolesterol, LDL, TG düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ).

Tedavi sonrası HDL düzeylerindeki yükselme kontrol grubunda anlamlı değilken, bütün ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).

**Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda TSH değerleri:** Çalışmaya alınan 101 olgunun tedavi öncesi ortalama TSH düzeyi  $1,75\pm 0,94$  idi.

Sırası ile TAYTD grubunda ortalama TSH düzeyi  $1,61\pm 0,96$ , R10 grubunda  $1,95\pm 0,97$ ,

R20 grubunda  $1,23\pm 0,82$ , A10 grubunda  $1,95\pm 0,89$ , A20 grubunda  $2,03\pm 0,91$  idi.

Çalışmaya alınan 101 olgunun tedavi sonrası ortalama TSH düzeyi  $1,68\pm 0,82$  idi. TAYTD grubunda  $1,57\pm 0,78$ , R10 grubunda  $1,72\pm 0,78$ , R20 grubunda  $1,33\pm 0,73$ , A10 grubunda  $1,97\pm 0,85$ , A20 grubunda  $1,85\pm 0,94$  olarak ölçüldü (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tedavi öncesi ve sonrası TSH değerleri

	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>p</b>
Kontrol grubu	$1,61\pm 0,96$	$1,57\pm 0,78$	0,628
R10	$1,95\pm 0,97$	$1,72\pm 0,78$	0,054
R20	$1,23\pm 0,82$	$1,33\pm 0,73$	0,545
A10	$1,95\pm 0,89$	$1,97\pm 0,85$	0,878
A20	$2,03\pm 0,91$	$1,85\pm 0,94$	0,314

Tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

**Tedavi öncesi ve sonrası otoantikör varlığı:** Çalışmaya alınan 101 hastanın 15'inde Anti TPO, 18'inde Anti Tg pozitifliği.

6.ay kontrolünde Anti TPO 15 hastada pozitif, Anti Tg ise 12 hastada pozitifliği.

Rosuvastatin ve atorvastatin verilen gruplarda, kontrol grubuna göre hastaların başlangıç değerlerine göre 6. aydaki otoantikör değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Tedavi öncesi grupların otoantikör pozitifliği ve toplam yüzdesi

	<b>Kontrol</b>	<b>R10</b>	<b>R20</b>	<b>A10</b>	<b>A20</b>	<b>Toplam</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n/%)</b>
AntiTg	6	4	2	3	3	18 (%17,8)
Antitpo	3	5	1	4	2	15 (%14,9)

\*Tüm parametrelerde  $p>0.05$  saptandı

**Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda tiroid volüm değerleri:** Çalışmaya alınan 101 olguda tedavi öncesi ortalama sağ volüm  $6,49\pm 3,05$  mL, sol volüm  $5,76\pm 2,62$  mL ve total volüm değerleri  $12,44\pm 5,33$  mL olarak ölçüldü.

Sırası ile ortalama tiroid total volümü TAYTD grubunda  $12,45\pm 4,49$  mL, R10 grubunda  $13,28\pm 8,76$  mL, R20 grubunda  $12,07\pm 4,39$  mL, A10 grubunda total volüm  $11,70\pm 4,14$  mL, A20 grubunda total volüm  $12,44\pm 3,49$  mL olarak ölçüldü.

Çalışmaya alınan 101 olgunun tedavi sonrası ortalama sağ volüm değeri  $6,60\pm 3,29$  mL, sol volüm hacmi değeri  $5,30\pm 2,66$  mL, total volüm değeri  $12,26\pm 5,22$  mL ölçüldü. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde volüm açısından anlamlı değişiklik gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

TAYTD, R10, A10 gruplarında, tedavi sonrası ortalama lob ve total volüm ölçümlerinde anlamlı değişiklik yoktu. R20 grubunda, tedavi sonrası total volümde istatistiki olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,034$ ). A20 grubunda, sağ volüm ve total volümde tedavi sonra anlamlı değişiklik görülmezken, sol volümde azalma istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p= 0,014$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tedavi öncesi ve sonrası tiroid volümleri

	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası			p sağ	p sol	p total
	Sağ volüm	Sol volüm	Total volüm	Sağ volüm	Sol volüm	Total volüm			
Kontrol grubu	6,6±2,5	5,8±2,2	12,4±4,4	6,6±2,4	5,8±2,2	12,4±4,46	0,78	0,90	0,97
R10	7,0±5,4	6,2±4,6	13,2±8,7	6,8±5,0	6,1±4,3	13,1±8,5	0,42	0,09	0,16
R20	6,5±3,1	5,5±1,4	12,0±4,3	6,1±2,2	5,5±1,9	11,5±4,0	0,16	0,92	<b>0,03*</b>
A10	5,9±2,2	5,7±2,3	11,7±4,14	5,9±2,3	5,6±2,2	11,5±4,2	0,60	0,34	0,18
A20	6,7±2,5	5,7±1,4	12,4±3,4	6,6±1,4	5,5±1,3	12,2±3,3	0,24	<b>0,02*</b>	0,07

**Tedavi öncesi ve 6.ayda tiroid nodül değerleri:** 101 hastalık çalışma popülasyonunda 43 (%42.57) hastada nodül saptandı.

21 hastada tek nodül, 22 hastada 2 ve üzerinde (multiple) nodül mevcuttu.

Nodül çap ortalaması tedavi başlangıcında kontrol grubunda 6,13±2,42, ilaç tedavisi grubunda 10,31±2,93 idi (Tablo 4.8 ve Şekil 4.1).

5 hastaya TİİAB yapıldı, hepsi benign patoloji olarak raporlandı.

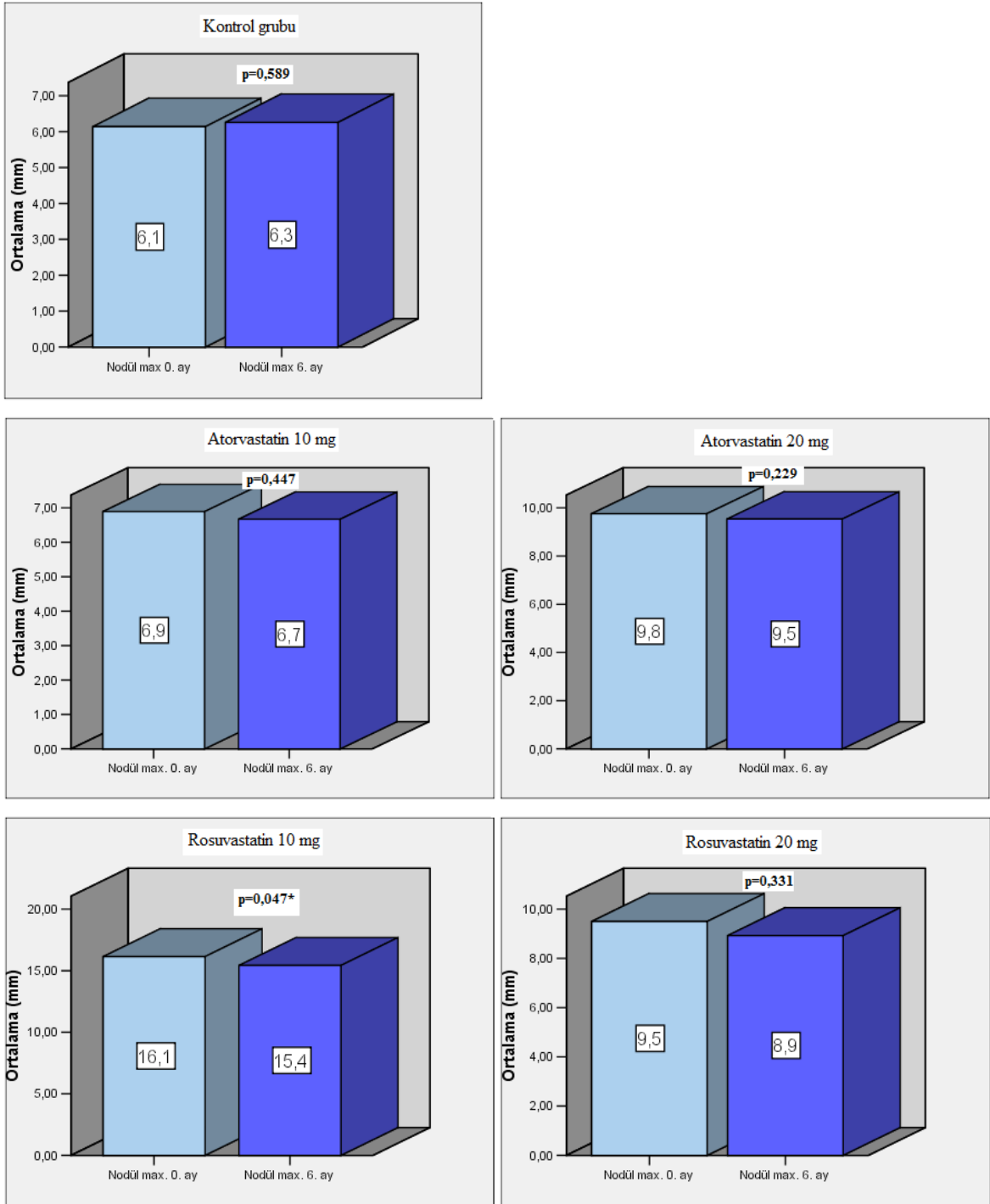
**Tablo 4.8.** Tedavi öncesi ve sonrası tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi

	n (43)	Nodül max 0.ay	Nodül max 6.ay	p
Kontrol	11	6,13±2,42	6,25±2,93	0,589
R10	7	16,14±9,52	15,42±9,10	<b>0,047*</b>
R20	4	9,50±4,65	8,92±4,67	0,331
A10	9	6,88±2,47	6,66±2,39	0,447
A20	12	9,75±6,60	9,53±6,59	0,229

Tedavi sonrası nodül sayısında değişiklik gözlenmedi.

Tedavi sonrası maksimum nodül çap ölçüm değerleri kontrol grubunda  $6,25 \pm 2,5$  (ortalama  $0,12\text{mm}$  artış mevcut), ilaç grubunda  $9,94 \pm 6,72$  (ortalama  $0,37\text{mm}$  azalmış) olmasına rağmen, bu değerler istatistiki olarak anlamlı değildi.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası maksimum nodül çapları açısından değerlendirme yapıldığında R10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p=0,047$ ).



Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası tiroid nodül maksimum çaplarının karşılaştırılması



## 5. TARTIŞMA

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) kardiyovasküler ve serebrovasküler mortaliteyi azaltıcı etkileri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Statinlerin lipid profili üzerine yararlı etkilerinin yanında, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkilerinin de olduğu bilinmektedir (2). Ancak statinlerin tiroid hücreleri üzerine pleiotropik etkileri hakkında bilinenler azdır.

Statin kullanan dislipidemik hastalarda, tiroid volümü ve nodül prevalansı ile ilgili ilk klinik çalışma, 2008 yılında Cappelli ve ark. tarafından en az 5 yıldır statin kullanan 137 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği ve HMG-CoA redüktaz inhibitör tedavisi ile tiroid volüm, nodül prevalansı, sayısı ve volümünde azalmanın gözlemlendiği çalışmadır. En az 5 yıldır çeşitli statinlerle tedavi edilen hasta grubunda nodül prevalansı %36.3 iken tedavi almayan kontrol grubunda bu oran %67.9 ( $p < 0.001$ ) bulunmuş. Uzun süredir statin alan grupta tiroid ve nodül volümleri de istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş (16).

Uzun süredir statin kullanan ve iyot eksikliği olan bir bölgede yaşayan 70 tip 2 diyabetli hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada, kontrol grubuna göre ( $n=98$ ) tiroid boyutu, nodül prevalansı, sayısı ve volümü açısından fark bulunmamış. Ancak hastalar yaş gruplarına ayrılarak incelendiğinde 60-65 yaş arasındaki hastalarda ( $n=12$ ) tiroid nodül prevalansı kontrol grubuna göre ( $n= 27$ ) daha düşük bulunmuş (%33 vs %70,  $p=0.04$ ). Bu verinin statinlerin olası antiproliferatif etkileri ile ilişkili olabileceği, ama iyot eksikliği olan bir bölgede bu ilişkinin zayıf olduğu sonucuna varılmış (93)

Biz çalışmamızda statin tedavisi başlanan hastalar ile statin tedavisi verilmeyen hastaları, tiroid fonksiyon, otoimmünite, tiroid volüm ve nodül prevalansı üzerine statinlerin etkileri açısından karşılaştırdık.

Statin alan hastaların tamamı ( $n: 69$ ), sadece TAYD ( $n:32$ ) ile izlenen hastalarla karşılaştırıldığında; TSH,, AntiTPO, ATA, tiroid volümü, nodül sayısı, nodül maksimum çapı açısından anlamlı fark yoktu.

101 hastalık çalışma grubu statin tedavisi alt grupları (R10, R20, A10, A20mg), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise Rosuvastatin 20mg (R20) alan grupta, 6.ayda total tiroid volümünde istatistiki olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ayrıca Atorvastatin 20mg (A20) grubunda sağ volüm ve total volümde tedavi sonrası anlamlı değişiklik görülmezken, sol volümde ki azalma istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Maksimum nodül çapında azalma saptanan R10 grubunda 18 hasta mevcuttu ve nodüllü hasta sayısı 7, nodül çap ortalaması  $16,14 \pm 9,5$  idi. Tedavi sonrası nodül sayısında değişiklik olmazken, nodül çap ortalaması  $15,42 \pm 9,1$  olarak ölçüldü ( $p < 0,05$ ). R20mg grubunda böyle bir azalmanın gözlenmemesi, bu gruptaki nodüllü hasta sayısının ( $n=4$ ) daha az olması veya çalışma süresi ile ilişkili olabilir.

Halen kullanımda olan statinler arasında oldukça potent olduğu bilinen rosuvastatin ve atorvastatinin 20mg dozunda 6 aylık düzenli tedavi ile tiroid volümü üzerindeki bu etkileri, invitro ve in vivo hayvan çalışmalarında gösterilen ve retrospektif hasta taramalarında elde edilen verilerle uyumludur ve olasılıkla mevalonat yolağında prenilasyon inhibisyonuna bağlı antiproliferatif ve antiptotik etkilere bağlıdır.

Meme kanseri ve melanomlarla ilgili yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, sadece 'hidrofobik' statinlerin yararlı pleiotropik etkinlikleri olduğu savunulmuş. Ancak Cappelli ve ark.'nın 137 statin kullanan hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada, 104 hastanın simvastatin (hidrofobik), 29 hastanın atorvastatin (hidrofilik), 1'er hastanın pravastatin ve rosuvastatin kullanım öyküsü varken; tiroid nodül ve volüm azalması molekül tipi ile ilişkili bulunmamış (16,94,95)

Prostat kanseri risk azalmasında statin 'kullanım süresinin', 'günlük dozdan' daha güçlü bir prediktör olduğu savunulurken (96), Cappelli ve arkadaşlarının çalışmasında kullanım süresinden ziyade günlük ortalama dozun daha yüksek olduğu hastalarda nodül sıklığının daha az olduğu görülmüş.

Bizim çalışmamızda hidrofilik yapıdaki rosuvastatin total volüm, lipofilik yapıdaki atorvastatin sol lob volümü üzerinde anlamlı etki göstermiştir. Anlamlı değişiklik görülen iki grupta da doz 20mg idi. Tiroid volümleri açısından 10mg gruplarında anlamlı değişiklik gözlenmezken, maksimum nodül çapı azalması R10 mg grubunda gözlemlendi. Aynı molekülün 20mg (R20) ile tedavi alan kolunda maksimum nodül çapında azalma

görülmemesinde, nodüllü hasta sayısının az (n:4) olması sebep olabileceği gibi, literatürde bahsedildiği gibi statinlerin tiroid bezi üzerindeki pleiotropik etkilerinin dozla ilişkili olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

1976'da bulunan, 1981'den beri kullanılan ve yıllar içinde pek çok yeni molekülün klinik kullanıma girdiği statinlerin, pleiotropik etkileri yaklaşık 15 yıldır bilinmekte ve pek çok araştırmaya konu olmuştur. Ancak literatürde statinlerin pleiotropik etkilerinin, klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan tiroid hastalıkları ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma oldukça sınırlıdır. Yapılan çalışmalar in vivo, hayvan çalışması, vaka gözlem veya retrospektiftir. Bizim çalışmamız prospektif, kontrollü tasarımda ilk çalışmadır. Çalışma grubumuzun iki tanesinde tiroid volümü ve nodül çapı açısından, tiroid hastalıklarında statinlerin antiproliferatif etkilerini destekleyen ve terapötik yararlılığı olduğunu güçlendiren sonuçlar elde olunmuştur.

Prenilasyon inhibitörlerinin antiproliferatif ve apoptotik yollar üzerindeki moleküler mekanizmalarının tam anlaşılması, uygun ve kullanılabilir moleküller ve günlük dozların belirlenmesi için daha fazla olgu ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların ışığında, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin tiroidin benign ve malign hastalıklarının tedavisinde rasyonel bir zeminde kullanılma olasılığı yenilikçi bir bakış açısı olabilir.

## 6. SONUÇ

Statinlerin pleiotropik etkileri 1990'lı yıllardan itibaren bir çok çalışmaya konu olmuştur. Bununla birlikte tiroid üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı, tasarımları klinik yansımalarını değerlendirme için yeterli değildir.

Bizim çalışmamızda NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu bulunan 69 hastaya, rosuvastatin ve atorvastatin (10 ve 20mg) verilerek, yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisi ile takip edilen kontrol grubu ile tiroid fonksiyon, otoimmunité ve ultrasonografik değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma sonunda rosuvastatin 20mg ve atorvastatin 20mg tedavi alt gruplarının tiroid total ve lob volümünde istatistiki olarak anlamlı azalma sağladığı, ayrıca rosuvastatin 10mg alt grubunda maksimum nodül çapında azalma gözledik.

Statinlerin mevalonat sentez yolağını inhibe ederek izoprenoid bileşiklerin oluşumunu azaltması sonucunda, hücre üzerindeki antiproliferatif etkilerinin bu sonuçlardan sorumlu olabileceği düşüncesi ile statin pleiotropisi ile ilgili daha uzun süreli, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

- 1- Tedavi öncesine göre hem kontrol hem de ilaç gruplarında tedavi sonrası total kolesterol, LDL, TG düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 2- Tedavi sonrası HDL düzeylerindeki yükselme kontrol grubunda anlamlı değilken, bütün ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 3- Altıncı ay kontrolünde TSH düzeyleri tüm gruplarda bazal değerlere göre fark göstermedi.
- 4- Rosuvastatin ve atorvastatin tedavisi verilen gruplarda, kontrol grubuna göre hastaların başlangıç değerlerine göre 6. aydaki otoantikör değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı.
- 5- Rosuvastatin 20mg tedavi alt grubunda tiroid total volümü ve atorvastatin 20mg tedavi alt grubunda ise sol lob volümünde çalışma sonunda anlamlı azalma gözlendi.
- 6- Rosuvastatin 10mg tedavi alt grubunda maksimum nodül çapında azalma saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P.M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T., Peto, R., Collins, R. & Simes, R.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366, 1267–1278.
2. Vaughan, C.J., Murphy, M.B. & Buckley, B.M. (1996) Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, 348, 1079–1082.
3. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344: 1383-9.
6. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, Ezekowitz M, Chaitman BR, Leslie SJ, Stern T; *Circulation*. 2002 Sep 24;106(13):1690-5
7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
8. Blais, L., Desgagne, A. & LeLorier, J. (2000) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Archives of Internal Medicine*, 160, 2363–2368.

9. Kaye, J.A. & Jick, H. (2004) Statin use and cancer risk in the general practice research database. *British Journal of Cancer*, 90, 635–637
10. Demierre, M.F., Higgins, P.D., Gruber, S.B., Hawk, E. & Lippman, S.M. (2005) Statins and cancer prevention. *Nature*, 5, 930–945.
11. Vitale, M., Di Matola, T., Rossi, G., Laezza, C., Fenzi, G. & Bifulco, M. (1999) Prenyltransferase inhibitors induce apoptosis in proliferating thyroid cells through a p53-independent, CrmA-sensitive, and caspase-3-like protease-dependent mechanism. *Endocrinology*, 140, 698–704.
12. Zhong, W., Wang, C., Chang, T. & Lee, W. (2003) Lovastatin induces apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells via inhibitor of protein geranylgeranylation and de novo protein synthesis. *Endocrinology*, 144, 3852–3859.
13. Hofman, A., John, P., Schaffarich, M.P., Sinzinger, H. & Staudenherz, A. (2006) Statins as a new therapeutic approach in dedifferentiated thyroid cancer? *Nuklearmedizin*, 45, 28–30.
14. Laezza, C., Mazziotti, G., Fiorentino, L., Gazzerò, P., Portella, G., Gerbasio, D., Carella, C., Matarese, G. & Bifulco, M. (2006) HMGCoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway. *Journal of Molecular Medicine*, 84, 967–973.
15. Zhong WB, Wang CY, Chang TC, Lee WS. Lovastatin induces apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells via inhibition of protein geranylgeranylation and de novo protein synthesis. *Endocrinology*. 2003 Sep;144(9):3852-9. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3021-6.
16. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, de Martino E, Gandossi E, Delbarba A, Salvi A, & Rosei E.A. (2008) Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 16–21.
17. Williams *Endocrinology* 11th ed, section III, chapter 10, p:299-333
18. Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji 9.baskı bölüm 7 s:173-190
19. Özata M, *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet* 2.baskı 2011 s:111-185

20. Gürsoy A, Erdoğan M.F, Tiroidoloji Bölüm 2 s:25-29
21. Murat Faik ERDOĞAN Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım, Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006; 13(3): 132-151
22. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med. 1998 Aug;17(8):487-96.
23. Knudsen N, Bols B, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. Thyroid. 1999 Nov;9(11):1069-74.
24. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)] Dtsch Med Wochenschr. 1981 Oct 9;106(41):1338-40. Germ.
25. Stein E. The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. Atheroscler 2002 (Suppl);2;19-25
26. 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 2001;285:2486-97.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
28. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. 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 2002;106:1024-8.

29. Koroner kalp hastalığı koruma ve tedavi kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği; 2002.
30. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s69-74
31. Davignon J, Roederer G, Montigny M, Hayden MR, Tan MH, Connelly PW, Hegele R, McPherson R, Lupien PJ, Gagné C, et al. Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1994 Feb 15;73(5):339-45
32. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a red inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Nov; 21(11): 1712-9. Review.
33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance *N Engl J Med.* 2001;344:1343–1350.
34. Endo A *Eur J Biochem.* 1977 Jul 1;77(1):31-6. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase.
35. Gotto AM Jr. Lipid risk factors and the regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995 Jul 13;76(2):3A-7A. Review.
36. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in
37. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 1995 Jul-Aug;29(7-8):743-59
38. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, Watkins C, Kallend D, Raza A; Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):705-13



39. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
40. Ridker PM; 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* 2003;108:2292-7.
41. Oto A, Özcan M. Türkiye kardioloji seminerleri. Hiperlipidemi tedavisinde statinler Ekim 2003.
42. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346(7):539-40.
43. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, Himberg JJ. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 15;77(10):851-4.
44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
45. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118. Review.
46. Buhaescu I, Izzedine H. *Clin Biochem*. 2007 Jun;40(9-10):575-84. Epub 2007 Mar 31. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications.
47. Regulation of the mevalonate pathway. Goldstein JL, Brown MS. *Nature*. 1990 Feb 1;343(6257):425-30. Review.

48. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Eur Heart J. 2003 Feb;24(3):225-48. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant?
49. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993;87:1781-91.
50. Almong Y, Statins, inflammation, and sepsis: Chest 2004; 124: 740-3
51. 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 1998; 339:1349-57.
52. Ridker PM, Rifai N, et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1998; 98:839-44.
53. Kwak B, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis; antiinflammatory and immunomodulatory activities of statins. Autoimmunity reviews 2; 332-8, 2003.
54. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. Coron Arter Disease 2001; 12: 485-91.
55. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, Camera M, Cannata A, Alamanni F, Biglioli P, Parolari A. statins in coronary by pass surgery Ann Thorac Surg. 2003 Dec;76(6):2132-40. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use
56. Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. "Lipid and non-lipid effects of statins" Handb Exp Pharmacol 170: 365-88 (2005).
57. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. "Cell cycle progression: new therapeutic target for atherosclerotic disease" Circulation 98: 82-89 (1998)
58. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. "Effects of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation" N Engl J Med. 333: 621-627 (1995).

59. Rutishauser J “The role of statins in clinical medicine LDL cholesterol lowering and beyond” *Swiss Med Wkly* Jan 21; 136(3-4): 41-49 (2006).
60. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. “3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing Rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip 1)” *J Biol Chem*. 274: 21926-21931 (1999).
61. Hengst L, Reed SI. “Translational control of p27 Kip1 accumulation during the cell cycle”. *Science* 271: 1861-1864 (1996).
62. Opper C, Clement C, Schwarz H, Krappe J, Steinmetz A, Schneider J, et al. Increased number of high sensitive platelets in hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, and after incubation with cholesterol. *Atherosclerosis* 1995; 113: 211 – 217.
63. Oto A, Aytekin S, Özyedek Z. Türkiye kardioloji seminerleri. Statinlerin pleiotropik etkileri, Ekim 2003
64. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C. “Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15: 247-251 (1995).
65. Tremoli E, Colli S, Maderna P, Baldassarre D, Di Minno G. Hypercholesterolemia and platelets. *Semin Thromb Hemost*. 19: 115-121 (1993)
66. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. “Platelet cytosolic Ca<sup>2+</sup> and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15: 759-764 (1995).
67. Schror K. “Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents” *Eicosanoids* 3: 67-73 (1990).
68. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages

expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276–283.

69. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. “Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts” *Circulation* 82 (Suppl II): II47-II59 (1990).
70. Libby P. “Molecular bases of the acute coronary syndromes” *Circulation*. 91: 2844-2850 (1995).
71. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103:993-999.
72. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Frukawa 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).
73. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis Pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58: 513–22.
74. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. “The evolving role of statins in the management of atherosclerosis” *J Am Coll Cardiol*. 35: 1-10 (2000).
75. Ross R. “Atherosclerosis is an inflammatory disease” *Am Heart J*. 138: S419-S420 (1999).
76. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1–10.
77. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1676-81.
78. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. “Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease” *Cardiovasc Res*. 49:281-287 (2001).

79. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281–287.
80. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
81. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. “Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators” *Circulation* 100: 230-235 (1999).
82. 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).
83. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3- Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 2-14
84. Rosenson RS, Tangney CC, Casey Lc. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin *Lancet*. 1999 Mar 20;353(9157):983-4.
85. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–7.
86. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
87. Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J*. 2006 Sep;70(9):1116-21.

88. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005 Dec;5(8):579-94. anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. Dulak J, Józkwicz A,
89. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Nov 28. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, Kazazis C [Epub ahead of print] Statins and Cancer. [Epub ahead of print] Statins and Cancer.
89. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, Kazazis C (Vetter and Wittinghofer, 2001). Small GTPases as regulators of cell division Rodrigo Militello and María I. Colombo Laboratorio de Biología Celular y Molecular; Instituto de Histología y embriología (IHeM)-CONICeT; Facultad de Ciencias Médicas; Universidad nacional de Cuyo; Mendoza, *Communicative & Integrative Biology* 6:5, e25460; September/October 2013; © 2013 Landes Bioscience
90. Kandpal RP, RhoGTPase activating proteins in cancer phenotypes, *Curr Protein Pept Sci*. 2006 Aug;7(4):355-65.
91. Statin Use is Associated With Reduced Risk of Histologic Subtypes of Esophageal Cancer: a Nested Case-Control Analysis. Alexandre L, Clark AB, Bhutta HY, Holt S, Lewis MP, Hart AR.
92. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jul;33(7):1591-600.
93. M.G Chon, J.H. Suk et al. Influence of Long-term Statin use in Type 2 Diabetic Patients on thyroid Nodularity in Iodine-sufficient Area, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(08): 497-501
94. Farina H.G, Bublik D.R et al. (2002) Lovastatin alters cytoskeleton and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clinical and Exp. Metastasis* 19, 551-559
95. He L., Mo H et al. 1997, Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo. *Journal of Nutrition*, 127, 668-674.

96. Shannon J, Tewoderos S et al. 2005, statins and prostate cancer risk: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 162, 318-325