

İskemik İnmesi Olan Hastalarda Statin Kullanımının Ateroskleroz ve hsCRP Üzerindeki Etkisi / *The Effect of Statin Therapy on Atherosclerosis and hsCRP in Patients with Ischemic Stroke*

Gülçin Benbir, Birsen İnce, Melda Bozluolcay

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bilimsel Zemin: Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol) yüksekliği aterosklerozun ana risk faktörlerinden birisini oluşturmaktadır. Ateroskleroz enflamatuvar bir cevaptır ve C-reaktif proteininin (CRP) serebral iske mi geçiren hastalarda arttığı gösterilmiştir. Kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra statinlerin anti-enflamatuvar etkileri de son yıllarda oldukça çalışılan bir konudur.

Amaç: Bu çalışmada, akut iskemik inme geçiren hastalarda statin kullanımının ateroskleroz ve hsCRP üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İnme geçiren 104 hastada ilk üç gün içinde hsCRP ve lipid profili ölçümü yapılmıştır. Karotis arterlerin ultrasonografik (USG) incelemesi uygulanan hastalar normal inceleme, intimal kalınlaşma (>1.2 mm), plak varlığı ve anlamlı derecede stenoz varlığı (>%50) olmak üzere dört grupta sınıflandırılmışlardır. İstatistiksel analizler uygun şekilde Jonckheere-Terpstra testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve χ^2 testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın (52 kadın ve 52 erkek; ortalama 66.7±12.8 yaş) 91'inin (%88) statin kullanmakta olduğu gözlenmiştir. Karotis aterosklerozun derecesinin artması ile hsCRP

düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (p=0.040). Değerlendirmeye alınan diğer tüm risk faktörleri ile hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ile anlamlı negatif ilişki bulunduğu izlenmiştir (p=0.007). Statin kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre ortalama hsCRP değerlerinin ve hsCRP yüksekliği saptanan hasta sayısının daha düşük olduğu saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Statin kullanan hastalarda karotis ateroskleroz derecesi ile hsCRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki izlenmiş (p=0.027), statin kullanmayan hastalar değerlendirildiğinde ise ateroskleroz derecesi ile hsCRP düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalar statin kullanan ve kullanmayan şeklinde iki grupta incelendiğinde, statin kullanmayan hastalarda daha ileri derecede karotis arter aterosklerozu bulunduğu gözlenmiştir (p=0.03).

Sonuçlar: Bu çalışmada ateroskleroz ile CRP düzeyleri arasında doğrusal, HDL düzeyi ile tersine bir ilişkinin gösterilmesine karşın, ateroskleroz ve enflamasyon üzerinde statin tedavisinin etkisi konusunda kesin verilere ulaşılamamıştır. Daha geniş tabanlı olan ve uzun süreli izlemeye dayanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arahtar Kelimeler: ateroskleroz, enflamasyon, statin, inme.

Key words: atherosclerosis, inflammation, statins, stroke.

Yazışma Adresi: Dr Gülçin Benbir

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34098, İSTANBUL
Tel: 0212 414 30 00 - 21246 GSM: 0533 226 37 97 Faks: 0212 414 30 00 - 22014
drgulcinbenbir@yahoo.com, drgbenbir@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 05.05.2005

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 06.05.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2005

ABSTRACT

The Effect of Statin Therapy on Atherosclerosis and HsCRP in Patients with Ischemic Stroke

Scientific Background: High plasma concentrations of low-density lipoprotein (LDL-cholesterol), are one of the principal risk factors for atherosclerosis. Atherosclerosis is also an inflammatory disease; and increase in C-reactive protein (CRP) has been shown in patients with cerebral ischemia. The anti-inflammatory effect of statins in addition to cholesterol-lowering effect is being studied recently as an intriguing aspect.

Objectives: In this study, we have analyzed the effect of concurrent statin therapy on the relationship between the hsCRP levels and atherosclerosis in patients with acute stroke.

Material and Methods: The lipid profile and the plasma levels of hsCRP following three days after stroke were measured in 104 patients with ischemic stroke. The ultrasonographic examination of carotid arteries were performed, and patients were classified as having normal examination, intimal thickening (>1.2 mm), presence of plaque, and the presence of significant stenosis (>50%). The statistical analysis were done by using the Jonckheere-Terpstra test, Kruskal Wallis test, Mann-Whitney U test, and chi-square test, as needed.

Results: Out of 104 patients included in the study (52 female and 52 male; mean age of 66.7 + 12.8 years), 91 of them (88%) were on medication with statins. A statistically significant positive relation was observed between carotid atherosclerosis and hsCRP levels ($p=0.040$). Among all risk factors included, only high-density lipoprotein (HDL) had a significant negatif correlation with the levels of hsCRP ($p=0.007$). The mean hsCRP levels and the number of patients having increased hsCRP were lower in statin-user group in compared to non-users, but the difference failed to show significant value. The degree of carotid atherosclerosis was positively related with the hsCRP levels in patients on statins ($p=0.027$), however, such a relation was not present in non-users. When patients were evaluated as statin users and non-users, more advanced carotid artery atherosclerosis were observed in patients without statin medication ($p=0.03$).

Conclusions: Although a positive correlation between atherosclerosis and hsCRP, and a negative correlation between HDL and hsCRP, the effect of statin therapy on atherosclerosis and inflammation is not clear. The additive value of statins on these mechanisms remain to be explored with wide-based and long-term prospective studies.

GİRİŞ

Aterosklerotik damar hastalığı gelişimde sorumlu patofizyolojik mekanizmalar arasında enflamasyon önemli bir rol almaktadır.⁽¹⁾ Majör bir akut faz proteini olan serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri enflamasyonun klinik bir göstergesidir.⁽²⁾ Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermiş olmasına karşın, karotis arteri aterosklerozuna ilişkin çalışmalar sınırlıdır.^(3,4)

Serum CRP düzeyleri ile karotis arterinde plak varlığı arasında erken dönemde pozitif bir ilişki gösterilmiştir.^(5,6) İskemik serebrovasküler olay geçiren

hastalarda intimal kalınlık düzeyleri ile ilişkili olarak CRP düzeylerinin de anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.⁽⁷⁾ Bunun yanı sıra, statin ve anti-aterotrombotik ilaç kullanımının karotis arterlerindeki intimal kalınlık üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.^(8,9)

Statinler haftalar içinde kandaki düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein; LDL) düzeylerini, birkaç ay içinde ise doku LDL seviyelerini anlamlı bir şekilde azaltmaktadırlar.⁽¹⁰⁾ Bunun yanı sıra statinler, endotel aktivasyonunu azaltarak hücreler üzerinde yerleşen bağlanma reseptörlerinin salınımını ve hsCRP (high-sensitive CRP) düzeylerini LDL düzeylerinden bağımsız bir şekilde azaltmaktadırlar.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Ateroskleroz gelişimindeki ana risk faktörlerinden birisinin özellikle LDL-kolesterol olmak üzere yüksek plazma kolesterol düzeyleri olduğu bilinmektedir.⁽¹⁴⁾ Birçok çalışmada LDL-kolestolden bağımsız bir şekilde CRP'nin inmedeki belirleyici rolü gösterilmiş,^(15,16) statin kullanımının da LDL'den bağımsız şekilde CRP düşürücü etkisi olduğu saptanmıştır.^(12,17) Bu durum, anti-enflamatuvar mekanizmalar ile karotis plak stabilizasyonu üzerindeki etkisi ile yüksek LDL kolesterol düzeylerinin yokluğunda da statin kullanımının serebrovasküler hastalıklar üzerindeki koruyucu etkisini açıklayabilmektedir.⁽¹⁸⁾ Statinler inme sonrasında akut enflamatuvar cevabı ve CRP düzeylerini azaltarak prognoz üzerinde de olumlu yönde etkiye sahiptirler.^(19,20)

Bu çalışmada, iskemik inme geçiren hastalarda statin kullanımının karotis arteri aterosklerozunun derecesi ve CRP ilişkisi üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar

Bu çalışmada, iskemik inme geçiren ve Ocak 2003-Ocak 2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İnme Ünitesinde takip edilmiş ortalama 66.7±12.8 yaşları arasında 104 hasta (52 kadın, 52 erkek) dahil edilmiştir.

Serebral inme 24 saatten daha uzun süreli ani başlangıçlı fokal nörolojik kayıp olarak kabul edilmiş, iskeminin gösterilmesi ve kanamanın dışlanması için her hastada bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans incelemeleri uygulanmıştır. Tüm hastalarda detaylı anamnez bilgileri, fizik muayene, standart kan tetkikleri, karotis arter ultrasonografisi, elektrokardiyografi, ve transtorasik ekokardiyografiden oluşan standart değerlendirme uygulanmıştır. Bilinmeyen etiyojolojiye sahip veya altta yatan sistemik hastalık saptanan vakalar ile yakın zamanda enfeksiyon, cerrahi operasyon ya da travma geçiren hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Klinik Değerlendirme

Klinik değerlendirmede, hastanın yaşı, cinsi, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), atriyal fibrilasyon (AF), iskemik kalp hastalığı (İKH), geçirilmiş inme hikayesi, periferik arter hastalık hikayesi (PAH) ve statin kullanımı değerlendirilmiştir. Hastaların sigara kullanımları içici, şu an içici olmayan, ve hiç içmemiş hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Dislipidemi varlığı için, açlık plazma kolesterol düzeylerinin ölçümü ile trigliseridin (TG) 150 mg/dL ve üzeri, LDL'nin 130 mg/dL ve üzeri, yüksek dansiteli lipoproteininin (high-density lipoprotein; HDL) ise erkeklerde 40 mg/dL ve altında, kadınlarda ise 50 mg/dL ve altında olması kriterleri ve kolesterol düşürücü ilaç kullanan hastalar kabul edilmiştir. Arteriyel HT varlığı sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olması durumunda, ve antihipertansif kullanımında kabul edilmiştir. Diabetes mellitus tanısı için, anti-diyabetik ilaç kullanımı, ya da kan glukoz düzeylerinin 110 mg/dL ve üzerinde olması kriterleri kullanılmıştır. İskemik kalp hastalığı tanısı belirlenmiş anjina pektoris olan, kalp krizi geçiren, ya da by-pass cerrahisi geçiren hastalar için kullanılmıştır.

Nörosonolojik Değerlendirme

Tüm hastaların ekstrakraniyal karotis arteri Doppler incelemeleri (USG) aynı hekim tarafından, hastaların klinik ve laboratuvar değerleri hakkında çift kör olarak

yapılmıştır. Yüksek rezolüsyonlu renkli B-modu ultrasonografik değerlendirme ile (model SSA-270A; Toshiba America Medical Systems) iki yanlı karotis arterleri değerlendirilmeye alınmıştır. Hastalar (i) normal inceleme, (ii) intimal kalınlaşma (>1.2 mm), (iii) plak varlığı, ve (iv) anlamlı stenoz varlığı (>50%) olmak üzere dört grupta değerlendirilmiştir.

Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar incelemelerinde, hsCRP düzeyleri, lipid profili, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), beyaz hücre sayımı (BHS), glukoz düzeyi, ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Hastaların kan örnekleri inme sonrası maksimum 72 saat içinde elde edilmiştir. hsCRP düzeyleri için "mg/dL" birimi kullanılmış, 5 mg/dL'nin üzeri düzeyler yüksek olarak kabul edilmiştir. ESH düzeyleri "mm/saat" olarak bildirilmiş, 20 ve üzerindeki değerler artmış ESH olarak kabul edilmiştir. BHS sayımı "mm³" başına değerlendirilmiş, 10200/mm³'ün üzerindeki değerler ise lökositoz olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin normal bir dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak ölçülmüştür. Demografik, klinik, laboratuvar, ve ultrasonografik özelliklerin değerlendirilmesi uygun şekilde Jonckheere-Terpstra testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve χ^2 testi kullanılarak yapılmıştır. İntimal kalınlık ve plak oluşumu üzerinde etkili faktörler ise multipl regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 ve altında olması kabul edilmiş, tüm veriler ortalama değer ve %95 CI yada medyan ve yüzde ile bildirilmiştir.

BULGULAR

Hastalar ve Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen toplam 104 hastanın (52 kadın, 52 erkek) ortalama yaşları 66.7 ± 12.8 (30-92 arasında) olarak bulundu. Hastaların %22.1'inin

halen içici, %19.2'sinin ise hayatlarının bir döneminde içici olduğu öğrenildi. Hastaların %85'inde HT, %36.5'inde DM, %21.2'inde AF, %31.7'sinde İKH, %33.7'sinde geçirilmiş inme hikayesi, %8.7'sinde PAH olduğu saptandı.

Nörosonolojik İnceleme

Nörosonolojik değerlendirme sonrası 24 hastada (%23.1) normal inceleme, 22 hastada (%21.2) intimal kalınlaşma, 26 hastada (%25) plak varlığı, 32 hastada ise (%30.8) %50 ve üzerinde stenoz varlığı saptandı. Toplam 52 erkek hastanın %19.2'sinde, 52 kadın hastanın %27'sinde normal inceleme mevcut iken, erkek hastaların %42.3'ünde, kadın hastaların ise %19.3'ünde stenotik karotis arteri hastalığı saptandı. Karotis arteri hastalığı erkeklerde anlamlı şekilde daha sık bulundu ($p=0.01$).

Yaşa göre değerlendirildiğinde ise, normal USG değerlendirmesi olan hastaların daha genç oldukları (ort. 57.1 ± 7.9 yaş; $p=0.011$), diğer üç grup arasında ise anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Gruplar arasında diğer risk faktörleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

hsCRP Değerleri

Tüm hastaların ortalama hsCRP düzeyi 21.3 mg/dL olarak bulundu. Hastaların %28.8'inde hsCRP düzeyleri normal sınırlarda iken, %71.2'sinde artmış olarak saptandı. Her dört grubun ortalama hsCRP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre, karotis aterosklerozun derecesinin artması ile hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptandı ($p=0.040$, Jonckheere-Terpstra testi). Buna karşın, hastalar cinsiyetlerine göre iki ayrı grupta incelendiğinde, her iki grupta da karotis arteri ateroskleroz derecesi ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.5$).

Değerlendirmeye alınan diğer tüm risk faktörleri ile hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında, HDL düzeylerini haricinde tüm faktörlerin hsCRP üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadıkları izlendi (Tablo 2). HDL düzeyleri

düşük saptanan 75 hastada ortalama hsCRP düzeyi $24.8 + 35.3$ mg/dL (3.0-190.1 mg/dL arasında) olarak saptandı. Normal HDL düzeyi bulunan 21 hastada ise ortalama hsCRP değeri $11.3 + 17.8$ mg/dL (3.1-84.9 mg/dL arasında) olarak bulundu ($p=0.007$, Jonckheere-Terpstra testi) (Şekil 1).

Statin Kullanımı

Tüm popülasyon değerlendirildiğinde, hastaların 91'inde (%88) hastalık öncesinde en az 6 ay süreli statin kullanımı mevcuttu, ve sadece 13 hasta (%12) statin kullanmamaktaydı. Tüm hastaların %55.8'inde ise dislipidemi saptandı. Dislipidemisi olan hastaların %22'sinde statin kullanımına karşın anormal laboratuvar değerleri mevcuttu.

Statin kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre ortalama hsCRP değerlerinin ve hsCRP yüksekliği saptanan hasta sayısının daha düşük olduğu saptandı,

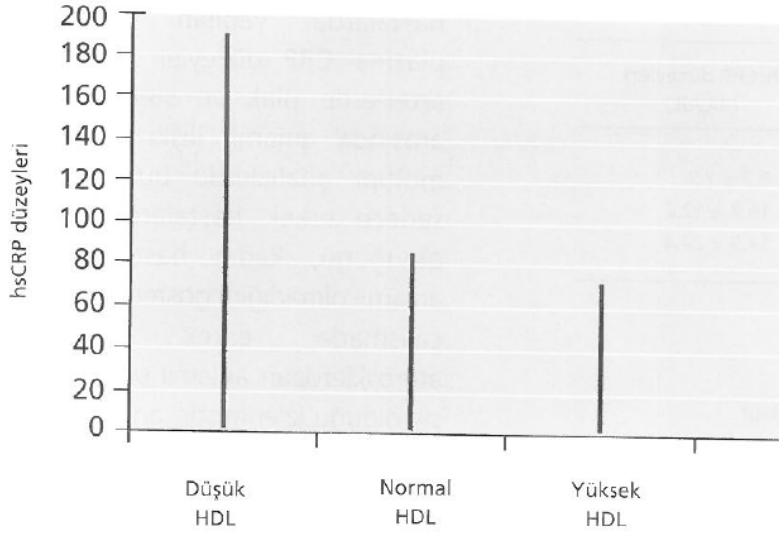
Tablo 1. Karotis aterosklerozu ile hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması.

Doppler incelemesi	hsCRP düzeyleri (mg/dL)
Normal	8.6±6.7
Intimal kalınlaşma (>1.2 mm)	18.0±25.6
Plak varlığı	32.7±49.1
Karotis Stenozu	23.9±27.3

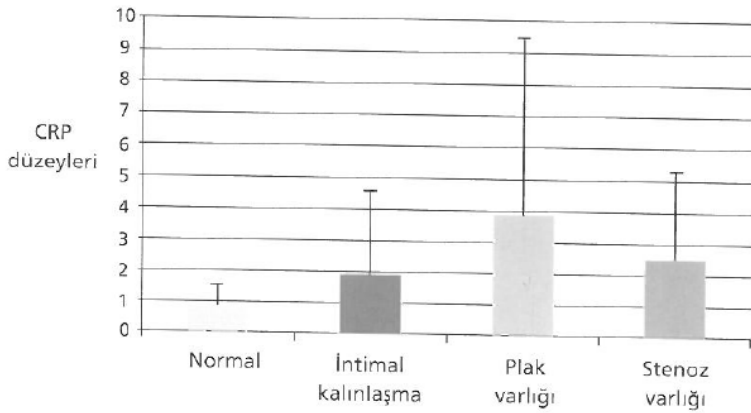
Tablo 2. hsCRP ve aterosklerozda bilinen risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk Faktörü	p değeri	Kullanılan Test
Glukoz	0.852	Mann-Whitney U testi
TG	0.260	Mann-Whitney U testi
HDL	0.007	Jonckheere-Terpstra testi
LDL	0.505	Mann-Whitney U testi
Sigara	0.981	Kruskal-Wallis testi
HT	0.409	Mann-Whitney U testi
DM	0.234	Mann-Whitney U testi
AF	0.255	Mann-Whitney U testi
İKH	0.115	Mann-Whitney U testi
İnme hikayesi	0.096	Mann-Whitney U testi
PAH	0.651	Mann-Whitney U testi
Statin kullanımı	0.898	Mann-Whitney U testi

Şekil 1. hsCRP ve HDL düzeyleri arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterilmesi.



Şekil 2. Statin kullanan hastalarda ateroskleroz ve hsCRP ilişkisi*



*p=0.027 (Jonckheere-Terpstra testi)

Tablo 3. Statin kullanan hastalardaki Karotis Ateroskleroz derecesi ile hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması. Karotis Aterosklerozu ile hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması

Doppler İncelemeleri	hsCRP düzeyleri (mg/dL)
Normal (24 hasta)	8.6±6.7
İntimal kalınlaşma (20 hasta)	19.0±26.6
Plak varlığı (19 hasta)	38.6±56.2
Karotis Stenozu (>50%) (28 hasta)	24.8±28.0

ancak istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p=0.266).

Sadece statin kullanan hastaların USG bulguları değerlendirildiğinde, 24 hastada normal USG, 20 hastada intimal kalınlaşma, 19 hastada plak varlığı ve 28 hastada ise stenoz varlığı izlendi. Bu grupların ortalama hsCRP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'de özetlenmiştir. Statin kullanan hastalarda karotis aterosklerozun derecesi ile hsCRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki izlendi, ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0.027, Jonckheere-Terpstra testi) (Şekil 2).

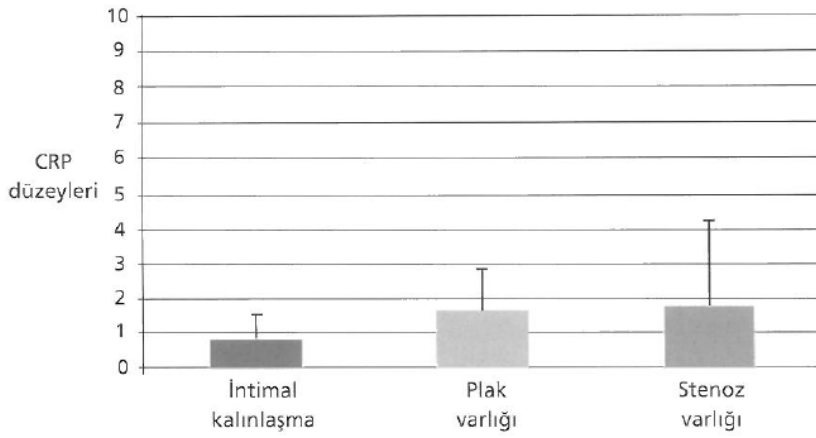
Statin kullanmayan hastalar değerlendirildiğinde ise (n=13), USG bulgularında, 13 hastanın 2'sinde intimal kalınlaşma, 7'sinde plak varlığı, 4'ünde ise stenoz varlığı gösterildi. Statin kullanmayan hastaların USG düzeyleri ile ortalama hsCRP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir. Karotis arteri aterosklerozu derecesi ile hsCRP düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0.837, Jonckheere-Terpstra testi) (Şekil 3).

Çalışmaya dahil edilen hastaların statin kullanan ve kullanmayan şeklinde iki grupta karşılaştırılmasında, USG incelemeleri neticesinde elde edilen karotis arteri ateroskleroz derecesi ile statin kullanımı arasında anlamlı farklılık olduğu, statin kullanmayan hastalarda daha ileri derecede karotis arter aterosklerozu bulunduğu gözlemlendi (p=0.03). Statin kullanmayan grupta normal USG değerlendirmesi saptanan hasta bulunmaması nedeni ile statin kullanan hasta grubunda

Tablo 4. Statin kullanmayan hastalardaki Karotis Ateroskleroz Derecesi ile hsCRP düzeylerinin Karşılaştırılması.

Doppler İncelemeleri	hsCRP düzeyleri (mg/dL)
Normal (0 hasta)	-
İntimal kalınlaşma (2 hasta)	8.2 ± 7.2
Plak varlığı (7 hasta)	16.7 ± 12.2
Karotis Stenozu (>50%) (4 hasta)	17.9 ± 24.4

Şekil 3. Statin kullanmayan hastalarda ateroskleroz ve CRP ilişkisi*



*p > 0.05 (p=0.837, Jonckheere-Terpstra testi)

normal USG incelemesi olan hastalar değerlendirilmeye alınmadığında, karotis arteri aterosklerozun derecesi ile statin kullanımı arasındaki anlamlılığın kaybolduğu gözlemlendi (p=0.630).

TARTIŞMA

İnme geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, hastaların %41'inin yüksek kolesterol düzeylerine sahip olduğu ve %66'sının statin kullanmakta olduğu gösterilmiştir.⁽²⁰⁾ Sunulan çalışmada tüm hastaların %88'inde statin kullanımı hikayesi olduğu bulunmuştur. Hastaların %55.8'sinde dislipidemi bulunduğu, bunlardan %22'sinin statin kullanmakta olmasına rağmen yüksek LDL düzeylerinin olduğu görülmüştür.

Daha önce dislipidemik ya da kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalar, plazma CRP düzeyleri ile karotis arterlerde plak ve stenoz varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu, multipl analizlerde bu farklılığın sadece erkek hastalarda anlamlı olduğunu, kadın hastalarda ise anlamlı olmadığını göstermiştir.⁽²¹⁾ Bu çalışmada, erkek hastalarda aterosklerozun anlamlı şekilde daha sık olduğu izlenmiştir, ancak gruplar cinsiyetlerine göre ayrı ele alındığında, her iki grupta da karotis aterosklerozu ile hsCRP arasındaki anlamlılığın ortadan kalktığı izlenmiştir.

Vücut kitle indeksi ile CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^(5,22,23) Ancak bizim çalışmamızda bilgilerin eksikliği nedeni ile BMI değerlendirmeye alınamamıştır. Diğer risk faktörlerinin de CRP düzeyleri üzerinde belirleyici olduğunun gösterilmesine karşın,⁽²¹⁾ çalışmamızda sadece HDL düzeylerinin anlamlı negatif etkileşime sahip

olduğu, diğer tüm faktörlerin (ör., diyabet varlığı, dislipidemi) anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. CRP'nin karotis plak varlığında belirleyici olduğu saptanan bir diğer çalışmada da HDL ile CRP arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁽²⁴⁾

Daha önceki çalışmalarda, statinlerin CRP üzerinde oldukça etkili olduğu ve statin kullanan hastalarda CRP düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.^(17,18) Bu çalışmada da statin kullanan hastalarda ortalama hsCRP düzeyleri daha düşük olmakla birlikte ve daha az sayıdaki hastada hsCRP yüksekliği bulunmakla birlikte, statin kullanımı ile hsCRP değerleri arasındaki fark anlamlılık göstermemiştir. Buna karşın, statin kullanan ve

kullanmayan hastalar arasında karotis arter ateroskleroz derecesi arasında anlamlı fark saptanmış, statin kullanan grupta ateroskleroz derecesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak, statin kullanan ve kullanmayan iki grup arasındaki hasta sayılarının oldukça farklı olması yorumu güçleştirmektedir. Bu çalışmada statinlerin belli bir grubuna yönelik olarak araştırma yapılmamıştır. Statin grubu ilaçların genel olarak etkili oldukları, ancak statinler arasında farklılıklar olduğu gösterilmiş olmasına karşın,⁽²⁰⁾ statinler arasındaki farklılıklar bu çalışmanın konusu dışında kalmıştır. Bunun bizim çalışmamızdaki sonuçlara etkisi de belirsizdir. Statinlerin hsCRP ve ateroskleroz üzerine etkilerinin belirlenebilmesi için primer koruma kadar sekonder korumanın da değerlendirilmesi ve geç dönem inme hastalarının takibi önemli olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda hsCRP düzeylerinin karotis ateroskleroz derecesi ile anlamlı pozitif ilişkiye sahip olduğu, HDL düzeyleri ile ise anlamlı negatif ilişkiye sahip olduğu görülmektedir. Statin kullanımının çalışmamızdaki inme geçiren hastalarda ateroskleroz derecesi üzerinde anlamlı etkiye sahip olabileceği, hsCRP düzeyleri üzerinde ise anlamlı olmamakla birlikte olumlu etkiye sahip olabileceği görülmüştür. Bununla birlikte, statinin ateroskleroz, enflamasyon ve hsCRP üzerindeki ek etkilerinin anlaşılabilmesi için daha geniş serilere ve daha uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
2. Deodhar S. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56: 126-130.
3. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assman G, Koehler E. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2000; 21: 1000-1008.
4. Cerne D, Ledinski G, Kager G, Greilberger J, Wang X, Jurgens G. Comparison of laboratory parameters as risk factors for the presence and extent of coronary or carotid atherosclerosis: the significance of apolipoprotein B to all apolipoprotein ratio. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 529-538.
5. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assman G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those supplying the brain. *Thromb Haemost.* 1995; 73: 374-379.
6. Willert J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, Mitterer M, Muggeo M. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 529-537.
7. Guo Y, Jiang X, Zhou Z, Chen S, Zhao H, Li F. Relationship between levels of serum C-reactive protein, leucocyte count and carotid plaque in patients with ischemic stroke. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003; 23: 263-265.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1495-1504.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 1071-1080.
10. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19 (6): 540-56.
11. Sardo MA, Castaldo M, Cinquegrani M, Bonaiuto M, Maesano A, Versace A, Spadaro M, Campo S, Nicocia G, Altavilla D, Saitta A. Effects of atorvastatin treatment on sICAM-1 and plasma nitric oxide levels in hypercholesterolemic subjects. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002; 8: 257-263.
12. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001; 103: 1191-1193.
13. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
14. Mario Di Napoli, MD, Francesca Papa, MD, Vittorio Bocola. Periodontal Disease, C-Reactive Protein, and Ischemic Stroke. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1234-1235.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-843.
16. Rost NS, Wolf PA, Kase C, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke.* 2001; 32: 2575-2579.
17. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999; 100: 230-235.
18. Paul M, Ridker, Inflammatory Biomarkers, Statins, and the Risk of Stroke Cracking a Clinical Conundrum *Circulation.* 2002; 105: 2583.
19. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (2): 89-95.
20. Di Napoli M, Papa F. Inflammation, statins, and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2446-2447.
21. Robert Blackburn; Philippe Giral; Eric Bruckert; Jean-Michel André; Sophie Gonbert; Maguy Bernard; M. John Chapman; Gérard Turpin. Elevated C-Reactive Protein Constitutes an Independent Predictor of Advanced Carotid Plaques in Dyslipidemic Subjects Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001; 21: 1962.
22. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muehle R, Brenner H, Foenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care.* 2000; 12: 1835-1839.
23. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.

Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102: 42-47.

24. Gronholdt ML, Sillesen H, Wiebe BM, Laursen H, Nordestgaard BG. Increased acute phase reactants are associated with levels of lipoproteins and increased carotid plaque volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 21 (3): 227-34.