T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPERLİPİDEMİ HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Bademci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPERLİPİDEMİ HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Bademci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimin ve tez çalışmamın her döneminde, çok değerli bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her türlü desteklerini ve yardımlarını cömertçe benimle paylaşan, değerli tez danışmanım ve hocalarım sayın Doç. Dr. Kadem Arslan' a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki deneyim ve bilgi birikimlerini bizlere aktaran, her zaman bizlere destek olan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan, sayın Prof. Dr. Umut Safer ve sayın Doç. Dr. Nezahat Müge Çatıkkaş' a,

Tüm bu eğitim sürecinde yanımızda olan, bizlerin gelişimine katkı sağlayan, iyi bir hekim olmak yolunda bizlere örnek olan kliniğimizin değerli uzman hekimlerine,

Tüm bu asistanlık yolculuğumda, her zaman benim yanımda olan ve destekleyen, birlikte çok güzel ve unutulmaz anılar paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmeme ve hekim olmama vesile olan, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan canım aileme,

Beni her zaman motive eden ve bana yoldaşlık yapan çok sevdiğim arkadaşlarıma, dostlarıma ve sevdiklerime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Bademci

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HİPERLİPİDEMİ 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 3
2.1.2. Lipidler ve Lipoprotein Metabolizması 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 6
2.1.5. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz İlişkisi 6
2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Değerlendirme 7
2.1.7. Hiperlipidemilerin Fredrickson Sınıflandırması 7
2.1.8. Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi 8
2.1.9. Hiperlipidemi, Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom 9
2.2. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ VE STATİNLER 10
2.2.1. Tedaviye Genel Yaklaşım 10
2.2.2. Statinlerin Etki Mekanizması 11
2.2.3. Statin Türleri ve Farmakolojik Özellikleri 11
2.2.4. Statinlerin Pleiotropik Etkileri 12
2.2.5. Statinlerin Anti-inflamatuar Etkileri 12
2.2.6. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri 13
2.2.7. Statinlerin Yan Etkileri ve Güvenliliği 14
2.2.8. Statin Dışı Lipid Düşürücü Tedaviler 14
2.2.9. Statinlerin Tarihçesi ve Kardiyovasküler Sonuç Çalışmaları 15
2.3. İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ 15
2.3.1. İnflamasyonun Temel Mekanizmaları 15
2.3.2. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü 16

2.3.3. İnflamatuar Belirteçler 16
2.3.4. Proinflamatuar Sitokinler ve Akut Faz Yanıtı 17
2.3.5. Endotel Disfonksiyonu ve Oksidatif Stres 17
2.3.6. Rezidüel İnflamatuar Risk Kavramı 19
2.4. HEMOGRAM TEMELLİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER 19
2.4.1. Tam Kan Sayımı ve Lökositler 19
2.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) 19
2.4.3. Monosit/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit Oranı (MLO ve LMO) 20
2.4.4. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO) 21
2.4.5. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) 22
2.4.6. Sistemik İnflamatuar İndeksler (SIII, SIRI ve AISI) 22
2.4.7. Hemogram Temelli Belirteçlerin Klinik Önemi ve Avantajları 23
2.5. STATİNLER VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ: MEVCUT KANITLAR 23
2.6. HİPERLİPİDEMİ, İNFLAMASYON VE KOMORBİD HASTALIKLAR İLİŞKİSİ 24
2.6.1. Diabetes Mellitus ve İnflamasyon 25
2.6.2. Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı ve İnflamasyon 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DİZAYNI 26
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri 26
3.1.2. Hariç Tutulma Kriterleri 26
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI 27
3.3. İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HESAPLANMASI 27
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
3.5. ETİK KURUL ONAYI 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR 55
7. KAYNAKLAR 56

KISALTMALAR

AISI : Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi (Aggregate Index of Systemic Inflammation)
ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
CRP : C-Reaktif Protein
DM : Diabetes Mellitus
ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HDL-K : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HMG-KoA : 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim A
HT : Hipertansiyon
IDL : Ara Yoğunluklu Lipoprotein (Intermediate-Density Lipoprotein)
IL : İnterlökin
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LMO : Lenfosit/Monosit Oranı
MLO : Monosit/Lenfosit Oranı
MPV : Ortalama Trombosit Hacmi
NLO : Nötrofil/Lenfosit Oranı
non-HDL-K : HDL-Dışı Kolesterol
PCT : Plateletkrit
PVH : Periferik Vasküler Hastalık
RDW : Eritrosit Dağılım Genişliği
SIII : Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks
SIRI : Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
SVH : Serebrovasküler Hastalık
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG : Trigliserit

TLO : Trombosit/Lenfosit Oranı

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

Total-K. : Total Kolesterol

VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Very-Low-Density Lipoprotein)

WBC : Lökosit (Beyaz Küre Sayısı)

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kardiyovasküler risk düzeyine göre LDL-K hedefleri 9
Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları 29
Tablo 3: Hastaların kullandıkları statin tedavisi özellikleri 31
Tablo 4: Hastaların statin tedavisi öncesi hemogram parametreleri 32
Tablo 5: Hastaların statin tedavisi öncesi inflamatuar parametreleri.....32
Tablo 6: Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı ve komorbid hastalıkları.....33
Tablo 7: Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....34
Tablo 8: Hastaların cinsiyete göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması ...35
Tablo 9: Hastaların komorbid hastalık durumuna göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 36
Tablo 10: Hastaların diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanısına göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 11: Hastaların statin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 38
Tablo 12: Hastaların atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 39
Tablo 13: Hastaların rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 40
Tablo 14: Hastaların pitavastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 41
Tablo 15: Hastaların statin grubu türlerine göre tedavi sonrası 3. ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 42
Tablo 16: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....43
Tablo 17: Hastaların statin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 43
Tablo 18: Hastaların atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 44
Tablo 19: Hastaların rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 45

Tablo 20: Hastaların pitavastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....30
Şekil 2: Hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların dağılımı.....30
Şekil 3: Hastaların kullandıkları statin türlerinin dağılımı.....31
Şekil 4: Cinsiyete göre NLO ve LMO değerlerinin karşılaştırılması.....35
Şekil 5: Statin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay NLO, MLO ve LMO ortanca değerleri.....39
Şekil 6: Statin alt gruplarında tedavi öncesi ve sonrası 3. ay TLO değerleri.....41

ÖZET

Amaç: Statinlerin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü (LDL-K) düşürücü etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar nitelikte pleiotropik etkileri bulunduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada, hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi (0. ay) ve tedavinin 3. ayındaki hemogram temelli inflamatuar belirteçlerdeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde 01.01.2020–31.07.2025 tarihleri arasında hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan 300 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, statin tipi ve dozu ile tedavi öncesi (0. ay) ve 3. ay hemogram parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminden tarandı. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve birleşik sistemik inflamatuar indeksler (SIII, SIRI, AISI) hesaplanarak tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya %66'sı kadın olmak üzere toplam 300 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57,18±11,31 yıldı. Statin tedavisi sonrası 3. ayda, tedavi başlangıcına göre MLO, LMO, TLO, SIII, SIRI ve AISI değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi, ortalama NLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p=0,029) ve AISI değerinde sınırda bir azalma eğilimi izlendi (p=0,051). Pitavastatin alt grubunda TLO anlamlı olarak azaldı (p=0,036); statin türleri arasında inflamatuar belirteçlerdeki değişim açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Yeni başlanan statin tedavisinin 3. ayında hemogram temelli inflamatuar belirteçlerde belirgin bir düzelme saptanmamış, yalnızca NLO değerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Statinlerin anti-inflamatuar pleiotropik etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için, hemogram temelli indekslerin yanı sıra daha duyarlı inflamasyon belirteçlerini içeren, daha uzun süreli ve daha geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, İnflamasyon, İnflamatuar belirteçler, Nötrofil/lenfosit oranı, Statin

ABSTRACT

Objective: It has been suggested that statins, in addition to their low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)–lowering effects, exert anti-inflammatory pleiotropic effects. This study aimed to evaluate the change in complete blood count (CBC)–based inflammatory markers between baseline (month 0) and the third month of treatment in patients with hyperlipidemia who were newly started on statin therapy.

Materials and Methods: This retrospective study included 300 patients who were newly started on statin therapy for hyperlipidemia at the Internal Medicine outpatient clinics of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital between 01.01.2020 and 31.07.2025. Demographic characteristics, comorbidities, statin type and dose, and CBC parameters at baseline (month 0) and at month 3 were retrieved from the hospital information system. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and composite systemic inflammatory indices (SII, SIRI, AISI) were calculated, and pre- and post-treatment values were compared. Statistical analyses were performed using SPSS.

Results: A total of 300 patients were included in the study, 66% of whom were women. The mean age of the patients was 57.18 ± 11.31 years. At 3 months after statin treatment, no significant changes were observed in MLO, LMO, TLO, SIII, SIRI, and AISI values compared to the start of treatment; a statistically significant increase was detected in the mean NLO value ($p=0.029$), and a borderline decreasing trend was observed in AISI values ($p=0.051$). TLO was significantly decreased in the pitavastatin subgroup ($p=0.036$); no significant difference was found in terms of changes in inflammatory markers among statin types.

Conclusion: Newly initiated statin therapy did not produce a marked improvement in CBC-based inflammatory markers at the third month, with only a statistically significant increase in NLR. To more clearly demonstrate the anti-inflammatory pleiotropic effects of statins, larger-scale and longer-term prospective studies that also include more sensitive inflammatory markers are needed.

Keywords: Hyperlipidemia, Inflammation, Inflammatory markers, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Statin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolesterol, hücre membranlarının yapısal bütünlüğünün sağlanmasında, safra asitlerinin oluşumunda ve steroid yapılı hormonların sentezinde görev alan, yaşamsal öneme sahip bir lipittir. Buna karşın dolaşımdaki lipoproteinlerin artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon gibi süreçlerle birleştiğinde, lipoproteinlerin damar intimasına geçişi ve burada makrofajlar tarafından alınması kolaylaşır; bu durum aterosklerozun ve onun klinik yansıması olan kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimine zemin hazırlar (1). Hiperlipidemi, total kolesterol (Total-K), trigliserit (TG), LDL-K ve HDL-dışı kolesterol düzeylerindeki artışla tanımlanan, yüksek prevalanslı ve değiştirilebilir bir kardiyovasküler risk faktörüdür (2).

Hiperlipidemi tedavisinin temel taşını oluşturan statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltır ve böylelikle LDL-K düzeylerini düşürür. Ancak statinlerin etkileri yalnızca lipid düşürücü etkiyle sınırlı değildir; bu ilaçların lipid düzeylerinden bağımsız olarak ortaya çıkan ve "pleiotropik etkiler" olarak adlandırılan bir dizi ek etkisi de bulunmaktadır (1). Bu pleiotropik etkiler arasında endotel fonksiyonunun düzelmesi, nitrik oksit biyoyararlanımının artması, antioksidan özellikler, inflamatuar yanıtın baskılanması ve aterosklerotik plağın stabilizasyonu sayılabilir. Statinlerin anti-inflamatuar etkilerinin, aterosklerotik sürecin yavaşlatılmasında lipid düşürücü etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir (3).

Son yıllarda, sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde tam kan sayımından (hemogram) elde edilen pratik ve düşük maliyetli belirteçler giderek daha fazla ilgi görmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), doğal bağışıklığın temsilcisi olan nötrofiller ile adaptif bağışıklığın temsilcisi olan lenfositler arasındaki dengeyi yansıtır ve ateroskleroz, enfeksiyon, malignite ve çeşitli kronik inflamatuar durumların erken bir göstergesi olarak kullanılabilmektedir (4,5). Benzer şekilde monosit/lenfosit oranı (MLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi parametrelerin de inflamasyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,7,8). Lökosit (WBC) sayısı ise lipid düzeyleriyle ilişkilendirilmiş ve düşük dereceli sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (9,10).

Bu belirteçlerden türetilen ve birden fazla hücre serisini birlikte değerlendiren sistemik immün-inflamatuar indeks (SIII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon bileşik indeksi (AISI) gibi birleşik indekslerin de sistemik inflamatuar yükü yansıtmada giderek daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Statin tedavisinin bu geniş belirteç paneli üzerindeki etkisinin tek bir çalışmada bütüncül olarak değerlendirilmesi, hem klinik uygulamaya hem de literatüre katkı sağlayacaktır.

Statin tedavisinin bu hemogram temelli inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıda olup, sonuçları uyumlu değildir. Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyonun şiddetini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, gerçek yaşam verilerine dayanan ve farklı statin moleküllerini karşılaştıran kapsamlı analizlere ihtiyaç duyulmaktadır (3). Bu nedenle, hiperlipidemi tanılı hastalarda statin tedavisinin geniş bir inflamatuar belirteç paneli üzerindeki etkisinin incelenmesi klinik açıdan değerlidir.

Bu çalışmada, hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan hastalarda; tedavi öncesi ve sonrası 3. aydaki NLO, MLO, lenfosit/monosit oranı (LMO), TLO ve sistemik inflamatuar indeksler (SIII, SIRI, AISI) karşılaştırılarak statin tedavisi ile inflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması; ayrıca farklı statin moleküllerinin (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) bu belirteçler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERLİPİDEMİ

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Hiperlipidemi, kanda lipid ve/veya lipoprotein düzeylerinin normal sınırların üzerine çıktığı metabolik bir bozukluğu tanımlar. Klinik pratikte daha geniş bir kavram olan dislipidemi terimi tercih edilmekte olup, dislipidemi yalnızca lipid düzeylerinin yüksekliğini değil, aynı zamanda HDL kolesterol (HDL-K) düşüklüğü gibi niteliksel bozuklukları da kapsar. Lipid metabolizmasındaki bu sapmalar; total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve HDL-dışı kolesterol düzeylerinde artış ya da koruyucu nitelikteki HDL-K düzeyinde azalma şeklinde ortaya çıkabilir (2).

Hiperlipidemiler köken aldıkları mekanizmaya göre primer (ailesel/genetik) ve sekonder (edinsel) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Primer hiperlipidemiler, lipid metabolizmasında görev alan enzim, reseptör ya da apolipoproteinleri kodlayan genlerdeki kalıtsal bozukluklara bağlı gelişir; ailesel hiperkolesterolemi bu grubun en iyi bilinen örneğidir. Sekonder hiperlipidemiler ise diabetes mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, kolestaz, obezite, alkol kullanımı ve bazı ilaçlar (kortikosteroid, tiazid diüretikler, beta-blokerler vb.) gibi altta yatan durumlara ikincil olarak ortaya çıkar. Klasik fenotipik sınıflandırmada ise Fredrickson sınıflaması kullanılmakta ve yükselen lipoprotein fraksiyonuna göre hiperlipidemiler beş tipe ayrılmaktadır.

Güncel kılavuzlar, tedavi kararlarının yalnızca lipid düzeylerine değil, hastanın toplam kardiyovasküler risk durumuna göre verilmesini önermektedir. Bu yaklaşımda LDL-K birincil tedavi hedefi olarak kabul edilir; risk düzeyi arttıkça hedeflenen LDL-K değeri daha düşük tutulur (2).

Güncel kılavuzlar dislipidemi tanı ve tedavisini bütüncül bir kardiyovasküler risk çerçevesinde ele almakta; hem Avrupa hem de Amerikan kılavuzları LDL-K'yi birincil hedef olarak korumaktadır (11,12).

2.1.2. Lipidler ve Lipoprotein Metabolizması

Lipidler suda çözünmeyen moleküller olduğundan, dolaşımda apolipoprotein adı verilen proteinlerle birleşerek lipoprotein adı verilen küresel partiküller hâlinde taşınır. Lipoproteinler yoğunluklarına göre şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak sınıflandırılır. Bu partiküllerin çapı, lipid/protein oranı ve içerdikleri apolipoprotein türü birbirinden farklıdır.

Lipoprotein metabolizması ekzojen ve endojen olmak üzere iki yolla işler. Ekzojen yolda, besinlerle alınan trigliserit ve kolesterol bağırsaktan emildikten sonra şilomikronlar aracılığıyla dolaşıma katılır. Endojen yolda ise karaciğerde sentezlenen lipidler VLDL ile dolaşıma verilir; VLDL, lipoprotein lipaz etkisiyle giderek IDL ve LDL'ye dönüşür. LDL partikülleri kolesterolün periferik dokulara taşınmasında başlıca rolü üstlenir ve LDL reseptörleri aracılığıyla hücre içine alınır. HDL ise periferik dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere geri taşıyan "ters kolesterol transportu" sürecinde görev alır ve bu nedenle anti-aterojenik kabul edilir (1).

LDL partiküllerinin dolaşımda artması ve özellikle oksitlenmiş forma dönüşmesi, bu partiküllerin damar duvarında birikmesine ve aterosklerotik sürecin başlamasına yol açar. Dolayısıyla LDL-K düzeyi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (1,2).

Lipoproteinlerin yüzeyinde yer alan apolipoproteinler, hem partiküllerin yapısal bütünlüğünü sağlar hem de reseptörlerle etkileşim ve enzim aktivasyonu gibi işlevsel roller üstlenir. Apolipoprotein B (apoB), LDL ve VLDL gibi aterojenik partiküllerin başlıca yapısal proteini olup her aterojenik partikülde bir adet bulunur; bu nedenle apoB düzeyi, dolaşımdaki aterojenik partikül sayısının doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilir. Apolipoprotein A-I (apoA-I) ise HDL'nin temel proteinidir ve ters kolesterol transportunda görev alır. Bu apolipoproteinlerin oranı, bazı durumlarda geleneksel lipid ölçümlerine ek bilgi sağlayabilir.

HDL'nin anti-aterojenik etkileri yalnızca ters kolesterol transportuyla sınırlı değildir; HDL partiküllerinin antioksidan, anti-inflamatuar ve antitrombotik özellikleri de bulunmaktadır. Bununla birlikte, inflamatuar koşullarda HDL'nin işlevselliği bozulabilir ve koruyucu etkileri azalabilir. Ayrıca yapısal olarak LDL'ye benzeyen lipoprotein(a), genetik olarak belirlenen ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü

olarak kabul edilen bir partiküldür. Tüm bu bileşenler, lipid metabolizmasının yalnızca tek bir parametreyle değil, bütüncül bir bakışla değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (2).

Lipoproteinlerin aterojenik potansiyeli yapısal modifikasyonlarıyla yakından ilişkilidir; LDL'nin oksidatif modifikasyonu aterogenezde merkezi bir basamak olarak tanımlanmıştır (13). Son yıllarda trigliseritten zengin lipoproteinler ve bunların kalıntı (remnant) kolesterolünün LDL-K'den bağımsız olarak aterosklerotik riski artırdığı gösterilmiştir (14). Buna karşın HDL, ters kolesterol transportu yoluyla koruyucu rol üstlenir; genetik olarak belirlenen lipoprotein(a) ise bağımsız ve nedensel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15,16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hiperlipidemi, dünya genelinde en yaygın görülen kronik metabolik bozukluklardan biridir ve kardiyovasküler hastalıkların önde gelen değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. Yüksek total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin küresel ölçekte iskemik kalp hastalığı ve inme yükünün önemli bir bölümünden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Prevalans; beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, obezite sıklığı, yaş ve genetik yatkınlık gibi etmenlere bağlı olarak toplumlar arasında değişkenlik gösterir.

Ülkemizde yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, erişkin nüfusun önemli bir kısmında lipid düzeylerinin hedeflerin üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır. Hiperlipideminin sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmakta, kadınlarda menopoz sonrası dönemde belirgin biçimde yükselmektedir. Hastalığın çoğunlukla asemptomatik seyretmesi, tanı ve tedavide gecikmelere yol açmakta ve bu durum kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır (2).

Kardiyovasküler hastalıklar küresel ölçekte önde gelen ölüm nedenidir ve prevalansı 1990'dan 2019'a neredeyse iki katına çıkmıştır (17). Ülkemizde TEKHARF çalışması, görece düşük kolesterol düzeylerine karşın Türk erişkinlerinde yüksek koroner hastalık yükü bulunduğunu ortaya koymuştur (18). Genetik, epidemiyolojik ve klinik kanıtların bütünü, LDL-K ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin nedensel olduğunu desteklemektedir (19).

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Hiperlipidemi gelişiminde genetik yatkınlık ile çevresel ve yaşam tarzına bağlı etmenler birlikte rol oynar. Doymuş yağ ve basit karbonhidrattan zengin beslenme, sedanter yaşam, obezite, aşırı alkol tüketimi ve sigara kullanımı lipid profilini olumsuz yönde etkileyen başlıca değiştirilebilir faktörlerdir. Bunun yanında diabetes mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve kolestaz gibi durumlar sekonder hiperlipidemiye neden olabilir.

Hiperlipidemi sıklıkla hipertansiyon, insülin direnci, abdominal obezite ve glukoz intoleransı ile birlikte görülür; bu bileşenlerin bir arada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılır. Metabolik sendrom zemininde gelişen düşük dereceli kronik inflamasyonun, hem aterosklerozun ilerlemesinde hem de hiperlipidemiyle ilişkili kardiyovasküler riskin artmasında önemli bir bağlantı oluşturduğu düşünülmektedir (3).

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara kullanımı özellikle önemlidir; sigaranın total kolesterol ve trigliseriti yükseltip HDL-K'yi düşürdüğü geniş veri analizleriyle gösterilmiştir (20). Obezite ve insülin direnci zemininde gelişen düşük dereceli inflamasyon ise metabolik bozukluklar ile kardiyovasküler hastalık arasında önemli bir bağlantı oluşturur (21).

2.1.5. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasında lipid birikimi, inflamatuar hücre infiltrasyonu ve fibröz doku oluşumu ile karakterize, ilerleyici bir damar hastalığıdır. Sürecin başlangıcında, dolaşımdaki LDL partikülleri endotel altına geçerek burada oksidatif modifikasyona uğrar. Oksitlenmiş LDL, endotel hücrelerini aktive ederek adezyon moleküllerinin ve kemotaktik sitokinlerin salınımına yol açar; böylelikle monositler damar duvarına çekilir.

Damar duvarına göç eden monositler makrofajlara dönüşerek oksitlenmiş LDL'yi fagosite eder ve lipidden zengin "köpük hücrelerine" dönüşür. Köpük hücrelerinin birikmesi yağlı çizgilenmelerin oluşumuna, ilerleyen dönemde ise lipid çekirdeği ve fibröz başlıkla kaplı aterosklerotik plakların gelişmesine neden olur. İnflamatuar süreçlerin yoğunlaştığı plaklarda fibröz başlık incelir ve plak instabil hâle gelir; plak rüptürü sonucu gelişen trombozis ise miyokard enfarktüsü ve iskemik inme

gibi akut kardiyovasküler olayların temelini oluşturur (1). Bu mekanizmalar, aterosklerozun yalnızca bir lipid birikim hastalığı değil, aynı zamanda kronik bir inflamatuar süreç olduğunu göstermektedir (22).

Aterosklerozun bir inflamatuar hastalık olduğu görüşü modern vasküler biyolojinin temel taşlarından biridir (23,24). Sürecin erken evresinde endotel, başta VCAM-1 olmak üzere adezyon moleküllerini eksprese ederek monositlerin damar duvarına çekilmesini sağlar; damar duvarına göç eden monositler makrofajlara dönüşerek modifiye lipoproteinleri alır ve köpük hücrelerini oluşturur (25,26). Nötrofiller proteolitik enzimleri ve nötrofil hücre dışı tuzakları aracılığıyla plak inflamasyonunu şiddetlendirirken, T ve B lenfositlerinin yer aldığı adaptif bağışıklık yanıtı sürecin hem ilerlemesini hem de baskılanmasını düzenler (27,28). Monosit alt gruplarının dağılımındaki değişikliklerin de aterosklerotik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Değerlendirme

Hiperlipidemi tanısı, açlık ya da tok dönemde alınan kan örneğinde lipid profilinin ölçülmesiyle konur. Standart lipid paneli total kolesterol, trigliserit, HDL-K ve LDL-K değerlerini içerir; LDL-K çoğunlukla Friedewald formülü ile hesaplanır ya da doğrudan ölçülür. HDL-dışı kolesterol (Total-K ile HDL-K arasındaki fark), aterojenik bütün lipoproteinleri yansıttığından özellikle trigliserit yüksekliği olan hastalarda ek bir risk göstergesi olarak değerlendirilir (2).

Lipid düzeylerinin yorumlanması, hastanın eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin tümü göz önüne alınarak yapılır. Güncel kılavuzlar, hastaları düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayırarak her grup için ayrı LDL-K hedefleri tanımlamaktadır. Tanı aşamasında ayrıca sekonder hiperlipidemi nedenlerinin dışlanması amacıyla açlık kan glukozu, tiroid fonksiyon testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi tetkikler de istenir (2).

2.1.7. Hiperlipidemilerin Fredrickson Sınıflandırması

Hiperlipidemilerin fenotipik olarak sınıflandırılmasında uzun yıllar boyunca Fredrickson sınıflaması kullanılmıştır. Bu sınıflandırma, yükselen lipoprotein fraksiyonuna göre hiperlipidemileri beş ana tipe ayırır. Tip I'de şilomikronlar artar ve

başlıca trigliserit yüksekliği görülür (aterojenik riski düşüktür); Tip IIa'da LDL artar ve kolesterol yüksekliği ön plandadır (yüksek aterojenik risk); Tip IIb'de hem LDL hem VLDL artar, kolesterol ve trigliserit birlikte yükselir (yüksek risk); Tip III'te IDL artışına bağlı karma yükseklik görülür (yüksek risk); Tip IV'te VLDL artar ve trigliserit yüksekliği hâkimdir (orta risk); Tip V'te ise hem şilomikron hem VLDL artarak belirgin hipertrigliseridemiye yol açar (orta risk). Her bir tipin altında yatan metabolik mekanizma, eşlik eden klinik bulgular ve kardiyovasküler risk düzeyi farklılık gösterir. Günümüzde tedavi kararları büyük ölçüde LDL-K ve kardiyovasküler risk temelinde verilse de, bu sınıflandırma hiperlipidemilerin patofizyolojisinin anlaşılması açısından hâlâ değerini korumaktadır.

2.1.8. Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

Hiperlipidemi tedavisinin yoğunluğu, hastanın toplam kardiyovasküler risk düzeyine göre belirlenir. Güncel kılavuzlar hastaları; mevcut aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hedef organ hasarı ve geleneksel risk faktörlerinin sayısı gibi ölçütlere göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayırır. Bu değerlendirmede yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan basıncı ve lipid düzeylerini bir araya getiren risk skorlama sistemlerinden yararlanılır (2,11).

Risk düzeyi yükseldikçe hedeflenen LDL-K değeri daha düşük belirlenir; çok yüksek riskli hastalarda LDL-K hedefleri en agresif biçimde uygulanır. Bu yaklaşım, "ne kadar düşükse o kadar iyi" ilkesini yansıtır ve LDL-K düzeyi ile kardiyovasküler olay riski arasındaki doğrusal ilişkiye dayanır. Hiperlipideminin asemptomatik seyretmesi nedeniyle risk değerlendirmesi, tedaviye başlama ve tedaviyi sürdürme kararlarında belirleyici bir rol oynar (1,2).

Risk düzeyine göre belirlenen LDL-K hedefleri, hem Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) hem de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) kılavuzlarında benzer biçimde tanımlanmıştır (2,11). Komorbid hastalığı (yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gibi) bulunan hastalar daha yüksek risk gruplarında yer aldığından bu hastalarda daha düşük LDL-K hedefleri önerilmekte; komorbiditesi olmayan düşük riskli bireylerde ise hedefler daha yüksek tutulmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1. Kardiyovasküler risk düzeyine göre LDL-K hedefleri

Risk grubu (örnek durumlar)	**LDL-K hedefi**
Çok yüksek risk (yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; hedef organ hasarı olan veya uzun süreli diabetes mellitus; ağır kronik böbrek hastalığı)	<55 mg/dL ve başlangıca göre ≥%50 azalma
Yüksek risk (belirgin tek risk faktörü yüksekliği; orta düzey kronik böbrek hastalığı; komplikasyonsuz uzun süreli diabetes mellitus)	<70 mg/dL ve ≥%50 azalma
Orta risk (genç diabetes mellitus hastaları; ek risk faktörü taşıyanlar)	<100 mg/dL
Düşük risk (komorbiditesi ve ek risk faktörü olmayan bireyler)	<116 mg/dL

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. Hedef değerler ESC/EAS ve TEMD dislipidemi kılavuzlarına dayanmaktadır (2,11).

LDL-K düşüşünün kardiyovasküler yarara dönüştüğü, on binlerce hastayı kapsayanmeta-analizlerle gösterilmiş; statin tedavisinin majör vasküler olayları her 1 mmol/L LDL-K düşüşü başına yaklaşık %20-22 oranında azalttığı ortaya konmuştur (30,31). Bu nedenle güncel kılavuzlar risk düzeyi arttıkça daha düşük LDL-K hedefleri önermekte ve elde edilen yararın LDL-K düşüşünün büyüklüğü ile süresine orantılı olduğu vurgulanmaktadır (12,19).

2.1.9. Hiperlipidemi, Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom

Hiperlipidemi sıklıkla diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile birlikte görülür; bu bileşenlerin bir arada bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci ve buna eşlik eden düşük dereceli kronik inflamasyon yer alır. İnsülin direnci, lipoprotein lipaz aktivitesini ve lipid metabolizmasını bozarak trigliserit yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin artışıyla karakterize aterojenik bir lipid profiline yol açar.

Diabetes mellitusun kendisi de proinflamatuar bir durumdur; hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu ve oksidatif stresi artırarak inflamatuar yanıtı körükler. Bu nedenle diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin bazal düzeyleri daha yüksek seyredebilir. Metabolik sendrom

zemininde statin tedavisinin inflamasyonun şiddetini azalttığını gösteren çalışmaların bulunması, bu hasta grubunda statinlerin anti-inflamatuar etkisinin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir (3). Çalışmamızdaki hastaların önemli bir bölümünde diabetes mellitus ve hipertansiyon bulunması, bu ilişkilerin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Metabolik sendrom, uluslararası kuruluşların ortak uzlaşı bildirisiyle standardize edilmiş tanı ölçütlerine sahiptir (32). Ülkemizde TURDEP-II çalışması son on iki yılda diyabet sıklığında yaklaşık %90'lık bir artış olduğunu göstermiş; diabetes mellitusun ise hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri ve oksidatif stres aracılığıyla aterosklerozu hızlandırdığı bilinmektedir (33,34).

2.2. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ VE STATİNLER

2.2.1. Tedaviye Genel Yaklaşım

Hiperlipidemi tedavisinin temel amacı, lipid düzeylerini düşürerek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır. Tedavi yaklaşımı, yaşam tarzı düzenlemeleri ile farmakolojik tedavinin bir arada yürütüldüğü basamaklı bir süreçtir. Yaşam tarzı değişiklikleri; doymuş ve trans yağ alımının kısıtlanması, lif tüketiminin artırılması, düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü, sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılmasını kapsar. Bu önlemler her risk grubundaki hastada tedavinin vazgeçilmez bir bileşenidir (2).

Farmakolojik tedavide statinler birinci basamak ilaç grubunu oluşturur. Yeterli statin dozuna karşın hedeflere ulaşılamayan ya da statin intoleransı bulunan hastalarda ezetimib, safra asidi bağlayıcıları, fibratlar ve PCSK9 inhibitörleri gibi ek ya da alternatif tedaviler gündeme gelir. Bununla birlikte hem etkinliği hem de güçlü kardiyovasküler sonuç verileri nedeniyle statinler tedavinin merkezinde yer almaya devam etmektedir (1,2).

Statinlerle hedeflere ulaşılamayan ya da statin intoleransı olan hastalarda ek tedaviler gündeme gelir; akut koroner sendrom sonrası statine eklenen ezetimibin kardiyovasküler olayları anlamlı biçimde azalttığı, PCSK9 inhibitörlerinin ise statin zemininde LDL-K'yi belirgin düşürerek olayları azalttığı gösterilmiştir (35,36). Ailesel

hiperkolesterolemi gibi yüksek riskli durumların erken tanınması ve agresif tedavisi ayrıca önem taşır (37).

2.2.2. Statinlerin Etki Mekanizması

Statinler, kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağını katalize eden HMG-KoA redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder. Enzimin baskılanması karaciğerde kolesterol sentezini azaltır; buna yanıt olarak hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı artar. LDL reseptörlerinin artışı, dolaşımdaki LDL partiküllerinin karaciğere alınmasını hızlandırarak plazma LDL-K düzeylerinin düşmesini sağlar. Statinler ayrıca daha düşük düzeyde olmak üzere trigliserit düzeylerini azaltır ve HDL-K düzeylerinde hafif bir artışa yol açabilir (1).

HMG-KoA redüktazın inhibisyonu yalnızca kolesterol üretimini değil, mevalonat yolağının ara ürünleri olan izoprenoidlerin (farnesilpirofosfat ve geranilgeranilpirofosfat) sentezini de azaltır. Bu ara ürünler, hücre içi sinyal iletiminde görevli Rho, Ras ve Rac gibi küçük G proteinlerinin membrana bağlanması (prenilasyon) için gereklidir. İzoprenoid sentezindeki azalmanın, statinlerin lipid düşürücü etkiden bağımsız pleiotropik etkilerinin moleküler temelini oluşturduğu kabul edilmektedir (38,39).

Statinlerin mevalonat yolağını baskılayarak izoprenoid ara ürünlerini azaltması, endotelyal nitrik oksit sentazın düzenlenmesi gibi lipidden bağımsız etkilerin moleküler temelini oluşturur (40).

2.2.3. Statin Türleri ve Farmakolojik Özellikleri

Günümüzde klinik kullanımda atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin ve pitavastatin gibi çeşitli statin molekülleri bulunmaktadır. Bu moleküller; LDL-K düşürme güçleri, yarı ömürleri, suda/yağda çözünürlükleri ve metabolize oldukları enzim yolakları açısından birbirinden farklılık gösterir. LDL-K düşürme gücüne göre statinler düşük, orta ve yüksek yoğunluklu tedaviler olarak gruplandırılır.

Atorvastatin, uzun yarı ömrü ve güçlü LDL-K düşürücü etkisiyle en sık kullanılan statinlerden biridir ve doza bağlı olarak orta-yüksek yoğunluklu tedavi sağlar. Rosuvastatin, en güçlü LDL-K düşürücü etkiye sahip statin olup hidrofilik yapısı ve

düşük dozlarda dahi belirgin etkinliği ile öne çıkar. Pitavastatin ise görece yeni bir molekül olup, etkili LDL-K düşüşü sağlamasının yanında glukoz metabolizması üzerindeki nötr etkisi ve düşük ilaç etkileşimi potansiyeli ile dikkat çeker. Bu çalışmada incelenen üç molekül olan atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin, klinik pratikte yaygın olarak tercih edilen statinlerdir.

2.2.4. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Statinlerin kardiyovasküler yarar sağlayan etkilerinin yalnızca LDL-K düşüşü ile açıklanamayacağı, klinik çalışmalarda lipid düzeylerindeki değişimle orantısız biçimde gözlenen risk azalmasından yola çıkılarak öne sürülmüştür. Lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak ortaya çıkan bu ek etkiler "pleiotropik etkiler" olarak adlandırılır ve büyük ölçüde mevalonat yolağı ara ürünlerinin azalmasına bağlanır (1).

Başlıca pleiotropik etkiler arasında endotel fonksiyonunun iyileşmesi, endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesinin ve nitrik oksit biyoyararlanımının artması, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun baskılanması, antioksidan etkiler, trombosit aktivasyonunun ve trombotik eğilimin azalması ile aterosklerotik plağın stabilizasyonu yer alır. Bu etkilerin tümü, aterosklerotik sürecin yavaşlatılmasına ve plak rüptürü riskinin azalmasına katkıda bulunur (1,3,39).

2.2.5. Statinlerin Anti-inflamatuar Etkileri

Aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olduğunun anlaşılması, kardiyovasküler korunmada inflamasyonun doğrudan hedef alınabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Ridker ve arkadaşlarının kanakinumab ile yürüttüğü CANTOS çalışması, Tardif ve arkadaşlarının miyokart enfarktüsü sonrası düşük doz kolşisini değerlendiren COLCOT çalışması ve Nidorf ve arkadaşlarının kronik koroner hastalıkta kolşisinin etkisini inceleyen LoDoCo2 çalışması, inflamasyonu azaltmaya yönelik stratejilerin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini ortaya koyarak lipid düşürücü tedavinin ötesinde yeni bir yaklaşım kapısı aralamıştır (53,54,55). Statinlerin hem lipid düşürücü hem de anti-inflamatuar etkileri bir arada taşıması, onları bu paradigmada ayrıcalıklı bir konuma yerleştirmektedir. Bu bağlamda, Vizioli ve arkadaşları ile Rosenson ve arkadaşlarının çalışmalarında da vurgulandığı gibi, statin tedavisinin inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisinin doğru biçimde tanımlanması, hem tedavi yanıtının

izlenmesi hem de rezidüel inflamatuar riskin yönetimi açısından önem taşımaktadır (7,15).

Statin tedavisiyle CRP düzeylerindeki azalmanın, LDL-K düşüşünden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). Metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda, statin tedavisinin inflamasyonda rol oynayan monosit, granülosit ve lenfosit yanıtlarının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (3). Bununla birlikte, statinlerin hemogram temelli inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisine ilişkin veriler hâlâ sınırlı ve kısmen tutarsızdır; bu durum, söz konusu belirteçlerin statin tedavisinin izleminde kullanılabilirliğinin daha ileri çalışmalarla değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Statin tedavisiyle C-reaktif protein düzeyindeki azalmanın LDL-K düşüşünden bağımsız olarak daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu akut koroner sendrom hastalarında gösterilmiştir (43). C-reaktif protein ayrıca standart lipid taramasına eklendiğinde kardiyovasküler riskin öngörülmesini güçlendirebilen duyarlı bir inflamatuar belirteçtir (44).

2.2.6. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Statinler farmakokinetik özellikleri açısından önemli farklılıklar gösterir. Çözünürlük açısından lipofilik (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin) ve hidrofilik (rosuvastatin, pravastatin) statinler olarak iki gruba ayrılırlar. Lipofilik statinler hücre membranlarından pasif difüzyonla geçebilirken, hidrofilik statinler karaciğer hücrelerine taşıyıcı proteinler aracılığıyla seçici olarak alınır; bu durum hidrofilik statinlerin karaciğer dışı dokulardaki etkilerini sınırlayabilir.

Statinlerin yarı ömürleri de birbirinden farklıdır. Kısa yarı ömürlü statinlerin (simvastatin, fluvastatin, lovastatin) akşam saatlerinde alınması önerilirken, uzun yarı ömürlü atorvastatin ve rosuvastatin günün herhangi bir saatinde kullanılabilir. Metabolizma açısından atorvastatin, simvastatin ve lovastatin başlıca sitokrom P450 3A4 enzimi üzerinden metabolize olur; bu nedenle aynı enzimi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ilaç etkileşimi ve yan etki riski artar. Rosuvastatin ve pitavastatin ise bu enzim sistemi üzerinden çok az metabolize olduğundan ilaç etkileşimi potansiyelleri daha düşüktür.

2.2.7. Statinlerin Yan Etkileri ve Güvenliliği

Statinler genel olarak iyi tolere edilen ilaçlardır; ancak bazı yan etkilere yol açabilirler. En sık karşılaşılan yan etki, kas ağrısı ve kas güçsüzlüğüyle seyreden statin ilişkili kas semptomlarıdır. Bu tablo, çoğunlukla hafif olmakla birlikte nadiren ciddi miyopati ve çok daha nadir olarak rabdomiyolize ilerleyebilir. Kas yakınmalarının değerlendirilmesinde kreatin kinaz düzeyleri izlenir.

Statin kullanımıyla karaciğer transaminazlarında genellikle geçici ve doza bağlı yükselmeler görülebilir; ciddi karaciğer hasarı çok nadirdir. Ayrıca yüksek doz statin tedavisinin yeni başlangıçlı diabetes mellitus riskini hafif düzeyde artırabileceği bildirilmiştir; ancak statinlerin kardiyovasküler yararının bu riskin oldukça önüne geçtiği kabul edilmektedir (45). Pitavastatinin glukoz metabolizması üzerine görece nötr etkisiyle öne çıkması, bu açıdan dikkat çekici bir özelliktir (46,47). Tüm bu yan etkiler göz önünde bulundurularak statin tedavisi, bireysel risk-yarar dengesi gözetilerek planlanmalı ve uygun parametrelerle izlenmelidir.

Statin tedavisinin en sık görülen yan etkisi kas semptomlarıdır; Avrupa Ateroskleroz Derneği uzlaşı bildirisi bu durumun tanı, etiyoloji ve yönetimini ayrıntılı biçimde ele almıştır (48).

2.2.8. Statin Dışı Lipid Düşürücü Tedaviler

Statinler tedavinin temelini oluştursa da, hedef LDL-K değerlerine ulaşılamayan ya da statin intoleransı bulunan hastalarda ek tedavilere gereksinim duyulur. Ezetimib, bağırsaktan kolesterol emilimini seçici olarak inhibe ederek LDL-K düzeyini düşürür ve sıklıkla statinlerle kombine edilir. PCSK9 inhibitörleri, LDL reseptörlerinin yıkımını engelleyerek güçlü LDL-K düşüşü sağlayan, enjeksiyon yoluyla uygulanan yeni nesil ajanlardır. Bempedoik asit, safra asidi bağlayıcı reçineler ve fibratlar diğer seçenekler arasında yer alır; fibratlar özellikle belirgin hipertrigliseridemi olan hastalarda tercih edilir. Bu tedavilerin lipid düşürücü etkileri belgelenmiş olmakla birlikte, statinlere özgü olarak tanımlanan geniş pleiotropik ve anti-inflamatuar etkilerin tümünü taşımayabilecekleri unutulmamalıdır (1).

2.2.9. Statinlerin Tarihçesi ve Kardiyovasküler Sonuç Çalışmaları

Statinlerin keşfi, kolesterol metabolizmasının aydınlatılmasındaki önemli bir dönüm noktasının ürünüdür. Kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan HMG-KoA redüktazın tanımlanması ve LDL reseptörünün işlevinin ortaya konması, hiperlipideminin tedavisinde yeni bir çağ açmıştır. İlk statin molekülünün doğal kaynaklardan elde edilmesinin ardından, giderek daha güçlü ve daha iyi tolere edilen sentetik statinler geliştirilmiştir. Bu süreç, aterosklerozun patogenezinde kolesterolün merkezi rolünü vurgulayan kapsamlı bilimsel çalışmalarla paralel ilerlemiştir (1).

Statinlerin kardiyovasküler olayları azaltmadaki etkinliği, çok sayıda büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar; statin tedavisinin hem birincil hem de ikincil korunmada miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskini anlamlı olarak azalttığını ortaya koymuştur (42). Elde edilen LDL-K düşüşü ile kardiyovasküler yarar arasındaki ilişki tutarlı biçimde gösterilmiş; ancak bazı çalışmalarda gözlenen yararın lipid düşüşüyle tam olarak açıklanamaması, statinlerin pleiotropik ve anti-inflamatuar etkilerine olan ilgiyi pekiştirmiştir (1,3). Bu kapsamlı kanıt birikimi, statinleri hiperlipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yönetiminin temel taşı hâline getirmiştir.

Statinlerin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkinliği, koroner hastalığı olanlarda mortaliteyi azaltan 4S çalışması ve hiperkolesterolemili erkeklerde birincil korunmada olayları azaltan WOSCOPS çalışması gibi dönüm noktası niteliğindeki randomize çalışmalarla ortaya konmuş; bu kanıtlar daha sonra geniş meta-analizlerle pekiştirilmiştir (30,49,50).

2.3. İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ

2.3.1. İnflamasyonun Temel Mekanizmaları

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, doku hasarı ya da çeşitli zararlı uyaranlara karşı geliştirdiği koruyucu bir yanıttır. Akut inflamasyon hızlı başlayan ve kısa süren bir süreç iken, uyaranın ortadan kalkmaması durumunda yanıt kronikleşir. Kronik inflamasyonda doğal bağışıklık hücreleri (nötrofiller, monositler/makrofajlar) ile

adaptif bağışıklık hücreleri (lenfositler) bir arada rol oynar ve süreç sitokinler, kemokinler ile akut faz proteinleri aracılığıyla düzenlenir.

Düşük dereceli kronik inflamasyon, obezite, insülin direnci, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların ortak zeminini oluşturur. Bu durumda inflamatuar hücrelerin ve aracıların düzeyindeki kalıcı artış, dokularda yapısal ve işlevsel hasara yol açarak çeşitli kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (9).

2.3.2. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü

Ateroskleroz, günümüzde lipid birikimi kadar inflamasyonun da belirleyici olduğu kronik bir damar hastalığı olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu ile başlayan süreçte adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar, monositler damar duvarına göç ederek makrofajlara dönüşür ve oksitlenmiş LDL'yi fagosite eder. Bu hücrelerden salınan proinflamatuar sitokinler, inflamatuar yanıtı daha da güçlendirerek plak gelişimini hızlandırır (1,22).

Nötrofiller, salgıladıkları proteolitik enzimler ve reaktif oksijen türleri aracılığıyla plak içindeki inflamatuar süreci şiddetlendirir ve fibröz başlığın incelmesine katkıda bulunarak plak instabilitesini artırır. Lenfositler ise adaptif bağışıklık yanıtını düzenleyerek sürecin hem ilerlemesinde hem de baskılanmasında rol oynar. Trombositler yalnızca hemostazda değil, aynı zamanda proinflamatuar kemokin ve sitokin salınımı yoluyla inflamasyonda da görev alır. Bu nedenle nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarındaki değişimler, aterosklerotik sürecin inflamatuar yükünü dolaylı olarak yansıtabilir (5,8).

İnflamasyonun aterosklerozun başlangıcından trombotik komplikasyonlarına kadar tüm evrelerinde rol oynaması, geleneksel risk faktörleri ile damar duvarındaki biyolojik yanıtlar arasında önemli bir bağlantı sağlar (51). Bu süreçte adaptif bağışıklık yanıtının aterosklerotik yükün şiddetini düzenlediği gösterilmiştir (28).

2.3.3. İnflamatuar Belirteçler

İnflamasyonun değerlendirilmesinde çeşitli laboratuvar belirteçleri kullanılır. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen ve proinflamatuar sitokinler (interlökin-6, tümör nekroz faktörü-alfa) bunların başında gelir. Ancak bu testlerin bir kısmı ek maliyet gerektirmekte, her merkezde rutin olarak çalışılamamaktadır. CRP

düzeyi yoğun bakım enfeksiyonları gibi durumlarda tanısal değer taşısa da, tek başına yeterli özgüllüğe sahip olmayabilir (9).

Bu noktada, rutin tam kan sayımından elde edilen ve ek maliyet gerektirmeyen hücresel inflamatuar belirteçler önemli bir alternatif sunmaktadır. Nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarının çeşitli oranları ile bunlardan türetilen birleşik indeksler, düşük dereceli sistemik inflamasyonun pratik göstergeleri olarak giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır (5,10).

2.3.4. Proinflamatuar Sitokinler ve Akut Faz Yanıtı

İnflamatuar yanıtın düzenlenmesinde sitokinler merkezi bir rol oynar. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinler, inflamatuar hücrelerin aktivasyonunu ve göçünü düzenler, endotel hücrelerini uyararak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Özellikle IL-6, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini uyararak C-reaktif protein düzeyinin yükselmesine yol açar.

Akut faz yanıtı, organizmanın inflamasyona verdiği sistemik bir tepkidir ve C-reaktif protein, fibrinojen ve serum amiloid A gibi proteinlerin düzeylerinde artışla karakterizedir. C-reaktif protein, hem akut hem de düşük dereceli kronik inflamasyonun duyarlı bir göstergesidir ve kardiyovasküler risk öngörüsünde yaygın olarak kullanılır. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ölçümleri, aterosklerotik süreçle ilişkili düşük düzeyli inflamasyonun saptanmasında özellikle değerlidir. Statinlerin C-reaktif protein düzeyini azaltıcı etkisinin, bu ilaçların anti-inflamatuar pleiotropik etkilerinin en iyi belgelenmiş örneklerinden biri olduğu kabul edilmektedir (3). Ne var ki bu testlerin bir kısmının rutin değerlendirmede her zaman bulunmaması, daha pratik ve ekonomik belirteçlere olan ilgiyi artırmıştır (9).

İnterlökin-6 yolağının genetik (Mendelian randomizasyon) çalışmalarla koroner kalp hastalığı gelişiminde nedensel bir role sahip olduğunun gösterilmesi, inflamatuar sitokinlerin aterosklerozdaki önemini doğrulamaktadır (52).

2.3.5. Endotel Disfonksiyonu ve Oksidatif Stres

Endotel, damar duvarının iç yüzeyini döşeyen ve vasküler tonus, hemostaz, inflamasyon ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan tek katlı

bir hücre tabakasıdır. Sağlıklı endotel, başta nitrik oksit olmak üzere koruyucu moleküller salgılayarak damar düz kasının gevşemesini sağlar, trombosit ve lökosit yapışmasını önler. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörlerinin etkisiyle endotelin bu koruyucu işlevleri bozulur; bu duruma endotel disfonksiyonu adı verilir ve aterosklerozun en erken basamaklarından biri olarak kabul edilir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Artmış reaktif oksijen türleri, LDL partiküllerini oksitleyerek aterojenik potansiyellerini artırır, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır ve inflamatuar sinyal yolaklarını aktive eder. Endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres, inflamatuar süreçlerle iç içe geçerek aterosklerozun ilerlemesinde kısır bir döngü oluşturur. Statinlerin pleiotropik etkileri arasında yer alan endotel fonksiyonunun düzeltilmesi ve antioksidan özelliklerin, bu kısır döngünün kırılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1).

2.3.6. Rezidüel İnflamatuar Risk Kavramı

Lipid düşürücü tedavilerle LDL-K hedeflerine ulaşılan hastaların önemli bir bölümünde kardiyovasküler olayların gelişmeye devam etmesi, "rezidüel risk" kavramını gündeme getirmiştir. Bu rezidüel riskin önemli bir bileşeninin, sürmekte olan sistemik inflamasyon olduğu kabul edilmektedir. Yani lipid düzeyleri kontrol altına alınmış olsa bile, devam eden düşük dereceli inflamasyon aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir.

Bu nedenle inflamatuar belirteçlerin yalnızca risk öngörüsünde değil, tedavi yanıtının izlenmesinde de kullanılabileceği düşünülmüştür. İnflamasyonun doğrudan hedef alınmasının kardiyovasküler olayları azaltabileceğine ilişkin kanıtlar (53,54,55), anti-inflamatuar stratejilere olan ilgiyi artırmıştır. Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar etkilerinin de bulunması, bu ilaçların rezidüel inflamatuar riski azaltmadaki olası rolünü gündeme getirmektedir. Hemogram temelli belirteçlerin bu süreçte pratik bir izlem aracı olup olamayacağı ise hâlâ araştırılmaktadır (3,5).

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, aterosklerozun erken döneminde risk sınıflandırması açısından klinik değer taşır (56). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine bağlı oksidatif stres ise LDL oksidasyonu ve azalmış nitrik oksit

biyoyararlanımı yoluyla endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun ortak paydası olarak kabul edilmektedir (57).

2.4. HEMOGRAM TEMELLİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

2.4.1. Tam Kan Sayımı ve Lökositler

Tam kan sayımı (hemogram), klinik pratikte en sık başvurulan, hızlı ve ekonomik laboratuvar testlerinden biridir. WBC sayısı, sistemik inflamatuar yanıtın klasik bir göstergesidir; enfeksiyon, doku hasarı ve kronik inflamatuar durumlarda artış gösterir (9). Lökositlerin alt tiplerini oluşturan nötrofiller, lenfositler ve monositler inflamatuar süreçte farklı ve kısmen karşıt roller üstlenir. Bu nedenle yalnızca toplam lökosit sayısı değil, alt grupların birbirine oranları da inflamasyonun değerlendirilmesinde değerli bilgiler sunar.

Lipid metabolizması ile lökosit sayısı arasında da bir ilişki tanımlanmıştır. Geniş kohortlardan elde edilen veriler, düşük HDL-K ve yüksek trigliserit düzeylerinin daha yüksek lökosit sayısıyla ilişkili olduğunu göstermiş; bu bulgu, dislipidemi ile düşük dereceli sistemik inflamasyon arasındaki bağlantıyı desteklemiştir (10).

Lökosit sayısının koroner kalp hastalığı riskiyle ilişkisi geniş epidemiyolojik verilerle desteklenmiş ve inflamasyonun klinik pratikte kolay ulaşılabilir bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (58). Tam kan sayımından türetilen oranların kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkisi sistematik derleme ve meta-analizlerle de gösterilmiştir (59).

2.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir ve doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklık yanıtı arasındaki dengeyi yansıtır. İnflamatuar durumlarda nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması NLO'nun yükselmesine yol açar. Bu özelliğiyle NLO, kanser, ateroskleroz, enfeksiyon, kronik inflamatuar hastalıklar ve hatta psikiyatrik bozukluklar gibi geniş bir yelpazede patolojik süreçlerin erken bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (5).

NLO'nun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir; örneğin miyokardiyal köprü gibi koroner anatomik varyasyonlarda ve çeşitli iskemik kalp hastalıklarında NLO düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (4). NLO ayrıca son dönem

böbrek hastalığı ve farklı malignitelerde prognostik bir belirteç olarak araştırılmış; yüksek değerlerin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (60,61). Pratik, ucuz ve tekrarlanabilir olması NLO'yu klinik kullanımda cazip bir belirteç hâline getirmektedir.

NLO'nun inflamasyonu yansıtma mekanizması, iki hücre serisinin karşıt yönlerdeki değişimine dayanır. İnflamatuar ve stresli durumlarda salgılanan kortizol ve katekolaminler nötrofili artırırken, lenfositlerde apoptoz ve yeniden dağılım nedeniyle lenfopeni gelişir. Bu iki sürecin birleşimi, NLO'yu tek tek hücre sayılarından daha kararlı ve duyarlı bir belirteç hâline getirir. Kardiyovasküler hastalıklarda NLO'nun yüksek olması; daha yaygın aterosklerotik yük, artmış plak instabilitesi ve daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NLO, hem akut hem de kronik kardiyovasküler durumların risk sınıflandırmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır (4,5,62).

Nötrofil/lenfosit oranı kavramı ilk kez kritik hastalarda sistemik inflamasyon ve stresin hızlı ve basit bir göstergesi olarak tanımlanmış, o tarihten bu yana çok sayıda kardiyovasküler çalışmada prognostik değeri doğrulanmıştır (59,63).

2.4.3. Monosit/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit Oranı (MLO ve LMO)

MLO, monositlerin temsil ettiği doğal bağışıklık yanıtı ile lenfositlerin temsil ettiği adaptif yanıt arasındaki ilişkiyi gösterir. Monositler, aterosklerotik plak içinde makrofajlara ve köpük hücrelerine dönüşerek inflamatuar sürecin merkezinde yer aldığından, MLO aterosklerozun inflamatuar yükünü yansıtan anlamlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. MLO'nun farklı kanser türlerinde, miyokarditte ve ST-segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü gibi durumlarda olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

LMO, MLO'nun matematiksel tersidir ve düşük değerleri artmış inflamatuar yük ile ilişkilendirilir. Miyokarditli hastalarda NLO ve MLO'nun hastane yatış süresini öngörebildiğinin bildirilmesi, bu oranların yalnızca tanısal değil aynı zamanda prognostik değer de taşıyabileceğini düşündürmektedir (64).

Monositler, aterosklerotik plak içine göç ederek makrofajlara dönüşmeleri ve köpük hücresi oluşumuna katkıda bulunmaları nedeniyle aterogenezin kilit hücrelerindendir. Bu nedenle monosit sayısını lenfosit sayısına oranlayan MLO,

aterosklerotik inflamatuar yükün dolaylı ama anlamlı bir göstergesi olarak değerlendirilir. LMO'nun düşük değerlerinin ise artmış inflamatuar aktivite ve daha olumsuz klinik gidişle ilişkilendirilmesi, bu iki oranın birbirini tamamlayan belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir (65).

Düşük lenfosit/monosit oranının akut koroner sendrom hastalarında daha kötü kısa ve uzun dönem sonuçlarla ilişkili olduğu meta-analizlerle gösterilmiştir (66).

2.4.4. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)

TLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Trombositler, hemostazdaki rollerinin yanı sıra aktive olduklarında proinflamatuar kemokin ve sitokinler salgılayarak inflamasyona aracılık eder. Bu nedenle TLO, hem trombotik hem de inflamatuar süreçleri bir arada yansıtan birleşik bir belirteç olarak değerlendirilir (8).

TLO'nun çeşitli malignitelerde, tıkayıcı periferik arter hastalığında, aterotromboz ve aterosklerozda inflamasyon ve kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (6). Pankreas kanserinde tedavi öncesi yüksek TLO değerlerinin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu meta-analizlerle gösterilmiş; ST-segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ise yüksek TLO'nun tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (6,8). Ayrıca son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda TLO'nun, inflamasyonu öngörmede NLO'dan daha üstün olabileceği öne sürülmüştür (12).

TLO'nun bu denli geniş bir klinik yelpazede araştırılmasının temel nedeni, hem trombosit aktivasyonunu hem de lenfosit aracılı immün yanıtı tek bir orana indirgeyerek yansıtabilmesidir. Trombosit sayısının artışı protrombotik ve proinflamatuar bir eğilime işaret ederken, lenfopeni sistemik stres ve kötü immün yanıtın göstergesidir. Bu iki değişkenin oranı, özellikle aterotrombotik hastalıklarda hastalık yükünü ve prognozu değerlendirmede yararlı bir araç sunmaktadır (6,8,67).

Trombositler hemostazın yanı sıra lökosit ve endotel hücreleriyle etkileşerek inflamasyon ile tromboz arasında önemli bir bağlantı oluşturur (68).

2.4.5. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV, trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren ve trombosit fonksiyonu hakkında dolaylı bilgi veren bir parametredir. Trombosit yapımının arttığı durumlarda daha genç ve büyük hacimli trombositler dolaşıma katıldığından MPV yükselir. Normalden daha büyük hacimli trombositlerin metabolik ve enzimatik olarak daha aktif ve protrombotik oldukları gösterilmiştir (7).

Yüksek MPV değerlerinin koroner arter hastalığı dâhil olmak üzere aterosklerotik süreçlerin öngörülmesinde anlamlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda koroner kalp hastalığının MPV ile ilişkili olduğu gösterilmiş; sistematik derleme ve meta-analizlerde ise MPV'nin kardiyovasküler risk için prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (69,70). Bu bulgular, MPV'nin hem trombotik hem de inflamatuar eğilimi yansıtan değerli bir hemogram parametresi olduğunu desteklemektedir (7,69,70).

Bununla birlikte MPV ölçümünün bazı teknik sınırlılıkları bulunmaktadır. Değerler; kullanılan antikoagülanın türüne, kan örneğinin alınması ile ölçüm arasındaki süreye ve ölçüm cihazının kalibrasyonuna duyarlıdır. Bu nedenle MPV sonuçlarının yorumlanmasında preanalitik koşulların standardize edilmesi önem taşır. Yine de pratikte kolay ulaşılabilir olması, MPV'yi trombosit kaynaklı inflamatuar ve protrombotik eğilimin değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olarak öne çıkarmaktadır (7,71).

Ortalama trombosit hacminin tromboz ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi yansıtan bir belirteç olduğu, ancak değerlerinin preanalitik koşullardan etkilenebildiği vurgulanmıştır (72).

2.4.6. Sistemik İnflamatuar İndeksler (SIII, SIRI ve AISI)

Son yıllarda, tek bir hücre oranı yerine birden fazla hücre serisini bir arada değerlendiren birleşik (kompozit) inflamatuar indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler, inflamatuar yanıtın farklı bileşenlerini tek bir sayısal değerde toplayarak sistemik inflamasyonu daha kapsamlı biçimde yansıtmayı amaçlar.

SIII, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının birlikte değerlendirilmesiyle (trombosit × nötrofil / lenfosit) hesaplanır ve hem inflamatuar hem de trombotik durumu yansıtır. SIRI, nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarını (nötrofil × monosit /

lenfosit) birleştirir. AISI ise nötrofil, monosit, trombosit ve lenfosit sayılarını bir arada (nötrofil × monosit × trombosit / lenfosit) değerlendirir. Bu indekslerin yüksek değerlerinin çeşitli kardiyovasküler, onkolojik ve inflamatuar hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş olup, geleneksel tek oranlı belirteçlere kıyasla sistemik inflamasyonu daha duyarlı yansıtabilecekleri öne sürülmektedir (5,8,73,74).

SIRI ilk kez pankreas kanserli hastalarda nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları temelinde tanımlanmış ve sağkalımı bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir (75). AISI ise idiyopatik pulmoner fibroziste mortaliteyi tek tek hücre sayılarından ve geleneksel oranlardan daha iyi öngören bir belirteç olarak tanıtılmıştır (76). Bu birleşik indekslerin çeşitli klinik durumlardaki değeri kapsamlı derlemelerde ele alınmaktadır (77).

2.4.7. Hemogram Temelli Belirteçlerin Klinik Önemi ve Avantajları

Hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin en önemli avantajı, rutin tam kan sayımından ek bir maliyet ya da işlem gerektirmeksizin elde edilebilmeleridir. Bu belirteçler, hemen hemen her sağlık kuruluşunda ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve standardize edilmiş ölçümlere dayanır. Bu özellikleri, onları hem büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar hem de günlük klinik pratik için cazip kılmaktadır.

Bununla birlikte, bu belirteçlerin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Değerleri; enfeksiyon, fiziksel stres, kortikosteroid kullanımı, gebelik, sigara ve eşlik eden hematolojik durumlar gibi pek çok faktörden etkilenebilir. Ayrıca cinsiyet, yaş ve komorbiditeler bu belirteçlerin bazal düzeylerini değiştirebilir. Bu nedenle, hemogram temelli belirteçlerin yorumlanmasında hastanın bütüncül klinik durumu göz önünde bulundurulmalı ve bu parametreler tek başına değil, diğer klinik ve laboratuvar verilerle birlikte değerlendirilmelidir (5,60).

2.5. STATİNLER VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ: MEVCUT KANITLAR

Statinlerin inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisi, son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Bu konudaki en güçlü kanıtlar, statin tedavisiyle C-reaktif protein düzeylerinde sağlanan azalmanın kardiyovasküler olaylarda düşüşle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan gelmektedir. Bu bulgular, statinlerin yararının yalnızca LDL-K

düşüşüyle açıklanamayacağını ve anti-inflamatuar etkilerinin de katkıda bulunduğunu desteklemektedir (1,3).

Hemogram temelli belirteçler özelinde ise literatürdeki veriler daha sınırlı ve kısmen çelişkilidir. Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin, inflamasyonda rol oynayan monosit, granülosit ve lenfosit yanıtlarının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (15). Buna karşılık bazı çalışmalarda, statin tedavisinin NLO, TLO ve MPV gibi belirteçlerde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı rapor edilmiştir (71,78). Bu tutarsızlığın; çalışma popülasyonlarının özellikleri, statin tipi ve dozu, tedavi süresi, başlangıçtaki inflamatuar yük ve eşlik eden komorbiditeler gibi pek çok değişkenden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (79).

Farklı statin moleküllerinin inflamatuar belirteçler üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar ise oldukça azdır. Atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi yaygın kullanılan statinlerin, anti-inflamatuar etkilerini büyük ölçüde ortak mevalonat yolağı üzerinden gerçekleştirmeleri beklenir; bu nedenle moleküller arası farklılıkların sınırlı olabileceği öngörülmektedir. Ancak farmakokinetik özellikler, çözünürlük ve doku dağılımındaki farklılıkların, inflamatuar belirteçler üzerindeki etkide olası ayrımlar yaratıp yaratmadığı henüz net değildir. Bu boşluk, hiperlipidemi hastalarında farklı statin moleküllerinin geniş bir hemogram temelli inflamatuar belirteç paneli üzerindeki etkilerini birlikte değerlendiren çalışmalara olan gereksinimi ortaya koymaktadır. Mevcut çalışma, bu gereksinime yanıt vermek amacıyla planlanmıştır.

2.6. HİPERLİPİDEMİ, İNFLAMASYON VE KOMORBİD HASTALIKLAR İLİŞKİSİ

Hiperlipidemi nadiren tek başına bulunur; çoğunlukla diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi komorbiditelerle birlikte seyreder. Bu hastalıkların her biri, kendi başına sistemik inflamasyonu artırarak hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin düzeylerini etkileyebilir. Dolayısıyla statin tedavisinin inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisi değerlendirilirken, eşlik eden komorbiditelerin yarattığı bazal inflamatuar yükün de göz önünde bulundurulması gerekir.

2.6.1. Diabetes Mellitus ve İnflamasyon

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi, insülin direnci ve oksidatif stresin yol açtığı düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda nötrofil, monosit ve trombosit aktivasyonunun arttığı ve hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda artmış MPV ve trombosit reaktivitesinin koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Bu nedenle diyabet, hem aterosklerotik sürecin hızlanmasına hem de inflamatuar belirteçlerin bazal düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunur.

2.6.2. Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı ve İnflamasyon

Hipertansiyon, vasküler düz kas ve endotel üzerindeki mekanik ve oksidatif stres aracılığıyla damar duvarında inflamatuar bir yanıtı tetikler; bu durum hemogram temelli belirteçlere de yansıyabilir. Koroner arter hastalığı ise aterosklerozun klinik olarak en belirgin yansımalarından biridir ve inflamatuar yükün en yüksek olduğu durumlardan birini oluşturur. Nötrofil/lenfosit oranının koroner arter hastalığı ve aterosklerotik yük ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4). Bu komorbiditelerin varlığında inflamatuar belirteçlerin yorumlanması, statin tedavisinin etkisinin değerlendirilmesinde ek bir karmaşıklık katmanı oluşturmaktadır. Mevcut çalışmada bu komorbiditelerin inflamatuar belirteçlerle ilişkisi ayrıca incelenmiştir.

Hipertansiyonun da bağışıklık hücreleri ve sitokinler aracılığıyla gelişen bir inflamatuar bileşeni bulunduğu; T hücreleri, monositler ve proinflamatuar sitokinlerin kan basıncı yüksekliği ve vasküler yeniden şekillenmede rol oynadığı gösterilmiştir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DİZAYNI

Bu çalışma, retrospektif ve tedavi öncesi–sonrası karşılaştırmalı tipte tasarlanmıştır. Araştırma, TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya, 01.01.2020 ile 31.07.2025 tarihleri arasında İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan hastalar dâhil edilmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. Hiperlipidemi tanısının bulunması,
2. 18 yaş ve üzerinde olmak,
3. Son bir yıl içinde herhangi bir statin kullanmamışken yeni statin grubu ilaç tedavisi başlanan ve tedavi sonrası 3. ay kontrol hemogramına ulaşılabilen hastalar,
4. Çalışma verilerine eksiksiz ulaşılmış olmak

3.1.2. Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir:

1. 18 yaş altındaki hastalar,
2. Gebe olmak,
3. Bilinen malignite tanısı olmak,
4. Bilinen otoimmün-inflamatuar hastalık veya aktif enfeksiyon varlığı,
5. Hematolojik hastalık tanısı olmak,
6. Ağır endokrin, nefrolojik veya gastrointestinal sistem hastalığı varlığı,
7. Araştırma için gerekli verileri eksik olan veya ulaşılamayan hastalar,
8. Son bir yıl içinde statin grubu ilaç kullanım öyküsü bulunan hastalar.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri ile komorbid hastalıkları), kullandıkları statin grubu ilacın tipi ve dozu ile statin kullanım süreleri hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak incelenip kayıt altına alınmıştır. Hastaların tam kan sayımı parametreleri; lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), MPV ve plateletkrit (PCT) değerleri olarak kaydedilmiştir.

Her hasta için statin tedavisi öncesindeki başlangıç (0. ay) hemogram değerleri ile tedavinin 3. ayındaki kontrol hemogram değerleri ayrı ayrı kaydedilmiştir.

3.3. İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HESAPLANMASI

Tam kan sayımı parametrelerinden türetilen inflamatuar belirteçler aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır: NLO = nötrofil sayısı / lenfosit sayısı; MLO = monosit sayısı / lenfosit sayısı; LMO = lenfosit sayısı / monosit sayısı; TLO = trombosit sayısı / lenfosit sayısı.

Birleşik sistemik inflamatuar indeksler ise şu şekilde hesaplanmıştır: SIII = (trombosit × nötrofil) / lenfosit; SIRI = (nötrofil × monosit) / lenfosit; AISI = (nötrofil × monosit × trombosit) / lenfosit. Tüm belirteçler hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönem için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu çalışmada hastaların tedavi öncesi (0. ay) ve 3. ay NLO, MLO, LMO, TLO, MPV ile birleşik sistemik inflamatuar indeksleri (SIII, SIRI, AISI) hesaplanmış; bu belirteçlerin tedaviyle değişimi ile cinsiyet, komorbid hastalıklar ve statin türleriyle ilişkileri incelenmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiş; normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için Independent Samples T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare

(Chi-Square) testi ve uygun durumlarda Fisher'ın kesin (Exact) testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için Paired Samples T testi, göstermeyen değişkenler için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İkiden fazla bağımsız grubun (farklı statin türleri) karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.08.2025 tarih ve E-46059653-050.04-286575470 sayısı ile onay alınmıştır .

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam yeni statin tedavisi başlnan 300 hasta dahil edilmiştir. Tablo 2'de çalışmaya dahil edilen hiperlipidemi hastalarının demografik özellikleri ve eşlik eden komorbid hastalık dağılımları gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57,18±11,31 yıl olup, olguların %66'sı kadın, %34'ü erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %87'sinde dislipidemi dışında en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar diabetes mellitus (%68) ve hipertansiyon (%65) olarak saptandı. Koroner arter hastalığı hastaların %14'ünde, serebrovasküler hastalık %6,3'ünde, periferik vasküler hastalık %5,7'sinde ve kronik böbrek hastalığı %2'sinde izlendi. (Tablo 2) (Şekil 1, Şekil2)

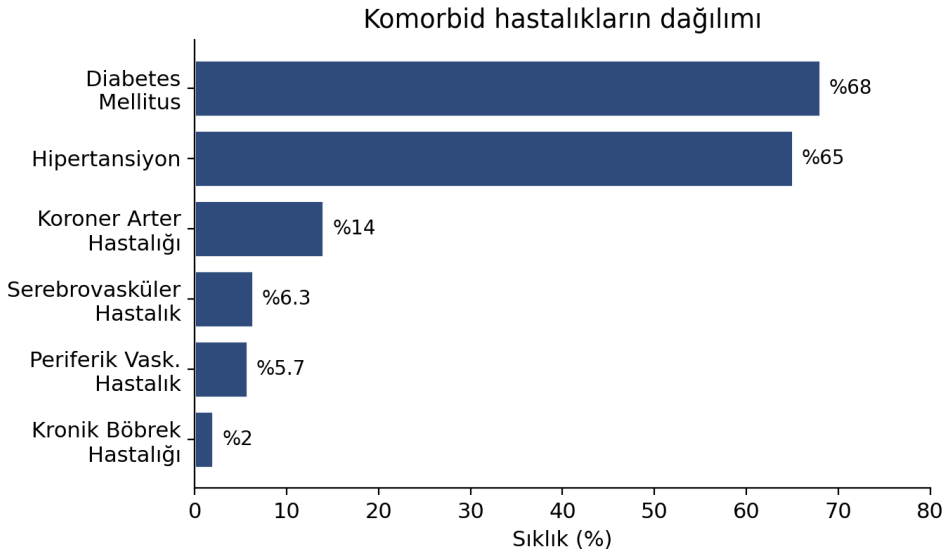
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

	Hastalar (n=300)
Yaş (yıl)	57,18 ± 11,31 [a]
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n,%)	198 (%66) / 102 (%34)
Komorbid hastalık varlığı (Dislipidemi dışı)	261 (%87)
Komorbid Hastalık	
Diabetes Mellitus	204 (%68)
Hipertansiyon	195 (%65)
Koroner arter hastalığı	42 (%14)
Serebrovasküler Hastalık	19 (%6,3)
Periferik Vasküler Hastalık	17 (%5,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	6 (%2)

[a]: Ortalama±Standart Sapma.



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



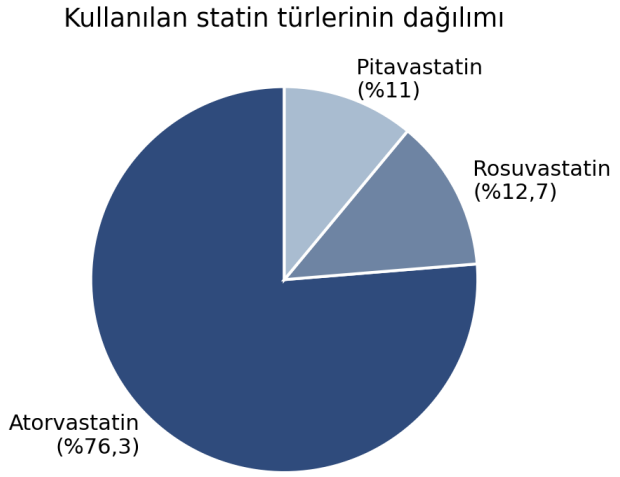
Şekil 2. Hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların dağılımı

Tablo 3'de hastaların kullandıkları statin tedavilerinin dağılımı gösterilmiştir. En sık kullanılan statin tedavisi atorvastatin olup hastaların %76,3'ü bu tedaviyi kullanmaktaydı. Atorvastatin kullanan hastalardan 176'sı (%76,9) 10 mg dozunda, 50'si (%21,8) 20 mg dozunda ve 3'ü (%1,3) 40 mg dozunda kullanmaktaydı. Rosuvastatin tedavisi hastaların %12,7'sinde mevcut olup tüm hastalar 10 mg dozunda tedavi almaktaydı. Pitavastatin kullanan hastaların oranı %11 olup, bu grubun 32'si (%97) 2 mg dozunda tedavi kullanmaktaydı. (Tablo 3) (Şekil 3)

Tablo 3. Hastaların kullandıkları statin tedavisi özellikleri

	Hastalar (n=300)
Statin Tedavisi	
Atorvastatin	229 (%76,3)
10 mg	176 (%76,9)
20 mg	50 (%21,8)
40 mg	3 (%1,3)
Rosuvastatin	38 (%12,7)
10 mg	38 (%100)
Pitavastatin	33 (%11)
2 mg	32 (%97)
4 mg	1 (%3)

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark].



Şekil 3. Hastaların kullandıkları statin türlerinin dağılımı

Tablo 4'te çalışmaya dahil edilen hastaların hemogram parametreleri gösterilmiştir. Ortalama lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit düzeyleri sırasıyla 7,34±1,37×10³/µL, 4,21±1,05×10³/µL, 2,47±0,65×10³/µL ve 0,44±0,11×10³/µL olarak saptandı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,63±1,42 gr/dL, hematokrit değeri ise %41,06±3,85 olarak bulundu. Ortalama trombosit sayısı 264,23±63,63×10³/µL olup, MPV ve PCT değerleri sırasıyla 9,80±1,00 fL ve %0,25±0,05 olarak hesaplandı. RDW değeri medyan 13,50 [13,10-14,20] olarak belirlendi. (Tablo 4)

Tablo 4. Hastaların statin tedavisi öncesi hemogram parametreleri

	Hastalar (n=300)
Lökosit (103/µL)	7,34±1,37 [a]
Nötrofil (103/µL)	4,21±1,05 [a]
Lenfosit (103/µL)	2,47±0,65 [a]
Monosit (103/µL)	0,44±0,11 [a]
Hemoglobin (gr/dL)	13,63±1,42 [a]
Hematokrit (%)	41,06±3,85 [a]
Trombosit (103/µL)	264,23±63,63 [a]
RDW (%)	13,50 [13,10-14,20] [b]
MPV (fL)	9,80±1,00 [a]
PCT (%)	0,25±0,05 [a]

[a]: Ortalama±Standart Sapma, [b]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Plateletcrit

Tablo 5'te hastaların inflamatuar parametreleri sunulmuştur. Hastaların nötrofil/lenfosit oranı medyan 1,71 [1,34-2,14], monosit/lenfosit oranı 0,17 [0,14-0,22] ve lenfosit/monosit oranı 5,70 [4,52-6,78] olarak saptandı. Trombosit/lenfosit oranı medyan 107,23 [87,21-135,76] idi. Sistemik immün inflamatuar indeks (SIII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon bileşik indeksi (AISI) değerleri sırasıyla 441,66 [335,08-582,10], 0,72 [0,53-0,95] ve 185,99 [131,49-267,40] olarak bulundu. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların statin tedavisi öncesi inflamatuar parametreleri

	Hastalar (n=300)
Nötrofil/Lenfosit Oranı	1,71 [1,34-2,14] [a]
Monosit/Lenfosit Oranı	0,17 [0,14-0,22] [a]
Lenfosit/Monosit Oranı	5,70 [4,52-6,78] [a]
Trombosit/Lenfosit Oranı	107,23 [87,21-135,76] [a]
Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SIII)	441,66 [335,08-582,10] [a]
Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)	0,72 [0,53-0,95] [a]
Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi (AISI)	185,99 [131,49-267,40] [a]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Tablo 6'te hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalık dağılımlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Dislipidemi dışı komorbid hastalık varlığı ile diyabetes mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05). Buna karşın, koroner arter hastalığı erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,007). (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı ve komorbid hastalıkları

	Kadın Hastalar (n=198)	**Erkek Hastalar (n=102)**	**p**
Yaş (yıl)	57,48±11,19 [a]	56,58±11,56 [a]	0,512 [b]
Komorbid hastalık varlığı (Dislipidemi dışı)	170 (%85,9)	91 (%89,2)	0,413 [c]
Komorbid Hastalık			
Diabetes Mellitus	131 (%66,2)	73 (%71,6)	0,342 [c]
Hipertansiyon	133 (%67,2)	62 (%60,8)	0,272 [c]
Koroner arter hastalığı	20 (%10,1)	22 (%21,6)	0,007 [c],*
Serebrovasküler Hastalık	9 (%4,5)	10 (%9,8)	0,076 [c]
Periferik Vasküler Hastalık	8 (%4)	9 (%8,8)	0,090 [c]
Kronik Böbrek Hastalığı	5 (%2,5)	1 (%1)	0,688 [d]

[a]: Ortalama±Standart Sapma, [b]: Independent T Testi, [c]: Chi-Square Test, [d]: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 7'de hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Kadın ve erkek hastalar arasında lökosit, nötrofil, lenfosit, RDW ve MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Erkek hastalarda monosit düzeyi, hemoglobin ve hematokrit değerleri kadın hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001, p<0,001). Buna karşın, trombosit sayısı ve PCT değeri kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001, p<0,001). (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=198)	**Erkek Hastalar (n=102)**	**p**
Lökosit (103/µL)	7,26±1,40 [a]	7,50±1,31 [a]	0,154 [c]
Nötrofil (103/µL)	4,13±1,04 [a]	4,37±1,05 [a]	0,057 [c]
Lenfosit (103/µL)	2,51±0,67 [a]	2,40±0,62 [a]	0,159 [c]
Monosit (103/µL)	0,42±0,10 [a]	0,49±0,11 [a]	<0,001 [c],*
Hemoglobin (gr/dl)	13,05±1,21 [a]	14,75±1,11 [a]	<0,001 [c],*
Hematokrit (%)	39,54±3,31 [a]	44,00±3,04 [a]	<0,001 [c],*
Trombosit (103/µL)	277,14±63,65 [a]	239,18±55,90 [a]	<0,001 [c],*
RDW (%)	13,50 [13,10-14,30] [b]	13,50 [13,10-14,02] [b]	0,494 [d]
MPV (fL)	9,82±1,02 [a]	9,77±0,95 [a]	0,679 [c]
PCT (%)	0,26±0,05 [a]	0,23±0,04 [a]	<0,001 [c],*

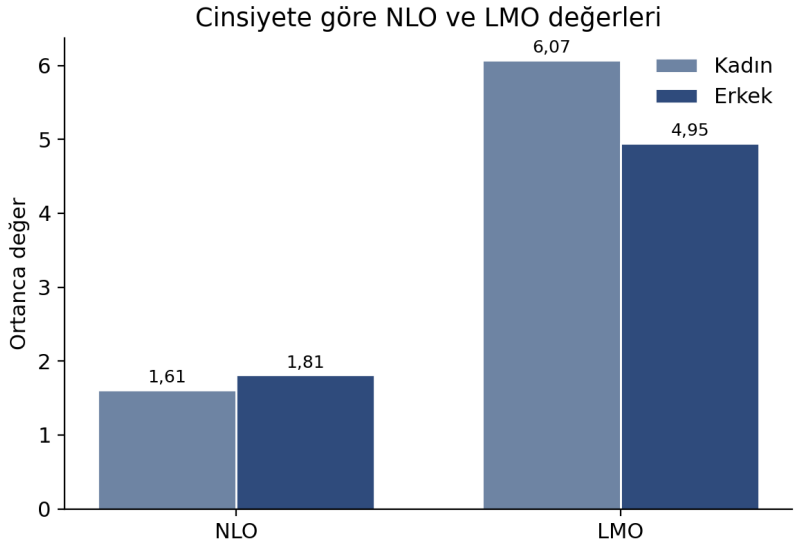
[a]: Ortalama±Standart Sapma, [b]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c]: Independent T Test, [d]: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği.

Tablo 8'de hastaların cinsiyete göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Erkek hastalarda NLO, MLO ve SIRI değerleri kadın hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,010, p<0,001, p<0,001). Buna karşın, LMO ve TLO değerleri kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001, p=0,003). SIII ve AISI değerleri açısından ise kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 8) (Şekil 4)

Tablo 8. Hastaların cinsiyete göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=198)	**Erkek Hastalar (n=102)**	**p**
NLO	1,61 [1,29-2,03] [a]	1,81 [1,41-2,32] [a]	0,010 [b],*
MLO	0,16 [0,13-0,20] [a]	0,20 [0,16-0,24] [a]	<0,001 [b],*
LMO	6,07 [4,84-7,29] [a]	4,95 [4,16-6,05] [a]	<0,001 [b],*
TLO	112,31 [92,42-137,80] [a]	96,85 [79,36-124,10] [a]	0,003 [b],*
SIII	450,22 [338,11-589,46] [a]	430,44 [322,44-572,38] [a]	0,433 [b]
SIRI	0,67 [0,49-0,90] [a]	0,82 [0,64-1,18] [a]	<0,001 [b],*
AISI	178,15 [127,14-257,15] [a]	191,85 [136,44-296,73] [a]	0,129 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi



Şekil 4. Cinsiyete göre NLO ve LMO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9'da hastaların komorbid hastalık varlığına göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. NLO, MLO, LMO, TLO ve SIRI değerleri açısından komorbid hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Buna karşın, SIII ve AISI değerleri komorbid

hastalığı bulunan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,046, p=0,023). (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların komorbid hastalık durumuna göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Komorbid Hastalık Olanlar (n=261)	**Komorbid Hastalık Olmayanlar (n=39)**	**p**
NLO	1,75 [1,37-2,16] [a]	1,56 [1,26-1,92] [a]	0,141 [b]
MLO	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,16 [0,14-0,18] [a]	0,098 [b]
LMO	5,65 [4,48-6,78] [a]	6,08 [5,30-7,04] [a]	0,098 [b]
TLO	108,97 [79,49-137,30] [a]	99,09 [76,27-125,35] [a]	0,067 [b]
SIII	450,52 [337,81-594,93] [a]	415,35 [291,11-510,39] [a]	0,046 [b],*
SIRI	0,73 [0,55-1,00] [a]	0,64 [0,49-0,80] [a]	0,082 [b]
AISI	190,80 [132,55-275,66] [a]	156,84 [117,14-214,63] [a]	0,023 [b],*

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi

Tablo 10'da hastaların diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanılarına göre inflamatuar parametreleri karşılaştırılmıştır. Diyabeti olan hastalarda AISI değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (p=0,046), diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Hipertansiyonu olan hastalarda TLO değeri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,007). Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda ise NLO değeri yüksek olma eğilimindeydi, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,058). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanısına göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

İnflamatuar Belirteç	Hastalığı Olanlar	Hastalığı Olmayanlar	p
Diabetes Mellitus (Olan n=204 / Olmayan n=96)			
NLO	1,77 [1,34-2,19] [a]	1,62 [1,34-2,05] [a]	0,375 [b]
MLO	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,17 [0,15-0,20] [a]	0,919 [b]
LMO	5,73 [4,44-6,98] [a]	5,66 [4,85-6,24] [a]	0,919 [b]
TLO	110,52 [89,72-137,03] [a]	103,66 [83,02-132,29] [a]	0,401 [b]
SIII	459,31 [345,69-592,58] [a]	407,10 [320,19-520,22] [a]	0,075 [b]
SIRI	0,74 [0,54-1,05] [a]	0,69 [0,53-0,85] [a]	0,200 [b]
AISI	196,67 [133,10-280,73] [a]	168,02 [126,09-232,64] [a]	0,046 [b],*
Hipertansiyon (Olan n=195 / Olmayan n=105)			
NLO	1,71 [1,35-2,19] [a]	1,70 [1,33-2,07] [a]	0,490 [b]
MLO	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,17 [0,14-0,20] [a]	0,083 [b]
LMO	5,56 [4,48-6,76] [a]	5,87 [4,79-6,99] [a]	0,083 [b]
TLO	111,51 [90,34-139,26] [a]	98,41 [80,26-124,22] [a]	0,007 [b],*
SIII	453,54 [337,73-604,48] [a]	429,07 [327,09-538,44] [a]	0,148 [b]
SIRI	0,72 [0,54-1,03] [a]	0,72 [0,52-0,91] [a]	0,416 [b]
AISI	191,19 [132,61-276,21] [a]	173,20 [123,52-261,83] [a]	0,119 [b]
Koroner Arter Hastalığı (Olan n=42 / Olmayan n=258)			
NLO	1,93 [1,45-2,36] [a]	1,68 [1,33-2,08] [a]	0,058 [b]
MLO	0,19 [0,15-0,24] [a]	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,122 [b]
LMO	5,25 [4,07-6,37] [a]	5,76 [4,54-6,95] [a]	0,122 [b]
TLO	108,66 [90,42-142,69] [a]	107,12 [87,14-134,02] [a]	0,549 [b]
SIII	477,87 [333,29-661,14] [a]	432,29 [340,90-581,63] [a]	0,372 [b]
SIRI	0,79 [0,61-1,09] [a]	0,71 [0,53-0,92] [a]	0,118 [b]
AISI	192,92 [138,87-286,63] [a]	185,43 [129,19-266,50] [a]	0,428 [b]

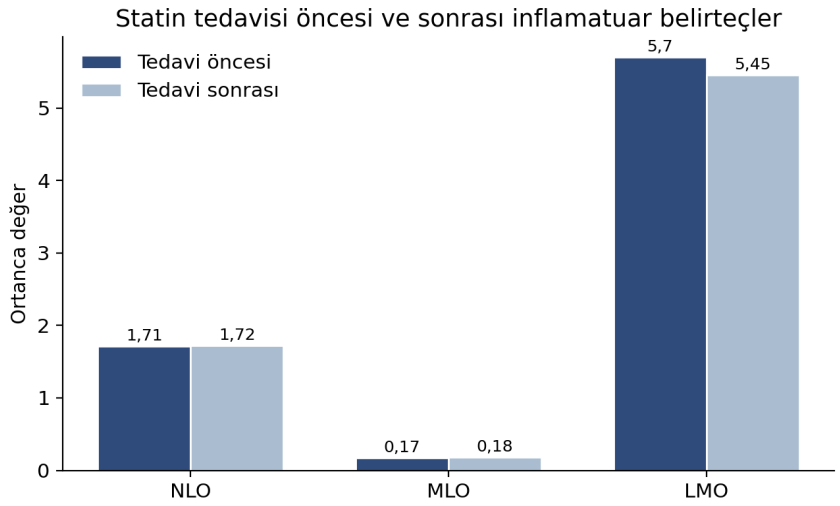
[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi

Tablo 11'te hastaların statin tedavisi öncesi ve sonrası inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Statin tedavisi sonrası NLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p=0,029). MLO, LMO, TLO, SIII ve SIRI değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tüm p>0,05). AISI değerinde tedavi sonrası azalma eğilimi gözlenmekle birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,051). (Tablo 11) (Şekil 5)

Tablo 11. Hastaların statin tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Statin tedavisi öncesi	**Statin tedavisi sonrası 3.ay**	**p**
NLO	1,71 [1,34-2,14] [a]	1,72 [1,44-2,18] [a]	0,029 [b],*
MLO	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,18 [0,14-0,22] [a]	0,101 [b]
LMO	5,70 [4,52-6,78] [a]	5,45 [4,40-6,74] [a]	0,067 [b]
TLO	107,23 [87,21-135,76] [a]	106,98 [84,37-134,79] [a]	0,467 [b]
SIII	441,66 [335,08-582,10] [a]	431,96 [325,33-551,67] [a]	0,215 [b]
SIRI	0,72 [0,53-0,95] [a]	0,73 [0,55-0,98] [a]	0,617 [b]
AISI	185,99 [131,49-267,40] [a]	182,73 [128,64-252,81] [a]	0,051 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi



Şekil 5. Statin tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay NLO, MLO ve LMO ortanca değerleri

Tablo 12'te atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası inflamatuar parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Atorvastatin tedavisi sonrası NLO ve MLO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, LMO değerinde anlamlı azalma izlendi (p=0,023, p=0,044, p=0,021). TLO, SIII, SIRI ve AISI değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Atorvastatin tedavisi öncesi	**Atorvastatin tedavisi sonrası 3.ay**	**p**
NLO	1,71 [1,34-2,07] [a]	1,73 [1,44-2,17] [a]	0,023 [b],*
MLO	0,17 [0,14-0,22] [a]	0,18 [0,15-0,23] [a]	0,044 [b],*
LMO	5,68 [4,54-6,94] [a]	5,44 [4,25-6,62] [a]	0,021 [b],*
TLO	107,17 [86,27-134,32] [a]	107,84 [85,85-133,52] [a]	0,877 [b]
SIII	439,91 [334,62-569,29] [a]	425,03 [326,33-543,18] [a]	0,327 [b]
SIRI	0,72 [0,53-0,94] [a]	0,74 [0,55-0,98] [a]	0,513 [b]
AISI	185,56 [131,86-261,83] [a]	180,85 [129,49-252,63] [a]	0,101 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi

Tablo 13'te rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası inflamatuar parametrelerin karşılaştırılması sunulmuştur. NLO, MLO, LMO, TLO, SIII, SIRI ve AISI değerleri açısından rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Rosuvastatin tedavisi öncesi	**Rosuvastatin tedavisi sonrası 3.ay**	**p**
NLO	1,80 [1,46-2,44] [a]	1,76 [1,50-2,38] [a]	0,679 [c]
MLO	0,18 [0,16-0,23] [a]	0,19 [0,16-0,22] [a]	0,868 [c]
LMO	5,35 [4,30-6,19] [a]	5,03 [4,40-6,06] [a]	0,577 [c]
TLO	122,41±35,04 [b]	123,43±39,51 [b]	0,842 [d]
SIII	484,15 [383,19-672,13] [a]	509,61 [343,56-629,37] [a]	0,879 [c]
SIRI	0,79 [0,60-1,14] [a]	0,76 [0,57-1,03] [a]	0,690 [c]
AISI	216,73 [153,78-304,13] [a]	206,76 [134,52-261,05] [a]	0,293 [c]

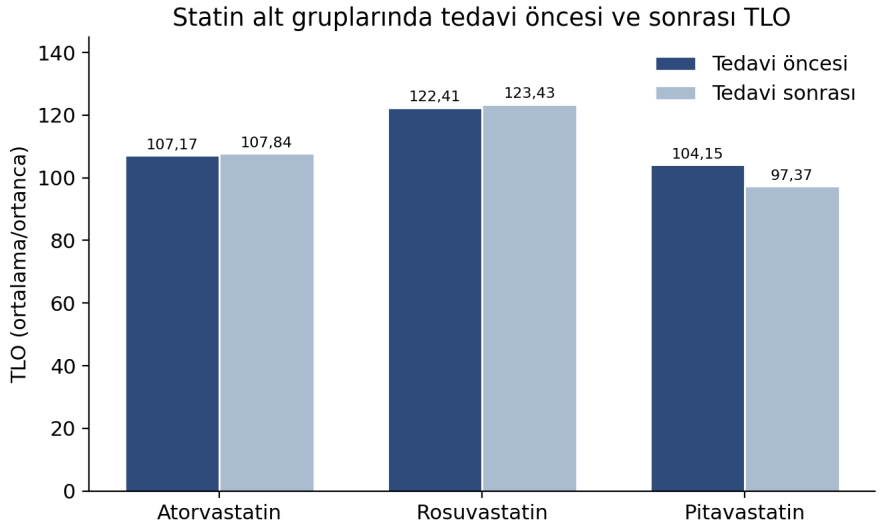
[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Ortalama±Standart Sapma, [c]: Wilcoxon Test, [d]: Paired Samples T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi

Tablo 14'da pitavastatin tedavisi öncesi ve sonrası inflamatuar parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Pitavastatin tedavisi sonrası TLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,036). Buna karşın, NLO, MLO, LMO, SIII, SIRI ve AISI değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05). (Tablo 14) (Şekil 6)

Tablo 14. Hastaların pitavastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Pitavastatin tedavisi öncesi	Pitavastatin tedavisi sonrası 3.ay	p
NLO	1,69±0,59 [a]	1,66±0,46 [a]	0,813 [c]
MLO	0,15 [0,13-0,20] [b]	0,16 [0,13-0,20] [b]	0,768 [d]
LMO	6,18±1,73 [a]	6,26±1,55 [a]	0,763 [c]
TLO	104,15±27,96 [a]	97,37±27,76 [a]	0,036 [c],*
SIII	443,50±170,50 [a]	418,64±150,42 [a]	0,300 [c]
SIRI	0,59 [0,47-0,95] [b]	0,64 [0,52-1,00] [b]	0,782 [d]
AISI	167,24 [116,15-291,65] [b]	168,44 [107,28-260,22] [b]	0,662 [d]

[a]: Ortalama±Standart Sapma, [b]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c]: Paired Samples T Test, [d]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi



Şekil 6. Statin alt gruplarında tedavi öncesi ve sonrası 3.ay TLO değerleri

Tablo 15'de farklı statin tedavileri arasında inflamatuar parametrelerde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması sunulmuştur. ΔNLO, ΔMLO, ΔLMO, ΔTLO, ΔSIII, ΔSIRI ve ΔAISI değerleri açısından atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Bu bulgular, farklı

statin tedavilerinin inflamatuar parametrelerde oluşturduğu değişimlerin benzer olduğunu göstermektedir. (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların statin grubu türlerine göre tedavi sonrası 3.ay inflamatuar parametrelerdeki değişimlerin karşılaştırılması

	Atorvastatin Grubu (n=229)	**Rosuvastatin Grubu(n=38)**	**Pitavastatin Grubu (n=33)**	**p**
ΔNLO	0,05 [(-)0,19 - 0,35] [a]	0,01 [(-)0,27 - 0,49] [a]	(-)0,01 [(-)0,27 - 0,31] [a]	0,794 [b]
ΔMLO	0,004 [(-)0,021 - 0,034] [a]	(-)0,002 [(-) 0,043 - 0,036] [a]	0,001 [(-)0,028 - 0,022] [a]	0,532 [b]
ΔLMO	(-)0,23 [(-)0,98 - 0,70] [a]	0,07 [(-)0,87 - 1,23] [a]	(-)0,07 [(-)1,11 - 1,10] [a]	0,330 [b]
ΔTLO	0,11 [(-)13,75 - 13,94] [a]	(-)2,48 [(-)18,85 - 20,89] [a]	(-)7,81 [(-)17,18 - 2,55] [a]	0,268 [b]
ΔSIII	(-)9,43 [(-)105,59 - 89,36] [a]	(-)32,65 [(-)127,07 - 136,99] [a]	(-)5,22 [(-)104,92 - 57,80] [a]	0,908 [b]
ΔSIRI	0,005 [(-)0,169 - 0,201] [a]	(-)0,009 [(-)0,252 - 0,161] [a]	0,051 [(-)0,172 - 0,160] [a]	0,823 [b]
ΔAISI	(-)12,81 [(-)54,89 - 36,88] [a]	(-)15,87 [(-)79,46 - 42,34] [a]	(-)0,81 [(-)63,24 - 39,80] [a]	0,865 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Kruskal-Wallis Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SIII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, AISI: Sistemik İnflamasyon Bileşik İndeksi

Tablo 16'da hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Erkek hastalarda ALT, AST, üre ve kreatinin değerleri kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (sırasıyla p=0,001, p=0,006, p=0,009 ve p<0,001); kadın hastalarda HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve total kolesterol değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p=0,019 ve p<0,001). Glukoz ve trigliserid düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Kadın Hastalar (n=198)	Erkek Hastalar (n=102)	p
ALT (U/L)	20 [14-26] [a]	26 [17-34] [a]	0,001 [b],*
AST (U/L)	19 [14-26] [a]	21,50 [16-29] [a]	0,006 [b],*
Üre (mg/dL)	29 [25-36] [a]	32 [27-37] [a]	0,009 [b],*
Kreatinin (mg/dL)	0,73 [0,64-0,82] [a]	0,90 [0,80-1,01] [a]	<0,001 [b],*
Glukoz (mg/dL)	105 [94,75-136,50] [a]	111,50 [99-135,25] [a]	0,143 [b]
HDL-Kolesterol (mg/dL)	49 [42-56,25] [a]	42 [35-50] [a]	<0,001 [b],*
LDL-Kolesterol (mg/dL)	148 [123-187,25] [a]	135,50 [109,25-167,25] [a]	0,019 [b],*
Total Kolesterol (mg/dL)	230 [206-271] [b]	207 [179,50-253,75] [b]	<0,001 [b],*
Trigliserid (mg/dL)	157 [117-203,25] [a]	145 [113,75-204,50] [a]	0,570 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 17'de hastaların statin tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Statin tedavisi sonrasında ALT, AST, üre, kreatinin, glukoz, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (tümü için p<0,001). HDL-kolesterol düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (p=0,061). (Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların statin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Statin tedavisi öncesi	Statin tedavisi sonrası	p
ALT (U/L)	21 [15-29] [a]	20 [15-27] [a]	<0,001 [b],*
AST (U/L)	20 [15-27,75] [a]	19 [15-26] [a]	<0,001 [b],*
Üre (mg/dL)	30 [26-37] [a]	27 [23-32] [a]	<0,001 [b],*
Kreatinin (mg/dL)	0,78 [0,68-0,90] [a]	0,76 [0,66-0,86] [a]	<0,001 [b],*
Glukoz (mg/dL)	108 [96-136] [a]	104 [92-127] [a]	<0,001 [b],*
HDL-Kolesterol (mg/dL)	47 [39-54] [a]	46 [39-54] [a]	0,061 [b]
LDL-Kolesterol (mg/dL)	146 [119-179,75] [a]	108,50 [81-135] [a]	<0,001 [b],*
Total Kolesterol (mg/dL)	221 [199-265] [b]	180 [156,25-213,75] [b]	<0,001 [b],*
Trigliserid (mg/dL)	150 [115,50-203,75] [a]	137 [98,50-194] [a]	<0,001 [b],*

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 18'de atorvastatin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu grupta ALT, AST, üre, kreatinin, glukoz, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde anlamlı azalma saptanırken (AST için p=0,001; diğerleri için p<0,001), HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (p=0,400). (Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	**Atorvastatin tedavisi öncesi**	**Atorvastatin tedavisi sonrası**	**p**
ALT (U/L)	21 [15-31] [a]	20 [14,50-28] [a]	<0,001 [b],*
AST (U/L)	20 [15-27,50] [a]	19 [14-26] [a]	0,001 [b],*
Üre (mg/dL)	29 [26-36,50] [a]	27 [23-32] [a]	<0,001 [b],*
Kreatinin (mg/dL)	0,77 [0,67-0,90] [a]	0,77 [0,64-0,86] [a]	<0,001 [b],*
Glukoz (mg/dL)	107 [96-134] [a]	103 [92-123,50] [a]	<0,001 [b],*
HDL-Kolesterol (mg/dL)	47 [39-54,50] [a]	47 [39-54] [a]	0,400 [b]
LDL-Kolesterol (mg/dL)	146 [118,50-180] [a]	110 [84-135] [a]	<0,001 [b],*
Total Kolesterol (mg/dL)	220 [197-265] [b]	180 [156-212] [b]	<0,001 [b],*
Trigliserid (mg/dL)	145 [113-197] [a]	132 [93-184] [a]	<0,001 [b],*

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 19'da rosuvastatin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu grupta üre (p=0,005), glukoz (p=0,007), LDL-kolesterol (p<0,001), total kolesterol (p<0,001) ve trigliserid (p=0,029) değerlerinde anlamlı azalma saptanırken; ALT, AST, kreatinin ve HDL-kolesterol değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (p>0,05). (Tablo 19)

Tablo 19. Hastaların rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	**Rosuvastatin tedavisi öncesi**	**Rosuvastatin tedavisi sonrası**	**p**
ALT (U/L)	21 [13-28] [a]	20 [15-25] [a]	0,340 [b]
AST (U/L)	19,50 [15,75-26,25] [a]	19 [15,75-22,25] [a]	0,186 [b]
Üre (mg/dL)	30,50 [27-37,25] [a]	26 [23,75-35] [a]	0,005 [b],*
Kreatinin (mg/dL)	0,79 [0,72-0,94] [a]	0,78 [0,71-0,89] [a]	0,518 [b]
Glukoz (mg/dL)	107 [94-151] [a]	106 [91-130,25] [a]	0,007 [b],*
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46,50 [40-56,25] [a]	44 [36-61,25] [a]	0,445 [b]
LDL-Kolesterol (mg/dL)	155 [122-175] [a]	95 [77-133,25] [a]	<0,001 [b],*
Total Kolesterol (mg/dL)	240 [195-261,50] [b]	167,50 [152,25-208,25] [b]	<0,001 [b],*
Trigliserid (mg/dL)	173 [120-219,25] [a]	135,50 [113-194,25] [a]	0,029 [b],*

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 20'de pitavastatin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu grupta LDL-kolesterol (p<0,001) ve total kolesterol (p<0,001) değerlerinde anlamlı azalma; HDL-kolesterol düzeyinde ise anlamlı düşüş (p=0,015) saptandı. ALT, AST, üre, kreatinin, glukoz ve trigliserid değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). (Tablo 20)

Tablo 20. Hastaların pitavastatin tedavisi öncesi ve sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	**Pitavastatin tedavisi öncesi**	**Pitavastatin tedavisi sonrası**	**p**
ALT (U/L)	20 [16,50-30] [a]	21 [15-29] [a]	0,185 [b]
AST (U/L)	21 [15,50-28] [a]	20 [15-27,50] [a]	0,200 [b]
Üre (mg/dL)	34 [26-42,50] [a]	28 [26-35] [a]	0,075 [b]
Kreatinin (mg/dL)	0,81 [0,72-0,86] [a]	0,77 [0,67-0,83] [a]	0,207 [b]
Glukoz (mg/dL)	116 [96-149] [a]	113 [92-138] [a]	0,163 [b]
HDL-Kolesterol (mg/dL)	49 [40,50-51,50] [a]	44 [39-48] [a]	0,015 [b],*
LDL-Kolesterol (mg/dL)	145 [119,50-183] [a]	118 [76,50-147,50] [a]	<0,001 [b],*
Total Kolesterol (mg/dL)	221 [203-277,50] [b]	201 [162,50-233] [b]	<0,001 [b],*
Trigliserid (mg/dL)	171 [132,50-243] [a]	184 [116,50-232] [a]	0,189 [b]

[a]: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b]: Wilcoxon Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Hiperlipidemi, aterosklerozun ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıkların önde gelen değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir; artan kanıtlar bu sürecin temelinde yalnızca lipid birikiminin değil, aynı zamanda kronik inflamasyonun da yattığını göstermektedir. Statinler, güçlü lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar pleiotropik özellikleriyle de tedavinin merkezinde yer almakta ancak bu etkinin pratik ve kolay ulaşılabilir hemogram temelli belirteçlere ne ölçüde yansıdığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 3. ay hemogram temelli inflamatuar belirteçlerdeki değişim retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya, yaş ortalaması 57,18±11,31 yıl olan 300 hiperlipidemi hastası dâhil edildi; hastaların %66'sı (n=198) kadın, %34'ü (n=102) erkekti. Bu yaş ve cinsiyet dağılımı, dislipideminin orta-ileri yaşta belirginleştiği ve kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde sıklaştığı yönündeki epidemiyolojik verilerle uyumludur; nitekim Onat'ın Türk erişkin popülasyonunda kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada da dislipidemi sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (18). Çalışmamızda kadın hastaların çoğunlukta olması, iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve yeni statin başlanan hasta profiliyle ilişkili olabilir; kadınlarda obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik komorbiditelerin sık görülmesi de dislipidemi sıklığını artıran etkenler arasında değerlendirilmektedir.

Çalışmamızın temel bulgusu, üç aylık statin tedavisinin hemogram temelli inflamatuar belirteçler (NLO, MLO, LMO, TLO) ve birleşik sistemik inflamatuar indeksler (SIII, SIRI, AISI) üzerinde tutarlı ve anlamlı bir azalma sağlamamış olmasıdır. Tedavi sonrası 3. ayda bu belirteçlerin çoğunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş; yalnızca NLO değerinde, mutlak büyüklüğü oldukça küçük (ortanca 1,71'den 1,72'ye) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p=0,029). Bu sonuçlar, statinlerin pleiotropik anti-inflamatuar etkilerinin hemogram temelli belirteçlere kısa dönemde net biçimde yansımayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Güngören ve arkadaşlarının 2016 yılında hiperkolesterolemili hastalarda yürüttüğü retrospektif çalışmada statin tedavisinin NLO ve MPV düzeylerini anlamlı biçimde değiştirmediği gösterilmiş; benzer biçimde Ji ve arkadaşlarının meta-analizinde de statin

tedavisinin ortalama trombosit hacmi üzerinde tutarlı bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bulgularımızla doğrudan örtüşmektedir (71,78).

Statin tedavisi sonrası NLO'da gözlenen bu hafif artış birkaç açıdan değerlendirilebilir. Zahorec'in NLO'yu doğal ve adaptif bağışıklık arasındaki dengeyi yansıtan duyarlı bir belirteç olarak tanımladığı kapsamlı derlemesinde vurgulandığı üzere, bu oran enfeksiyon, fiziksel stres, eşlik eden hastalıkların seyri ve örnekleme zamanı gibi pek çok faktörden etkilenebilir (5). Retrospektif tasarımda tedavi sonrası hemogramın alındığı andaki bu tür karıştırıcı etkenlerin kontrol edilememesi, gözlenen küçük artışın klinik anlamını sınırlamaktadır; değişimin mutlak büyüklüğünün çok düşük olması da istatistiksel anlamlılığına karşın klinik karşılığının sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Benzer biçimde AISI değerinde gözlenen sınırda azalma eğilimi ($p=0,051$), daha geniş örneklem ya da daha uzun izlem süresiyle anlamlı hâle gelebilecek olası bir eğilime işaret etmektedir.

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin ötesinde anti-inflamatuar özellikler taşıdığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Aydın ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yürüttüğü çalışmada statin tedavisinin inflamatuar hücresel yanıtların şiddetini azalttığı bildirilmiş; Tabrizi ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmaları bir araya getiren meta-analizinde ise statin kullanımının metabolik sendromlu hastalarda inflamatuar belirteçleri anlamlı biçimde gerilettiği ortaya konmuştur (3,41). Bu etkinin en güçlü kanıtını, statin tedavisiyle C-reaktif protein düzeyindeki azalma oluşturmaktadır; Ridker ve arkadaşlarının yüksek C-reaktif proteinli bireylerde rosuvastatini değerlendirdiği JUPITER çalışmasında statinin C-reaktif proteini belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir (42). Çalışmamızda ise geniş bir hemogram temelli belirteç paneli kullanılmasına karşın anlamlı bir baskılanma saptanmamıştır. Bu farklılık, C-reaktif protein ile hemogram temelli oranların farklı biyolojik süreçleri yansıtmasıyla açıklanabilir: C-reaktif protein interlökin-6 uyarısıyla karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini iken, NLO, TLO ve MLO gibi belirteçler dolaşımdaki olgun hücrelerin sayısal oranlarını yansıtır. Akut faz yanıtının düzenlenmesi ile periferik kan hücre dağılımının değişmesi farklı zaman ölçeklerinde gerçekleştiğinden, C-reaktif proteinin azalmasına karşın hücresel oranların görece sabit kalması beklenmedik bir bulgu değildir.

Statin tedavisinin inflamatuar belirteçlerde belirgin bir azalma oluşturmamasında, çalışma popülasyonunun başlangıç inflamatuar yükünün görece düşük olması da etkili olmuş olabilir. Başlangıç NLO ortancasının (1,71) genel popülasyon değerleriyle uyumlu ve normal sınırlarda olması, halihazırda normal düzeydeki bir belirtecin tedaviyle daha da azaltılmasını istatistiksel olarak güçleştirmektedir. Nitekim yukarıda anılan Aydın ve Tabrizi ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi, statinlerin anti-inflamatuar etkisi metabolik sendrom gibi yüksek inflamatuar yüke sahip popülasyonlarda daha belirgin saptanırken, görece sağlıklı ve düşük inflamatuar yüklü gruplarda bu etkinin ortaya konması güçleşmektedir (3,41). Bu durum, gelecekteki çalışmalarda başlangıç inflamatuar yüküne göre alt grup analizlerinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımızın değerlendirilmesinde statin yoğunluğunun ve dozunun da göz önünde bulundurulması gerekir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu düşük-orta yoğunluklu statin tedavisi (özellikle 10 mg atorvastatin) almaktaydı. Zhang ve arkadaşlarının farklı statin tip ve dozlarının C-reaktif protein üzerine etkisini inceleyen ağ meta-analizinde, yüksek yoğunluklu statinlerin daha belirgin anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (79). Bu nedenle, çalışmamızda kullanılan statin dozlarının görece düşük olması, inflamatuar belirteçlerde belirgin bir değişim saptanmamasına katkıda bulunmuş olabilir.

Statin alt gruplarının ayrı ayrı değerlendirilmesi, moleküller arası olası farklılıklar açısından dikkat çekicidir. Atorvastatin alt grubunda tedavi sonrası NLO ve MLO'da anlamlı artış, LMO'da ise anlamlı azalma gözlenirken; rosuvastatin alt grubunda hiçbir parametrede anlamlı değişim saptanmamış, pitavastatin alt grubunda yalnızca TLO'da anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p=0,036$). TLO'nun hem trombotik hem de inflamatuar süreçleri yansıtan birleşik bir belirteç olduğu göz önüne alındığında (6,8), pitavastatinde gözlenen bu azalma; Sahebkar ve arkadaşları ile Davignon ve Leiter'in pitavastatinin glukoz metabolizmasına nötr etkisini ve trombosit aktivasyonunu azaltıcı pleiotropik özelliklerini bildirdiği derlemelerle uyumludur (46,47). Bununla birlikte, bu alt grubun örneklem büyüklüğünün küçük olması ($n=33$) bulgunun temkinli yorumlanmasını gerektirmektedir. Nitekim farklı statin türlerinin oluşturduğu değişimler (Δ değerleri) doğrudan karşılaştırıldığında üç molekül arasında anlamlı fark bulunmaması, gözlenen etkinin büyük ölçüde sınıf etkisi olduğunu ve

statinlerin anti-inflamatuar etkilerinin ortak mevalonat yolağı üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir (1,24,25).

Atorvastatin alt grubunda LMO'da gözlenen anlamlı azalma ile NLO ve MLO'daki anlamlı artış ilk bakışta çelişkili görünebilir. Ancak bu değişimlerin mutlak büyüklükleri küçüktür ve lenfosit, monosit ile nötrofil sayılarının birbirinden bağımsız biçimde değişebilmesi, bu hücrelerden türetilen oranların aynı yönde hareket etmemesine yol açabilir. Bu gözlem, tek bir hücre oranına dayanarak tedavi etkisi hakkında kesin bir yargıya varmanın güçlüğünü ve birden fazla belirtecin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda inflamatuar belirteçler açısından belirgin cinsiyet farklılıkları da saptandı. Erkek hastalarda NLO, MLO ve SIRI değerleri anlamlı olarak daha yüksek iken, kadın hastalarda LMO ve TLO değerleri daha yüksekti. Bu farklılıklar kısmen cinsiyetler arasındaki temel hematolojik farklara bağlanabilir; nitekim çalışmamızda kadınlarda trombosit sayısı, erkeklerde ise monosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda trombosit sayısının yüksek olması TLO'nun, erkeklerde monosit düzeyinin yüksek olması ise MLO ve SIRI'nin daha yüksek çıkmasını açıklayabilir. Bu nedenle hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin yorumlanmasında cinsiyetin önemli bir değişken olarak göz önünde bulundurulması gerektiği değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %87'sinde dislipidemi dışında en az bir komorbid hastalık mevcuttu; en sık eşlik eden hastalıklar diabetes mellitus (%68) ve hipertansiyon (%65) idi. Komorbid hastalığı bulunan hastalarda SIII ve AISI değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu; bu bulgu, eşlik eden kronik hastalıkların sistemik inflamatuar yükü artırdığı görüşüyle uyumludur. Alt grup düzeyinde diyabeti olan hastalarda AISI ($p=0,046$), hipertansiyonu olan hastalarda ise TLO ($p=0,007$) anlamlı olarak daha yüksekti. Chen ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda NLO ile diyabet ilişkisini gösteren kesitsel çalışması ile Tavil ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda koroner kalp hastalığını artmış ortalama trombosit hacmiyle ilişkilendirdiği çalışma, diabetes mellitusun düşük dereceli kronik inflamasyon ve artmış trombosit reaktivitesiyle seyrettiği yönündeki bulgularımızı desteklemektedir (62,69). Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda NLO değeri yüksek olma eğilimindeydi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,058$); bu eğilim, Aksu ve Avcı'nın NLO ile koroner

ateroskleroz ilişkisini gösterdiği çalışma ve Vakhshoori ve arkadaşlarının koroner kalp hastalığında MLO'nun prognostik değerini bildirdiği meta-analizle uyumludur (4,65). Hipertansiyonlu hastalarda TLO yüksekliği ise Xiu ve arkadaşlarının AISI'yi hipertansiyon için bağımsız öngördürücü olarak tanımladığı çalışmayla uyumludur (74).

Birleşik inflamatuar indekslerin (SIII, SIRI ve AISI) davranışı da dikkat çekicidir; bu indeksler komorbid hastalık ve diyabet gibi durumlarla anlamlı ilişki gösterirken statin tedavisiyle anlamlı biçimde değişmemiştir. Bu bulgu, söz konusu indekslerin bazal inflamatuar yükü ve komorbiditelerin etkisini yansıtmada duyarlı olduğunu, ancak kısa dönemli tedavi yanıtını izlemede tek oranlı belirteçlere belirgin bir üstünlük sağlamadığını düşündürmektedir. Bu doğrultuda, sistemik immün-inflamatuar indeksin statin alan hastalarda rezidüel kardiyovasküler riski C-reaktif proteinden daha iyi öngördüğünü gösteren çalışma ile Xiu ve arkadaşlarının birleşik indeksleri hipertansiyonla ilişkilendirdiği araştırma, bu indekslerin bazal inflamatuar riski yansıtmadaki gücünü desteklemektedir (73,74).

Çalışmamızda kullanılan inflamatuar belirteçlerin her biri, literatürde farklı klinik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Aksu ve Avcı'nın NLO'yu miyokardiyal köprü ile ilişkilendirdiği çalışma, Zahorec'in NLO'yu sistemik inflamasyon belirteci olarak ele aldığı derleme ve Kwon ve arkadaşlarının kolorektal kanserli hastalarda NLO'nun prognostik üstünlüğünü gösterdiği çalışmada NLO'nun ateroskleroz, malignite ve enfeksiyon gibi geniş bir yelpazede prognostik değer taşıdığı ortaya konmuştur (4,5,61). Benzer biçimde Xu ve arkadaşlarının pankreas kanserinde, Azab ve arkadaşlarının miyokart enfarktüsü sonrası mortalitede ve Li ve arkadaşlarının akut koroner sendrom sonrası advers olaylarda TLO'nun öngördürücü değerini bildirdiği meta-analizler, bu belirtecin malignite ve kardiyovasküler hastalıklardaki önemini vurgulamaktadır (6,8,67). Turkmen ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalarında yürüttüğü çalışmada TLO'nun inflamasyonu öngörmede NLO'dan üstün olabileceği gösterilmiş; MLO açısından Mirna ve arkadaşları ile Vakhshoori ve arkadaşlarının, MPV açısından ise Vizioli, Tavil ve Chu ve arkadaşlarının çalışmaları bu belirteçlerin kardiyovasküler riskin öngörülmesindeki değerini ortaya koymuştur (60,64,65,7,69,70). Çalışmamızda bu belirteçlerin başlangıç düzeyleri genel popülasyon değerleriyle uyumlu bulunmakla birlikte statin tedavisiyle anlamlı ve tutarlı bir değişim göstermemeleri, bu belirteçlerin

statin tedavisinin kısa dönem izleminde sınırlı duyarlılıkta olabileceğini ortaya koymaktadır.

Lökosit sayısı ile lipid düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır; Sawant ve arkadaşlarının üç büyük kohortta bu bağlantıyı kesitsel ve boylamsal olarak incelediği çalışmada düşük dereceli inflamasyonun dislipidemiye eşlik ettiği gösterilmiştir (10). Bununla birlikte, lipid düşürücü tedavinin hemogram temelli oranlar üzerindeki etkisi geçici olabilir: Li ve Ye'nin homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yürüttüğü çalışmada PCSK9 inhibitörü tedavisinin üçüncü ayda NLO ve MLO'da azalma sağladığı, ancak altıncı ayda bu değerlerin başlangıç düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir (81). Bu gözlem, lipid düşürücü tedavinin hücresel inflamatuar oranlar üzerindeki etkisinin kalıcı ve tutarlı olmayabileceğini ortaya koymakta ve statin tedavisi sonrasında belirgin bir değişiklik saptamayan bulgularımızla uyumludur.

İzlem süresinin ve örnekleme zamanının da sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavi sonrası kontrol hemogramının 3. ayda alınmış olması, statinlerin olası anti-inflamatuar etkisinin tam olarak yerleşmesi için görece kısa bir süre olabilir. Hemogram temelli belirteçler, ölçüm anındaki geçici fizyolojik durumlardan (enfeksiyon, stres, fiziksel aktivite vb.) etkilenebildiğinden, tek bir kontrol ölçümüne dayanılması olası tedavi etkisini maskelemiş olabilir. Daha uzun izlem süreleri ve birden fazla zaman noktasında yapılan ölçümler, statinlerin olası anti-inflamatuar etkisinin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlayabilir.

Aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olduğunun anlaşılması, kardiyovasküler korunmada inflamasyonun doğrudan hedef alınabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Ridker ve arkadaşlarının kanakinumab ile yürüttüğü CANTOS çalışması, Tardif ve arkadaşlarının miyokart enfarktüsü sonrası düşük doz kolşisini değerlendiren COLCOT çalışması ve Nidorf ve arkadaşlarının kronik koroner hastalıkta kolşisini inceleyen LoDoCo2 çalışması, inflamasyonu azaltmaya yönelik stratejilerin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini ortaya koyarak lipid düşürücü tedavinin ötesinde yeni bir yaklaşım kapısı aralamıştır (53,54,55). Statinlerin hem lipid düşürücü hem de anti-inflamatuar etkileri bir arada taşıması, onları bu paradigmada ayrıcalıklı bir konuma yerleştirmektedir (7,15).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde bulgularımız, hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin statin tedavisinin anti-inflamatuar etkisini izlemede tek başına güvenilir bir araç olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte bu belirteçlerin tamamen değersiz olduğu söylenemez; başlangıçtaki inflamatuar durumun değerlendirilmesinde, komorbiditelerin etkisinin ortaya konmasında ve geniş hasta popülasyonlarında risk sınıflandırmasında pratik bir rol oynayabilirler. Önemli olan, bu belirteçlerin sınırlılıklarının farkında olunarak ve tedavi yanıtının izlenmesinde C-reaktif protein gibi daha duyarlı belirteçlerle birlikte, uygun zaman aralıklarında yorumlanmalarıdır (3,5).

Gelecekte yapılacak çalışmaların; prospektif tasarımda, bağımsız kontrol grupları içeren, daha uzun izlem süreli ve hemogram temelli belirteçlerin yanı sıra C-reaktif protein ve proinflamatuar sitokin düzeylerini de kapsayan bir yaklaşımla planlanması yararlı olacaktır. Ayrıca lipid düzeylerindeki değişim ile inflamatuar belirteçlerdeki değişim arasındaki ilişkinin incelenmesi, statinlerin lipid düşürücü ve anti-inflamatuar etkilerinin birbirinden ayrıştırılmasına katkı sağlayabilir. Başlangıç inflamatuar yüküne ve statin yoğunluğuna göre yapılacak alt grup analizleri, hangi hasta gruplarında statinin anti-inflamatuar etkisinin daha belirgin olduğunu ortaya koyabilir.

Elde edilen bulgular bütüncül olarak değerlendirildiğinde, hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin hiperlipidemi hastalarında bazal inflamatuar durumu ve eşlik eden komorbiditelerin etkisini yansıtmada yararlı olabileceği, ancak statin tedavisinin kısa dönem anti-inflamatuar etkisini izlemede tek başına yeterli olmayabileceği söylenebilir. Bu belirteçlerin klinik kullanımının, daha duyarlı inflamatuar göstergelerle birlikte ve daha uzun izlem süreleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmanın bazi kisitliliklari bulunmaktadir. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif tasarımı, bağımsız bir kontrol grubunun bulunmaması, statinlerin anti-inflamatuar etkisinin inflamasyona direkt dayanak sayılabilecek C-reaktif protein ve sitokin düzeylerinin değerlendirilememesi, lipid düzeylerindeki değişim ile inflamatuar belirteçlerdeki değişim arasındaki korelasyonun incelenememesi ve izlem süresinin görece kısa olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu kısıtlılıklar göz önüne alındığında, bulgularımızın prospektif, kontrollü ve daha uzun izlemli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın güçlü yönleri ise; NLO, MLO, LMO, TLO ve birleşik sistemik indeksler (SIII, SIRI, AISI) gibi geniş bir inflamatuar belirteç panelinin birlikte değerlendirilmesi ve üç farklı statin molekülünün (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) karşılaştırılması sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, hiperlipidemi tanısıyla yeni statin tedavisi başlanan 300 hastada tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki hemogram temelli inflamatuar belirteçlerdeki değişim retrospektif olarak değerlendirilmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

• Çalışmaya yaş ortalaması 57,18±11,31 yıl olan, %66'sı kadın toplam 300 hiperlipidemi hastası dâhil edilmiştir; hastaların %87'sinde dislipidemi dışında en az bir komorbid hastalık (en sık diabetes mellitus %68 ve hipertansiyon %65) saptanmıştır.

• Statin tedavisinin 3. ayında MLO, LMO, TLO, SIII, SIRI ve AISI değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir, ortalama NLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmış (p=0,029) ve AISI değerinde sınırda bir azalma eğilimi izlenmiştir (p=0,051).

• Statin alt grupları değerlendirildiğinde, atorvastatin grubunda NLO ve MLO'da anlamlı artış ile LMO'da anlamlı azalma; pitavastatin grubunda ise yalnızca TLO'da anlamlı azalma saptanmıştır. Rosuvastatin grubunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatinin oluşturduğu değişimler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

• Komorbid hastalığı olan hastalarda SIII ve AISI; diyabeti olan hastalarda AISI (p=0,046); hipertansiyonu olan hastalarda ise TLO anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,007).

Sonuç olarak, yeni başlanan statin tedavisinin 3. ayında hemogram temelli inflamatuar belirteçlerde belirgin ve tutarlı bir değişim saptanmamıştır. Bu belirteçler hastaların bazal inflamatuar durumunu ve komorbiditelerin etkisini yansıtmada yararlı olabilmekle birlikte, statinlerin kısa dönem anti-inflamatuar etkisini izlemede tek başına yeterli görünmemektedir. Statinlerin anti-inflamatuar pleiotropik etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için; C-reaktif protein, sitokin düzeyleri gibi daha duyarlı inflamasyon belirteçlerini içeren, daha uzun izlemli ve daha geniş örneklemli, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015;161(1):161–172.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları; 2021.
3. Aydın M, Onuk T, Doğan SM, Yıldırım N, Demirci E, Kalaycıoğlu E, et al. Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009;37(1):26–34.
4. Aksu E, Avcı D. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and myocardial bridge. Int J Res Med Sci. 2016;4(10):4530–4534.
5. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Med J. 2021;122(7):474–488.
6. Xu ZS, Zhang FP, Zhang Y, Ou-Yang YP, Yu XW, Wang WL, et al. Prognostic role of the pre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(58):99003–99012.
7. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. Int J Clin Pract. 2009;63(10):1509–1515.
8. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2012;34(3):326–334.
9. Akıncı E, Erbay A, Çolpan A, Bodur H, Çevik MA, Eren SS. Yoğun bakım infeksiyonlarının tanısında vücut ısısı, beyaz küre sayısı ve C-reaktif proteinin değeri: prospektif bir çalışma. Flora. 2005;10(3):125–130.
10. Sawant S, Tucker B, Senanayake P, Waters DD, Patel S, Rye KA, et al. The association between lipid levels and leukocyte count: a cross-sectional and longitudinal analysis of three large cohorts. Am Heart J Plus Cardiol Res Pract. 2021.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143.
13. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989;320(14):915–924.
14. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118(4):547–563.

15. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. Circulation. 2012;125(15):1905–1919.
16. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692–711.
17. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982–3021.
18. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis. 2001;156(1):1–10.
19. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472.
20. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. BMJ. 1989;298(6676):784–788.
21. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860–867.
22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420(6917):868–874.
23. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115–126.
24. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
25. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. J Clin Invest. 2001;107(10):1255–1262.
26. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell. 2011;145(3):341–355.
27. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. Circ Res. 2012;110(6):875–888.
28. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204–212.
29. Oh ES, Na M, Rogers CJ. The association between monocyte subsets and cardiometabolic disorders/cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:640124.
30. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267–1278.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681.
32. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI; AHA; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640–1645.

33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–180.
34. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287(19):2570–2581.
35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
36. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.
37. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478–3490.
38. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89–118.
39. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circ Res. 2017;120(1):229–243.
40. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation. 1998;97(12):1129–1135.
41. Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, et al. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2019;141:85–103.
42. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.
43. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005;352(1):20–28.
44. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342(12):836–843.
45. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735–742.
46. Sahebkar A, Kiaie N, Mahdavi Gorabi A, Mannarino MR, et al. A comprehensive review on the lipid and pleiotropic effects of pitavastatin. Prog Lipid Res. 2021;84:101127.
47. Davignon J, Leiter LA. Pleiotropic effects of pitavastatin. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(4):518–535.
48. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36(17):1012–1022.

49. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344(8934):1383–1389.
50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333(20):1301–1307.
51. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135–1143.
52. IL6R Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
53. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
54. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
55. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
56. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285–1295.
57. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2017;19(11):42.
58. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2004;44(10):1945–1956.
59. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:2703518.
60. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int. 2013;17(3):391–396.
61. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. Biomarkers. 2012;17(3):216–222.
62. Chen H, Wu C, Cao L, Wang R, Zhang T, He Z. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2024;24(1).
63. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.

64. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis. Sci Rep. 2021;11(1):1–9.
65. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Shakarami M, Yavari B, Emami SA, et al. Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res. 2023;51(10).
66. Quan XQ, Wang RC, Zhang Q, Zhang CT, Sun L. The predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognosis of acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1).
67. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:40426.67. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:40426.
68. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest. 2005;115(12):3378–3384.
69. Tavil Y, Şen N, Yazıcı H, Turfan M, Hızal F, Çengel A, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. Platelets. 2010;21(5):368–372.
70. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8(1):148–156.
71. Ji S, Zhang B, Wang X, Shi H, Yu L, Wang X. Effects of statin therapy on mean platelet volume in patients with risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(7):BSR20190180.
72. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47–58.
73. Lu Y, Wei M, Zhang K, Zhang P, Liu D, Jiang Z, et al. Systemic immune-inflammation index as a predictor of statin residual cardiovascular risk compared with C-reactive protein. Int J Cardiol. 2025;429:133165.
74. Xiu J, Lin X, Chen Q, Yu P, Lu J, Yang Y, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1163900.
75. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. Cancer. 2016;122(14):2158–2167.
76. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Med. 2021;10(18):4134.
77. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index,

systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: an extensive literature review. Turk J Emerg Med. 2024;24(1):8–19.

78. Güngören F, Beşli F, Çalışkan S, Polat U, Başar C, Serdar OA. Statin therapy may not affect neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume levels in patients with hypercholesterolemia: a retrospective study. Angiology. 2016;67(6):536–540.
79. Zhang J, Wang X, Tian W, Wang T, Jia J, Lai R, et al. The effect of various types and doses of statins on C-reactive protein levels in patients with dyslipidemia or coronary heart disease: a systematic review and network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:936817.
80. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011;57(2):132–140.
81. Li F, Ye P, et al. A PCSK9 inhibitor induces a transient decrease in the neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in homozygous familial hypercholesterolemia patients. Atheroscler Plus. 2022.