

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STATİN TEDAVİSİNİN KILAVUZA UYGUNLUĞUNUN VE
HASTA UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Beyza KIZILDAĞ

Klinik Eczacılık Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STATİN TEDAVİSİNİN KILAVUZA UYGUNLUĞUNUN VE
HASTA UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Beyza KIZILDAĞ

Klinik Eczacılık Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

ANKARA

2023

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
STATİN TEDAVİSİNİN KILAVUZA UYGUNLUĞUNUN VE HASTA UYUNCUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyza KIZILDAĞ

Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 02.08.2023 tarihinde jürimiz tarafından "Klinik Eczacılık Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

- Jüri Başkanı:** *Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU*
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
- Tez Danışmanı:** *Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN*
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
- Üye:** *Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu*
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- Üye:** *Dr. Öğr. Üyesi Nadir Yalçın*
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
- Üye:** *Dr. Öğr. Üyesi Nursel SÜRMEİOĞLU*
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞCI OZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

03 /07/2023

Beyza KIZILDAĞ

¹Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullandığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarılan veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Beyza KIZILDAĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda anlayışla ve sabırla yaklaşan, bilgi ve tecrübeleriyle akademik deneyimini içtenlikle aktaran, yönlendirme ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiği hocam, saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli katkılarından ve yüksek lisans tez çalışmamın öneri ve planlanmasında akademik tecrübeleri, önerileri ve desteklerinden dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na,

Klinik bilgisine, hastalara yaklaşımına çok saygı duyduğum ve birlikte çalışmaktan çok gurur duyduğum, tez konumun şekillenmesinde tecrübeleriyle yol gösteren hastanedeki danışmanım saygıdeğer Sayın Doç. Dr. Oğuz Abdullah UYAROĞLU'na,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı yatan hasta servislerinde tezimin yürütülebilmesi için gerekli izni ve desteği verdiklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteğini sunan, tez çalışmamda bilgisi ve tecrübesiyle çok emeği bulunan ve bu zorlu yolda beni hep destekleyip yanımda olan çok değerli Eczacılıkta Uzmanlık Arş. Gör. Ecz. Taha Erdiñç SARIÇİMEN'e,

Yüksek lisans eğitimim sürecinde tanıdığım ve benimle bilgilerini paylaşmaktan çekinmeyen çok sevgili bölüm arkadaşım Arş. Gör. Uzm. Ecz. İnci GÜNER ve Uzm. Ecz. Pınar BAKIR EKİNCİ başta olmak üzere, yıllardır yanımda olan ve bu süreçte de manevi desteğini esirgemeyen yakın arkadaşlarım Ecz. Sena ADLİM, Ecz. Ayyüce GÜLER ve Dt. Bilge ÇOKOY'a,

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan, sonsuz sevgilerini her zaman yanı başımda hissettiğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim kıymetli ailem canım annem Özlem'e, canım babam Ergün'e ve canım abim Mert'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kızıldağ, B., Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Dislipidemi, ASKVH gelişim riskini artıran en önemli risk faktörlerinden biridir. Statinlerin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, dahiliye servisinde yatan hastaların klinik eczacı tarafından 2021 Avrupa Kardiyoloji Birliği/Avrupa Ateroskleroz Derneği Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuzu'na göre statin tedavisinin gerekliliğinin ve uygunluğunun değerlendirilerek öneride bulunulması ve tedaviye uyuncun değerlendirilerek uyunçsuzluk nedenlerinin belirlenmesidir. Bu tez çalışması bir üniversitesi hastanesinin iç hastalıkları yatan hasta servislerinde Eylül 2022-Mart 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya 40 yaş ve üzeri 370 hasta (%51,1'i kadın, yaş ortalaması±standart sapma 64,67±12,7 yıl) dahil edilmiştir. Statin tedavisine ilişkin hekimlere yapılan tüm önerilerin %38,8'i kabul edilmiştir. Başlangıçta kılavuza uygunluk %40,3 iken klinik eczacının da katkısı ile taburculukta kılavuza uygunluk %54,1'e çıkmıştır ($p<0,001$). Ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi hedef aralıkta olmayan hastaların %29,2'si başlangıçta kılavuza uygun iken taburculukta kılavuza uygunluk %46,2'ye yükselmiştir ($p<0,001$). Hastalar taburculuktan 3 ay sonra telefon ile aranarak yapılan değerlendirmede, hastalar statin tedavisine uyunçlu bulunmuş ve hastaların tedaviyi en sık bırakma nedeninin hekim önerisi olduğu saptanmıştır. Hekimlerin dislipidemi yönetiminde güncel kılavuzlar doğrultusunda risk profilini dikkate almaları konusunda farkındalık yaratılması ve bu hastalarda optimal tedavi yönetimi için klinik eczacının multidisipliner ekip içinde yer alması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, kılavuza uygunluk, statin tedavisi, klinik eczacı, uyunç.

ABSTRACT

Kızıldağ, B., Evaluation of Compliance with Guidelines and Patient Adherence of Statin Therapy, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2023. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the most important cause of mortality and morbidity in developed and developing countries. Dyslipidemia is one of the most important risk factors that increase the risk of developing ASCVD. Statins have been shown to reduce cardiovascular events. The aim of this study is to evaluate the necessity and appropriateness of statin therapy according to the 2021 European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice by the clinical pharmacist of the patients hospitalized in the internal medicine service, and to determine the reasons for non-compliance by evaluating the compliance with the treatment. This thesis study was carried out between September 2022 and March 2023 in the inpatient internal medicine services of a university hospital. Total of 370 patients over 40 years of age (51.1% female, mean age±standard deviation 64.67±12.7 years) were included in the study. 38.8% of all recommendations to physicians regarding statin therapy were accepted. While compliance with the guideline was 40.3% at the beginning, with the contribution of the clinical pharmacist, compliance with the guideline increased to 54.1% at discharge ($p<0.001$). In addition, while 29.2% of patients whose low-density lipoprotein level were not within the target range were in compliance with the orders beforehand, compliance with the rules at discharge increased to 46.2% ($p<0.001$). In the evaluation made by calling the patients by phone 3 months after discharge, it was found that the patients were compatible with statin therapy and the most common reason for discontinuing the treatment was the recommendation of the physician. It is important to raise awareness about the risk profile of physicians in the management of dyslipidemia in line with current guidelines and to include the clinical pharmacist in a multidisciplinary team for optimal treatment management in these patients.

Key Words: Dyslipidemia, compliance with guidelines, statin therapy, clinical pharmacist, adherence.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvii
TABLolar	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Lipid Metabolizması	4
2.1.1. Lipidler ve Lipoproteinler	4
2.2. Ateroskleroz	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi	9
2.3. Dislipidemi	10
2.3.1. Dislipidemi Nedenleri	10
2.3.2. Dislipidemi Patofizyoloji	11
2.3.3. Tanı ve Tarama	11
2.4. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi ve Dislipidemi Tanı Tedavi Kılavuzlar	13
2.4.1. Spesifik Hasta Gruplarında Kardiyovasküler Risk Değerlendirilmesi	20
2.5. Dislipidemi Tedavisi	22
2.5.1. Tedavi Hedefleri	22
2.6. İlaç Tedavisi	28
2.6.1. Statinler	28
2.6.2. Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri (Ezetimib)	31
2.6.3. Fibrik Asid Türevleri (Fibratlar)	31
2.6.4. Safra Asidi Bağlayıcıları	32
2.6.5. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip-9 (PCSK-9) İnhibitörleri	32

2.6.6. Nikotinic Asit (Niasin)	32
2.6.7. Omega-3 Yağ Asitleri	32
2.6.8. Bempedoic Asit	33
2.6.9. Mipomersen	34
2.6.10. Volanesorsen	34
2.6.11. Lomitapid	35
2.6.12. Gen Tedavisi ve Aferez Uygulaması	35
2.7. Statinlerin İlaç-İlaç Etkileşimleri	35
2.8. Statin Tedavisine Bağlı Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi	37
2.9. İlaç Dışı Tedavi	37
2.9.1. Beslenme Alışkanlığı ve Obezitenin Önlenmesi	38
2.9.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	38
2.9.3. Alkol ve Sigara Bırakma	39
2.9.4. Zihinsel Sağlık	39
2.10. Dislipidemi Tedavisinde Kılavuza Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacının Rolü	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışmanın Yöntemi	43
3.2. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
4.1. Statin Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Karşılaştırılması	50
4.2. Hastaların Kardiyovasküler Risk Kategorilerine Göre Karşılaştırılması ve Klinik Eczacı Önerileri	55
4.3. Hastane Yatışında Statin Kullanmakta Olan ve Hastane Yatışında Statin Başlanan Hastaların Karşılaştırılması	62
4.4. Çalışmanın İkinci Kısımının Verileri	65
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER	
EK-1: 2021 ESC Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuz Önerileri	
EK-2: SCORE 2 ve SCORE 2-OP Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi	
EK-3: Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyunç Anketi	
EK-4: Etik Kurul Onayı	

EK-5: Aydınlatılmış Onam Formu

EK-6: Anket için Aydınlatılmış Onam Formu

EK-7: Veri Toplama Formu

EK-8: Dijital Makbuz

EK-9: Orjinallik Ekran Çıktısı

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Derneği <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR	Albümin/kreatinin Oranı
ALA	Alfa-linolenik asit
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
Apo B-48	Apolipoprotein B-48
ARB	Anjiyotensin 2 reseptör blokörleri
ASCEND	Diyabette Kardiyovasküler Olaylar Üzerine Bir Çalışma <i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i>
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ASKVO	Aterosklerotik kardiyovasküler olay
ASSIGN	İskoç Üniversitelerarası Kılavuz İlkeler Ağı'ndan Kardiyovasküler Risk Tahmin Modeli <i>CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
AST	Aspartat aminotransferaz
ASTEROID	Rosuvastatinin intravasküler kaynaklı koroner aterom yükü üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma <i>A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden</i>
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı tomografi
CCS	Kanada Kalp Damar Hastalıkları Derneği <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CETP	Kolesteril ester transferaz proteini

CLEAR	Bir ACL inhibe eden bempedoik asit yoluyla kolesterol düşürme <i>Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen</i>
CYP	Sitokrom P450
DASH	Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DGAT	Diaçilgliserol transferaz
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESC/EAS	Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Ateroskleroz Derneği <i>European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society</i>
ESCP	Avrupa Klinik Eczacılık Derneği <i>European Society of Clinical Pharmacy</i>
E-Selektin	Endotelial selektin
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EPA	Eikosapentaenoik asit
FCH	Ailesel kombine hiperlipidemi
FCS	Ailevi şilomikronemi sendromu
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi <i>Food and Drug Administration</i>
FH	Ailesel hiperkolesterolemi
g	Gram
GGT	Gama glutaril transpeptidaz
GLP-1 RA	Glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonisti
HbA1c	Hemoglobin A1C
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HeFH	Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi

HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-KoA	3-Hidroksimetil glutaril koenzim A
HT	Hipertansiyon
ICAM	Adezyon molekülü
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein kolesterol
IL-6	İnterlökin-6
ILLUMINATE	Ateroskleroz Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipid Bozukluklarının Tedavisini Araştırma Çalışması <i>Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events</i>
IU	Uluslararası birim
JUPITER	Birincil Korumada Statin Kullanımının Gerekçesi: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Müdahale Denemesi <i>Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KY	Kalp yetmezliği
LCAT	Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Lp (a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein lipaz
MARS-5	İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği <i>Medication Adherence Report Scale</i>
MCP	Kemoatraktan protein

MedDiet	Akdeniz diyeti <i>Mediterranean Diet</i>
MI	Miyokard infarktüsü
MR	Magnetik rezonans anjiyografi
mRNA	Mesajcı RNA
Non-HDL	HDL-dışı kolesterol
PCSK9	Proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip-9
PPAR	Peroksizom proliferator aktive edici reseptör
PROCAM	Münster Prospektif Pravastatin Çalışması <i>Prospective Cardiovascular Münster</i>
PROSPER	Risk Altındaki Yaşlılarda Prospektif Pravastatin Çalışması <i>The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
REDUCE-IT	İkosapent Etil–Müdahale Çalışması ile Kardiyovasküler Olayların Azaltılması Denemesi <i>Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial</i>
SCORE	Sistemik Koroner Risk Tahmini <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SCORE 2-OP	Sistemik Koroner Risk Tahmini 2-Yaşlılar <i>Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Person</i>
SGLT 2	Sodyum glukoz ko-transporter-2
SKB	Sistolik kan basıncı
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
ss	Standart sapma
STRENGTH	Hipertrigliseridemili Yüksek Kardiyovasküler Riskli Hastalarda Epanova ile Statın Rezidüel Riskini Değerlendirmeye Yönelik Uzun Vadeli Sonuç Çalışması <i>Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia</i>

T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TEKHARF	Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- alfa
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VITAL D	Vitamini ve Omega-3 Denemesi <i>Vitamin D and Omega-3 Trial</i>
VLDL-K	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Yüksek kardiyovasküler riskli popülasyonda 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay riski SCORE 2 & SCORE 2-OP çizelgesi.	19
3.1.	Çalışmanın akış şeması.	47
4.1.	Çalışma bulguları.	49
4.2.	Statin grubu ilaçlara göre saptanan A, B, C ve D düzeyi etkileşim sayıları.	60
4.3.	Hastaların statin grubu ilaçları için başvurduğu bilgi kaynakları.	69

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Lipoprotein sınıfları.	5
2.2. Apolipoproteinler.	6
2.3. Aterosklerozun klinik belirtileri.	12
2.4. Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili hasta kategorileri.	16
2.5. Yaşa göre görünürde sağlıklı kişilerde SCORE 2 ve SCORE 2-OP'ye dayalı kardiyovasküler hastalık risk kategorileri.	20
2.6. Farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri.	26
2.7. Statin grubu ilaçların temel özellikleri.	29
2.8. Statinlerin LDL-K düşürücü etkilerine göre sınıflandırılması.	29
2.9. Statine bağlı miyopati riskine neden olabilecek statin-ilaç etkileşimleri.	36
4.1. Hastalara ait demografik veriler.	50
4.2. Hastaların laboratuvar bulguları.	51
4.3. Komorbidite sayılarının dağılımı.	52
4.4. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı.	53
4.5. Hastaların genel dahiliye servislerine yatış nedenleri.	54
4.6. Hastaların risk gruplarına göre statin tedavisi alma dağılımları.	55
4.7. Hastaların risk gruplarına göre demografik özellikleri.	56
4.8. SCORE hesabı gerekmeden kardiyovasküler risk kategorilerinde yer alan hastalıkların dağılımı ve statin kullanımına göre karşılaştırılması.	57
4.9. SCORE 2 & SCORE 2-OP hesaplanması gereken hastalarda başlangıçta statin almayan ve alan hastalar.	58
4.10. LDL-K düzeyi hedef aralıkta olan ve olmayan hastaların başlangıçta kılavuza uygunluğu.	59
4.11. Kılavuz doğrultusunda statin tedavisine yönelik klinik eczacı önerileri.	61
4.12. Statin tedavisi alan tüm hastaların demografik verileri.	62
4.13. Hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaç gruplarının dağılımı.	63
4.14. Hastaların komorbiditeleri için kullandığı statin dışı ilaç sayısının dağılımı.	64
4.15. Hastaların kullandığı statin grubu ilaçların doz dağılımı.	65
4.16. Hastaların MARS-5 Ölçeği sorularına verdiği cevapların dağılımı.	67
4.17. Statin tedavisine devam eden ve tedaviyi bırakan hastaların eğitim düzeylerinin dağılımı.	68
4.18. Hastaların ifade ettikleri statin tedavisi bırakma nedenleri.	68

1. GİRİŞ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Avrupa'da her yıl 4 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmaktadır (1). Ateroskleroz, birkaç arteriyel yatağı etkileyebilen yaygın ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Bu yavaş ilerleme nedeniyle çoğu vaka yıllarca asemptomatik kalır, klinik sonuçlar yıllar sonra ortaya çıkar (2). Aterosklerotik plaklar beyin damarlarını tıkadığında iskemik inme, koroner damarları tıkadığında miyokard infarktüsü (MI) gibi akut koroner sendromlara, periferik arterleri etkilediğinde ise ülserasyona ve gangrene neden olabilmektedir (2). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel hareketsizlik belirtilmiştir (2).

Dislipidemi; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliseridin yüksek plazma konsantrasyonları ve/veya yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşük plazma konsantrasyonu ile kendini gösteren bir durumdur (3). Dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artıran en önemli risk faktörlerinden biridir (2). Önlenebilir bir risk faktörü olmasına rağmen Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi görülmektedir (4, 5). Türkiye'de ise erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipidemi görülmektedir (6). Yapılan çalışmalar, LDL-K'nın da aterosklerotik hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak LDL-K'daki düşüşlerin kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar lipid düşürücü tedavinin öncelikle LDL-K'yı hedeflemesi gerektiğini göstermektedir (7).

Kardiyovasküler hastalık tanısı bulunan hastalar ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski olan kişilerde dislipidemi tanı ve tedavisinde hekimlere yardımcı olabilmek ve hasta bakım kalitesini iyileştirmek için çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Ateroskleroz Derneği (*European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society, ESC/EAS*) dislipidemi kılavuzu (1) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Derneği (*American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA*) kılavuzu (8), bireysel hasta özelliklerine dayalı olarak hasta ve hekim tarafından ortak karar verme süreci ile

ASKVH önlenmesine yönelik tavsiyelerde bulunmaktadır. Kılavuzlar; yaş, cinsiyet, yaşam beklentisi, risk faktörü profilleri, etnik ve coğrafi farklılıklara önem vererek kardiyovasküler hastalıktan korunma yaklaşımının, kişinin kardiyovasküler hastalık riskine göre belirlenmesini önermektedir. Hastanın riski ne kadar yüksek ise korunma yaklaşımı o kadar yoğun olmalıdır (2).

Aterosklerotik hastalığın önlenmesinde diyet, fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri ilaç dışı tedavinin temelini oluşturur. Sigarayı bırakmak, aterosklerotik hastalığın önlenmesi için klinik ve maliyet olarak en etkin strateji olmaya devam etmektedir. Benzer şekilde sağlıklı bir diyet de obezite riskini azaltarak lipid profilini ve risk faktörlerini olumlu yönde etkiler. Aterosklerozun önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri etkili olmasına rağmen yüksek riskli hastalarda bu yetersiz kalabilmekte ve lipid düşürücü ilaçların kullanımı gerekmektedir (2).

3-Hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktaz inhibitörlerinin (statinler), hem birincil hem de ikincil kardiyovasküler hastalık önleme çalışmalarında kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Statinler kardiyovasküler olayları azaltmadaki etkisini LDL-K'yı düşürerek göstermektedir. LDL-K düşürücü etkilerine ek olarak trigliserid seviyesini düşürmekte, HDL-K'yı yükseltmekte, plak stabilizasyonu sağlamakta, antioksidan etki ve antiinflamatuvar etki göstermektedir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ve yayınlanan kılavuzlar statinlerin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmadaki etkisini göstermiş ve kılavuzlara uygun statin kullanımı önem kazanmıştır. Amerika'da 2016 ila 2017 yılları arasında üçüncü basamak bir eğitim hastanesinde kılavuzlara uygun statin tedavisinin incelendiği çalışmada, statin alması gereken 268 hastanın %55'inin kılavuza uygun statin tedavisi aldığı gösterilmiştir (10). Ülkemizde 2014 ila 2015 yılları arasında Avrupa Kardiyoloji Derneği Dislipidemi Tedavi Kılavuzu önerileri doğrultusunda statin kullanımı ve hasta uyuncunun değerlendirildiği çalışmada, statin endikasyonu olan 286 hastanın %76'sına daha önce dislipidemi tanısı ile statin tedavisine başlandığı ve daha önce statin başlanan bu hastaların %54'ünün son 5 yılda statin kullanmayı bıraktığı saptanmıştır. Statin tedavisini bırakan hastaların %53'ünün bırakma nedeninin medyada yer alan haberler olduğu anket cevaplarıyla gösterilmiştir (11).

Statinlerin hem birincil hem de ikincil kardiyovasküler hastalık önleme çalışmalarında kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarda kılavuzlara uygun statin tedavisinin ve hastaların statin tedavisine uyuncunun düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, kılavuza uygun statin tedavisinin değerlendirilmesi ve hastaların statin kullanımı hakkındaki görüşlerinin, uyuncunun ve uyumsuzluk nedenlerinin araştırılması ihtiyacı doğmuştur (10, 11).

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda kılavuzlara uygun ilaç tedavisini sağlamak amacıyla yapılan kalite iyileştirme çalışmalarında klinik eczacıların da dahil olduğu multidisipliner sağlık bakım ekiplerinin kılavuzlara uygun yerel protokollerinin hazırlanması, uygulanması, takip edilmesi ve sonuçların rapor edilmesi gibi aşamalarda rol alarak kılavuza uygun ilaç kullanımını artırdıkları gösterilmiştir (12-14).

Bu çalışmada, dislipidemik hastalarda klinik eczacılık hizmetlerinin uygulanmasına yönelik olarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı yatan hasta servislerinde lipid parametrelerinin ve statin kullanımının güncel kılavuzlara uygunluğunun değerlendirilmesi, statin endikasyonu olup statin tedavisi almayan hastaların sorumlu hekimine klinik eczacı tarafından katkı sunularak klinik eczacı-hekim işbirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada statin tedavisi alan hastaların İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (*Medication Adherence Report Scale*, MARS-5) ile tedaviye uyuncunun değerlendirilmesi ve uyuncu düşük olan hastaların uyumsuzluk nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipid Metabolizması

2.1.1. Lipidler ve Lipoproteinler

Kolesterol ve trigliseridler vücudumuzun başlıca lipidlerindedir (15). Kolesterol, çoğunlukla dokuda sentezlenen hücre zarının temel bileşenidir. Trigliserid ise sentezi ince bağırsak ve karaciğerde gerçekleşen karaciğer ve periferik dokularda enerji substratı olarak görev alır (16). Bunlar suda çözünmediklerinden plazmada dolaşabilmek için lipoprotein adı verilen yapılar ile taşınırlar (15).

Lipoproteinler, dış tabakası serbest kolesterol ve fosfolipid en dış tabakası apolipoproteinler ile çevrelenen; iç tabakasında kolesterol esterleri ve trigliserid bulunan yapılardır. Lipoproteinler, lipidlerin karaciğerden periferik dolaşıma; periferik dolaşımdan da karaciğer ve bağırsağa taşınmasında görev alır (17). Apolipoproteinler ise lipoprotein metabolizmasında rol oynayan enzimler tarafından lipoproteinlerin tanınmasını sağlar (15).

Lipoproteinler, içerdikleri lipid bileşenlerine, apolipoprotein çeşitlerine ve yoğunluklarına göre yedi sınıfa ayrılır (Tablo 2.1.). Bunlar şilomikron, şilomikron kalıntıları, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve Lipoprotein a [Lp(a)]'dır. HDL-K Apo A sınıfları ile taşınırken LDL-K Apo B sınıfları ile taşınmaktadır. Apo B'nin taşıdığı tüm lipid fraksiyonları aterojeniktir. Apolipoprotein çeşitlerinin özellikleri ve işlevine ait bilgiler Tablo 2.2.'de yer almaktadır. Şilomikron, şilomikron kalıntıları, VLDL, IDL, LDL ve Lp (a) pro-aterojenik iken HDL aterojenik değildir (17).

Tablo 2.1. Lipoprotein sınıfları (17).

Lipoprotein	Yoğunluk (g/mL)	Boyut (nm)	Başlıca Lipidler	Başlıca Apoproteinler
Şilomikronlar	<0,930	75-1200	Trigliseridler	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo AI, A-II, A-IV
Şilomikron kalıntıları	0,930- 1,006	30-80	Trigliseridler Kolesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930- 1,006	30-80	Trigliseridler	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006- 1,019	25-35	Trigliseridler Kolesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019- 1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063- 1,210	5-12	Kolesterol Fosfolipidler	Apo AI, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1,055- 1,085	~30	Kolesterol	Apo B-100, Apo (a)

Apo: Apolipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, IDL: orta yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp (a): Lipoprotein a.

Tablo 2.2. Apolipoproteinler (17).

Apolipoprotein	Molekül Ağırlığı (Dalton)	Birincil Kaynak	İlişkili Lipoprotein	İşlev
Apo A-I	28 000	Karaciğer, Bağırsak	HDL, şilomikronlar	HDL için yapısal protein, LCAT'ı aktive eder
Apo A-II	17 000	Karaciğer	HDL, şilomikronlar	HDL için yapısal protein, hepatik lipazı aktive eder
Apo A-IV	45 000	Bağırsak	HDL, şilomikronlar	Bilinmiyor
Apo A-V	39 000	Karaciğer	VLDL, şilomikronlar, HDL	LPL aracılı TG lipolizini teşvik eder
Apo B-48	241 000	Bağırsak	Şilomikronlar	Şilomikronlar için yapısal protein
Apo B-100	512 000	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp (a)	Yapısal protein, LDL reseptörü için ligand
Apo C-I	6 600	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LCAT'ı etkinleştirir
Apo C-II	8 800	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LPL için ortak faktör
Apo C-III	8 800	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LPL'yi ve lipoproteinlerin alımını inhibe eder
Apo E	34 000	Karaciğer	Şilomikron kalıntıları,IDL, HDL	LDL reseptörü için ligand
Apo (a)	250 000-800 000	Karaciğer	Lp (a)	Plazminojen aktivasyonunu inhibe eder

Apo: Apolipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, IDL: orta yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, Lp (a): Lipoprotein a, LPL: Lipoprotein lipaz, LCAT: Lesitin Kolesterol Asiltransferaz, TG: Trigliserid.

Şilomikronlar, Apo B-48 (Apolipoprotein B-48) yapısal proteinini içeren trigliserid ve kolesterolün karaciğer ve periferik dokulara taşınmasında rol oynayan karaciğerde üretilen en büyük lipoproteinlerdir. En fazla trigliserid içeren yapılardan biridir. Şilomikron kalıntıları, şilomikronların dokularda trigliseridten uzaklaştırılmasıyla oluşan kolesterol açısından oldukça zengin yapılardır (15, 17).

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), şilomikronlardan küçük olmasına rağmen oldukça fazla miktarda trigliserid içeren ve Apo B-100 yapısal proteini taşıyan yapılardır.

Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), VLDL'den trigliserid hidrolizi ile oluşan yapılardır. IDL'nin enzimatik reaksiyonlar ile düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) meydana getirdiği bilinmektedir. Halk arasında kötü kolesterol olarak bilinen LDL moleküllerinden, daha fazla kolesterol esteri bulunan küçük ve yoğun LDL moleküllerinin kesin mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmış olmasa da daha aterojenik bir yapı olduğu düşünülmektedir. Küçük ve yoğun LDL moleküllerinin LDL reseptörlerine bağlanması azalmış olduğundan kanda daha uzun süreler dolaşabilmekte, bununla birlikte arter duvarına kolayca girerek daha aterojenik bir durum oluşturmaktadır (15, 17). Epidemiyolojik çalışmalarda LDL-K'daki artışın artan kardiyovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (7, 18). LDL-K gerçek bir risk faktörü olup doğrudan ASKVH gelişiminde etkilidir.

Lp (a), Apo B-100'e bağlanmış apolipoprotein (a)'ya sahip bir LDL molekülüdür. Fizyolojik işlevi çok aydınlatılmamış olsa da pro-aterojenik olduğu bilinmektedir (15).

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler olan HDL, halk arasında iyi kolesterol olarak bilinir. HDL, ters kolesterol taşıma olayı ile periferik dokulardan karaciğere giderek kolesterolün vücuttan atılmasını sağlayan yapıdır. Bu durum onu anti-aterojenik yapmaktadır (15, 17). Epidemiyolojik çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar sonucunda düşük HDL-K düzeyi ile kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ve güncel kılavuzlarda yüksek HDL-K düzeyinin ise düşük kardiyovasküler risk için bir risk göstergesi olmayacağını, hatta yüksek HDL-K düzeyinin ASKVH riskini azaltmadığını ve koruyucu olmadığını göstermiştir (19).

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, periferik ve koroner arterlerin en iç tabakası olan intimada LDL-K ve trigliseridten zengin yağlı ve/veya fibröz yapıların birikmesi ile iskemik ve periferik vasküler hastalıklara neden olabilen kronik bir inflamatuvar bir olaydır (2, 20, 21). Aterosklerozun başlıca risk faktörü LDL-K artışı olmakla birlikte LDL-K kontrol altına alındığında kalan riskin inflamasyon süreçleriyle oluştuğu bilinmektedir (21). Bu sürecin, lipoproteinlerin makrofajlardaki oksidasyonu ile lipid oksidasyon ürünlerini oluşturması, lökositlerin toplanması ile inflamasyon sürecini tetiklemesiyle başladığı düşünülmektedir (22). Ateroskleroz oluşumu temelde çocukluk dönemindeki yağlı çizgilenme ile başlar ve yıllar boyunca yaşla birlikte kümülatif bir fibröz plak ve kompleks lezyon artışı görülür. Plak stabilitesi, doğrudan inflamatuvar hücre seviyesi ve plak kalınlığı ile ilgilidir. İnce ve inflamatuvar hücre sayısı yüksek plaklar yumuşak veya hassas plak olarak adlandırılır. Bu hassas plaklar, akut koroner sendromlara neden olabilmektedir (22). İlerleyen aterosklerotik plaklar, kalbin dolaşımını etkilediğinde miyokard infarktüsü veya stabil anjina gibi koroner olaylara yol açabilirken; iskemik veya serebral inmelere de neden olmaktadır (2).

Ateroskleroz, koroner arter duvarlarında ciddi değişiklikler oluşturarak koroner arter hastalığını (KAH) meydana getirmektedir (22). Kardiyovasküler hastalıklar, her yıl yaklaşık 17,9 milyonu etkileyerek tüm dünyada en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır (2, 23). Erkeklerde daha yüksek KAH prevalansı olmasına rağmen kadınlarda özellikle menopoza sonrası ve sigara kullanımı, diyabet varlığı gibi risk faktörleriyle KAH riski artmaktadır (24). KAH vakalarının çoğu 40 yaş üstü olup bu nedenle ölenlerin ise %82'si 65 yaş ve üzeridir (22).

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya çapında erken yetişkin ölümlerine neden olan KAH ve inmenin de dahil olduğu kardiyovasküler olaylar en yaygın ölümcül hastalıklardandır (25, 26). İskemik kalp hastalığı, 2013 yılında dünyada tüm nedenlere bağlı ölümlerin %28,2'sini oluşturmuştur (27). Ayrıca 2019'da elde edilen sonuçlara göre yaklaşık 18,6 milyon ölümden sorumlu olup günümüzde ve ilerleyen yıllarda daha da artacağı düşünülmektedir (25, 26).

Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında “Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı” çalışmasında 15 yaş ve üzeri koroner kalp hastalığı sıklığı erkeklerde %3,8, kadınlarda ise %2,3 bulunmuştur. Erkeklerdeki sıklık yaş ile birlikte artış göstermektedir. Serebrovasküler hastalıklarda ise tüm yaşlarda kadınlarda sıklık daha yüksektir (28). “Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasında ise kadınlarda koroner olay insidansı ve mortalite çoğu Avrupa ülkesine göre yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda koroner kalp hastalığının 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 olduğu bulunmuştur (29, 30). 2019 yılında Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK) ölüm nedenleri verilerine bakıldığında dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer alırken bunların %39,1’ini iskemik kalp hastalığı, %22,2’sini serebrovasküler hastalıklar, %25,7’sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır (31).

2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerozun patolojik temeli, endotel aktivasyonu ile başlayan lipid ve fibröz yapıların orta ve büyük arterlerin en iç tabakası olan intimada birikerek aterom plaklarını oluşturması sonucu arterlerin daralması ve bunu takiben inflamatuvar yolakların aktivasyonuna dayanmaktadır (2, 32, 33). İnflamasyon aktivasyonu dışında aterosklerozun yüksek kolesterol, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, ailesel öykü yani genetik yapı gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır (2).

Endotel tabakası, endotel hücreleri tarafından oluşturulan ve kan dolaşımına giren moleküller, patojenler ve hücreler için ilk bariyer görevini görür. Ayrıca endotel, inflamatuvar ve immün yanıtı aracılık eder (32). Birtakım aterojenik risk faktörlerine maruz kalındığında endotel hücreleri nitrik oksit gibi vazodilatör ajanların salınımını engeller (34).

Aterosklerozun başlangıç evresinde, arter intimasında yıllar boyunca LDL-K’nın kümülatif birikimi görülmektedir (35). LDL-K, damar intimada uzun süre kalarak endotel bütünlüğünün bozulmasına yol açarak lipoprotein infiltrasyonunu kolaylaştırır (36). İntimada biriken LDL-K, enzimatik reaksiyonlar veya serbest radikaller aracılığıyla oksitlenir (37, 38). Oksitlenmiş LDL-K molekülleri inflamasyon olaylarını (T hücresi aktivasyonu) indükleyebilmektedir (39). Fakat bu mekanizmanın

aterosklerozu başlattığı hala bir varsayımdır (35). Bunun yanında trigliseridlerin de ateroskleroz gelişimine neden olabileceği bilinmektedir (40). HDL-K'nın ise koruyucu etkisi bilinmesine rağmen yapılan son genetik çalışmalarda yüksek HDL-K düzeyinin aterosklerozdan koruyucu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (41).

İnflamatuvar yanıt gelişiminde T ve B lenfositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve farklı makrofaj tipleri rol oynar. LDL'nin makrofajlar üzerindeki etkisi, proinflamatuvar sitokinler tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6)'nın üretimiyle sonuçlanır. Oksitlenmiş LDL, makrofajlar ile birleşerek kolesterol yüklü köpük hücrelerinin oluşumunu destekler (33).

Aterosklerotik plaklar ilerledikçe makrofajların nekrozu gerçekleşebilir ve bundan kalan kalıntılar aterom çekirdeğini oluşturabilir. Aterom gelişimleri ilerlerken kalsiyum birikerek vasküler kalsifikasyonlar meydana gelebilir. Bu birikimlerin boyutlarına göre plaklarda yırtılma ve tromboz riski oluşabilir (42). Geniş kolesterol havuzu bulunan, ince bir fibröz çatıdan oluşan ve inflamasyon hücreleri bulunan plaklara hassas (stabil olmayan) plaklar adı verilir. Bunlar en fazla yırtılmaya aday plaklardır. Daha dar bir kolesterol havuzu bulunan fibröz çatısı daha kalın olan plaklar ise stabil (sağlam) plak olarak adlandırılır.

2.3. Dislipidemi

Dislipidemi; primer veya sekonder nedenler sonucu total kolesterol, LDL-K, trigliserid ve HDL-K dengesizliği veya lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk olarak tanımlanır. Dislipidemi, Avrupa ve Kuzey Amerika'da her iki yetişkinden birinde; Türkiye'de ise yetişkin nüfusun %80'inde görülmektedir (43).

2.3.1. Dislipidemi Nedenleri

Dislipideminin primer nedenleri olarak otozomal dominant ailesel hiperkolesterolemi, ailesel defektif Apo B-100, ailesel hipertrigliseridemi, ailesel kombine hiperlipidemi, disbetalipoproteinemi, Beta-sitosterolemi ve hipoalfalipoproteinemi sayılırken sekonder nedenler arasında diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH), nefrotik sendrom, kolestatik karaciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar, insan immün yetmezlik virüsü (*Human*

Immunodeficiency Virus, HIV) enfeksiyonu, hipotiroidi, obezite, aşırı alkol tüketimi ve tiazid, steroid, beta-blokör gibi ilaçların kullanımı yer almaktadır. Primer nedenlerin arasında yer alan ailesel hiperkolesterolemi (FH), LDL-K reseptör genindeki mutasyona bağlı otozomal bir durumdur ve %0,1-0,5 aralığında bir prevalansa sahiptir. FH'li bireylerde endotel disfonksiyonu çocukluk döneminde başlar, yetişkinlikte ise ASKVH riski normal popülasyona göre daha fazladır. Bu bireylerde tendonlarda kolesterol birikimi (ksantom) ve göz kapaklarında kolesterol birikimi (ksantelazma) yaygın bir şekilde gözlenmektedir. Ailesel kombine hiperlipidemi (FCH) ise ailenin üyelerinde ortaya çıkan genetik bir durumdur. Bu bireylerde yüksek LDL-K, VLDL-K, trigliserid ve düşük HDL-K düzeyi gözlenmektedir ve prevalansı %0,5-1 aralığındadır. Ailesel hipertrigliseridemi otozomal dominant gene sahip olup diyet ve aktiviteden olumlu yönde etkilenmektedir. Diğer kalıtsal dislipidemiler nadir olarak gözlenmektedir (44).

2.3.2. Dislipidemi Patofizyoloji

Dislipidemi, ateroskleroz gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Dislipidemi varlığında kolesterol molekülü oksitlenerek hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1 ve monosit adezyonunda rol oynayan endotelial selektin (E-selektin) aracılığıyla bölgeye monosit akışı ve monositlerin sentezlediği sitokinler birikir. Daha sonra monositler Kemoatraktan Protein (MCP)-1 ile makrofajlara dönüşür. Makrofajlar oksitlenen kolesterolü absorbe ederek köpük hücrelerine dönüşür. Aterosklerotik olaylardan sorumlu olduğu düşünülen LDL, oksitlenerek arter duvarına monositleri toplar. Monositler makrofajlara dönüşüp arter duvarlarında aterosklerotik plak oluşumuna neden olur (45).

2.3.3. Tanı ve Tarama

Ateroskleroz için en önemli risk faktörü olan dislipideminin tanı ve taraması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişim riskini azaltmada, erken tanı koyulmasında çok önemli bir yere sahiptir. Dislipidemi, uzun süre asemptomatik seyreden yavaş ve sinsi ilerleyen bir süreçtir. Bu sinsi ilerleyen süreç özellikle vasküler damarlarda akut sendrom ile sonuçlanmaktadır. Akut sendromların dışında renal arterlerde olduğu gibi kronik bir süreç de meydana gelebilmektedir. Koroner arterlerde

ise hem akut hem kronik şekilde kendini göstermektedir (Tablo 2.3.) (2). Bundan dolayı erken tanı KAH gibi aterosklerotik hastalıklarda insidans ve mortalite açısından çok önem arz etmektedir.

Tablo 2.3. Aterosklerozun klinik belirtileri (2).

Akut Belirtileri	Kronik Belirtileri
İnme	Tekrarlayan geçici iskemik ataklar
Geçici iskemik atak	Vasküler demans
Aort yırtılması	Kötüleşen böbrek fonksiyonları
Aort diseksiyonu	Renovasküler hipertansiyon
Renal arter oklüzyonu (nadiren)	Kronik mezenterik iskemi
Akut mezenterik iskemi	Abdominal anjina
Akut koroner sendromlar (stabil olmayan anjina, miyokard infarktüsü)	Stabil anjina
Aortik oklüzyon (nadiren)	Sessiz iskemi
Akut periferik arter oklüzyonu	Aortik anevrizma
	Kronik ekstremitte iskemisi
	Aralıklı kladikasyon

Aterosklerozun klinik belirtileri varlığında kesin tanı koyulabilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile ateroskleroz doğrudan tespit edilmektedir. Bu yöntemler arasında ultrasonografi veya doppler ultrasonografi, kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans anjiyografi (MR) invazif değil iken invaziv anjiyografi, intravasküler ultrasonografi veya optik koherens tomografi invazif yöntemlerdir (46). Tarama yapılması gereken hasta gruplarına bakıldığında; 20 yaşından itibaren genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzeri erkeklerde ve 50 yaş sonrası (veya menopoz sonrası) kadınlarda 2 yılda bir, 65 yaşından sonra ise yılda bir tarama önerilmektedir (47). ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunduran, ailede erken ASKVH öyküsü (MI veya 55 yaşından önce ani ölüm), Tip 1 ve Tip 2 DM, KBH, hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanmak), kronik inflamatuvar hastalıkları, obezite, sigara kullanımı ve bu sayılan risk faktörlerinden en az birine sahip hastalara ise yılda en az 1 kez tarama yapılmalıdır (48). Ayrıca

herhangi bir aterosklerotik hastalığı olmayan 20-78 yaş arası bireylerin en az 5 yılda bir tarama yaptırması önerilmektedir.

Dislipidemi taramasında kullanılan başlıca lipid profilleri; total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K ve HDL-dışı kolesterol (non-HDL)'dür. Bunlar dışında klinik pratikte rutin olarak kullanılmayan Apo B, Apo A-1, total kolesterol/HDL-K oranı, Lipoprotein (a) gibi parametreler de bulunmaktadır. Klinik olarak sık kullanılan total kolesterol ölçümü tek başına yanıltıcı olsa da kardiyovasküler risk hesaplanmasında önemli bir yere sahiptir. Standart bir lipid profili taramasında total kolesterol, HDL-K ve trigliserid ölçümü yapılmaktadır. Bunlara bakarak aslında non-HDL kolesterol ve LDL-K da hesaplanmış olunmaktadır. Non-HDL kolesterol, total kolesterol düzeyinden HDL-K düzeyinin çıkarılması ile bulunur. Trigliserid değeri <400 mg/dL olduğunda LDL kolesterol hesabı Friedewald formülü [Total kolesterol-HDL kolesterol-TG/5] ile yapılabilmektedir. Friedewald formülü, TG>400 mg/dL olduğunda kullanılamamaktadır. Ölçümlerin genelde aç karnına yapılması önerilmesine rağmen tok karnına da ölçüm yapılabilmektedir (48, 49). Aç karnına yapılan ölçüm de özellikle non-HDL düzeyi şilomikron kalıntıları içermeyeceğinden kalan tüm değerlendirme aterojenik lipoproteinleri kapsamış olmaktadır. Özellikle DM, insülin direnci, ASKVH olan hastalarda non-HDL düzeyi, hatta bakılabiliyorsa Apo B düzeyini ölçmek LDL-K düzeyinin yanında daha iyi bir risk faktörü belirler. LDL-K için hedef düzeyleri risk grubuna göre değişmekle birlikte non-HDL için hedef düzey LDL-K düzeyine 30 mg/dL eklenerek bulunur (49). Trigliserid düzeyi için ulaşmamız gereken hedef düzeyimiz olmamakla birlikte normal düzeyi <150 mg/dL olmaktadır. Lipoprotein (a) rutin tarama testlerinde yer almamasına rağmen yüksek ve orta risk grubuna giren hastalarda bakılması önerilmektedir (48).

2.4. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi ve Dislipidemi Tanı Tedavi Kılavuzları

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbidite açısından tüm dünyada çok önemli bir konu haline gelmiştir. Kardiyovasküler hastalık riskini belirlerken kullanılan bir kavram olan toplam kardiyovasküler risk, bir yetişkinin ölümcül olmayan aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) yaşama ve ölümcül olan tüm risk faktörlerinin kombinasyonudur ve genelde 10 yıllık bir süreç için

hesaplanır (48). Özellikle yaş, kardiyovasküler (KV) riski belirleyen temel etkidir. 50 yaş altı kadınlar ve 40 yaş altı erkeklerin genellikle 10 yıllık KV riski düşüktür fakat bu riski artıran olumsuz risk faktörlerine sahip olduklarında risk artmaktadır. 65 yaş üstü erkekler ve 75 yaş üstü kadınlarda ise neredeyse her zaman 10 yıllık KVH risk yüksektir (50). Framingham ve yapılan diğer çalışmalar sonucunda hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve yetersiz fiziksel aktivite gibi unsurlar kardiyovasküler hastalıkları azaltmak için önlenebilen risk faktörleri olarak belirlemiştir (51).

Kardiyovasküler hastalık tanısı bulunan hastalarda ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski olan kişilerde dislipidemi tanı ve tedavisinde hekimlere yardımcı olabilmek ve hasta bakım kalitesini iyileştirmek için Kanada Kalp Damar Hastalıkları Derneği (CCS), ESC/EAS, ACC/AHA gibi otoriteler çeşitli kılavuzlar geliştirmiştir. Bu kılavuzlarda LDL-K'yı düşürmede farklı yaklaşımlar olmasına rağmen temel ilkeler aynıdır. ESC/EAS dislipidemi kılavuzu (1) ve ACC/AHA kılavuzu (7), bireysel hasta özelliklerine dayalı olarak hasta ve hekim tarafından ortak karar verme süreci ile ASKVH'nın önlenmesine yönelik tavsiyelerde bulunmaktadır. Kılavuzlarda yaş, cinsiyet, yaşam beklentisi, risk faktörü profilleri, etnik ve coğrafi farklılıklara özel önem verilmiştir. Kılavuzlar, hastaların kardiyovasküler ve koroner arter hastalığı riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Kardiyovasküler hastalıktan korunma yaklaşımının, kişinin kardiyovasküler hastalık riskine göre belirlenmesi önerilmektedir. Hastanın riski ne kadar yüksek ise korunma yaklaşımı da o kadar yoğun olmalıdır (2).

Farklı Framingham modelleri, Sistematik Koroner Risk Tahmini (*Systematic Coronary Risk Evaluation*, SCORE), İskoç Üniversitelerarası Kılavuz İlkeler Ağı'ndan kardiyovasküler risk tahmin modeli (*CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, ASSIGN), Q-Risk, Münster Prospektif Pravastatin Çalışması (*Prospective Cardiovascular Münster*, PROCAM), Reynolds, Birleştirilmiş Kohort eşitlikleri ve Globorisk gibi birçok risk değerlendirme sistemi vardır ve kılavuzların çoğu bu risk tahmin etme sistemlerinden birini kullanmaktadır (52-61).

Klinik uygulamada KVH'nin önlenmesine yönelik ESC/EAS kılavuzu, büyük temsil niteliğine sahip Avrupa kohortu veri kümeleri nedeniyle SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir (1). SCORE hesaplama modeli, farklı düzeylerde KVH riski olan ve geniş bir coğrafi alanı kapsayan 12 farklı Avrupa kohortundan hesaplanmış ve yaklaşık 200 bin insana ait 3 milyon kişi/yıllık gözlemi ve 7900 ölümcül kardiyovasküler olayı içermektedir. Dislipidemi tedavisine ilişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu'nda SCORE sistemi, kalp krizi, inme veya ani kardiyak ölüm dahil birçok atardamar tıkaçıcı hastalıklarda kümülatif 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik olay gelişme riskini tahmin etmektedir (1). Ülkemizde kullanılacak ideal kardiyovasküler risk hesaplama aracı, Türk toplumuna ait özellikler dikkate alınarak oluşturulacağından, kardiyovasküler risk tahmini için ESC/EAS kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşım olacaktır (48).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), KVH ölüm oranlarına göre bölgeleri düşük riskli ülkeler, orta riskli ülkeler, yüksek riskli ülkeler ve çok yüksek riskli ülkeler olmak üzere dört grupta ayırmaktadır. Türkiye KVH'a bağlı ölüm oranlarından ($\geq 150/100000$) dolayı bu gruplar içerisinde 'yüksek KVH riskli ülkeler' içerisinde yer almaktadır (50, 62).

Epidemiyolojik, randomize kontrollü, deneysel ve Mendelci Randomize ve genetik çalışmalar sonucunda LDL-K'nin ASKVH için temel etmen olduğunun anlaşılmasıyla kılavuz hedefleri güncellenmiştir.

Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin 2021 ESC/EAS kılavuzu, ESC/EAS 2019 kılavuzuna göre risk sınıflaması, yaşa göre risk eşikleri ve risk belirlemesi açısından değişiklik göstermiştir. Mevcut SCORE sisteminden farklı olarak güncel veriler ile 10 yıllık hem ölümcül hem ölümcül olmayan olay riski hesaplanarak SCORE 2 sistemi geliştirilmiştir.

ESC/EAS Ağustos 2021'den itibaren klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yönelik risk skorlamasında SCORE 2 ve SCORE 2-Yaşlılar (OP) kullanılmasını önermektedir (63). SCORE 2 sisteminin 2016 ESC kılavuzundaki SCORE sistemine göre en önemli farkı risk faktörleri olan 40-69 yaş arasındaki sağlıklı bir bireyin 10 yıllık hem ölümcül hem de ölümcül olmayan KVH olaylar (miyokard infarktüsü, inme) riskini tahmin etmesidir. Ayrıca SCORE sisteminde 65

yaş üstü bireyler için risk tahmini bulunmaz iken SCORE 2-OP sisteminde ise ≥ 70 yaşındaki kişilerde 5 yıllık ve 10 yıllık ölümcül veya ölümcül olmayan olayları tahmin eder (Tablo 2.4.) (50). Kısaca SCORE 2 sisteminde tedavi hastaya bireyselleştirilmiş olup hasta da karar süreçlerine dahil edilmiştir.

Bir kişinin 10 yıllık toplam KVH riskini tahmin etmek için, bulunduğu ülkenin risk grubuna göre belirlenmiş SCORE 2 ve SCORE 2-OP kullanılarak risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (50).

Tablo 2.4. Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili hasta kategorileri

Hasta Kategorisi	Alt grup	Risk kategorileri	KVH* riski ve tahmini tedavi faydası
Görünürde sağlıklı kişiler			
Yerleşik ASKVH*, DM*, KBH*, ailesel hiperkolesterolemi olmayanlar	<50 yaş	Düşükten yükseğe risk	10 yıllık toplam risk tahmini (SCORE 2)
	50-69 yaş	Düşükten yükseğe risk	10 yıllık toplam risk tahmini (SCORE 2)
	≥ 70 yaş	Düşükten yükseğe risk	10 yıllık toplam risk tahmini (SCORE 2-OP)
KBH olan hastalar			
KBH ek olarak DM veya ASKVH olmayanlar	Orta şiddetli KBH (eGFR* 30-44 mL/dk/1,73 m ² veya eGFR 45-59 mL/dk/1,73 m ² ve albümin/kreatinin 30-300 mg/g veya eGFR ≥ 60 mL/dk/1,73 m ² ve albümin/kreatinin >30 mg/g	Yüksek Riskli	
	Şiddetli KBH (eGFR <30 mL/dk/1,73 m ² veya eGFR 30-44 mL/dk/1,73 m ² ve albümin/kreatinin >30 mg/g	Çok Yüksek Riskli	
Ailesel Hiperkolesterolemi			
Belirgin derecede yüksek kolesterol seviyeleri ile ilgili		Yüksek Riskli	

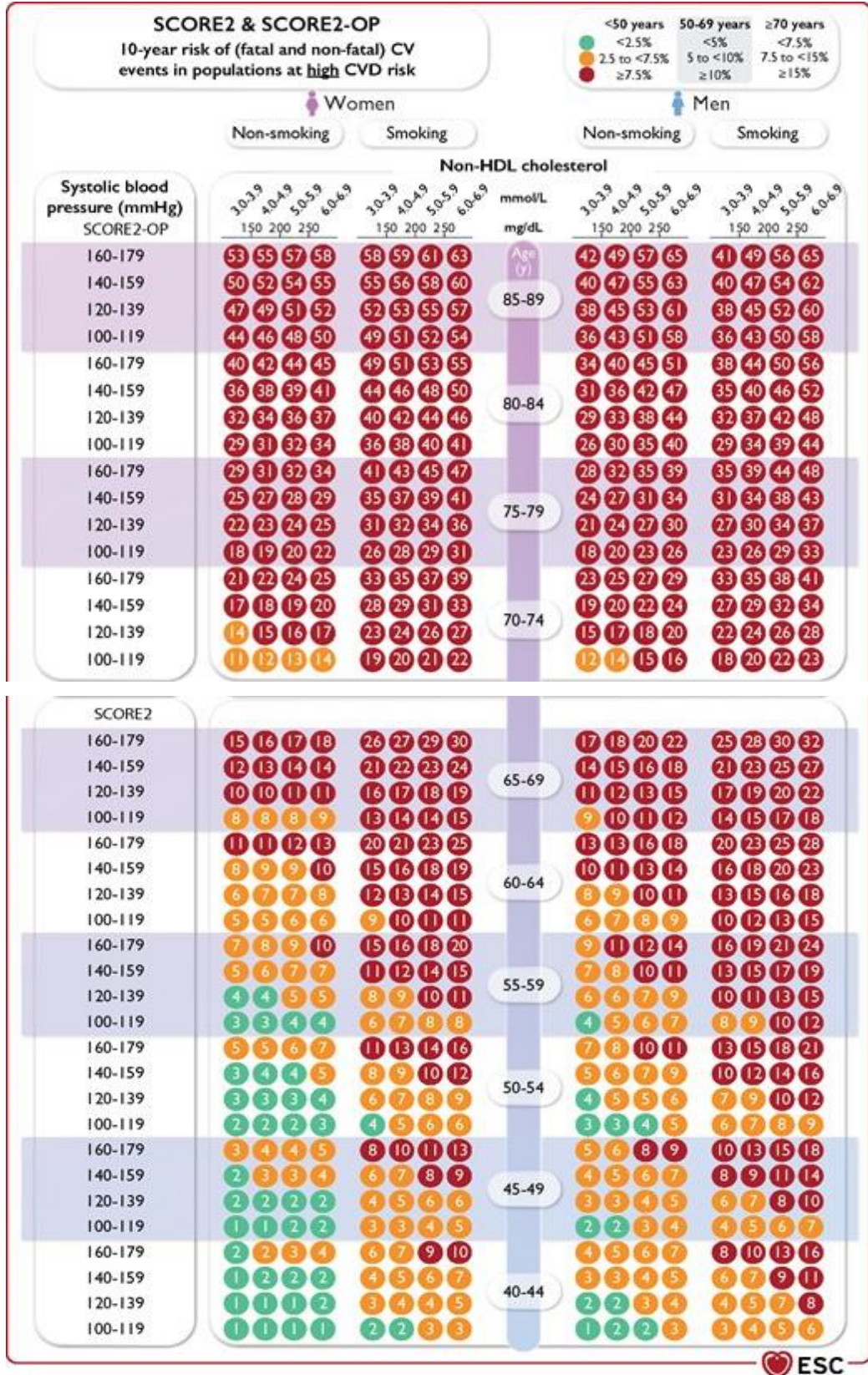
Tablo 2.4. (Devam) Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili hasta kategorileri

Tip 2 Diyabetli hastalar			
40 yaş üstü Tip 1 DM hastaları da bu kriterlere göre değerlendirilebilir.	İyi kontrol edilen kısa süreli DM (örn. <10 yıl), hedef organ hasarı kanıtı yok ve ek ASKVH risk faktörü yok	Orta Riskli	
	Yerleşik ASKVH ve/veya şiddetli hedef organ hasarı olmayan ve orta riskli kriterleri karşılamayan	Yüksek Riskli	
	Belirlenmiş ASKVH ve/veya şiddetli hedef organ hasarı <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 45 mL/dk/1,73 m² eGFR 45-59 mL/dk/1,73 m² ve mikroalbumemi (albümin/kreatinin 30-300 mg/g) Proteinüri (albümin/kreatinin >300 mg/g) En az 3 tane mikrovasküler olay (mikroalbumemi+retinopati+nöropati) 	Çok Yüksek Riskli	
Yerleşik ASKVH'sı olan hastalar			
Belirlenmiş ASKVH (klinik veya görüntüleme ile) <ul style="list-style-type: none"> Klinik: Önceden geçirilmiş MI*, akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı. Görüntüleme ile: Koroner anjiyografi, karotis ultrason veya BT* ile. 		Çok Yüksek Riskli	

*Kısaltmalar: ASKVH, Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık; DM, Diabetes Mellitus; KBH, Kronik Böbrek Hastalığı; eGFR, Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı; MI, Miyokard İnfarktüsü; BT, Bilgisayarlı tomografi.

2021 ESC/EAS Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuzu'nda riske göre tedavi önerileri kardiyovasküler hastalık risk kategorilerine dayanmaktadır ("düşük-orta", "yüksek" ve "çok yüksek"). Bu kategoriler için eşik risk seviyeleri, gençlerde yetersiz tedaviden kaçınmak ve yaşlı

kişilerde aşırı tedaviden kaçınmak için çeşitli yaş grupları için sayısal olarak farklıdır. 10 yıllık KVH riski $\geq 10\%$ olan kişiler "çok yüksek risk" kategorisinde değerlendirilmekte ve KVH riskine uygun lipid düşürücü tedavi planı yapılmaktadır. 10 yıllık KVH riski 5% ile 10% arasında olan kişiler ise "yüksek risk" kategorisinde değerlendirilerek tedavi yarar oranı düşünülerek tedavi başlanabilmektedir. Toplam riski $< 5\%$ olan kişiler ise "düşük-orta" risk kabul edilir ve herhangi bir risk faktörü yok ise tedavi düşünülmez. Tedavi yararı genç insanlarda daha yüksek olduğundan, tedaviyi düşünmek için risk eşikleri genç insanlarda daha düşüktür (50). Görünüşte sağlıklı 40-89 yaş arasındaki bireylerde; yaş, sistolik kan basıncı, sigara içmesi/içmemesi ve non-HDL kolesterol değerlerine göre SCORE 2 & SCORE 2-OP çizelgesinde kesişimin olduğu en yakın kutucuktaki sayısal puan dikkate alınmaktadır. Buradaki sayısal puana göre risk kategorilerine ayrılmıştır (Şekil 2.1.). Sağlıklı olan bireylerde risk ne olursa olsun kilo yönetimi, sigara bırakma, fiziksel aktivite gibi etkin yaşam tarzı değişikliklerine gidilmelidir (64). Görünürde sağlıklı olup düşük-orta risk grubuna dahil olan bireylere herhangi bir lipid düşürücü tedavi önerilmez. Görünürde sağlıklı olan yüksek riskli kişilerde LDL-K'yı 70 mg/dL 'nin altına düşürecek ve başlangıca kıyasla LDL-K'de $> 50\%$ azalma olacak şekilde lipid düşürücü tedavi önerilmektedir. Benzer şekilde, görünürde sağlıklı olan çok yüksek riskli hastalarda LDL-K'yı 55 mg/dL 'nin altına düşürecek ve başlangıca kıyasla LDL-K'de $> 50\%$ azalma olacak şekilde lipid düşürücü tedavi önerilmektedir (Tablo 2.5.). 70 yaş ve üzeri bireylerin neredeyse hepsi risk eşiklerini aşmaktadır. SCORE 2-OP puanı $\geq 15\%$ olduğunda 'çok yüksek riskli' gruba girmektedir. Bu durumda lipid düşürücü tedavi için Sınıf IIb yani tedavinin düşünüleceği dikkate alınması gerektiği önerisi yapılmaktadır. SCORE 2-OP puanı $7,5\%$ ile $< 15\%$ olduğunda ise 'yüksek riskli' olarak kabul edilmektedir. Bu durumda ise tedavi için polifarmasi veya ilaç etkileşimleri gibi durumların göz önüne alınması gerektiği önerilmektedir. Düşük risk kategorisine giren SCORE 2-OP puanı $< 7,5\%$ olan bireylerde başka bir risk faktörü olmadığında tedavi düşünülmemesi gerektiği önerilmektedir. Ayrıca 40 yaş altı bireylerde eğer ek bir hastalığı yok ise tedavi önerilmemekte, bu hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin daha ön planda olması gerektiği savunulmaktadır.



Şekil 2.1. Yüksek kardiyovasküler riskli popülasyonda 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay riski SCORE 2 & SCORE 2-OP çizelgesi.

Tablo 2.5. Yaşa göre görünürde sağlıklı kişilerde SCORE 2 ve SCORE 2-OP'ye dayalı kardiyovasküler hastalık risk kategorileri.

KVH Riski	<50 yaş	50-69 yaş	≥70 yaş
Düşük-Orta	< %2,5	< %5	< %7,5
Yüksek	%2,5 ila %7,5	%5 ila %10	%7,5 ila %15
Çok Yüksek	≥%7,5	≥%10	≥%15

SCORE 2 çizelgeleri; belgelenmiş KVH veya DM, ailevi hiperkolesterolemi veya diğer genetik/ nadir lipid veya kan basıncı bozuklukları, kronik böbrek hastalığı gibi diğer yüksek riskli olan kişiler ve gebeler için geçerli değildir. Tedavi başlangıcında yalnızca risk grubu değil tedavinin yararı, komorbiditeler ve hasta tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca birçok risk grubundaki kişinin yalnızca sigara içmeyi bırakarak bile düşük-orta risk kategorisine geçebileceği unutulmamalıdır (50).

2.4.1. Spesifik Hasta Gruplarında Kardiyovasküler Risk Değerlendirilmesi

Primer korunma, hastalarda ASKVH, DM ve kronik böbrek hastalığı gibi yüksek veya çok yüksek risk grubunu oluşturan hastalıklar bulunmadığında SCORE hesaplanarak riskin belirlenmesidir (48). Yani var olan risk faktörlerinin KV hastalığa dönüşmesini engellemek amacıyla yapılmaktadır. Sekonder korunma ise ASKVH, DM, KBH gibi hastalıkları bulunan hastalarda doğrudan tedavi hedeflerine yönelik tedavi planı oluşturmaktır (48). Buradaki amaç ise, yeni bir KV olay gelişimini önlemektir.

Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, DM, KBH, sistolik kan basıncı bozukluğu veya ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalar SCORE sisteminden ayrı olarak çok yüksek veya yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Diğer tüm hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da öncelikli amaç sigarayı bırakma, sağlıklı bir yaşam tarzı belirleme ve risk faktörlerini ortadan kaldırmaktır.

Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan kişiler ASKVH riski açısından 'çok yüksek riskli' gruptadır. Bu hastalarda yoğun risk önleme hedefleri LDL-K düzeyi için LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL)'dir. Ailesel hiperkolesterolemi (FH)

hastaları ise ‘yüksek riskli’ veya ‘çok yüksek riskli’ kategoridedir. LDL-K düzeyi hedef yüksek riskli hastalar için LDL-K $<1,8$ mmol/L (70 mg/dL); çok yüksek riskli hastalar için LDL-K $<1,4$ mmol/L (55 mg/dL) olmaktadır.

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olan kişiler, diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde T2DM olmayan kişilere göre kardiyovasküler hastalık açısından iki kat daha fazla risk altındadır. Çoğu orta yaşlardan itibaren ‘yüksek riskli’ veya ‘çok yüksek riskli’ kategoriye girmektedir ve 40 yaş üzeri tüm T2DM olan hastalar için tedavi önerilmektedir. İyi kontrol edilen kısa süreli DM (<10 yıl), herhangi bir hedef organ hasarı ve ek ASKVH riski olmayan hastalar orta derecede risk taşımaktadır. Bu hastalarda özellikle sigara bırakma ve yaşam tarzı değişikliğine gidilmelidir. Bunların dışındaki DM hastaları ise yüksek veya çok yüksek riskli olmaktadır. Orta derecedeki kriterleri karşılamayan 10 yıldan uzun süredir DM olan hastalar yüksek riskli kategoridedir. Yüksek riskli hastalar için olması istenen LDL-K düzeyi LDL-K $<1,8$ mmol/L (70 mg/dL)’dir. Bunların dışında ek olarak yerleşmiş bir ASKVH bulunan ve/veya şiddetli hedef organ hasarı (retinopati, nöropati, nefropati gibi) DM’li hastalar ise çok yüksek risk kategorisindedir. Çok yüksek riskli bu hastalar için LDL-K $<1,4$ mmol/L (55 mg/dL) olması istenmektedir. LDL-K hedefi dışında çok yüksek riskli T2DM hastalarında sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörü veya glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) kullanılması, Hemogloblin A1C (HbA1c) değerinin <64 mmol/mol (%8,0) olması önerilmektedir.

KBH, 3 aydan uzun süren böbrek yapısı ve işlevindeki bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarı tespiti için kriterler idrar örneklerinden elde edilen albüminüri [albümin/kreatinin oranı (ACR)] oranının >30 mg/g olması ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 mL/dak/1,73 m² ‘dir. Birçok KBH hastası aslında daha diyalize bile girmeden ASKVH riskinden hayatını kaybetmektedir. Bu hastalarda DM, hipertansiyon ve ASKVH riski de daha fazladır. Bu durum morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. 10 yıllık KVH riskine bakıldığında orta düzeyde KBH düzeyi (eGFR 30-44 mL/dak/1,73 m² ve ACR <30 mg/g) veya eGFR 45-59 mL/dak/1,73 m² ve ACR 30-300 mg/g veya eGFR ≥ 60 mL/dak/1,73 m² ve ACR >300 mg/g olan hastalar ‘yüksek riskli’ kategoridedir. Şiddetli kronik böbrek hastalığı (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²) veya eGFR 30-44 mL/dak/1,73 m² ve ACR >30 mg/g olan hastalar ise ‘çok yüksek riskli’ olan kategoridedir.

Yapılan çalışmalar, yüksek veya çok yüksek riskli bir hastada LDL-K'daki çok küçük bir azalmanın bile faydalı olabileceğini göstermektedir (65).

2.5. Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi yönetiminde önemli yeri olan ESC/EAS kılavuzu gibi birçok dislipidemi kılavuzu ve yapılan meta analizler, ASKVH gelişimini önlemede en önemli faktörün LDL-K düzeyini düşürmek olduğunu göstermiştir (47). LDL-K düzeyi ne kadar düşükse KVH riski de o kadar lineer bir şekilde azalmaktadır (66). Yapılan bir çalışmada, LDL-K'nın 20 mg/dL altına kadar inmesi KVH riskini oldukça düşürdüğü gösterilmiştir. LDL-K düzeyindeki azalma için yararın bittiği veya zararın başladığı bir düzey belirlenememiştir (67). Fakat KVH riski çok yüksek olan hastalarda LDL-K düzeyinde en az %50 oranında düşüş sağlamak yararlı olacaktır (68). HDL-K düzeyinin artması da kalp damar hastalıkları riskini azaltmaktadır. Özellikle fibrat grubu ilaçların, safra asidi bağlayan reçinelerin, niasin ve kolesterol ester transferaz proteini (CETP) inhibitörlerinin HDL'yi belirli oranlarda yükselttiği bilinmektedir. Fakat yapılan Ateroskleroz Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipid Bozukluklarının Tedavisini Araştırma Çalışması (*Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events, ILLUMINATE*), HDL-K kolesterol düzeyi %70'den fazla artırılmasına rağmen KVH riskinin azalmadığı hatta çok yüksek seviyelerde (>80 mg/dL) koruyucu değil zararlı olabileceğini ortaya koymuştur (69, 70). Buradan hareketle, tedavide lipid düşürücü ilaçlar kullanılmaktadır.

2.5.1. Tedavi Hedefleri

2021 ESC/EAS Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuz'unda farklı hasta kategorilerine göre LDL-K'yı düşürmek için bireysel tedavi yaklaşımları önerilmektedir (50). Kılavuza göre bireysel tedavinin başında yaşam tarzı değişikliği gelmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerinden ilki fiziksel aktivite ve egzersizdir. Kılavuz, her yaştan yetişkinin haftada en az 150-300 dakika orta yoğunlukta (orta veya yüksek tempoda yürüyüş gibi) veya 75-150 dakika yüksek yoğunlukta (koşu, bisiklet, yüzme gibi) fiziksel aktivitede bulunması için çaba sarf etmesi gerektiğini önermektedir (Sınıf Ia kanıt düzeyli öneri). Sedanter

bir yaşama sahip yetişkinler için günde 15 dakika hafif yoğunlukta fiziksel aktivite (yürüyüş, hafif ev işleri gibi), yaşlı veya kronik hastalıkları olan yetişkinlerde ise önerilere uyulamıyorsa koşullar el verdiğiince fiziksel aktivitede bulunulması gerektiği önerilmiştir (50).

Sağlıklı beslenmenin KVH riskinde ne kadar önemli olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda kılavuzun önerilerine bakıldığında, Sınıf Ia önerisi ile Akdeniz tipi beslenme olan tam tahıl, yüksek miktarda meyve ve sebze, bakliyat, balık ve zeytinyağı ve lif bakımından zengin gıdaların seçilmesi; tuz tüketiminin azaltılması (günde <5 g) ve alkol tüketimini haftalık maksimum 100 gram ile sınırlandırılması gerektiği önerilmektedir. Obez veya çok kilolu yetişkinlerin %5-10'luk bir kilo kaybının kan basıncını, dislipidemi, T2DM ve KVH riskini azalttığı bilinmekle birlikte yaşlı hastalarda ise kilo kaybına dikkat edilerek kas kütlelerini korumaya önem verilmesi önerilmektedir. Kılavuz, tüm yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde kardiyovasküler riski azaltma açısından en etkili olan sigara bırakmayı ise sigara içen tüm yetişkinlere önermektedir (50).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, LDL-K düzeyinin artan KVH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Spesifik hasta gruplarında (örn. çok yüksek riskli) önleme hedefleri-ADIM 1 ve yoğunlaştırılmış hedefleri-ADIM 2 (Tablo 2.6.) birlikte uygulanabileceği veya doğrudan ADIM 2 uygulanabileceği hekimlere önerilmektedir (50).

Tablo 2.6.'da belirtilenlerin dışında, maksimum tolere edilebilen statin tedavisini alırken iki yıl içerisinde ikinci bir vasküler olay yaşayan (ilkiyle aynı olmak zorunda değil) ASKVH'li hastalarda daha düşük bir LDL-K hedefi <1,0 mmol/L (40 mg/dL) önerilmektedir. Bununla birlikte LDL-K hedefi için bir alt sınır bulunmamaktadır. Trigliserid düzeyi ve HDL-K için de bir tedavi hedefi yoktur. Ancak trigliserid düzeyi >2,3 mmol/L (200 mg/dL) olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi düşünülmesi önerilmektedir (Sınıf Ia) (50).

ASKVH riski yüksek olan hastalarda ilk tercih olarak statinler önerilmektedir. Statin tedavisinde nadir görülen ve çoğu geri dönüşlü yan etkiler olmakla birlikte kreatin kinazda önemli bir artış olmamakla birlikte miyaljiden yakınan bir hastada

farklı bir statine geçiş veya haftada birkaç gün daha düşük dozda statin önerilmektedir. Statin ile tedavide hedefler yakalanamaz ise ek olarak ezetimib kombinasyonu önerilmektedir. Yine statin reçete edilemeyen veya statin ve ezetimib kombinasyonu ile istenen hedeflere ulaşılamayan hastalarda PCSK9 inhibitörleri ile monoterapi/kombine tedavi önerilmektedir (50).

Spesifik hasta gruplarındaki tedavi önerilerine bakıldığında, 70 yaş altında risk düzeylerine uygun olarak birincil korumada statin tedavisi önerilmektedir. ASKVH'li 70 yaş üstü hastalar için statin tedavisi genç hastalardaki ile aynıdır. 70 yaş üzeri olan yüksek riskli veya çok yüksek riskli hastalarda da statin tedavisi önerisi yer almaktadır. Bu hastalarda tahmini yaşam boyu fayda, komorbiditeler, böbrek fonksiyon bozukluğu, kas semptomları, polifarmasi, ilaç etkileşimi gibi faktörlerin değerlendirilmesi ve buna göre düşük dozda başlanması gerekmektedir. LDL-K düzeyi hedefi için bu hastalarda yeterli kanıt olmamasına rağmen LDL <2,6 mmol/L (100 mg/dL) uygun görülmektedir (50).

Kılavuza göre,

- Çok yüksek risk altındaki T2DM olan hastalarda (örn. yerleşik ASKVH ve/veya şiddetli hedef organ hasarı: retinopati, nöropati, nefropati gibi) yoğun lipid düşürücü tedavi ile LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve \geq %50 azalma önerilmektedir (Sınıf Ia).
- 40 yaş üstü yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve \geq %50 azalma önerilmektedir (Sınıf Ia).
- Diyabetli hastalar için LDL-K hedeflerine statin ile ulaşılamazsa ezetimib ile kombinasyon düşünülebilir (Sınıf IIa).
- Tip 1 veya Tip 2 diyabetli hastalarda KV riski azaltmak için HbA1c hedefi %7,0'nin altında olmalıdır (Sınıf Ia).
- ASKVH, KBH veya KY olmayan DM'li hastalarda kontrendikasyon yoksa metformin tedavisi uygulanmalıdır (Sınıf Ib).
- ASKVH (Sınıf Ia) ve/veya hedef organ hasarı (Sınıf IIb) olan DM'li hastalarda sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri veya glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonisti; KBH'ı olan DM'li hastalarda ise SGLT2 inhibitörleri KV mortaliteyi azalttığından tercih edilmelidir (Sınıf I) (50).

Kılavuz önerilerine göre KBH olanlar, yüksek veya çok yüksek riskli sınıfa girmektedir. Diyalize bağımlı olmayan KBH'lı hastalarda (orta veya şiddetli KBH) statin tedavisinde hedeflere ulaşılamıyorsa statin dozunu artırmak yerine ezetimib ile kombine tedavi önerilmektedir (Sınıf Ia). Ayrıca son dönem KBH hastalarına lipid düşürücü tedavi başlatılması önerilmemekte (Sınıf IIIa) fakat halihazırda lipid düşürücü tedavi alan KBH'lı hastalarda statin tedavisine veya kombine tedaviye devam edilebilmektedir (Sınıf IIa) (50).

Tüm riskli hastalar için kan basıncı değerlerinin düşürülmesi böbrek hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kalp yetmezliği gibi morbidite risklerini azaltmakta fayda sağlamaktadır. Hipertansiyon tedavisi alan hastalarda ilk hedef sistolik kan basıncı (SKB) <140 mmHg, diyastolik basıncın <80 mmHg'a düşürülmesidir. 18-69 yaş aralığında ise nihai hedef SKB 120-130 mmHg'dır. 70 yaş ve üstü hastalarda nihai hedef SKB <140 mmHg ve tolere edilirse 130 mmHg'dır. Bu düşüşlerin KVH riski açısından çok önemli olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler olay azaltmada etkili kan basıncı düşüren ilaç grupları anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), beta blokör, kalsiyum kanal blokörleri ve tiyazid veya tiyazid benzeri diüretiklerdir (50).

Tablo 2.6.'da belirtilen antiplatelet tedavi için kılavuz, kardiyovasküler hastalıkların sekonder korumasında günde 75-100 mg asetilsalisilik asit önermektedir. Asetilsalisilik asit intoleransı olduğunda ise günde 75 mg klopidogrel önermektedir (Sınıf I). Gastrointestinal kanama riskine göre hastalara proton pompası inhibitörü tedavisi eklenmesi önerilir (Sınıf I) (50).

Yine Tablo 2.6.'da belirtilen düşük doz kolşisin (günde 0,5 mg), özellikle diğer risk faktörleri yeterince kontrol edilemiyorsa veya optimal tedavi altında tekrarlayan KV olaylar meydana geliyorsa KVH'nın sekonder korunmasında düşünülebilir (Sınıf IIb) (50).

Tablo 2.6. Farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri (50)

Hasta Kategorisi	Önleme hedefleri (ADIM 1)	Yoğunlaştırılmış / ilave önleme hedefleri (ADIM 2)
Görünüşe göre sağlıklı insanlar	KVH* risk değerlendirmesi (SCORE 2) veya SKB*>160 mmHg	
<50 yaş	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar -LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL)	-Tolere edilirse SKB <130 mmHg -LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve yüksek riskli hastalarda \geq %50 azalma -Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve \geq %50 azalma
50-69 yaş	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar -LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL)	-Tolere edilirse SBP <130 mmHg -LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve yüksek riskli hastalarda \geq %50 azalma -Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve \geq %50 azalma
\geq 70 yaş	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -Tolere edilirse SKB <140 mmHg -LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL)	-ASKVH* olan \geq 70 yaş hastalarda genç hastalarla aynı şekilde statin tedavisi (Sınıf Ia) -Yüksek veya çok yüksek riskli \geq 70 yaş hastalarda birincil korumada statin tedavisi düşünülebilir (Sınıf IIb) -Şiddetli KBH ve/veya potansiyel ilaç etkileşimi varsa düşük dozda statin başlanması önerilir (Sınıf Ic).
KBH olan hastalar	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar -LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL) ve \geq %50 LDL-K azalması	Yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL)
Ailesel Hiperkolesterolemi'si olan hastalar	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar -LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL) ve \geq %50 LDL-K azalması Aksi halde ASKVH ve DM öyküsüne göre	Yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL)

Tablo 2.6. (Devam) Farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri

Tip 2 DM'li hastalar		
İyi kontrol edilen kısa süreli DM (örn. <10 yıl), hedef organ hasarı yoksa ve ek ASKVH risk faktörü yoksa	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği	
Yerleşik ASKVH veya şiddetli hedef organ hasarı yoksa	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar - LDL-K <2,6 mmol/L (100 mg/dL) -HbA1c <53 mmol/mol (%7,0)	-Tolere edilirse SKB <130 mmHg --LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ve ≥%50 azalma -SGLT2 inhibitörü* veya GLP-1 reseptör agonisti*
Belirlenmiş ASKVH ve/veya şiddetli hedef organ hasarı varsa	- Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar - LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) - HbA1c <64 mmol/mol (%8,0)	-Tolere edilirse SKB <130 mmHg -LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve ≥%50 azalma - SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 reseptör agonisti (Ek olarak ikili antiplatelet tedavi, kolşisin, ikozapent etil düşünülebilir.)
Yerleşik ASKVH'sı olan hastalar	-Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı değişikliği -SKB <140 tolere edilirse 130 mmHg'ye kadar -LDL-K'yı ≥%50 azaltmayı ve LDL-K <1,8 mmol/L (70 mg/dL) hedefleyen yoğun oral lipid düşürücü tedavi -Antiplatelet tedavi	-Tolere edilirse SKB <130 mmHg - LDL-K <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve ≥%50 azalma (Ek olarak ikili antiplatelet tedavi, kolşisin, ikozapent etil düşünülebilir.)

*Kısaltmalar: KVH, Kardiyovasküler Hastalık; SKB, Sistolik Kan Basıncı; ASKVH, Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık; SGLT2 inhibitörü, Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri; GLP-1 reseptör agonisti, Glukagon Benzeri Peptid-1 reseptör agonisti.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) 2021 yılında yayımladığı Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda benzer şekilde özellikle tolere edilebilen en yüksek statin dozu ile yapılan statin tedavisi ile LDL-K hedeflerine ulaşamayan çok yüksek veya yüksek riskli hastalarda statin tedavisine ek olarak ezetimib eklenebileceğini halen daha hedefe ulaşamamış ise ek olarak PCSK9 inhibitörü eklenebileceği önerilmiştir. Statin tedavisine rağmen trigliserid düzeyleri 135-499 mg/dL arasında olan yüksek riskli hastalarda ikozapent etil 2x2 g/gün dozunda statine ek olarak verilebileceği veya fenofibrat kombinasyonu yapılabileceği önerilmektedir. Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K hedef düzeylerine

ulaşılması fakat trigliserid düzeyleri >200 mg/dL ve HDL-K <40 mg/dL olduğunda ise statin ile fenofibrat kombinasyonu yapılabileceği önerilmektedir (48).

2.6. İlaç Tedavisi

Günümüzde dislipidemi tedavisinde, birçok mekanizma ile LDL-K düzeyini düşüren ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında LDL-K reseptör ekspresyonunu artıran statin, ezetimib, safra asidi bağlayan reçineler, proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip-9 (PCSK9) inhibitörleri, bempedoik asit gibi ilaçlar; LDL-K yapımını engelleyen lomitapid gibi ilaçlar ve CETP inhibitörü gibi diğer ilaçlar kullanılmaktadır.

2.6.1. Statinler

Statinler, kılavuzlarda Sınıf Ia endikasyonunda yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda tolere edilebilen en yüksek dozda ASKVH riskini önlemek için ilk tercih edilmesi gereken ilaç grubudur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) onaylı statinler arasında atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin ve pitavastatin bulunur (Tablo 2.7.). Atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pitavastatin ve lovastatin lipofilik ilaçlar iken rosuvastatin ve pravastatin hidrofilik ilaçlardır (71). Yapılan birçok çalışmada, hem primer hem de sekonder korunmada KV morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (66, 72, 73). Toplam 170.000 katılımcının bulunduğu 27 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı meta analiz sonucuna göre LDL-K'daki her 1 mmol/L (yaklaşık 40 mg/dL) düşüş KVH riskini %22 oranında düşürmüştür (66).

LDL-K düşürücü etkisini ise HMG-CoA redüktaz enzimini yarışmalı bir şekilde inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltarak göstermektedir (74). Farklı statin çeşitlerinin LDL-K'yı farklı oranlarda düşürdüğü bilinmektedir (Tablo 2.8).

Tablo 2.7. Statin grubu ilaçların temel özellikleri (48).

	Atorva- statin	Rosuva- statin	Pitava- statin	Simva- statin	Prava- statin	Fluva- statin	Lova- statin
Doz (mg)	10-80	5-40	1-4	10-40	10-40	20-80	20-80
LDL düşürme (%)	37-51	40-55	32-43	26-47	20-36	22-35	21-40
Çözünme	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofili	Lipofili
Yarı ömür (saat)	14	21	12	2-3	2-3	2-3	2-3
Metabolizm a	CYP3A4	Sınırlı CYP2C9	Sınırlı CYP2C9	CYP 3A4- CYP3A5	-	CYP2C 9	CYP3A 4
Besinlerin emilimine etkisi	Yok	Yok	Azalır	Yok	Azalır	Önemsiz	Artar
Renal atılım (%)	2	10	15	13	20	<6	10

Tablo 2.8. Statinlerin LDL-K düşürücü etkilerine göre sınıflandırılması

≥%50 oranında düşürenler	%30-50 arasında düşürenler	< %30 oranında düşürenler
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 2x40 mg Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Statin grubu ilaçlar, LDL-K düşürme etkileri dışında trigliseridi de düşürerek pankreatit riskini azaltır. Ayrıca pleiotropik ve antiinflamatuvar etkileri, oksidatif stresi azaltma gibi etkileri de bulunmaktadır (75). Aterom plaklar üzerindeki etkisini gösteren ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*, Rosuvastatinin intravasküler kaynaklı koroner aterom yükü üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma) adlı çalışmada, daha önce statin almamış hastalarda yüksek doz rosuvastatinin aterom plaklarının hacmini azalttığı bulunmuştur (76). Yapılan PROSPER (*The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*, Risk altındaki yaşlılarda prospektif pravastatin çalışması) adlı başka bir çalışmada, pravastatin 70-82 yaş arasındaki 5804 kişide LDL-K düzeyini %34 oranında düşürmüş ve miyokard infarktüsü riskini azaltmıştır (77).

Statinler, aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda, aminotransferaz seviyelerinde açıklanamayan sürekli yükselmeler olan hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir (78, 79). Ayrıca KBH hastası olup diyalize giren hastalarda, bir meta analizde yüksek doz atorvastatin, fluvastatin ve ezetimib kombinasyonun eGFR düşüşünü engellediği gösterilmiştir (80).

Statinlerin bilinen baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, diyare, bulantı gibi yan etkileri dışında miyopati (şiddetli kas semptomları), T2DM gelişim riskinin artması, karaciğer enzim düzeylerinde artış (hepatotoksisite) ve rabdomiyoliz gibi yan etkileri de mevcuttur (48). Miyopati statin tedavisi alan hastaların %5 ila 10'u arasında görülür ve geri dönüşümlüdür. Rabdomiyoliz ise en nadir görülen fakat en ciddi yan etkidir. Kan şekeri ve HbA1c artışı genelde tedavinin başında görülür ve doza bağlıdır (81). Yapılan JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, Birincil Korumada Statin Kullanımının Gerekçesi: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Müdahale Denemesi) adlı çalışmada statin tedavisinin diyabet riskini artırdığı ve prediyabetik kişilerde statin grubundan pitavastatin kullanılması gerektiği görülmüştür (82, 83). Karaciğer enzimlerindeki artış ise geri dönüşümlüdür. FDA, hepatotoksisite semptomları olmadan rutinde karaciğer fonksiyonlarını takip etmeyi önermez (83, 84). Statin ilişkili bilişsel bozukluk çok nadirdir ve daha çok lipofilik ilaçlarda ortaya çıkabilir. Bu durumda hidrofilik bir statine geçiş yapılabilir (85).

Statinler diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ilaç etkileşim riski en yüksek olan ilaçlar lovastatin ve simvastatindir (48). Atorvastatin, lovastatin ve simvastatin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilir. Bu nedenle amiodaron, amlodipin, siprofloksasin, klaritromisin, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fluoksetin, sertralin, trisiklik antidepresanlar, izoniazid, itrakonazol, ketokonazol gibi CYP3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte alındığında vücuttaki konstrasyonu artar ve yan etki riski de artar. Fluvastatin ve rosuvastatin CYP2C9 tarafından metabolize edilir. Amiodaron, flukonazol, ketokonazol, metronidazol, mikonazol, sülfametoksazol/trimetoprim, vorikonazol ile birlikte kullanıldığında konstrasyonu artar. Simvastatin ve gemfibrozil kombinasyonu rabdomiyoliz riski nedeniyle kontrendikedir (71). Hepatik kolesterol sentezi sabah saatlerinde en yüksek seviyelerde olur. Fluvastatin, lovastatin, pravastatin ve simvastatin gibi statinler akşam dozu olarak atorvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin gibi statinlerin ise dozlaması sabah veya akşam fark etmeden yapılabilir (86).

2.6.2. Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri (Ezetimib)

Ezetimib, kolesterolün intestinal emilimini inhibe ederek etki göstermektedir (48). Statin tedavisi ile özellikle LDL-K değeri çok yüksek hastalarda istenen hedef aralığa düşmediğinde, ezetimib ile kombine olarak veya statin reçete edilemediği durumlarda ikinci alternatif olarak ezetimib kullanılmaktadır (66). Sabah veya akşam yemeklerden bağımsız olarak günde tek doz 10 mg alınması önerilmektedir (48).

2.6.3. Fibrik Asid Türevleri (Fibratlar)

Fibratlar, nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR)-alfa agonistidir.

Fibratların temel amacı trigliseridi düşürmektir. Trigliserid düzeylerinde yaklaşık %20-35'lik düşme sağlar. HDL-K'yı ise %6-18 oranında artırabilmektedir. Fakat statinlere kıyasla makrovasküler komplikasyonlar açısından etkinliği çok gösterilmemiştir (48).

2.6.4. Safra Asidi Bağlayıcıları

Safra asidi bağlayıcılar olarak bilinen ilaçlar kolestiramin, kolesevelam ve kolestipol safra asidi bağlayıcı reçinedir. Etkilerini safra asidini bağlayıp enterohepatik döngüyü bozarak ve böylece kolesterolün bağırsaktan emilimini engelleyerek gösterirler (48). Maksimum dozlarında LDL-K düzeyini %18-25 oranında düşürürler (87).

2.6.5. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip-9 (PCSK-9) İnhibitörleri

Lipid düşürmeyi hedefleyen en yeni ajanlardan biri, proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip-9 (PCSK9) inhibitörleridir. Tek başlarına veya statin ve/veya ezetimib ile kombine kullanıldığında LDL-K'yı %60'a kadar azalttığı gösterilmiştir. PCSK-9 inhibitörlerinden olan alirocumab ve evolocumab aynı zamanda trigliseridi düşürüp HDL-K'yı artırmaktadır. İnkisiran, uzun etkili bir PCSK-9 inhibitörüdür (50).

2.6.6. Nikotinik Asit (Niasin)

Niasin, karaciğerde diaçilgliserol transferaz (DGAT)-2'i inhibe ederek LDL-K ve trigliserid düzeyini düşürüp HDL-K düzeyini artırarak etkisini göstermektedir (48).

2.6.7. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3, esansiyel çoklu doymamış yağ asitleridir. En bilinenleri eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve ALA (alfa-linolenik asit)'dir. Omega-3 yağ asitlerinin başta trigliserid düşürücü etkisinin yanı sıra endotel disfonksiyonu düzeltici, antiinflamatuvar, antikoagülan, antiaritmik, vazodilatasyon, KV faydalar gibi etkileri vardır (88). Bu konuda tartışmalı birtakım sonuçlar elde edilmesinden dolayı son yıllarda büyük ölçekli çalışmalar yapılmıştır.

2018 yılında 15.480 diyabetli hastada 7,4 yıllık takip ile üzerinde yapılan ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, Diyabette Kardiyovasküler Olaylar Üzerine Bir Çalışma*) çalışmasında, 1 g/gün EPA ve DHA kullanımının KV riskte anlamlı bir düşüş yaratmadığını göstermiştir (88, 89). Genel popülasyonda

yürütülen VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*, D Vitamini ve Omega-3 Denemesi) adlı başka bir çalışmada 25 871 hastaya 5,3 yıllık takip ile 2.000 IU/gün D3 vitamini ve 1 g/gün EPA ve DHA kombinasyonu uygulanmış fakat müdahale ve plasebo grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir (90).

2019 yılında yapılan REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*, İkosapent Etil-Müdahale Çalışması ile Kardiyovasküler Olayların Azaltılması) adlı meta-analizde, TG düzeyi 135–499 mg/dL ve LDL-K düzeyi 41–100 mg/dL olan ve yerleşik KVH veya diyabeti olup statin tedavisi alan 8 179 hastaya 4 g/gün eikosapentaenoik asit etil esteri (yüksek dozda saflaştırılmış EPA) verilmiştir. 4,9 yıllık izlem sonucunda plaseboya (yalnızca mineral yağ alanlar) oranla KV riski %25 oranında düşürdüğü görülmüştür (91, 92).

2020 yılında yapılan STRENGTH (*Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*, Hipertrigliseridemili Yüksek Kardiyovasküler Riskli Hastalarda Epanova ile Statin Rezidüel Riskini Değerlendirmeye Yönelik Uzun Vadeli Sonuç Çalışması) randomize kontrollü çalışmasında, 13.078 hasta grubuna 4 g/gün yüksek dozda EPA ve DHA karboksilik asit kombine preparatı plasebo grubuna ise mısır yağı verilmiştir (93). Çalışmanın sonucunda bu kombine preparat plasebo gruba göre kardiyovasküler olayları önlemede önemli bir fark oluşturmamıştır. Hatta bu çalışma sonucunda atriyal fibrilasyon riskinin arttığı görülmüştür (93).

Yapılan çalışmalarda, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2021 Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzunda LDL-K hedefine ulaşılmış fakat trigliserid düzeyi 135-499 mg/dL olan hastalarda 4 g/gün saf EPA kullanımını önermektedir (48).

2.6.8. Bempedoik Asit

Yeni ajanlardan bempedoik asit, karaciğerde bulunan açıl-CoA sentetaz 1 tarafından aktif metabolitine dönüştürülen oral bir ön ilaçtır (94). Bempedoik asit, kolesterol biyosentez yolağında yer alan adenzin trifosfat (ATP) sitrat liyaz enzimini inhibe eder (95).

Yapılan klinik çalışmalarda, statinler ve/veya ezetimib ile kombinasyon halinde bempedoik asit, plaseboya kıyasla LDL-K, apolipoprotein B ve yüksek duyarlıklı C-reaktif proteini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Statin tedavisinin aksine kas ilişkili semptomlar (miyopati gibi) daha az görülmüştür (95).

Yapılan çalışmalarda, bempedoik asit ile tedavide ortaya çıkan advers olaylar arasında kan ürik asit seviyesinde küçük bir artış, gut, glomerüler filtrasyon hızında azalma gibi olaylar gözlenmiştir (96). ASKVH'li hastalarda ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi (HeFH) hastalarında LDL-K'yı düşürmek için günde 180 mg bempedoik asit Amerika'da ve Avrupa Birliği'nde onaylanmıştır (96). Bempedoik asitin kardiyovasküler olayları azaltma potansiyeli KV riski yüksek olan 14.000'den fazla hasta CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*, Bir ACL İnhibe Eden Bempedoik Asit Yoluyla Kolesterol Düşürme) Outcomes çalışmasında araştırılmakta ve sonuçları beklenmektedir (95).

2.6.9. Mipomersen

Mipomersen, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan apolipoprotein B üretimini önleyen bir anti-sens oligonükleotiddir. LDL-K ve VLDL düzeyini düşüren sadece homozigot ailesel hiperkolesterolemide kullanımı onaylanmış bir ajandır. Haftalık 200 ve 300 mg dozunda LDL-K ve Apo B'de anlamlı düşüşler kaydedilmiştir. Yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, grip benzeri semptomlar ve hepatoksisite sayılabilmektedir (97, 98).

2.6.10. Volanesorsen

Volanesorsen, Apo-CIII mRNA translasyonunu inhibe eden deneysel bir antisens oligonükleotiddir (99).

Ailevi şilomikronemi sendromlu (FCS) volanesorsen alan hastalarda yapılan faz 3 çalışmasında, ortalama trigliserid düzeyleri %77 oranında düşmüştür. Yan etki olarak trombositopeni ve enjeksiyon yeri reaksiyonları sık gözlenmiştir (100).

2.6.11. Lomitapid

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan lomitapid, mikrozomal trigliserid transfer proteinini inhibe eden ajandır (101). 26 hafta boyunca yapılan çalışmada lomitapid, plazma LDL-K'da %50 oranında ApoB seviyesinde ise %49 oranında düşüş sağlamıştır (102).

2.6.12. Gen Tedavisi ve Aferez Uygulaması

Lipoprotein lipaz gen tedavisi (Alipogene tiparvovec, Glybera), ailesel lipoprotein lipaz eksikliği ve ciddi pankreatit atakları olan hastalarda kullanılan bir gen tedavisidir (103, 104). TG seviyeleri >880 mg/dL olan hastalarda açlık plazma TG'lerinde %40 oranında bir düşüş sağlamıştır (105). Enjeksiyon yapma zorluğu ve uzun süreli etkinlik olmadığı için piyasada bulunmamaktadır (103).

En az 3-6 ay süre ile statin, ezetimib, PCSK9 inhibitörü gibi ilaç tedavisi alıp yanıt alınamayan çok yüksek riskli hastalarda LDL aferezi uygulanabilmektedir. Bu şekilde LDL-K her uygulamada %50-60 azaltılmış olmaktadır (48). Yaşamı tehdit eden ciddi hipertrigliseridemide plazmaferez yapılmalıdır (106).

2.7. Statinlerin İlaç-İlaç Etkileşimleri

Ön ilaç olan lovastatin ve simvastatin dışındaki diğer statin grubu ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon gibi farmakokinetik özellikleri çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Besinlerle birlikte alınmaktan atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatin etkilenmez iken lovastatinin emilimi artar. Pravastatin ve pitavastatinin ise besinlerle birlikte alınması durumunda bu ilaçların emilimi azalmaktadır (107, 108).

Simvastatin, lovastatin ve daha az ölçüde atorvastatin CYP3A4 tarafından metabolize edilirken fluvastatin CYP2C9 tarafından metabolizasyonuna uğramaktadır. Rosuvastatin, pitavastatin ve pravastatin ise CYP450 izoenzimi dışındaki transformasyonlar tarafından metabolize edilmektedir (108). CYP3A4'ü güçlü (klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir gibi antibiyotik ve antiviraller gibi) veya orta derecede inhibe eden ilaçlar (amiodaron, diltiazem, flukonazol, siklosporin, greyfurt suyu gibi) ile güçlü (karbamazepin, fenitoin, rifampin gibi) veya

orta derecede indükleyen ilaçlar (lorlatinib, sarı kantaron gibi) kullanılan statine göre değişiklik gösterse de statinlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir.

CYP3A4 yoluyla metabolize olmadıkları için pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri daha azdır. Statin grubu ilaçların serum konsantrasyonlarının artması ise nadir görülen rabdomiyoliz yan etki riskini artırmaktadır.

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin statin grubu ilaç etkileşimlerine bakıldığında, CYP3A4 tarafından metabolize olan simvastatin ve lovastatinin serum konsantrasyonunu önemli ölçüde, atorvastatinin ise orta düzeyde artırdığı görülmektedir (109).

Otoinflamatuvar hastalıkların ve gut ve tedavisinde kullanılan kolşisin ile statin etkileşimlerine bakıldığında, simvastatin veya atorvastatin kullanan hastaların %70'inden fazlasında statin ilişkili kas semptomları (miyopati) görülmüştür (110). Varfarin ile statin etkileşimine bakıldığında antikoagülan tedavi sırasında statine başlandığında antikoagülan etkide ufak bir artış gözlenmiştir (111). Tablo 2.9.'da statine bağlı miyopati riskine neden olabilecek ilaç etkileşimleri gösterilmiştir (112).

Tablo 2.9. Statine bağlı miyopati riskine neden olabilecek statin-ilaç etkileşimleri

Non-hipolipidemik ajanlar
Siklosporin
Makrolid antibiyotikler (klaritromisin, eritromisin)
Azol antifungaller (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
Kalsiyum kanal blokörü (verapamil, diltiazem)
Nefazodon
Proteaz inhibitörleri (ritonavir, nelfinavir, indinavir)
Varfarin
Histamin H ₂ reseptör antagonisti (simetidin, ranitidin)
Omeprazol
Amiodaron
Hipolipidemik ajanlar
Fibratlar (gemfibrozil> bezafibrat, klofibrat, fenofibrat)
Diğer ajanlar
Greyfurt suyu

2.8. Statin Tedavisine Bağlı Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi

Statin grubu ilaçlar iyi bir güvenlik profiline sahip ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Statinlerin bilinen yan etkileri (baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, diyare, bulantı gibi) dışında statin grubu ilaçların kesilmesinin en büyük nedenlerinden biri miyopati, miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz gibi iskelet kasına ilişkin yan etkileridir. İskelet kası ile ilgili tüm olumsuz durumları kapsayan miyopatinin, hafif ve statin kesildiğinde geri dönüşlü olduğu bilinmesine rağmen rabdomiyoliz riski açısından önem taşımaktadır. Kreatin kinaz düzeyinde herhangi bir değişim olmadan yaşanan kas ağrısı ve güçsüzlüğü miyalji olarak tanımlanırken; kas semptomlarıyla birlikte kreatin kinaz düzeyi normal üst sınırın 10 katından fazla artmıyorsa miyozit ve 10 kat üzerinde bir artış varsa rabdomiyoliz olarak tanımlanmaktadır. Statine bağlı bu semptomlar çok nadir görülmesine rağmen bu yan etkilerin riskini artıran belli durumlar vardır. Bu durumlar hastaların sahip oldukları yaş, ırk, cinsiyet, genetik faktörler, komorbiditeler ve seçilen statin türü, dozu, ilaç etkileşimleridir. Hastayı oldukça rahatsız edebilen bu kas semptomlarının yönetiminde kreatin kinaz seviyelerinden bağımsız olarak hastada dayanılmaz kas semptomları olduğunda statine geçici olarak ara verilebilmekte ve semptomlar düzeldiğinde aynı veya daha düşük dozda aynı veya farklı bir statin yeniden başlanabilmektedir. Kreatin kinazı normal üst sınırın 10 katından daha düşük olan hastalarda tolere edilebilen bir kas ağrısı var ise kullanılan statin aynı veya daha düşük dozda devam ettirilebilmektedir. Fakat kreatin kinaz düzeyinde normal üst sınırın 10 katından daha fazla artış var ise statin kesilmesi önerilmektedir (112). Rabdomiyoliz de dahil olmak üzere statine bağlı ciddi kas yaralanması riski $<0,1$ ve ciddi hepatotoksisite riski yaklaşık $0,001$ 'dir (113). Özellikle statin tedavisi alması gereken çok yüksek veya yüksek risk grubundaki hastalarda hekimler statin-ilaç etkileşimleri ve yan etkiler konusunda farkında olması ve tedaviyi gereken şekilde düzenlemesi önem taşımaktadır.

2.9. İlaç Dışı Tedavi

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, ilaç dışı tedavinin dislipidemi kontrolünde yararlı birçok etkisini göstermiştir. İlaç dışı tedavinin temelini beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sigara bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır (114).

Yaşam tarzı değişiklikleri, LDL-K ve non-HDL düzeylerini %5-15 aralığında azaltabilmektedir (115).

2.9.1. Beslenme Alışkanlığı ve Obezitenin Önlenmesi

Günlük alınması gereken makro besinlerin (protein, yağ, karbonhidrat) uygun oranlarda alınması gereklidir. Diyetteki doymuş yağ yerine çoklu doymamış yağlar, tekli doymamış yağlar ve tam tahıllardan elde edilen karbonhidratların alınması ile KV riskte azalma olduğu görülmüştür (116). Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti veya Akdeniz diyeti (MedDiet) gibi diyetler ASKVH riskini azaltmak için daha sağlıklı beslenme modellerini destekleyen diyet çeşitleridir (117, 118). 2019 ACC/AHA kılavuzu ASKVH risk faktörlerini azaltmak için sebze, meyve, baklagiller, kabuklu yemişler, kepekli tahıllar ve balık alımını vurgulayan bir diyet önermektedir. Ayrıca trans yağdan ve sodyumdan uzak durmak da bu riski azaltmaktadır (118). Yulaf ve arpa kaynaklı viskoz liflerin LDL-K düzeyini düşürdüğü bilinmekle birlikte yapılan bir çalışmada günde ek alınan 7 gram lifin KVH riskini %9 oranında azalttığı gösterilmiştir (119).

2.9.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Hareketsiz yaşam tarzı, ASKVH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (120). Fiziksel olarak aktif olan bireylerde kardiyovasküler hastalık gelişme riski hareketsiz yaşam tarzı olan bireylere kıyasla %30-40 oranında daha düşüktür (121, 122). Fiziksel aktivite; lipid profilinde iyileşmeye, kan basıncında azalmaya, T2DM gelişimini önlemeye ve inflamasyonda azalmaya neden olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimini önlemede önemli bir yöntem olup ESC'nin tüm dislipidemi kılavuzlarında dislipideminin tedavisinde ilaç tedavisinden bağımsız olarak her aşamada önerilmektedir (123-126). Fiziksel aktivitenin lipid profili üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekte, fakat fiziksel aktivitenin iskelet kaslarının glikojen yerine lipidleri kullanma yeteneğini arttırdığı ve böylece plazma lipid düzeylerini düşürdüğü düşünülmektedir (127).

ESC/EAS 2021 Kılavuzu, fiziksel aktiviteyi artıran veya hareketsizliği azaltan yürüme, hızlı koşma, bisiklete binme gibi fiziksel aktiviteleri önermektedir. Yetişkinlerin haftada en az 150-300 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite veya 75-

150 dakika yüksek yoğunluklu fiziksel aktiviteyi önermektedir. Bu yaşam tarzı değişikliklerinin sürekli olmasını sağlamak amacıyla bireylerin yapmak istediği aktiviteler ve rutinlerine kolay bir şekilde uyarlayabileceği aktiviteler olmasını önermektedir (50).

2.9.3. Alkol ve Sigara Bırakma

Aşırı alkol tüketiminin KVH riskini artırdığı ve artan mortalite ve morbiditelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu görüşün yanı sıra alkolün sağlık üzerine olan etkisi, güvenliği ve zararı hala net olarak aydınlatılmamıştır (128). Yapılan bazı çalışmalarda sınırlı alkol tüketiminin kardiyovasküler mortalitede spesifik bir azalma yarattığını göstermiştir (129-131). Alkol tüketiminin üst güvenli sınırı, haftada yaklaşık 100 gram'dır (50). Birkaç prospektif kohort çalışmasında, hafif ve orta düzeyde alkol tüketimi ile, hiç alkol alınmaması veya çok alkol alınması karşılaştırıldığında, koroner kalp hastalığı riskinin %40-70 oranında azaldığı gösterilmiştir (132). Yapılan diğer çalışmalarda da yaşlı diyabet hastalarında hafif ila orta dereceli alkol tüketiminin koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskini azaltabileceği görülmüştür (133, 134). Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre alkol türünün KV riski önlemede önemli olduğu ve bu etkinin en fazla içerisinde resveratrol bulunan güçlü bir antioksidan ve antitrombotik olan kırmızı şarapta olduğu gösterilmiştir (135-137).

Sigara kullanımının KVH nedenli mortalite oranını arttığı bilinmekle birlikte sigara içmek ASKVH, serebrovasküler ve koroner kalp hastalığı gibi birçok olayda önemli bir risk faktörüdür (138-140). Günde bir adet sigara içmenin, KVH riskinde yaklaşık %50, inme riskinde ise yaklaşık %25 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (141). Yapılan çalışmalarda sigara bırakıldığında KV olaylarda %7 ila 47 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (142-144).

2.9.4. Zihinsel Sağlık

Psikolojik bozuklukların artan KVH riskiyle ilişkili olduğu ve KVH hastalığına sahip kişilerde stres azaltmaya yönelik tedavilerin KV mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (145-148).

2.10. Dislipidemi Tedavisinde Kılavuza Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacının Rolü

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği (*European Society of Clinical Pharmacy, ESCP*), klinik eczacılık uygulamalarını eczacıların multidisipliner bir ekibin parçası olarak birey-odaklı hedeflere ulaşmak için sorumluluk üstlendiği bakım modellerini kapsayan ve farklı disiplinleri bir arada bulunduran alan olarak tanımlamaktadır (149). Tanımda geçen 'klinik' ifadesi faaliyet sağlanan ortamı değil hasta odaklı bir eczacılık hizmeti olduğunu vurgulamaktadır (150).

Bilindiği gibi klinik eczacılar, farklı alanlarda poliklinik veya yatan hasta servislerinde kılavuza uygunluk, hasta eğitimi, ilaç danışmanlığı, uyuncun değerlendirilmesi, tedaviyi izleme, ilaçla ilgili sorunları belirleme, ilaç kullanımını optimize etme, hastaların ilaç uyuncunu değerlendirme, ilaç yönetimi gibi birçok hizmet vermektedir.

Literatürdeki çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların son yıllarda hızlı artışıyla birlikte eczacıların kardiyovasküler hastalık riskini artırabilen kronik hastalıkların yönetiminde önemli rol üstlendiğini ve iyileştirmelerde bulunduğunu göstermektedir. Bu noktada özellikle KVH risk faktörlerinden HT, DM, hiperlipidemi, sigara, alkol tüketimi, yüksek beden kitle indeksi, psikososyal koşullar, sağlıksız beslenme ve düzensiz egzersiz gibi değiştirilebilir faktörlerin erken tespit edilerek yönetilmesi büyük önem taşımaktadır.

Ladhani ve ark. kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan T2DM olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörü yönetimini iyileştirmede eczacıların rolünü gösterdiğini çalışmada, eczacılar hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetli hastalarda ilaç yönetimini optimize etmek için kılavuza uygun öneriler sağlamıştır. Çalışmanın sonucunda eczacıların birinci basamak sağlık ekibine dahil olmasıyla tahmin edilen 10 yıllık kardiyovasküler olay riskinde yaklaşık %1'lik klinik olarak anlamlı bir azalma sağlanmıştır (151). Dislipidemi yönetiminde ACC/AHA kılavuzları hakkında hekimlerin ve klinik eczacıların farkındalıklarına dikkat çeken 2019 yılındaki kesitsel bir çalışmada, hekimlerin ve klinik eczacıların ACC/AHA lipid yönetimi kılavuzunun güncellemeleri hakkında farkındalıklarında büyük eksiklikler olduğunu gösterilmiştir.

Çalışma sonucunda, farkındalığı artırmak ve kılavuzların uygulanmasını izlemek gerektiği vurgulanmıştır (13). Periferik arter hastalığının aterosklerotik risk faktörü olmasına dikkat çeken bir çalışmada, klinik eczacı birinci basamak hekimlerine statin grubu ilaca başlanması önerisinde bulunmuştur. Kontrol grubu hastalarının %51,9'unda ve eczacı tarafından yönetilen grubun %84,4'ünde statin kullanımı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Bu, çalışma grubunda %28,9'luk olumlu bir değişimi ve kontrol grubunda %12,3'lük bir artışı temsil etmektedir (152). Yapılan başka bir sistematik derleme, eczacı müdahalesinin dislipidemili hastalarda lipid parametrelerini, özellikle de LDL-K düzeylerini iyileştirdiğini göstermiştir. Buna dayanarak dislipidemi yönetiminde eczacı müdahalesinin, hastaların tedavisine dahil olmak ve klinik hedeflere ulaşılmasına yardımcı olmak gibi birçok faydası gösterilmiştir (153).

Tahaine ve arkadaşlarının klinik eczacı önerilerinin yaklaşık %90'ına uyan birinci basamak hekimleriyle 2011 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, eczacı müdahalesi olan grupta lipid düşürücü ajan kullanımını artırdığı gösterilmiştir (154). Hong Kong'da klinik eczacı-hekim ortak yönetilen bir programda daha fazla hastada lipid hedeflerine ulaşıldığı gösterilmiştir (155). Yapılan bir meta analizde ise klinik eczacıların müdahaleleriyle, normal bakıma kıyasla LDL-K düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (156).

Dislipidemi yönetimi için ACC/AHA 2018 kılavuzunun uygulanmasında klinik eczacı müdahalelerini içeren bir çalışmada, kılavuz önerilerine uygunluk klinik eczacı müdahalelerinden sonra %60,3'ten %92,6'ya çıkarak önemli ölçüde iyileştirilmiştir (13).

Başka bir sistematik derlemede, diyabet, hipertansiyon veya dislipidemisi olan hastaların ayakta tedavi klinik sonuçları üzerinde eczacılar tarafından sağlanan ilaç tedavisi yönetimi hizmetlerinin klinik sonuçları iyileştirdiği görülmektedir (157).

İranlı klinik eczacıların dislipidemi tedavisinde uluslararası kılavuzlara yaklaşımındaki güncelliğinin ölçüldüğü bir çalışmada, klinikte kullandıkları kılavuzun güncel versiyonuna göre hazırlanan sorularda, soruların %75'inde güncel bilgilere sahip oldukları görülmüştür (158).

Kardiyoloji kliniğinde klinik eczacı tarafından yapılan hasta görüşmeleri ile hasta uyuncunu iyileştirip iyileştirmediğini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, koroner kalp hastalığı risk faktörleri üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı fakat ilaçlara yönelik hasta uyuncunu artırdığı görülmüştür (159). Başka bir çalışmada ise hiperlipidemi, hipertansiyon veya diyabet hastalığı kontrolü yetersiz olan ve bu hastalıkları için reçete edilen ilaçlara uyuncu olmayan hastalarda, klinik eczacının yaptığı telefon görüşmesi sonucu ilaç uyuncunu arttığı gösterilmiştir (160). Yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada, orta ila yüksek KVH riski, beş veya daha fazla ilaç, hipertansiyon, tip 2 diyabet veya dislipidemi bulunan 65 yaşından büyük hastalarda eczacıların ilaç yönetimi ve takibiyle kardiyovasküler hastalık risk faktörü kontrolünü ve ilaç uyuncunu iyileştirdiği gösterilmiştir (161).

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden olan, hipertansiyon, T2DM ve dislipidemide eczacı liderliğindeki ilaç yönetiminde randomize kontrollü çalışmalarına dayanan sistematik bir derlemede, eczacı ilaç yönetiminin maliyet etkin olduğu görülmüştür (162).

Yapılan çalışmalara bakıldığında klinik eczacının dislipidemi yönetiminde hekim ile multidisipliner bir çalışma yürütmesinin lipid bozukluklarında iyileşmeler yaratabileceği ve lipid düşürücü ajan kullanımını artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Hekimlerin ve klinik eczacıların bu konuda dikkatini çekmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (163-166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yöntemi

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı tarafından takibi yapılan yatan hasta servislerinde ve akut bakım servisinde 1 Eylül 2022 – 31 Mart 2023 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür.

Çalışma iki kısımdan oluşmaktadır (Şekil 3.1.). Çalışmanın ilk kısmında 1 Eylül 2022 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Genel Dahiliye Bilim Dalı tarafından takibi yapılan yatan hastalara klinik eczacı 2021 ESC/EAS kılavuzu önerilerine (EK-1) dayanarak yerleşik ASKVH ve/veya DM, KBH ve ailesel hiperkolesterolemisi olan hastaları uygun oldukları risk kategorisine göre sınıflandırmış ve görünürde sağlıklı olan (yerleşik ASKVH, DM ve/veya ciddi komorbiditesi olmayan) kişilerde belirli yaş aralıklarına uygun olarak SCORE 2 veya SCORE 2-OP risk çizelgelerine göre (EK-2) uygun şekilde lipid düşürücü tedaviyi içeren statin tedavisi almayan hastaların sorumlu hekimlerine 2021 ESC/EAS Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuz önerilerinde (EK-1) yer alan risk durumuna göre uygunluğun belirlenmesi, statin grubu ilaçların reçeteye eklenmesi veya dozunun düşürülmesi, mevcut statin grubu ilacın değiştirilmesi, ölçümü olmayan riskli hastalarda LDL-K düzeyleri ölçümlerinin yapılması, statin-ilaç etkileşimi saptandığında etkileşimin yönetimi ve yan etki nedeniyle nedeniyle ilacın kesilmesi önerileri klinik eczacı tarafından yapılmıştır.

Prospektif olarak tanımlayıcı biçimde planan çalışmanın ikinci kısmında ise dahil edilen hastalar taburculuktan 3 ay sonra telefon ile aranarak statin tedavisi hakkındaki görüşleri, statin tedavisine uyuncu ve uyunçsuzluk nedenlerinin araştırılması amacıyla “Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyuncu Anketi” ve “İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (*Medication Adherence Report Scale, MARS-5*)” değerlendirilmesi yapılmıştır (EK-3). Klinik eczacı tarafından lipid düşürücü tedaviye uyuncu düşük olan ve tedaviye devam etmeyen hastalara kardiyovasküler riski azaltmada yaşam tarzı değişikliğinin önemini ve risk faktörleri kontrolünü (sigara

kullanımı, yüksek tansiyon, LDL-K düzeyi gibi) içeren yaklaşık 4-5 dakika süren kısa bir bilgilendirme yapılmıştır.

Çalışmada, statin grubu ilaç tedavisi alması gereken fakat yatan hasta servislerinde ilaca başlanmamış hastalarda klinik eczacının tedaviye başlatma ve/veya statin ilişkili ilaç sorunlarını çözmeye katkısına da bakılmıştır. Klinik eczacı; iç hastalıkları uzman hekim ve asistan hekimler ile günlük vizitlere katılmış, doktorun bilgisi dışında hastaya öneride veya bilgilendirmede bulunmamıştır. Statin grubu ilaçlara bağlı ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve sınıflandırılması için UpToDate® ilaç etkileşimleri veri tabanından faydalanılmıştır. Bu veri tabanında göre etkileşim riski düzeyleri A, B, C, D ve X olarak sınıflandırılmaktadır. A düzeyi etkileşim klinik olarak bilinen bir etkileşim olmadığı, B düzeyi etkileşimin (minör etkileşim) klinik olarak risk yaratacak bir etkileşim olmadığı, C düzeyi etkileşimde (orta etkileşim) tedavinin izlenmesi gerektiği ve klinik olarak anlamlı bir etkileşim olabileceği, D düzeyi etkileşimde (majör etkileşim) klinik olarak anlamlı bir etkileşim olup tedavide değişikliğe gidilmesi ve X düzeyi etkileşimde (kontrendike) ise birbiriyle kullanılmasından kaçınılması gereken ajanlar olduğu şeklinde değerlendirilmektedir.

Çalışmanın yürütülmesi için gerekli Etik Kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2022 tarihinde GO 22/947 numaralı karar ile alınmıştır (EK-4).

Çalışma süresince genel dahiliye servislerine en az 24 saat yatışı yapılan, 40 ila 89 yaş arasındaki hastalardan onam verenler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterlerden herhangi birini sağlamayan, gebe olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın ikinci kısmında telefon görüşmesi ile anket çalışması yapıldığından işitsel veya bilişsel bozukluğu olan hastalar ikinci kısımdan dışlanmıştır.

Hastalara ve hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu (EK-5 / EK-6) imzalatılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Hastaların demografik özellikleri için yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, kan basıncı, komorbid hastalıklar ve laboratuvar sonuçları [glomerüler filtrasyon hızı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutaril transpeptidaz (GGT), total bilirubin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, kreatin kinaz] ve SCORE 2/ SCORE 2-OP (EK-1) risk tahmini puan hesabı için gerekli klinik veriler toplanmış, KVH risk faktörleri (sigara, DM, aile öyküsü, hipertansiyon gibi), KVH ve eşlik edenler hastalıklar sorgulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların yatışlarından sonra ölçülen veya son 1 yıl içinde ölçülen total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K ve non-HDL kolesterol gibi lipid profilleri düzeyleri dikkate alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların lipid düşürücü tedavi dahil tüm ilaçları, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri otomasyon sistemi olan Nucleus® programından (Nucleus Medikal Bilgi Sistemi®, Monad Yazılım, Ankara) ve hasta dosyalarından elde edilen veriler amaca uygun olarak hazırlanan veri toplama formuna (EK-7) kaydedilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında hastaların taburculuktan 3 ay sonra statin tedavisi hakkındaki görüşleri, statin tedavisine uyuncu ve uyumsuzluk nedenlerinin araştırılması amacıyla Brinton ve arkadaşlarının (151) ilaç uyuncunu değerlendirmek için yapmış olduğu çalışma, Şen ve arkadaşlarının (152) hastaların statin tedavisi hakkındaki görüşleri ve uyumsuzluğun nedenini araştırdığı çalışma ile literatürdeki diğer çalışmalardan yola çıkılarak araştırma ekibi tarafından hazırlanan 5 soruluk “Statin Tedavisinde Hasta Görüşü ve Uyuncu” başlıklı anket (EK-3) ve kronik hasta popülasyonlarında ilaç uyuncunu değerlendirmek amacıyla geliştirilen ve Türkiye geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmış olan İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği'nin (*Medication Adherence Report Scale, MARS-5*) (EK-3) 5 adet sorusu ile birlikte toplam 10 soru klinik eczacı tarafından telefon yoluyla aranarak kaydedilmiştir. Anket çalışmasına onam veren ve statin grubu ilaçlarını kullanmaya devam eden (düzenli veya düzensiz) hastalar, olumsuz ilaç uyumu davranışını içeren 5 farklı sorunun (ilaç dozunu atlamaya karar vermek, ilacı almayı unutmak, ilaç dozunu değiştirmek, bir süreliğine ilaç alımını durdurmak ve tarif edildiğinden az doz almak) her birisinin kendilerinde görülme sıklıklarına göre 1'den 5'e kadar puan vermiştir. Her soru “1=çok sık” ve “5=hiçbir zaman” aralığında (5=hiçbir zaman, 4=nadiren, 3=bazen, 2=sık sık ve 1=çok sık) puanlanmaktadır. Sorulardan elde edilen puanlar toplanarak

toplam test skoru elde edilmektedir. Ölçekten alınan puanlar 5 ile 25 arasında değişmektedir. Elde edilen puanlardaki yükselme uyumluluğa, puanlardaki düşme ise uyumsuzluğa işaret etmektedir.

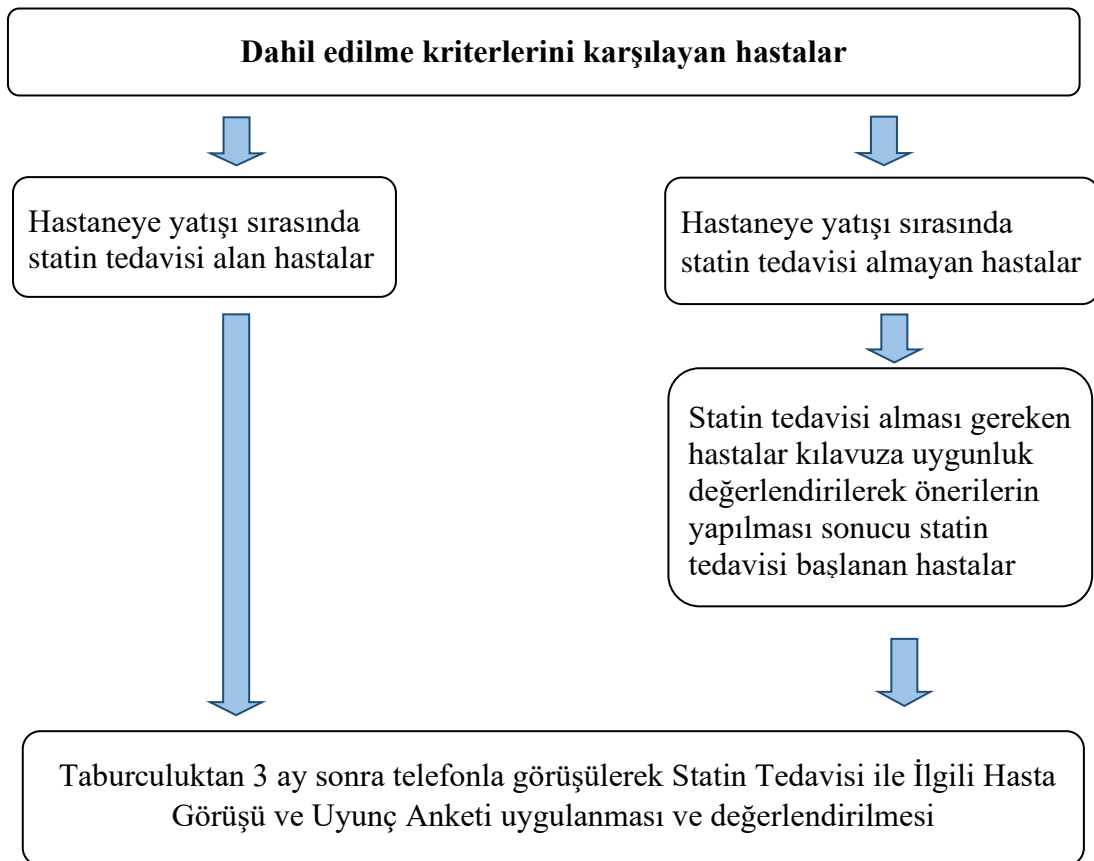
Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyunç Anketi'nin ikinci bölümünde yer alan 5 adet anket sorusu Hacettepe Üniversitesi Genel Dahiliye Bilim Dalı işbirliği ile oluşturulmuştur. "Evet/Hayır" olarak cevaplanan sorulardan (Kolesterol düşürücü ilacınızı kullanmaya devam ediyor musunuz? ve Kolesterol düşürücü ilacınızı düzenli kullanıyor musunuz?) sonra statin tedavisi almayı bırakan hastalara bırakma nedenleri sorularak uyunçsuzluk nedenleri saptanmıştır. Anket çalışmasına dahil edilen tüm hastalara dislipidemi tedavisi (statin grubu) ile ilgili bilgiyi hangi kaynaktan edindikleri sorgulanmıştır.

3.2. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Literatürde örnek teşkil edecek çalışma yer almadığından örneklem büyüklüğü hesaplanamamıştır. İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde aylık yatışı yapılan hasta sayısı bilgilerinden yola çıkarak veri toplama döneminde 400 hasta olarak belirlenmiştir. Toplamda 370 hasta dahil edilen bu çalışmada, elde edilen veriler göz önüne alınarak örneklem gücü hesaplanmıştır. Bağımsız örneklem t-testi analizine göre $d=0,38$ etki büyüklüğü, %80 güç, %5 hata payı ile iki gruplu çalışmanın örneklem gücü %95,008 olarak bulunmuştur (*G-power 3.1.*).

Toplanan veriler anonimize edildikten sonra, tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS 26.0 (*Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA*) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma [ss], sayı, yüzde) hesaplanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Bağımsız iki grubun nicel değişkenler açısından karşılaştırılmasında bağımsız örneklemelerde t -testi ve

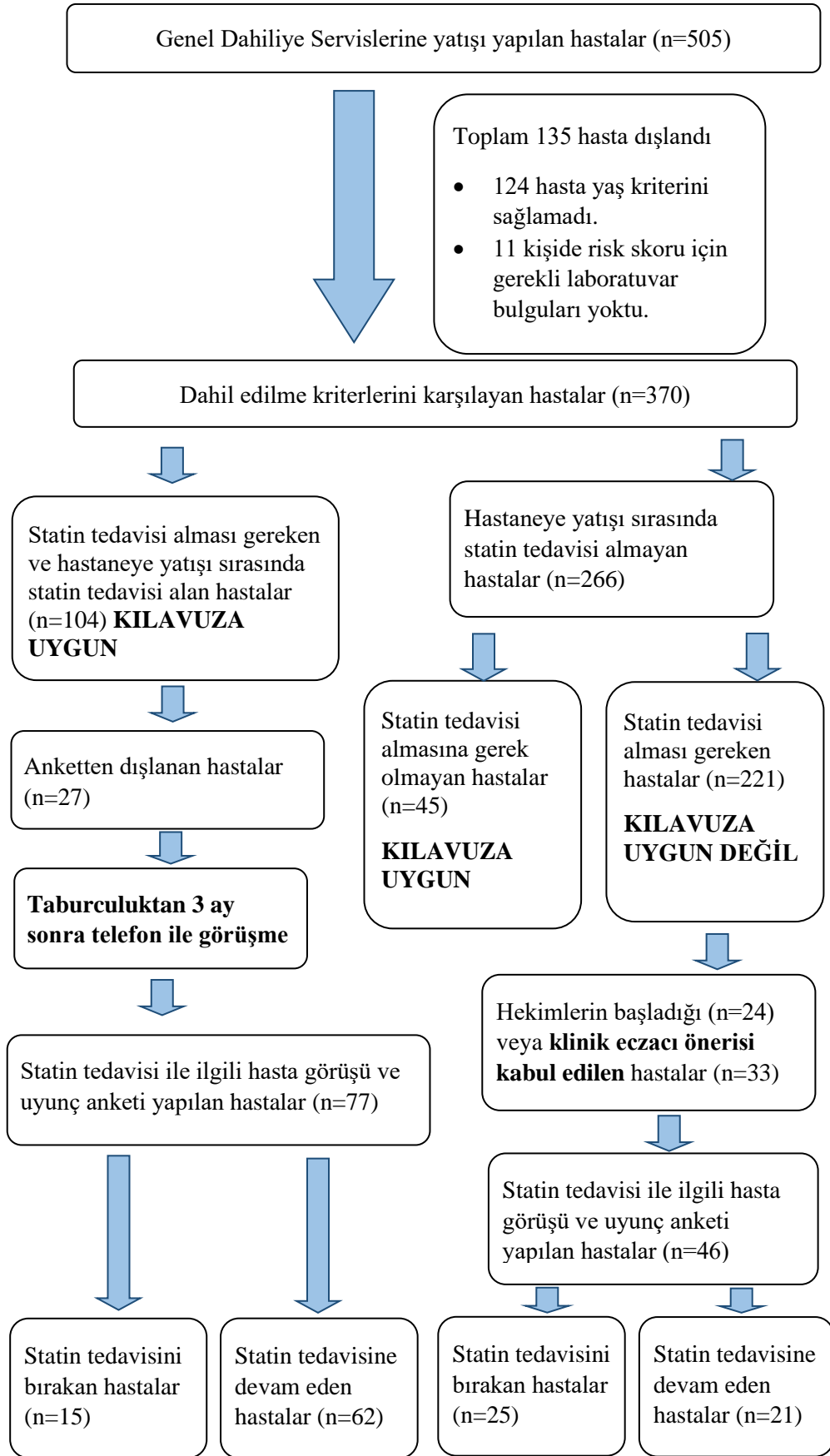
bağımsız gruplar nitel değişkenler açısından karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Kesin Olasılık (Fisher's Exact) testi kullanılmıştır. Parametrik varsayımlar (normal dağılım, varyans homojenliği) sağlanamadığında nicel değişkenler açısından iki bağımsız grubun karşılaştırıldığı analizlerde Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testler %95 güven aralığı uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.

4. BULGULAR

Çalışma süresince genel dahiliye servislerine yatırılı yapılan 505 hastadan 124'ü yaş kriterini karşılamadığı için, 11'i ise risk skoru hesaplanması için gerekli laboratuvar bulgularının olmaması nedeni ile çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 5'i anket onamı alınması sırasında yanlış iletişim bilgileri verdiğiinden, 29'u taburculuk sonrası hayatını kaybettiğinden ve 4 hasta ile işitme veya zihinsel bozukluk nedeniyle iletişim kurulamadığından toplam 38 hasta çalışmanın ikinci aşamasına dahil edilememiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma bulguları.

4.1. Taburculukta Statin Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 370 hastanın %51,1'i (n=189) kadın ve genel yaş ortalaması±ss 64,67±12,7 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %35,4'ünün (n=131) ilkokul mezunu olduğu saptanmıştır. Statin tedavisi almayan grubun yaş ortalamasının statin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Hastaların ortalama beden kitle indeksinin±ss 26,8±5,92 kg/m² olduğu ve %39,7'sinin (n=147) fazla kilolu olduğu görülmüştür. Statin tedavisi alan hastaların beden kitle indeksi ortalaması±ss 27,49±6,09 kg/m² olarak, statin tedavisi almayan hastaların ise 26,30±5,74 kg/m² olarak hesaplanmıştır (p>0,05). Hastalara ait demografik özellikler Tablo 4.1. 'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik veriler

	Toplam (n= 370)	Statin tedavisi alan (n=161)	Statin tedavisi almayan (n=209)	p değeri
Yaş, ortalama ± standart sapma^a				
Yaş (yıl)	64,67 ± 12,7	66,78 ± 11,41	62,96 ± 13,31	0,005
Cinsiyet, n (%)^b				
Erkek	181 (48,9)	79 (49,1)	102 (48,8)	0,96
Kadın	189 (51,1)	82 (50,9)	107 (51,2)	
Eğitim Düzeyi, n (%)^b				
Okuryazar değil	39 (10,5)	15 (9,3)	24 (11,5)	0,39
İlkokul	131 (35,4)	64 (39,8)	67 (32,0)	
Ortaokul	42 (11,4)	15 (9,3)	27 (12,9)	
Lise	82 (22,1)	38 (23,6)	44 (21,1)	
Üniversite	76 (20,5)	29 (18,0)	47 (22,5)	
Sigara Kullanımı, n (%)^b				
Aktif kullanan	63 (17,0)	31 (19,3)	32 (15,3)	0,317
Aktif kullanmayan	307 (83,0)	130 (80,7)	177 (84,7)	
Alkol Kullanımı, n (%)^b				
Var	13 (3,5)	5 (3,1)	8 (3,8)	0,708
Yok	357 (96,5)	156 (96,9)	201 (96,2)	
Beden Kitle İndeksi (kg/m²), n (%)^b				
<18,5	14 (3,8)	3 (1,9)	11 (5,3)	0,056
18,5-24,99	139 (37,6)	58 (36,0)	81 (38,8)	
25-29,99	147 (39,7)	65 (40,4)	82 (39,2)	
30-39,99	55 (14,9)	27 (16,8)	28 (13,4)	
≥ 40	15 (4,0)	8 (4,9)	7 (3,3)	

^a Bağımsız Örneklem T-Testi, ^b Ki-Kare Testi

Hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, non-HDL ve trigliserid değerleri arasında statin kullanım durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Total kolesterol ($p=0,04$) ve LDL-K ($p=0,048$) düzeyleri statin tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar bulguları

	Toplam		Statin Alan		Statin Almayan		P değeri**
	n	Ort.±Std. Sapma Medyan (Min-Max)	n	Ort.±Std. Sapma Medyan (Min-Max)	n	Ort.±Std. Sapma Medyan (Min-Max)	
Kreatinin (mg/dL)	365	1,60±2,74 0,89 (0,23-44)	158	1,75±3,77 0,92 (0,33-44)	207	1,49±1,55 0,88 (0,23-8,22)	0,615
ALT (U/L)*	370	33,19±64,20 17 (1-618)	161	28,58±47,48 17 (1-536)	209	36,75±74,49 17 (5-618)	0,923
AST (U/L)*	370	35,52±64,89 21 (1-842)	161	33,81±68,69 22 (7-842)	209	36,83±61,95 21 (1-684)	0,863
ALP (U/L)*	369	124,06±139,77 89 (17-1871)	161	127,24±175,72 89 (17-1871)	208	121,60±104,17 89,5 (29-863)	0,962
GGT (U/L)*	370	83,49±151,73 34 (5-1331)	161	86,86±181,34 33 (7-1331)	209	80,89±124,63 35 (5-1043)	0,894
Total Bilirubin (mg/dL)	368	1,30±6,03 0,57 (0,06-110)	161	0,99±1,88 0,54 (0,06-18,2)	207	1,54±7,87 0,59 (0,11-110)	0,328
Non-HDL (mg/dL)	353	127,37±61,82 119 (20,30-772,5)	153	127,47±70,33 126 (26,6-772,5)	200	127,29±54,60 116,2 (20,3-454,7)	0,941
Total Kolesterol (mg/dL)	356	168,12±71,34 158,5 (47-835)	153	167,35±77,04 161 (54-835)	203	168,71±66,92 157 (47-507)	0,86
HDL-K (mg/dL)*	357	42,94±18,54 41 (10,4-223)	154	42,13±16,02 39,9 (14,9-143)	203	43,55±20,26 41,3 (10,4-223)	0,468
LDL-K (mg/dL)*	365	111,91±52,48 104,5 (22,50-696,1)	158	112,36±61,75 104,5 (31,8-696,1)	207	111,57±44,26 104,5 (22,5-307,9)	0,811
VLDL-K (mg/dL)*	343	28,06±17,66 24(4,2-108)	150	27,32±15,91 24 (6-100,8)	193	28,64±18,93 24 (4,2-108)	0,984
Trigliserid (mg/dL)	357	137,39±83,92 113(21-539)	154	134,22±77,08 118 (38-504)	203	139,80±88,87 111 (21-539)	0,952
Kreatin Kinaz (U/L)	269	63,15±67,59 44(6,83-497)	113	63,49±74,98 43(6,83-497)	156	62,92±61,95 44,5(7-442)	0,623

*Kısaltmalar: ALT, Alanin aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; ALP, Alkalin fosfat; GGT, Gama-glutarik transpeptidaz; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein; ss, standart sapma; VLDL, orta yoğunluklu lipoprotein.

** İstatistiksel test: Mann-Whitney U Testi

Dahil edilen hastaların %75,9'unda (n=281) iki veya daha fazla komorbidite olduğu belirlenmiştir. Komorbiditesi olmayan hastaların oranı statin tedavisi alan grupta daha düşükken (%1,9), statin tedavisi almayan grupta daha yüksektir (%10,5). Bunun yanı sıra, iki ve daha fazla komorbiditeye sahip olan katılımcıların oranı statin tedavisi alan grupta daha yüksekken (%91,9), statin tedavisi almayan grupta daha düşüktür (%63,7).

Komorbidite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,001$). Hastaların komorbidite sayılarının dağılımı Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Komorbidite sayılarının dağılımı

Komorbidite Sayısı	Toplam (n=370), n (%)	Statin tedavisi alan (n=161), n (%)	Statin tedavisi almayan (n=209), n (%)	p değeri
0	25 (6,8)	3 (1,9)	22 (10,5)	<0,001
1	64 (17,3)	10 (6,2)	54 (25,8)	
2 ve daha fazla	281 (75,9)	148 (91,9)	133 (63,7)	

Tüm hastaların (n=370) toplam komorbidite sayısı ortalaması $2,68 \pm 1,55$ 'dir. Bir hastada birden fazla komorbidite olabilmekle birlikte en sık görülen komorbiditeler arasında hipertansiyon (%57,3), DM (%41,9), koroner arter hastalığı (%29,2) yer almıştır.

Komorbidite dağılımlarında statin tedavisi alanlar ve almayanlar karşılaştırıldığında, siroz, malignite, astım-KOAH, bağ doku hastalığı, hipotiroid, hipertiroidi açısından anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$); hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hiperlipidemi, kronik viral hastalığı ve diğer komorbiditeler için ise statin tedavisi alan grupta daha yüksek oranda komorbidite olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı

Komorbiditeler	Toplam (n=370), n (%)	Statin tedavisi alan (n=161), n (%)	Statin tedavisi almayan (n=209), n (%)	p değeri*
Hipertansiyon	212 (57,3)	118 (73,29)	94 (45,0)	p<0,001
Diabetes Mellitus	155 (41,9)	89 (55,28)	66 (31,6)	p<0,001
Kronik Böbrek Hastalığı	87 (23,5)	55 (34,16)	32 (15,3)	p<0,001
Koroner Arter Hastalığı	108 (29,2)	85 (52,80)	23 (11,0)	p<0,001
Konjestif Kalp Yetmezliği	53 (14,3)	35 (21,74)	18 (8,6)	p<0,001
Siroz	19 (5,1)	5 (3,11)	14 (6,7)	0,121
Malignite	78 (21,1)	28 (17,39)	50 (23,9)	0,127
Astım-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	72 (19,5)	34 (21,12)	38 (18,2)	0,479
Bağ Doku Hastalığı	8 (2,2)	4 (2,5)	4 (1,9)	0,708
Hipotiroidi	51 (13,8)	24 (14,9)	27 (12,9)	0,582
Hipertiroidi	5 (1,4)	1 (0,6)	4 (1,9)	0,289
Hiperlipidemi	34 (9,2)	31 (19,3)	3 (1,4)	p<0,001
Kronik Viral Hastalık	12 (3,2)	0 (0)	12 (5,7)	p<0,001
Diğer komorbiditeler**	85 (23,0)	42 (26,1)	43 (20,6)	0,028

*İstatistiksel test: Ki-Kare Testi.

**Diğer komorbiditeler: Atriyal fibrilasyon, gut, sistemik skleroz, Crohn, kronik pankreatit, sarkoidoz, romatoid artrit, membranöz glomerülonefrit, hepatomegali, Alzheimer, ankilozan spondilit, derin ven trombozu, graves, cushing, Gullain bare sendromu, kronik karaciğer hastalığı, demans, parkinson, epilepsi, Sjögren sendromu, geçirilmiş pulmoner tromboemboli.

Hastaların Genel Dahiliye servislerine yatış süresi ortalaması $16,99 \pm 15,11$ gündür. Statin tedavisi alan grup, statin tedavisi almayan gruba kıyasla biraz daha uzun yatış süresine sahiptir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=370) en sık genel dahiliye servislerine yatış nedeni akut enfeksiyon (%19,5) girişimsel işlemler (%19,2) ve diğer yatış nedenleri (%19,2) olmuştur. Yatış nedenleri arasında, diğer yatış kategorisi hariç istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların Genel Dahiliye servislerine yatış nedenleri

	Toplam (n=370), n (%)	Statin tedavisi alan (n=161), n (%)	Statin tedavisi almayan (n=209), n (%)	p değeri
Ortalama Yatış Süresi^a ± standart sapma, (gün)	16,99±15,11	15,43±12,56	16,17±14,68	0,814
Yatış nedenleri, n (%)^b				
Yoğun bakım ünitesinden devir	23 (6,2)	13 (8,1)	10 (4,8)	0,140
Enfeksiyon	72 (19,5)	33 (20,5)	39 (18,7)	0,377
Romatolojik hastalık alevlenmesi	19 (5,1)	5 (3,1)	14 (6,7)	0,092
Kalp yetmezliği	3 (0,8)	2 (1,2)	1 (0,5)	0,403
Akut böbrek hasarı	24 (6,2)	13 (8,1)	11 (5,3)	0,190
Kronik böbrek yetmezliği	6 (1,6)	2 (1,2)	4 (1,9)	0,471
Kan şekeri regülasyonu	7 (1,9)	4 (2,5)	4 (1,9)	0,488
Kronik karaciğer hastalığı	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (1,0)	1,000
Malignite	22 (5,9)	6 (3,7)	16 (7,7)	0,085
Kemoterapi ve/veya radyoterapi	12 (3,2)	3 (1,9)	9 (4,3)	0,243
Endokrinolojik hastalıklar	8 (2,2)	3 (1,9)	6 (2,9)	0,708
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	9 (2,4)	5 (3,1)	5 (2,4)	0,457
Akut solunum yetmezliği	21 (5,7)	8 (5,0)	13 (6,2)	0,390
Girişimsel işlemler	71 (19,2)	24 (14,9)	43 (20,6)	0,263
Diğer yatış*	71 (19,2)	39 (24,2)	32 (15,3)	0,02

^a Bağımsız Örneklem T-Testi, ^b Ki-Kare Testi

*Diğer yatış: oral alım bozukluğu, hematokezya, nedeni bilinmeyen ateş, gastrointestinal kanama, hipervolemi, hiponatremi, bilinç bulanıklığı, asit palpasyonu, dirençli hipertansiyon, pansitopeni, sistemik skleroz, immunsupresif tedavi, karında şişlik.

Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin 2021 ESC/EAS kılavuzu'na göre hastaların risk kategorilerine bakıldığında, statin tedavisi alan hastaların daha yüksek risk düzeyine sahip olduğu ve tedavinin yüksek ve çok yüksek riskli gruplarda daha yaygın olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastaların risk gruplarına göre statin tedavisi alma dağılımları

	Toplam (n=370), n (%)	Statin tedavisi alan (n=161), n (%)	Statin tedavisi almayan (n=209), n (%)	p değeri*
Düşük-orta riskli	58 (15,7)	5 (3,1)	53 (25,3)	p<0,001
Yüksek riskli	74 (20,0)	22 (13,7)	52 (24,9)	0,006
Çok yüksek riskli	238 (64,3)	134 (83,2)	104 (49,8)	p<0,001

*İstatistiksel test: Ki-Kare testi.

4.2. Hastaların Kardiyovasküler Risk Kategorilerine Göre Karşılaştırılması ve Klinik Eczacı Önerileri

Kılavuza göre düşük-orta risk, yüksek risk ve çok yüksek risk kategorilerine ayrılan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.7.'de verilmiştir. Düşük-orta risk kategorisindeki 58 hastanın 36'sı (%62,1) kadın ve hastaların en yüksek oranla (%31,0) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Düşük-orta riskli hastaların %86,2'sinin (n=50) aktif olarak sigara kullanmadığı ve %98,3'ünün alkol kullanmadığı saptanmıştır. Yüksek riskli hastaların (n=74) kadın ve erkek dağılımlarının eşit olduğu (%50; %50), bu hastaların %36,5'inin (n=27) ilkökul mezunu olduğu ve %78,4'ünün (n=58) sigarayı aktif olarak kullanmadığı, çok yüksek riskli hasta grubunu ise %51,3 (n=122) ile çoğunluğu erkek hastaların oluşturduğu, 88 kişinin (%37,0) ilkökul mezunu olduğu ve çok yüksek riskli hastaların çoğunluğunun sigara ve/veya alkol kullanmadığı görülmüştür. Risk kategori arasında cinsiyet, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Hastaların risk gruplarına göre demografik özellikleri

	Düşük-orta Riskli Hastalar (n=58)	Yüksek Riskli Hastalar (n=74)	Çok Yüksek Riskli Hastalar (n=238)	p değeri*
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	22 (37,9)	37 (50,0)	122 (51,3)	0,186
Kadın	36 (62,1)	37 (50,0)	116 (48,7)	
Eğitim düzeyi, n (%)				
Okuryazar değil	6 (10,3)	6 (8,1)	27 (11,3)	0,085
İlkokul	16 (27,6)	27 (36,5)	88 (37,0)	
Ortaokul	2 (3,5)	14 (18,9)	26 (10,9)	
Lise	16 (27,6)	13 (17,6)	53 (22,3)	
Üniversite	18 (31,0)	14 (18,9)	44 (18,5)	
Sigara kullanımı, n (%)				
Aktif Kullanmayan	50 (86,2)	58 (78,4)	199 (83,61)	0,448
Aktif Kullanan	8 (13,8)	16 (21,6)	39 (16,39)	
Alkol kullanımı, n (%)				
Yok	57 (98,3)	71 (95,9)	229 (96,22)	0,718
Var	1 (1,7)	3 (4,1)	9 (3,78)	

*İstatistiksel test: Ki-Kare testi.

2021 ESC/EAS Kılavuzu'na göre SCORE 2 çizelgeleri hesaplanmadan risk kategorileri belirlenen hastaların sahip olduğu hastalıklar sınıflandırılmış ve hastaneye yatış anında önceden statin tedavisi alıp almamalarına göre karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8.). Sonuçlara bakıldığında, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı olanlarda başlangıçta statin tedavisi alma oranı, başlangıçta statin almayan gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

On yıldan az süredir DM hastası olanlarda başlangıçta statin tedavisi alan hasta oranının, başlangıçta statin almayanlardan daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,011$). On yıldan fazla süredir DM hastası ve eGFR 45 mL/dk/1,73 m²'den düşük olan hastalarda ise başlangıçta statin almayanların oranının, başlangıçta statin alanlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,010$). DM'si olup eGFR 45-59 mL/dk/1,73 m² ve mikroalbuminüri olan hastalarda ise başlangıçta statin alanların oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. SCORE hesabı gerekmeden kardiyovasküler risk kategorilerinde yer alan hastalıkların dağılımı ve statin kullanımına göre karşılaştırılması

		Başlangıçta statin almayan (n=122), n (%)	Başlangıçta statin alan (n=92), n (%)	p değeri*
Çok Yüksek Riskli	Miyokard enfarktüsü	9 (53,0)	8 (47,0)	0,075
	Koroner Arter Hastalığı	46 (42,6)	62 (57,4)	p<0,001
	Aort anevrizması	3 (75,0)	1 (25,0)	0,889
	Periferik arter hastalığı	2 (20,0)	8 (80,0)	p<0,001
	İnme-Serebrovasküler olay	20 (64,5)	11 (35,5)	0,340
Düşük-Orta Riskli	<10 yıl Diabetes Mellitus (ASKVH ve/veya hedef organ hasarı olmayan)	30 (90,9)	3 (9,1)	0,011
Yüksek Riskli	Diabetes Mellitus (ASKVH ve/veya hedef organ hasarı olmayan)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,536
Çok Yüksek Riskli	DM ve eGFR<45 mL/dk	18 (52,9)	16 (47,1)	0,010
	DM ve eGFR 45-59 mL/dk ve mikroalbumemi	5 (45,5)	6 (54,5)	0,048
	DM ve proteinuri	0 (0)	0 (0)	-
	DM ve mikrovasküler komplikasyon (en az 3 bölge)	11 (68,8)	5 (31,3)	0,779
Yüksek Riskli	Ailesel hiperkolesterolemi	0 (0)	0 (0)	-
Yüksek Riskli	KBH eGFR 30-44 mL/dk ve albümin-kreatinin oranı <30 mg/g	6 (85,7)	1 (14,3)	0,411
	KBH eGFR 45-59 mL/dk ve albümin-kreatinin oranı 30-300 mg/g	1 (50,0)	1 (50,0)	0,49
	KBH eGFR>60 ve albümin-kreatinin oranı >300 mg/g	2 (50,0)	2 (50,0)	0,327
Çok Yüksek Riskli	KBH eGFR<30 mL/dk veya eGFR 30-44 mL/dk albümin-kreatinin oranı >30 mg/g	34 (61,8)	21 (38,2)	0,072

*İstatistiksel test: Ki-Kare Testi.

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, DM: Diabetes mellitus, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

Görünürde sağlıklı olan 40 yaş üstü kişilerde SCORE 2 çizelgesi, 70 yaş ve üstü kişilerde ise SCORE 2-OP çizelgesi uygulanarak belli sonuçlara ulaşılmıştır. Görünüşte sağlık bu kişilerde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, non-HDL, SCORE 2 & SCORE 2-OP puanları ve risk kategorileri açısından başlangıçta

statin almayan ve alan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). SCORE hesaplanan hastalarda başlangıçta statin almayan hastaların %28,5'i ($n=41$) çok yüksek riskli olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. SCORE 2 & SCORE 2-OP hesaplanması gereken hastalarda başlangıçta statin almayan ve alan hastalar

	Başlangıçta statin almayan (n=144), n (%)	Başlangıçta statin alan (n=12), n (%)	p değeri
Cinsiyet^a			
Erkek	65 (45,1)	3 (48,8)	0,176
Kadın	79 (54,9)	9 (51,2)	
Sigara^a			
Aktif kullanmayan	121 (84,0)	9 (75,0)	0,42
Aktif kullanan	23 (16,0)	3 (25,0)	
Sistolik Kan Basıncı ^b	122,5 ± 13,42	122,83 ± 15,92	0,935
Yaş^b	59,78 ± 12,92	63,50 ± 13,42	0,323
Non-HDL^b	137,5 ± 71,65	136,59 ± 46,62	0,966
SCORE 2 puanı^b	9,72 ± 9,76	12,08 ± 11,08	0,426
Risk kategorisi			
Düşük-orta riskli	55 (38,2)	3 (25,0)	0,70
Yüksek riskli	48 (33,3)	5 (41,7)	
Çok yüksek riskli	41 (28,5)	4 (33,3)	

^aBağımsız Örneklem T-Testi, ^bKi-Kare Testi

Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.'daki hasta popülasyonuna bakılarak, statin tedavisi alması gereken fakat başlangıçta statin tedavisi almayan toplam 57 hastanın %57,9'una ($n=33$) klinik eczacı önerisiyle, %42,1'ine ($n=24$) ise doğrudan hekim tarafından statin tedavisi başlanmıştır ($p < 0,001$).

LDL-K düzeyi bakımından hedef aralıkta olan ($n=58$) tüm hastaların tedavisinin başlangıçta kılavuza uygun olduğu görülmektedir. Bu hastaların yalnız %22,4'ünün ($n=13$) başlangıçta statin kullanarak hedef aralığa ulaştığı görülmüştür. Hedef aralıkta olup olmama durumuna göre başlangıçta kılavuza uygunluk

bakıldığında hedef aralıkta olmayan hastaların başlangıçta kılavuza uygunluğa göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Hedef aralıkta olmayan 312 hastanın %29,2'sinin ($n=91$) başlangıçta statin tedavisi alarak başlangıçta kılavuza uygun olduğu görülmüştür. 221 hastanın (%70,8) ise statin tedavisi alması gereken ve başlangıçta statin tedavisi almadığı görülmüştür. Hedef aralıkta olmayan 312 kişiden, 91 (%29,2)'i başlangıçta kılavuza uygun iken taburculukta kılavuza uygunluk 144 (%46,2) olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, Pearson Ki-Kare testi) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. LDL-K düzeyi hedef aralıkta olan ve olmayan hastaların başlangıçta kılavuza uygunluğu

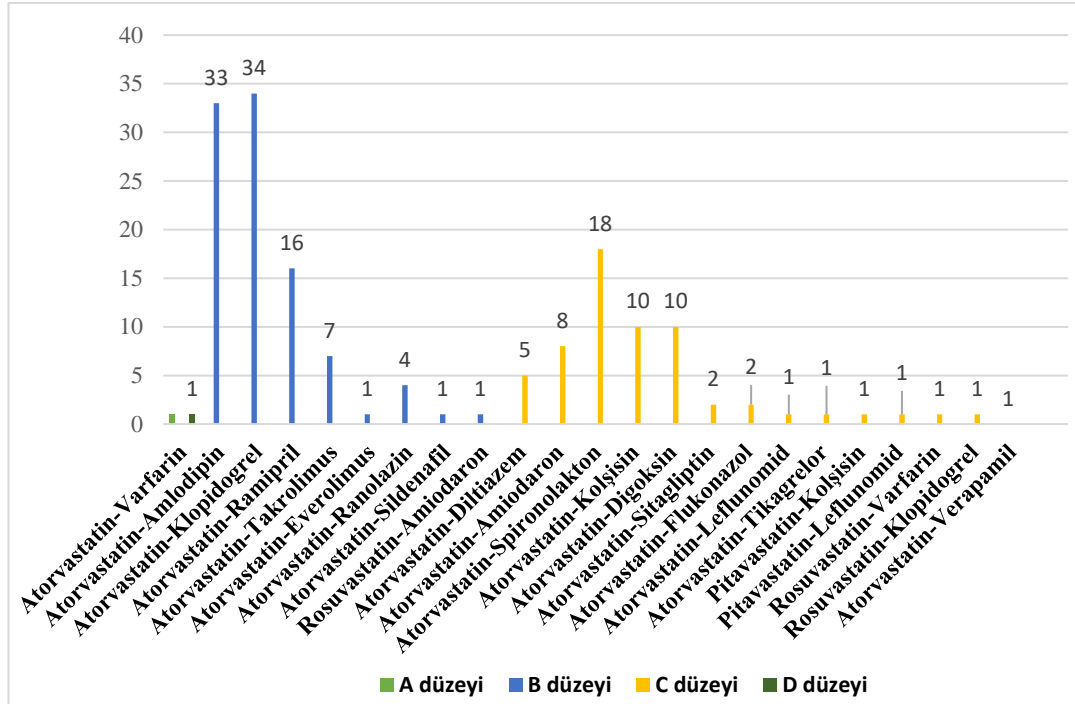
	Hedef aralıkta olan (n=58), n (%)	Hedef aralıkta olmayan (n=312), n (%)	p değeri*
Başlangıçta kılavuza uygun	58 (100,0)	91 (29,2)	0,002
Başlangıçta statin tedavisi alan	13 (22,4)	91 (29,2)	0,431

*İstatistiksel test: Ki-Kare Testi.

Çalışma boyunca 370 hastada klinik eczacı tarafından 591 ilaç-ilaç etkileşimleri [13 (%2,2) A düzey], 182 (%30,8) B düzey, 256 (%43,3) C düzey, 123 (%20,8) D düzey ve 17 (%2,9) X düzey] saptanmış ve majör veya kontrendike düzey etkileşimlere öneriler yapılmıştır. Hasta başına düşen ilaç-ilaç etkileşimi sayısının 1,59 olduğu görülmüştür.

Çalışma süresince statin grubu ilaç kullanan 161 hastanın %65,2'sinde ($n=105$), klinik eczacı tarafından UpToDate®'e göre toplam 167 statin-ilaç etkileşimi saptanmıştır. D ve X düzeyi etkileşim riski saptandığında klinik eczacı tarafından sorumlu hekime önerileri yapılmıştır. 167 statin-ilaç etkileşiminin %4,8'i ($n=8$) A düzeyi etkileşim, %58,1'i ($n=97$) B düzeyi etkileşim ve %36,5'i ($n=61$) C düzeyi, %0,6'sı ($n=1$) D düzeyi etkileşim gösterirken, X düzeyi etkileşim saptanmamıştır.

Hastalarda statin grubu ilaçlar ve diğer ilaçlar arasında saptanan A, B, C ve D düzeyi etkileşim sayılarına ait veriler Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Statin grubu ilaçlara göre saptanan A, B, C ve D düzeyi etkileşim sayıları (n=167)

Çalışma süresince klinik eczacı tarafından risk kategorilerine göre LDL-K düzeyi hedef aralıkta olmayan 98 hastaya statin tedavisine başlanabileceğine yönelik kılavuza uygun şekilde sorumlu hekime önerilerde bulunulmuş ve 33'ü (%33,7) kabul edilmiştir. Statin tedavisinde kılavuza uygunluk önerileri dışında statin-ilaç etkileşimi saptanan (atorvastatin-verapamil D düzeyi majör etkileşim) 1 hastada atorvastatin 20 mg'den rosuvastatin 10 mg'ye geçilmesi şeklinde ilaç değişim önerisi hekimlere sunulmuş ve kabul edilmiştir. Digoksin intoksikasyonu görülen 1 hastada ise atorvastatin-digoksin C düzeyi etkileşim olduğu ve atorvastatinin digoksin kan düzeyini artırabileceğinden dolayı (C düzeyi etkileşim) atorvastatinin kesilmesine yönelik klinik eczacı tarafından öneri yapılmıştır. Hastanın kullandığı diltiazemin de digoksin intoksikasyonuna yol açacağı göz önünde tutularak, hastada hem diltiazem hem atorvastatin kesilmiştir. Bir hastada ise glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşten dolayı rosuvastatinden atorvastatine geçiş önerilmiş fakat kabul edilmemiştir. İki hastada sağ baldır ağrısı görülse de kreatin kinaz artışı olmamış ve statine bağlı yan etki olup olmadığı belirlenememiştir. Bir hastada ise karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik nedeniyle klinik eczacı önerisi ile statin grubu ilaç kesilmiştir. Klinik eczacı tarafından günde 2 kez 40 mg atorvastatin kullanan bir hastaya günde 1 kez 40 mg'a

doz düşürme önerisi yapılmış ve kabul edilmiştir. Toplam 5 hastada risk kategorisi belirlenemediği ve/veya SCORE 2 hesaplanamadığı için laboratuvar ölçümünde eksiklik olması nedeniyle laboratuvar ölçümü gerekliliği nedeniyle hekime önerilerde bulunulmuş ve kabul edilmiştir. Ayrıca 9 hastaya LDL-K düzeyleri kılavuz önerilerine göre sınırdan yüksek olduğu için bu hastalarda öncelikli olarak yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir (Tablo 4.11.).

Klinik eczacı tarafından toplam 73 hastaya statin tedavisi başlama önerisi yapılmamıştır. Bunlardan 36'sı statin tedavisi alması gereken hasta gruplarından olmasına rağmen 75 yaş ve üzeri olduğundan, kılavuza göre öneri yapılmamıştır. Ayrıca 12 hastada malignite kaynaklı ilaç etkileşimleri olabileceğinden, 2 hastada nakil hazırlığı sürecinden dolayı, 14 hastada diyalize girdiği için, 3 hastaya antiviral kullanımı kaynaklı statin-ilaç etkileşimi olacağı için, 2 hastaya çoklu ilaç alerjisi olduğu için, 4 kronik karaciğer hastasında klinik eczacı tarafından statin tedavisi başlama önerisi yapılmamıştır. Öneri kabul etmeme nedenleri asistan hekimlere sözel olarak sorulduğunda Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kuralları gereği tedaviye başlanamayacağı, hastanın sınıra yakın LDL-K düzeyinin olması, fazla sayıda hasta takip etmesi ve hastanın diğer daha hayati hastalıkları olduğundan statin tedavisi başlamayı atlayabildikleri veya doğrudan kardiyoloji konsültasyonu istedikleri belirtilmiştir.

Tablo 4.11. Kılavuz doğrultusunda statin tedavisine yönelik klinik eczacı önerileri

Öneri	Klinik eczacı öneri sayısı	Hekim tarafından kabul oranı, n (%)
Statin tedavisi başlanması	98	33 (33,67)
LDL-K düzey ölçümü önerisi	5	5 (100)
Mevcut statin dozunun düşürülmesi	1	1 (100)
Mevcut statini değiştirilmesi	2	1 (50)
Mevcut statinin kesilmesi	2	2 (100)
Toplam öneri sayısı	108	42 (38,8)

Hastaların statin tedavisi almasını gerektirecek bir komorbiditesi veya risk durumu olmadığında veya statin tedavisine ihtiyacı olup halihazırda hastaneye yatıştan önce statin tedavi alan hastalar başlangıçta kılavuza uygun kabul edilmiştir. Başlangıçta kılavuza uygun hasta oranı %40,3 (n=149) iken taburculukta kılavuza uygun statin kullanan hasta oranı %54,1 (n=200) olarak hesaplanmıştır. Buna göre taburculukta kılavuza uygunluk, başlangıca göre artış göstermiştir (p<0,001; Pearson Ki-Kare testi).

4.3. Hastane Yatışında Statin Kullanmakta Olan ve Hastane Yatışında Statin Başlanan Hastaların Karşılaştırılması

Lipid düşürücü tedavi için hastaneye yatışı öncesinde statin grubu ilaç kullanan (n=104, %64,6) veya hastaneye yatışı sürecinde doğrudan hekimler tarafından veya klinik eczacı önerisi ile (n=57, %35,4) statin başlanan 161 hastanın (%50,9 kadın, %39,8 ilkokul mezunu) yaş ortalaması 64,78±11,41 yıl olarak bulunmuştur. Statin tedavisini hastaneye yatışından önce alan grup ile hastaneye yatışı sürecinde statin tedavisine başlanan grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımı, eğitim düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Statin tedavisi alan hastaların demografik verileri

	Toplam (n= 161)	Başlangıçta statin tedavisi alan (n=104)	Hastanede statin tedavisi başlanan (n=57)	p değeri
Yaş, ortalama ± standart sapma				
Yaş (yıl)	66,78 ± 11,41	67,52 ± 11,46	65,42 ± 11,29	0,264
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	79 (49,1)	54 (51,9)	25 (43,9)	0,328
Kadın	82 (50,9)	50 (48,1)	32 (56,1)	
Eğitim Düzeyi, n (%)				
Okuryazar değil	15 (9,3)	11 (10,6)	4 (7,0)	0,593
İlkokul	64 (39,8)	41 (39,4)	23 (40,4)	
Ortaokul	15 (9,3)	12 (11,5)	3 (5,3)	
Lise	38 (18,0)	23 (22,1)	15 (26,3)	
Üniversite	29 (20,5)	17 (16,3)	12 (21,1)	

Hastaneye yatıştan önce statin tedavisi alan grup ile hastanede statin tedavisi başlanan grup arasında komorbiditeleri nedeniyle kullanılan ilaçların dağılımına bakıldığında, her iki grupta da en sık kullanılan ilaçların proton pompası inhibitörleri (sırasıyla %76,0 ve %78,9) antiagregan ilaçlar (sırasıyla %56,7 ve %66,7) ve antikoagülanlar (sırasıyla %51,9 ve %66,7) olduğu görülmüştür (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Statin alan hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaç gruplarının dağılımı

	Toplam (n= 161), n (%)	Başlangıçta statin tedavisi alan (n=104), n (%)	Hastanede statin tedavisi başlanan (n=57), n (%)
T2DM*-insülin	70 (43,5)	42 (40,4)	28 (49,1)
T2DM-oral antidiyabetik	37 (23,0)	24 (23,1)	13 (22,8)
Beta blokör	86 (53,4)	59 (56,7)	27 (47,4)
ACEİ*	33 (20,5)	22 (21,2)	11 (19,3)
ARB*	30 (18,6)	22 (21,2)	8 (14,0)
KKB*	68 (42,2)	45 (43,3)	23 (40,4)
Diüretik	51 (31,7)	40 (38,5)	11 (19,3)
Antiagregan	97 (60,2)	59 (56,7)	38 (66,7)
Antikoagülan	92 (57,1)	54 (51,9)	38 (66,7)
Varfarin	9 (5,6)	6 (5,8)	3 (5,3)
PPİ*	124 (77,0)	79 (76,0)	45 (78,9)
H ₂ reseptör antagonisti*	6 (3,7)	4 (3,8)	2 (3,5)
Antifungal	22 (13,7)	14 (13,5)	8 (14,0)
Antiviral	27 (16,8)	13 (12,5)	14 (24,6)
Antibiyotik	89 (55,3)	52 (50,0)	37 (64,9)
Antianjinal	15 (9,3)	10 (9,6)	5 (8,8)
İmmüsupresan	16 (9,9)	11 (10,6)	5 (8,8)
Sistemik kortikosteroidler	52 (32,3)	31 (29,8)	21 (36,8)
Antiaritmik	10 (6,2)	6 (5,8)	4 (7,0)
Antikonvülsan	15 (9,3)	10 (9,6)	5 (8,8)
Digoksin	12 (7,5)	11 (10,6)	1 (1,8)
Diğer**	133 (82,6)	89 (85,6)	44 (77,2)

*Kısaltmalar: T2DM, tip 2 diabetes mellitus; ACEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin 2 reseptör blokörleri; KKB, kalsiyum kanal blokeri; PPİ, proton pompası inhibitörü; H₂ reseptör antagonisti, Histamin₂ reseptör antagonisti.

**Diğer ilaç grupları: antitiroidal, demir eksikliği ilaçları, sinir sistemi ilaçları, solunum sistemi ilaçları, antidepresan.

Tüm hastaların (n=161) statin grubu ilaçlara ek olarak birden fazla reçeteli ilacı olduğu saptanmış ve hastaların büyük çoğunluğunun (hastanede başlanan grupta %43,9; yatıştan önce tedavi alan grupta %40,4) 10 ve üzeri ek ilacı olduğu görülmüştür. Statin tedavisini hastaneye yatışından önce alan hastaların statin dışı kullandığı ilaç sayısı ortalamasının 9,52±4,17 olduğu, statin tedavisine hastanede başlanan hastaların ise 9,47±3,51 olduğu saptanmıştır (p=0,933, Mann-Whitney U testi) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Statin alan hastaların komorbiditeleri için kullandığı statin dışı ilaç sayısının dağılımı

Statin dışı toplam ilaç sayısı	Toplam hasta sayısı (n= 161), n (%)	Başlangıçta statin tedavisi alan (n=104), n (%)	Hastanede statin tedavisi başlanan (n=57), n (%)
2	6 (3,7)	5 (4,8)	1 (1,8)
3	6 (3,7)	5 (4,8)	1 (1,8)
4	3 (1,9)	1 (1,0)	2 (3,5)
5	6 (3,7)	2 (1,9)	4 (7,0)
6	10 (6,2)	7 (6,7)	3 (5,3)
7	15 (9,3)	9 (8,7)	6 (10,5)
8	15 (9,3)	11 (10,6)	4 (7,0)
9	33 (20,5)	22 (21,2)	11 (19,3)
10 ve üzeri	67 (41,6)	42 (40,4)	25 (43,9)

Statin tedavisi alan hastaların (n=161), %83,9'u atorvastatin (n=135), %11,8'i rosuvastatin (n=19), %4,3'ü pitavastatin (n=7) kullandığı ve atorvastatin alan hastalardan 1'inin de ek olarak ezetimib aldığı belirlenmiştir.

Hastaların kullandığı statin alt gruplarının doz dağılımına bakıldığında %22,4'ünün (n=36) yüksek yoğunluklu statin tedavisi (atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg) aldığı, %76,4'ünün (n=123) orta yoğunluklu statin (atorvastatin 10-20 mg, rosuvastatin 10 mg ve pitavastatin 2-4 mg) kullanılarak tedavi aldığı saptanmıştır. Hastaneye yatışından önce statin tedavisi alan veya hastaneye yatışı sürecinde kullandıkları statin grubu ilaçların doz dağılımı Tablo 4.15.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların kullandığı statin grubu ilaçların doz dağılımı

Statin türleri ve dozları	Toplam hasta sayısı (n= 161), n (%)	Başlangıçta statin tedavisi alan (n=104), n (%)	Hastanede statin tedavisi başlanan (n=57), n (%)
Atorvastatin 10 mg*	24 (14,9)	16 (15,4)	8 (14,0)
Atorvastatin 20 mg	85 (52,8)	46 (44,2)	39 (68,4)
Atorvastatin 40 mg	19 (11,8)	15 (14,4)	4 (7,0)
Atorvastatin 80 mg	7 (4,4)	6 (5,8)	1 (1,8)
Rosuvastatin 10 mg	9 (5,6)	7 (6,7)	2 (3,5)
Rosuvastatin 20 mg	9 (5,6)	7 (6,7)	2 (3,5)
Rosuvastatin 40 mg	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,8)
Pitavastatin 1 mg	2 (1,2)	2 (1,9)	0 (0,0)
Pitavastatin 2 mg	3 (1,9)	3 (2,9)	0 (0,0)
Pitavastatin 4 mg	2 (1,2)	2 (1,9)	0 (0,0)

*Kısaltma: mg, miligram.

4.4. Çalışmanın İkinci Kısımının Verileri

Bu çalışmanın ikinci kısmında, hastaneye yatışından önce statin tedavisi alan veya hastaneye yatışı sürecinde statin tedavisi başlanan 161 hasta klinik eczacı tarafından, taburculuktan 3 ay sonra telefon ile aranmış, ancak toplam 38 hasta çalışmanın ikinci kısmından dışlanarak, Hasta Görüşü Anketi ve MARS-5 (*Medication Adherence Report Scale-5*) Ölçek soruları toplam 123 hastaya uygulanmıştır (Şekil 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların %62,6'sını (n=77) daha önceden statin tedavisi almakta olan hastalar; %37,4'ünü (n=46) hastanede statin tedavisi başlanan hastalar oluşturmuştur.

Hastaların hiçbiri MARS-5 Ölçeği sorularına '1=çok sık' cevabını vermemiş olup sorulara verilen cevap dağılımlarına bakıldığında başlangıçta statin tedavisi alan ve hastanede statin tedavisi başlanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.16.).

Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyunç Anketi'nin ikinci bölümünde yer alan 5 adet anket sorusuna 123 hastanın verdiği cevaplara bakıldığında, %67,5'i (n=83) statin tedavisine devam ederken; %32,5'inin (n=40) statin tedavisi almayı bıraktığı görülmüştür. Statin tedavisini bırakan hastaların %55'ini (n=22) kadın hastalar oluşturmuştur. Statin tedavisine devam eden hastaların %90,4'ü (n=75/83) ilacını düzenli kullandığını, %9,6'sı (n=8/83) düzensiz bir şekilde ilacını kullandığını belirtmiştir. Statin ilaçlarını almaya devam eden hastaların %10,8'inin (n=9/83) sabah saatlerinde, %7,2'sinin (n=6/83) öğle saatlerinde, %53'ünün (n=44) yemekten sonra akşam saatlerinde ve %28,9'unun (n=24) yatmadan önce ilacını aldığı saptanmıştır.

Statin tedavisine devam eden hastaların MARS-5 Ölçeği sorularına verdikleri cevaplara göre ölçek puanlarına bakıldığında, hastanede statin tedavisine başlanan hastaların MARS-5 Ölçeği test skoru ortalaması $23,18 \pm 3,69$ iken hastaneye yatışından önce statin tedavisi alan hastalarda $23,59 \pm 2,59$ olarak belirlenmiştir (p=0,568).

Tablo 4.16. Hastaların MARS-5 Ölçeği sorularına verdiği cevapların dağılımı

MARS-5 Ölçeği Soruları	Hastanede statin tedavisi başlanan ve tedaviye devam edenler (n=21), n (%)	Başlangıçta statin tedavisi alan ve tedaviye devam edenler (n=62), n (%)	p değeri*
Dozu Atlamaya Karar Veririm			
2 (sık sık)	3 (13,6)	1 (1,6)	0,092
3 (bazen)	1 (4,5)	7 (11,3)	
4 (nadiren)	0 (0,0)	3 (4,8)	
5 (hiçbir zaman)	18 (81,8)	51 (82,3)	
İlacı Söylenenden Daha Az Alırım			
2 (sık sık)	2 (9,1)	1 (1,6)	0,459
3 (bazen)	0 (0,0)	1 (1,6)	
4 (nadiren)	1 (4,5)	4 (6,5)	
5 (hiçbir zaman)	19 (86,4)	56 (90,3)	
İlacı Bir Süreliğine Bırakırım			
2 (sık sık)	2 (9,1)	1 (1,6)	0,216
3 (bazen)	2 (9,1)	5 (8,1)	
4 (nadiren)	0 (0,0)	5 (8,1)	
5 (hiçbir zaman)	18 (81,8)	51 (82,3)	
İlacın Dozunu Değiştiririm			
3 (bazen)	0 (0,0)	1 (1,6)	0,603
4 (nadiren)	1 (4,5)	1 (1,6)	
5 (hiçbir zaman)	21 (95,5)	60 (96,8)	
İlacı Almayı Unuturum			
2 (sık sık)	2 (9,1)	1 (1,6)	0,137
3 (bazen)	2 (9,1)	15 (24,2)	
4 (nadiren)	1 (4,5)	6 (9,7)	
5 (hiçbir zaman)	17 (77,3)	40 (64,5)	
MARS-5 puanı (ortalama \pm standart sapma)	23,18 \pm 3,69	23,59 \pm 2,59	0,568

* İstatistiksel test: Fisher's Exact Test

Statin tedavisini alan hastaların tedavi uyuncunda eğitim düzeyi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Statin tedavisine devam eden ve tedaviyi bırakan hastaların eğitim düzeylerinin dağılımı

Eğitim Düzeyi	Statin Tedavisini Bırakan Hastalar (n=40), n (%)	Statin Tedavisine Devam Eden Hastalar (n=83), n (%)	p değeri*
Okuryazar değil	2 (5,0)	10 (12,0)	0,358
İlkokul	19 (47,5)	32 (38,6)	
Ortaokul	2 (5,0)	11 (13,2)	
Lise	10 (25,0)	14 (16,9)	
Üniversite	7 (17,5)	16 (19,3)	

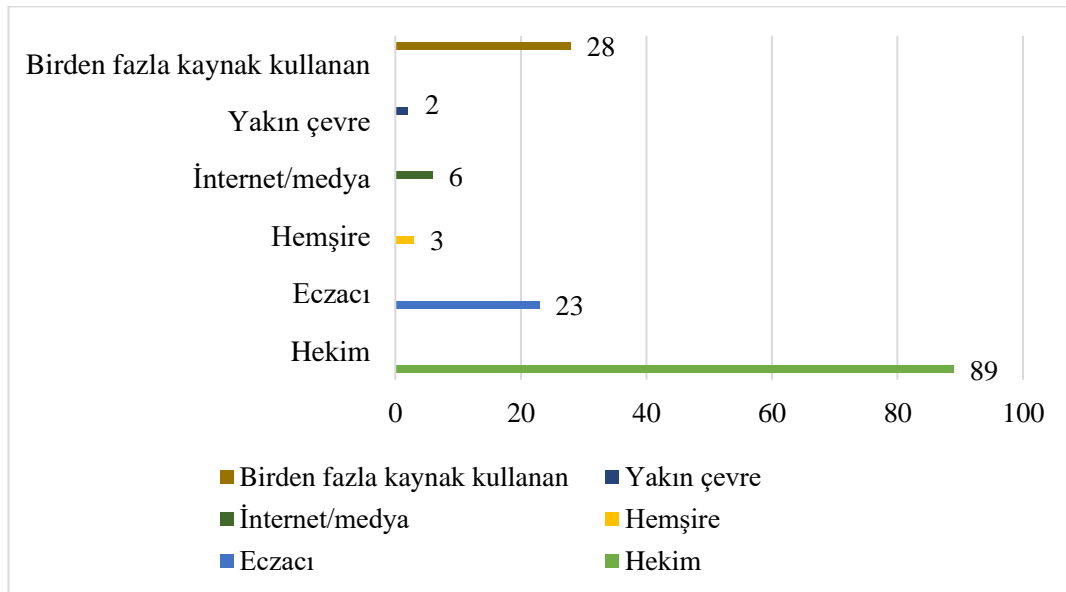
* İstatistiksel test: Fisher's Exact Test

Statin tedavisini bırakan (n=40) (25'i hastanede statin tedavisine başlanan, 15'i başlangıçta statin tedavisi almakta olan) hastanın tedaviyi bırakma nedenleri sorgulanmıştır. Birden fazla cevap veren hastalar olmakla birlikte hastaneye yatışı sürecinde statin tedavisi başlanan hastalarda (n=25) tedaviyi bırakmanın en sık belirtilen nedenleri arasında hekimin tavsiyesi ile bıraktığı (%34,5; n=10), çok fazla ilaç kullandığı için bıraktığı (%13,8; n=4) ve geçirdiği hastalık sonrası endişe duyup kendi isteğiyle bıraktığı (%10,3; n=3) bildirilmiştir (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Statin tedavisini bırakan hastaların ifade ettikleri bırakma nedenleri

	Hastanede statin tedavisi başlanan ve tedaviyi bırakan (n=25), n (%)	Başlangıçta statin tedavisi alan ve tedaviyi bırakan (n=15), n (%)
Tanıdık tavsiyesi	2 (6,9)	1(5,3)
İnternet ve medyadaki olumsuz görüşler	2 (6,9)	0 (0,0)
Yan etkiler yaşadığım için	2 (6,9)	0 (0,0)
Hekim tavsiyesi	10 (34,5)	6 (31,6)
Diyet ve egzersizin yeterli olduğunu düşündüğüm için	0 (0,0)	0 (0,0)
Çok fazla ilaç kullandığım için	4 (13,8)	6 (31,6)
Kolesterol düzeyim normale döndüğü için	1 (3,5)	0 (0,00)
İlacın yararlı olmadığını düşündüğüm için	2 (6,9)	2 (10,5)
İlaç LDL-K ('kötü kolesterol') düzeyime etki etmediği için	0 (0,0)	1(5,3)
İlacı sigorta ödemediği ve maliyetli olduğu için	1 (3,5)	0 (0,0)
Raporumu yazdırmakta zorlandığım için	2 (6,9)	3 (15,8)
Geçirdiğim hastalıktan dolayı (kendi isteğim)	3 (10,3)	0 (0,0)

Hastaların ‘Kolesterol düşürücü ilaçlar hakkında daha fazla bilgi edinmek için hangi kaynağı tercih ediyorsunuz?’ sorusuna kendilerine uyan birden fazla seçeneği seçebilmekle verdikleri cevaplara bakıldığında, 151 cevabın %58,9’u (n=89) "hekime başvurduğunu"; %15,2’si (n=23) “eczacıya başvurduğunu”; %2,0’si (n=3) “hemşireye başvurduğunu”; %4,0’ünün (n=6) “ilaç bilgisine internet veya medyadan baktığını”; %1,3’ünün (n=2) “yakın çevresinden duyduğunu”; %12,6’sı (n=19) hem hekim hem eczacıdan bilgi aldığını; %2,7’si (n=4) hem hekimden bilgi aldığını hem internet ve medyadan baktığını; %2,0’si (n=3) hem hekimden hem hemşireden bilgi aldığını; %0,7’si (n=1) hem hekimden hem yakın çevresinde bilgi aldığı ve %0,7’si (n=1) hem eczacıdan hem internet ve medyadan bilgi aldığı şeklinde bildirilmiştir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Hastaların statin grubu ilaçları için başvurduğu bilgi kaynakları

Hastalara sorulan takviye edici veya bitkisel ürün kullanıp kullanmama sorusuna 26 hasta (%21,1, n=26/123) kullandığını belirtmiştir. Bunların 14’ünün (%53,8) D vitamini, 4’ünün (%15,4) omega-3, 3’ünün (%11,5) C vitamini ve 3’ünün (%11,5) de bitki çayları kullandığı saptanmıştır. Ayrıca 1 hastanın yakın çevresinin tavsiyesi ile statin tedavisini bırakıp bitkisel bir ürünün kabuğunu kaynatıp içerek LDL kolesterolünü düşüreceğine inandığını söylemesi üzerine klinik eczacı tarafından bitkisel ürünleri doktor/eczacı tavsiyesi olmadan kullanmamaları gerektiği, doğruluğu ispatlanmamış bilgilerle ve tanıdık tavsiyeleri ile bu ürünleri kullanmamaları gerektiği şeklinde hastaya bilgilendirme yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma sürecinde, genel dahiliye servislerine yatışı yapılan 505 hastanın statin tedavisinin Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin 2021 ESC/EAS Kılavuzu önerilerine uygunluğu klinik eczacı tarafından değerlendirilmiş ve çalışmaya 370 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar, klinik eczacı tarafından 2021 ESC/EAS Kılavuzuna göre değerlendirilerek, statin tedavisi alması gerekmesine rağmen tedavi almayan hastalara statin tedavisi başlanması için sorumlu hekime öneride bulunulmuştur. Çalışmanın ikinci kısmında ise statin tedavisi ile taburcu edilen tüm hastaların taburculuktan 3 ay sonra statin tedavisi hakkındaki görüşleri, statin tedavisine uyuncu ve uyumsuzluk nedenlerinin araştırılması amacıyla Türkiye modifiye MARS-5 ölçeği kullanılmış ve ankete 123 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma, klinik eczacı tarafından 2021 ESC/EAS Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuz'a uygunluğun değerlendirilmesi açısından ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Çalışmanın ilk bölümünde, klinik eczacı tarafından statin tedavisine ilişkin kılavuz önerileri doğrultusunda statin tedavisine başlatma (n=98), gerekli olduğunda ilaç (n=2) ve doz değişimi (n=1), LDL-K düzeyi bulguları olmayan riskli hastalarda düzey ölçüm yapılması (n=5) ve yan etki veya statin-ilaç etkileşim riski kaynaklı ilaç kesilmesi (n=2) konularında sorumlu hekimlere önerilerde bulunulmuş ve bu önerilerin %38,8'i (n=42) kabul görmüştür. Hastaların hastaneye yatışları sırasında kılavuza uygun statin kullanımı klinik eczacının katkısı ile %40,3'ten %54,1'e artmıştır (p<0,001). AlAhmad ve arkadaşlarının (13) yakın zamanda yapmış oldukları, 2018 ACC/AHA kan kolesterol yönetimi kılavuzunun klinik pratikte ne ölçüde uygulandığını incelemeyi ve hekimlerin kılavuz önerilerini uygulamada klinik eczacı müdahalelerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada, kılavuz önerilerine uygunluk klinik eczacı müdahalesinden sonra %60,3'den %92,6'ya yükseldiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirme (p=0,0001) yarattığı saptanmıştır. Bu çalışmada klinik eczacının elektronik sistem üzerinden öneri yapması hekimlerin sistemde öneriyi görmesini kolaylaştırmış ve kabul etme oranını etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise ülkemizdeki sağlık sistemi işleyişinden dolayı statin tedavisine başlanabilmesi için uzman hekim raporu çıkarılması gerekliliği ve klinik eczacının sorumlu hekime sözlü öneride bulunmasından kaynaklı statin tedavisi diğer

tedavilerin yanında atlanmış veya unutulmuş olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda hastaneye yatış anındaki kılavuza uygunluğun diğer çalışmaya göre daha düşük (sırasıyla %40,3 ve %60,3) olmasının nedeni, hekimlerin statin tedavisi konusundaki birtakım endişelerinden kaynaklanmış olabilir. Bu iki çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, klinik eczacının multidisipliner ekip içinde yer alması, hastalara optimal tedavinin sunulmasında büyük önem taşıdığı görülmektedir.

AlAhmad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13), hastaların kılavuza uygunluk değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar bulguları eksikliği olduğunda dışlanmışlardır. Bu çalışmada ise sadece LDL-K düzey ölçümü eksik olan hastalarda ölçüm önerisi yapılmış (n=5) ve tümü kabul edilmiş, birden fazla laboratuvar bulgusu eksikliği olan hastalarda (n=11) ise ölçüm yapılması maliyeti artıracığı için ölçümler yapılmadığından, bu hastalar eksik veri nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

Genel olarak 75 yaş üzeri hastalar çalışmalara dahil edilmediği için kesin kanıt olmadığından bu hastalara statin başlanmasına yönelik bir öneri bulunmamaktadır. Ancak tedavisi devam eden hastalar için de tedavinin sonlandırılması yerine devam etmesi genel yaklaşım olarak benimsenmektedir. Ayrıca, bu hastaların belli özellikleri (kırılganlık, polifarmasi, yan etkilere karşı artan hassasiyet) ve komorbiditeleri göz önünde tutularak statin tedavisi başlanması hekim tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (167). Bu nedenlerden dolayı klinik eczacı tarafından 75 yaş üzeri hastalara statin tedavisi başlama önerisi yapılmamıştır. Ayrıca Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2022 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunda (168) yer alan lipid düşürücü tedavilerin diyaliz hastalarında etkinliği kanıtlanamadığı belirtilmiş, diyaliz tedavisi altındaki hastalara yeni lipid düşürücü tedavi başlanması önerilmemesi fakat diyalize başladıkları sırada lipid düşürücü tedavi almakta olan hastalarda ilaçlara devam edilmeli önerisi yapılmıştır. Bu nedenle bu hasta grubuna da klinik eczacı tarafından statin başlama önerisi yapılmamıştır. Çalışmamızın literatürdeki çalışmalara kıyasla hekimlerin önerilerinin kabul oranının daha düşük bulunmasının bir nedeni de bu durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yamashita ve arkadaşlarının (169) yaptığı bir çalışmada, Japonya'da kardiyoloji, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, nöroloji/beyin cerrahisi ve genel dahiliye uzmanlarına yapılan dislipidemi yönetimine yaklaşımları arasındaki farkın incelendiği çalışmada, hekimlerin %66,4'ünün statinlerin kas yan etkileri ve %22'sinin statine bağlı olduğu düşünülen yeni gelişen diyabet riski konusunda endişe ettikleri; kardiyoloji uzmanlarının statin kullanımı konusunda daha az endişe duydukları saptanmıştır.

Kara ve arkadaşlarının (170) Hacettepe Hastanesi'nde 2020 yılında yaptıkları dahiliye uzmanları ve dahiliye asistanları üzerinde dislipidemiye yönelik tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesini amaçlayan bir anket çalışmasında, hekimlerin %14'ünün klinik uygulamada kılavuz kullanmadığı saptanmış, uzman hekimlerin %5'inin ve asistan hekimlerin %10,1'i dislipidemi tedavisinin gerekliliğinden şüphe duyarak tedaviye başlama konusunda hastanın isteksizliğinden etkilendiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca uzman hekimlerin %14,2'si klinik pratiklerinde kişisel tercihlerine göre tedavi yaklaşımı benimsedikleri sonucuna ulaşılmıştır. Tahaineh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (154), lipid yönetimi ve yaşam tarzı değişikliklerine yönelik klinik eczacı önerilerinin hekim tarafından kabulü %90,3 oranında saptanmışken, bu çalışmada ise klinik eczacı tarafından statin tedavisi başlanması önerilerinin kabul oranının düşük (%33,7) olma nedeninin, Kara ve arkadaşlarının çalışması ile aynı hastanede yapıldığından, dislipidemi tedavisine ilişkin benzer hekim yaklaşımı durumunun halen devam etmesinden kaynaklandığından düşünülmektedir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak bu kabul oranı sadece statin başlanması ile ilgilidir.

Bu noktada karşımıza statin ilacı reçetelenmesindeki klinik atalet karşımıza çıkmaktadır. Özellikle birincil koruma amacıyla statin tedavisi alması gerekenler, klinik atalet nedeniyle yetersiz tedavi alabilmektedir. Hekimlerin özellikle primer koruma amacıyla statin tedavisi alması gereken kişilerde tedaviye başlamada daha isteksiz davranmasının nedenlerinden biri taburcu olduktan sonra hastayı takip etmekte zorlanmaları, akut ortaya çıkan hastalığı tedavi ederken statin tedavisinin ertelenebilmesi veya statin tedavisinin potansiyel yan etkilerinden çekinmeleri olabilmektedir. Yan etkiler konusunda multidisipliner bir çalışma ile hasta eğitimi ve

takip ile hekimlerin bu konudaki endişeleri ve dolaylı olarak klinik ataleti azaltılabileceği düşünülmektedir.

Hastanede statin tedavisine başlanan hastaların LDL-K düzeylerinin ortalaması $145,55 \pm 94,97$ mg/dL iken hastaneye yatışından önce statin tedavisi alan hastaların LDL-K düzeyi ortalaması $98,65 \pm 42,80$ mg/dL bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu farklılık, tedavinin devam etmesi ile yeni başlanmasının sonucu olması nedeniyle beklenen bir durumdur.

AlAhmad ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada hastaların %40,5'i orta risk grubunda %22,1'i ise yüksek risk grubundadır. Bu tez çalışmasında ise hastaların büyük çoğunluğunun çok yüksek (%64,3) riskli olduğu görülmüştür. Diğer çalışma en sık görülen komorbidite diabetes mellitus (%72,1) iken bizim çalışmamızda hipertansiyondur (%57,3).

Dixon ve arkadaşlarının (171) 29 sistematik inceleme ve 26 meta-analiz çalışmasını değerlendirdikleri çalışmada, başlangıç ve takipteki LDL-K düzeyleri karşılaştırıldığında eczacı müdahalelerinin LDL-K düzeylerini önemli ölçüde düşürdükleri saptanmıştır. Tsuyuki ve arkadaşlarının (172) Kanada'da yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, eczacılar dislipidemi kılavuzlarına bağlı olarak lipid düşürücü ilaçları reçete ederek kontrol grubuna kıyasla 3 kattan daha fazla sayıda hastada LDL-K hedeflerine ulaşmışlardır. Bruckert ve arkadaşlarının (173), Avrupa kılavuzlarına göre yüksek veya çok yüksek riskli hasta popülasyonunda LDL-K düzeyi hedeflerine ulaşılmasını oranlarını değerlendirdikleri sistematik bir incelemede, bu hastalarda kılavuzların hedeflediği LDL-K düzeylerine ulaşamadığı ve yetersiz kontrolün olduğu ve bunun kılavuzlar güncellendikçe daha da artacağı vurgulanmıştır. Bu tez çalışmasında, hastaneye yatışlarından itibaren hastaların bulunduğu risk kategorisinin hedeflediği LDL-K düzeyinin hedef aralıkta olup olmadığına bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunun 2021 ESC/EAS kılavuzundaki LDL-K düzeyi hedefinde olmadıkları görülmüştür. Hedef aralıkta olan düşük ve orta risk düzeyindeki hastalara ve aynı şekilde hedef aralıkta olan halihazırda yatışları sırasında statin tedavisi alan hastalara öneride bulunulmamıştır. Statin tedavisi başlanması gereken ve hedef aralıkta olmayan hastalara ise öneri yapılmıştır. Hedef aralıkta olmayan 312 kişiden, 91 (%29,2)'i başlangıçta kılavuza uygun iken taburculukta

kılavuza uygunluk 144 (%46,2) olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu tez çalışmasında, kısıtlı bir çalışma süresi olmasından kaynaklı, hastalarda LDL-K düzeyi takibi yapılamamıştır. Ancak hastaların tedaviye uyuncu yüksek bulunduğundan, uzun vadede LDL-K düzeylerinin de hedefe ulaşacağı beklenmektedir.

Liu ve arkadaşlarının (174) Çin'de yaptıkları çalışmalarında, reçete edilen statin türünün en fazla rosuvastatin olduğu (%67,62) onu takiben atorvastatin olduğu (%16,47) ve hastaların çoğunun orta yoğunluklu statin aldığı görülmüştür. Bu tez çalışmasında ise hastaların en sık tedavi edildiği statin türü atorvastatin (%83,86) olmuştur. Çalışma ile benzer şekilde en sık reçetelenen statin türünün orta yoğunluklu statin (atorvastatin 20 mg) olduğu saptanmıştır.

Al-Ashwal ve arkadaşlarının (175) yaptığı çalışmada statin tedavisi alan 634 hastanın 114'ünde (%18) toplam 122 statin-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Lexicomp risk sınıflandırmasına göre 102 (%83,6) C sınıfı, 19 (%15,6) D sınıfı ve 1 tane (%0,8) X sınıfı etkileşim bulunmuştur. En yaygın C sınıfı etkileşimler atorvastatin-spirolakton (n=25, %20,5), rosuvastatin-klopidogrel (n=23, %18,6), atorvastatin-sitagliptin (n=19, %15,6), atorvastatin-digoksin (n=12, %9,8) arasında iken D sınıfı etkileşimler simvastatin-amlodipin (n=7), atorvastatin-verapamil (n=3), atorvastatin-klaritromisin (n=3), simvastatin-diltiazem (n=2), atorvastatin-fenitoin (n=2) arasında bulunmuştur. En yaygın etkileşimler spironolakton (%25), klopidogrel (%19), sitagliptin (%16), digoksin (%10) ve amlodipin (%6) ile görülmüştür. Bu tez çalışmasında ise statin tedavisi alan 161 hastanın 105'inde (%65,2) toplam 167 statin-ilaç etkileşimi saptanmıştır. En yüksek oranda B düzeyi etkileşim (n=97, %58,1) görülmekle birlikte 61 (%36,5) C düzeyi, 8 (%4,8) A düzeyi ve 1 kişide (%0,6) D düzeyi etkileşim görülmüştür. Diğer çalışmadan farklı olarak X düzeyi etkileşim saptanmamıştır. Özellikle kontrendike olan X düzeyi etkileşim olmamasında hekimlerin dikkati ve klinik eczacının bu etkileşimleri dikkate alarak öneri yapması etkili olmuştur. Diğer çalışmada en fazla C düzeyi etkileşim saptanmış iken bizim çalışmamızda B düzeyi etkileşim en fazla bulunmuş, bu etkileşim düzeyi klinik olarak anlamlı bir etkileşim olmadığından risk yaratmamıştır. En sık görülen C düzeyi etkileşimler Al-Ashwal ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde atorvastatin-

spironolakton (n=18/166, %10,8), atorvastatin-kolşisin (n=10, %6,0) ve atorvastatin-digoksin (n=10, %6,0) etkileşimleridir. Bu nedenle, klinik olarak anlamlı statin-ilaç etkileşimlerini engelleyebilmek için hekimler ve eczacılar tarafından olası etkileşimler için rutin taramalar yapılmalı ve potansiyel riskler kontrol edilmelidir.

Lee ve arkadaşlarının (155) Hong Kong'daki çalışmasında dislipidemi yönetiminde eczacı-hekim ortak yönetilen bir program oluşturmuş, eczacı ilaç uyuncunu ve uyunçsuzluk nedenlerini saptayabilmek için hastalara ilaç tedavileri hakkında soru sormuştur. Hastalara atlanan doz sayısı, yan etkiler, ilacı uygulamada yaşanan zorluklar, ilaçla ilgili endişeler, reçetesiz aldığı ve ilaç dışı herhangi bir şey kullanıp kullanmadıkları ile ilgili sorular sorulmuştur. İlaç uyuncunu ise lipid düşürücü ilaçlara %75 ve üzerinde uyunç olması şeklinde belirlemişlerdir. Müdahale grubunda yer alan 58 hastanın %48,3'ü lipid düşürücü ilaçlara uyunçsuz olduğu bulunmuştur. Uyunçsuzluğun en sık nedeninin (%44) ise yaşam tarzı veya bilişsel sorunlardan kaynaklı unutkanlık olduğu saptanmıştır.

Dinçer ve arkadaşlarının (11) gerçekleştirdiği çalışmada, güncel statin kılavuzlarının önerdiği şekilde statin tedavisi alma endikasyonu olan hastalarda son yıllarda artan olumsuz medya söylentilerinin hasta uyuncunu nasıl etkilediği değerlendirilmiştir. Çalışmayı yüksek oranda (%76,2) daha önceden dislipidemi tanısı ile statin tedavisi alan hastalar oluştururken; bu hastaların %54,1'i statin tedavisi almayı bırakmıştır. Yeni tanı alan 68 hastanın ise 36'sının statin tedavisini bıraktığı görülmüştür. Hastaların tedaviyi bırakma nedenleri sorgulandığında en sık belirtilen nedenler %52,9 ile bazı hekimlerin medyadaki olumsuz görüşleri, %34,3 ile hekim tavsiyesi ve %18,6 ile hastaların diyet ve egzersizin yeterli olduğunu düşünmesi yer almıştır. Yine çalışmada eğitim düzeyi ile tedavi uyuncu arasında ilişki bulunamamış, kadın cinsiyetin ise tedavi uyuncu daha düşük bulunmuştur.

Yiğiner ve arkadaşlarının (176) Tip 2 diyabetli ve ikincil korunma hastalarında statin tedavisine uyuncu değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %56,2'sinin statin tedavisini bıraktığını ve bırakmalarının ana nedeni (%35) kolesterol değerlerinin normale dönmesi olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip olan hastaların, eğitim düzeyi daha düşük olan hastalara göre bilgi puanları daha yüksek ve tedaviye uyuncu daha yüksek bulunmuştur (p<0,0001).

Bu tez çalışmasında, statin tedavisine devam eden hastaların tedaviye uyuncu değerlendirildiğinde, hem hastanede statin tedavisine başlanan hastaların MARS-5 Ölçeği test skoru ortalaması ($23,18 \pm 3,69$) hem de hastaneye yatışından önce statin tedavisi alan hastaların test skoru ortalaması ($23,59 \pm 2,59$) yüksek bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,568$). Uyuncu iyileştirmeye yönelik klinik eczacı müdahalesi yapılmamıştır. Hastaların ölçek puanı ortalamalarının yüksek çıkmasının sebebi çok objektif olmamaları olabilir.

Hastaların MARS-5 Ölçeği test skoru yüksek bulursa da, 3 ay sonra telefonla aranarak gerçekleştirilen anket sorularına verdiği cevaplara bakıldığında, %67,5'inin statin tedavisine devam ettiği, %32,5'inin ise statin tedavisi almayı bıraktığı görülmüştür. Statin tedavisini bırakan hastaların %34,5'inin hekim tavsiyesi ile bıraktığı göz önünde tutulduğunda bunun tedaviye uyumsuzluktan kaynaklanmadığı görülmektedir. Statin tedavisi bırakan hastaların oranı ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur (11, 176). Bu durumun, hastanemize başvuran hastaların hekimlerin tedavi yönetimine güvendiklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalar, hekimlerinin polifarması durumunda ve/veya geçirdiği başka hastalıklardan dolayı tedaviyi kestiğini belirtmiştir. Dinçer ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmaya benzer olarak çalışmamızda eğitim düzeyi ile tedavi uyuncu arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Brinton ve arkadaşlarının (177) yaptığı çalışmada, statin tedavisini bırakan hastaların büyük çoğunluğunun (%55) kas/eklem ağrısı veya başka bir yan etkiden dolayı bıraktıklarını belirtmiştir. Bu tez çalışmasında ise farklı olarak, statin tedavisini bırakan 40 hastanın tedaviyi bırakma nedenleri sorgulandığında, en sık belirtilen nedenler sırasıyla hekimin tavsiyesi ile bıraktığı (%34,5), çok fazla ilaç kullandığı için bıraktığı (%13,8; $n=4/29$) ve geçirdiği hastalık sonrası endişe duyup kendi isteğiyle bıraktığı (%10,3; $n=3/29$) şeklinde sıralanmaktadır. Çalışmamızda hastaların tedaviye uyuncunun yüksek olduğu düşünüldüğünde kendi kararları ile bırakma değil hekimlerin kararları doğrultusunda tedaviyi bıraktıkları sonucunu çıkarabilmekteyiz. Yine aynı çalışmada, hastalara statin tedavileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için ne yaptıkları sorulduğunda, hastaların çoğunluğunun internetten araştırma yaptıkları görülmüş, bunu takiben sırasıyla statin kullanan bir arkadaş veya aile üyesi ile konuştuklarını ve daha düşük oranda eczacıya başvurduklarını belirtmişlerdir. Bu tez

çalışmasında ise hastaların statin grubu ilaçları hakkında daha fazla bilgi edinmek tercih ettiği bilgi kaynağına bakıldığında farklı olarak hastaların internetten bilgi alma düzeyleri düşük bulunmuştur. Beklendiği üzere hastaların çoğunluğunun (%58,9) hekime başvurduğu ve eczacıya başvuruların daha düşük (%15,2) olduğu görülmüştür. Birinci basamak sağlık danışmanı olan eczacıların, hasta eğitimi ve danışmanlığı konusunda daha aktif olmaları, hastaların doğru şekilde bilgilendirilmesine yardımcı olacaktır.

Brinton ve arkadaşlarının (177) yaptığı bu çalışmada, hastaların %56'sının vitamin veya diğer besin takviyesi aldığını belirtilirken bizim çalışmamızda hastaların daha düşük oranda (%21,1) takviye edici ürün veya vitamin kullandığı görülmüştür. Hastaların %53,8'i D vitamini aldığını belirtmiştir. Bu tez çalışmasında özellikle kronik böbrek hastaları gibi riskli hastaların takviye edici ürünler hakkında hastaların hekimlerin de uyarılarıyla daha fazla dikkatli olduğu neredeyse hepsinin takviye edici ürün kullanımından çekindiği sonucuna varılmıştır. Tüm bu cevaplar doğrultusunda, hastalara hem ilaç hem ilaç dışı tedavilerle ilgili danışmanlık konusunda klinik eczacının aktif rol alması hekimlerin iş yükünün azalmasına da katkı sunacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın yüksek lisans tez çalışması olması nedeniyle süre kısıtlaması olmuştur, bu nedenle hem hasta sayısı kısıtlı olmuş hem de kontrol grubu oluşturulamamıştır. Yine süre kısıtlılığı nedeniyle, hastaların uzun dönem lipid profili takibi de yapılamamıştır. Ayrıca, çalışma süresince klinik eczacının statin tedavisi başlanması önerileri, ilaç ve/veya doz değişimi, LDL-K düzeyi ölçümü istemesi, yan etki ve potansiyel ilaç etkileşimleri takibi ile farklı önerilerde bulunması hekimlerin statin tedavisine ilişkin farkındalığını artırdığı, bu nedenle de statin gerekliliğinin hekimler tarafından değerlendirmeye alındığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hem dünyada hem ülkemizde hekimlerin güncellenen kılavuzları takip edebilme ve uygulama noktasında eksiklikleri mevcuttur. Bunun sebebi hekimlerin vakit ayıramamasından kaynaklı güncel kılavuz değişikliklerine aşına olmamaları ve/veya yan etki gelişme riskinden çekinmelerinden dolayı olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda yaşanan bu durum, hastaların LDL-K düzeylerinin hedefe ulaştırmasını güçleştirmektedir.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden olan dislipidemi, lipid profilindeki bozulmalar ile kendini gösteren ve multidisipliner bir çalışma gerektiren ciddi mortalite oranına sahip kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz gelişimini önlemek ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma amacıyla statin tedavisi önem taşımaktadır. Fakat hem dünyada hem ülkemizde tedaviye başlanması, hedef değerlere ulaşılması açısından sorunlar bulunmaktadır. Hedef LDL-K düzeyine ulaşmadaki düşüklüklerin hem hekimlerin hem de hastaların tedaviye uyuncunun düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Hastaların tedaviye uyunç eksikliği, kardiyovasküler olay yaşanma riskini artırması ve önemli maliyet artışına yol açması nedeniyle önem taşımaktadır. Hekimler açısından da bu durumun iyileştirilebilmesi için dislipidemi yönetiminde sadece lipid profiline göre değil ‘risk profili’nin de dikkate alınarak tedavinin uygulanmasının önemi konusunda farkındalık yaratılması gerekmektedir. Klinik eczacı kılavuzlara uygun dislipidemi tedavisinde, ilaç tedavisi gerekliliği, doz veya ilaç değişikliği, potansiyel ilaç etkileşimini fark etme ve gerektiğinde ilaçların kesilmesi önerileriyle multidisipliner ekip içerisinde çok önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, dahiliye hekimlerinin güncel kılavuza uygun şekilde tedavi yönetimleri değerlendirilmiş ve klinik eczacı müdahaleleri ile bu uygunluğun artırılacağı gösterilmiştir. Aynı zamanda son zamanlarda lipid düşürücü ilaçlara uyuncun düşmesinden dolayı hastalardaki bu uyunçsuzluk nedeni sorgulanmıştır. Klinik eczacı müdahaleleri ile, tedavi hedeflerine ulaşma noktasında güncel kılavuzlara uygunluk önemli ölçüde artmıştır.

Hekimlerin dislipidemi yönetimi hakkında farkındalığını artırmak ve kılavuzlara uygun tedavi uygulamaları sağlayıp sonuçlarını izlemek için multidisipliner bir çaba gereklidir. Bu noktada klinik eczacılık hizmetlerinin özellikle

kardiyovasküler alan dışındaki uzmanlık alanlarında da güncel kılavuz yaklaşımları konusunda danışmanlık hizmeti ile hekimlerin farkındalıklarının artması desteklenmelidir. Bu çalışmadan da anlaşıldığı üzere hastalar, kronik hastalıklarının tedavisinde hekimlerin tedavi planlarına oldukça güvenmektedir. Dolayısıyla hekimlerin güncel kılavuzlar doğrultusunda tedaviye uyuncunun artırılması ile hastaların da tedaviye uyuncunun artacağı düşünülmektedir. Hekim-hasta ortaklaşa bir tedavi planı çizerek hastanın farkındalığının artırılması ve hasta uyuncunu iyileştirmek adına klinik eczacıların hastalara eğitim hizmeti sunması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
2. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):56.
3. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(10):689-700.
4. Goff DC, Jr., Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647-56.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
6. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206-16.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. 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):1670-81.
9. Ersanlı M. Importance of statins in the treatment of dyslipidemia. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2007;35(50):1-7.
10. Cassagnol M, Hai O, Sherali SA, D'Angelo K, Bass D, Zeltser R, et al. Impact of cardiologist intervention on guideline-directed use of statin therapy. *World J Cardiol*. 2020;12(8):419-26.
11. Dincer G, Dincer ZS, Alsancak AD, Alsancak Y, Gümüş E, Tekin O. Patient compliance to statin treatment: how effective is the media? *Türk Aile Hek Derg*. 2016;20(1):23-8.
12. Pınar BE. Toplum kökenli pnömoni tanısı ile yatan hastaların tanı ve tedavilerinin kılavuzlara uygunluğunun değerlendirilmesi ve klinik eczacı yaklaşımları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2022.
13. AlAhmad MM, ZainAlAbdin S, AlAhmad K, AlAhmad I, AbuRuz S. Value of the clinical pharmacist interventions in the application of the American College of

Cardiology (ACC/AHA) 2018 guideline for cholesterol management. PLoS One. 2023;18(3):e0283369.

14. Dobesh PP, Trujillo TC, Finks SW. Role of the pharmacist in achieving performance measures to improve the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2013;33(6):650-64.
15. Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM, Jr. The plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Annu Rev Biochem*. 1978;47:751-7.
16. Ginsberg HN. LIPOPROTEIN PHYSIOLOGY. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998;27(3):503-19.
17. KR F. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR AB, Blackman MR, et al., editors., editor. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
18. Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31 Suppl 2:16-27.
19. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50-67.
20. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;123(10):1118-20.
21. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185(10):1630-45.
22. Shah SN. Coronary Artery Atherosclerosis Clinical Presentation [Internet] 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/153647-clinical>.
23. Cardiovascular diseases [Internet]. 2021 [03.06.2023]. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
24. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2020;126(9):1297-319.
25. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
26. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2015-2020 kılavuzu. . In: Bakanlığı TCS, editor. Ankara: Anıl Matbaa Ltş. Şti; 2005.
27. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
28. Ünal B EG, Horasan Dinç G, Kalaça S, Sözmén K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. In: Ünal B EG, editor. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909. Ankara: Anıl Matbaa Ltd. Şti. ; 2013. p. 191-203.
29. Onat A CG, Yüksel H, Ademoğlu E, Ünaltuna N, Kaya A, Altay S. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. A O, editor. İstanbul: Logos yayıncılık Tic. A.Ş. ; 2017. 21-8 p.

30. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, Karadeniz F, Karadeniz Y, Çakır H, et al. [Turkish Adult Risk Factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(4):326-32.
31. Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık İstatistikleri Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri [Internet] 2019 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>].
32. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
33. Blagov AV, Markin AM, Bogatyreva AI, Tolstik TV, Sukhorukov VN, Orekhov AN. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cells.* 2023;12(4):522.
34. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Diab Rep.* 2005;5(1):17-23.
35. 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. *European Heart Journal.* 2017;38(32):2459-72.
36. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295(7):369-77.
37. Steinbrecher UP, Zhang HF, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 1990;9(2):155-68.
38. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004;45(6):993-1007.
39. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-80.
40. Libby P. Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw? *Eur Heart J.* 2015;36(13):774-6.
41. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):579-85.
42. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103(8):1051-6.
43. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(24): 3168-209.

44. Urbina EM, Daniels SR. Chapter 14 - Hyperlipidemia. In: Slap GB, editor. *Adolescent Medicine*. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 90-6.
45. G B. Pathophysiology and Management of Dyslipidaemia. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2022;43(2):34369-75.
46. Doukky R, Diemer G, Medina A, Winchester DE, Murthy VL, Phillips LM, et al. Promoting Appropriate Use of Cardiac Imaging: No Longer an Academic Exercise. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):438-40.
47. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019;41(1):111-88.
48. Bayram F Sİ, Sabuncu T, Sönmez A, Cesur FM, Şahin İ ve ark. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti; 2021.
49. Ersoy Özyardımcı C EA. Dislipidemide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2013;39 (3) 205-9.
50. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
51. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views*. 2016;17(2):78-81.
52. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1046-56.
53. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One*. 2010;5(11):e13957.
54. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(6):634-42.
55. Unal B, Sözmén K, Arık H, Gerçeklioğlu G, Altun DU, Şimşek H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1135.
56. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
57. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012;7(7):e41842.

58. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An Economic Evaluation of Salt Reduction Policies to Reduce Coronary Heart Disease in England: A Policy Modeling Study. *Value in Health*. 2014;17(5):517-24.
59. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, et al. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014;9(1):e84445.
60. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013;3(7).
61. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118353.
62. Aygun S, Tokgozoglul. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(23):7249.
63. Goldsborough E ON, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2022;51(3):483-509.
64. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2019;18(7):534-44.
65. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
66. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
67. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023;147(16):1192-203.
68. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract*. 2016;70(11):886-97.
69. Furtado JD, Ruotolo G, Nicholls SJ, Dullea R, Carvajal-Gonzalez S, Sacks FM. Pharmacological Inhibition of CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Increases HDL (High-Density Lipoprotein) That Contains ApoC3 and Other HDL Subspecies

Associated With Higher Risk of Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(2):227-37.

70. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, Criqui MH, Zhao L, Greenland P, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000519.

71. Sizar O KS, Jamil RT ve ark. *Statin Medications.* StatPearls Publishing; 2023.

72. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2009;338:b2376.

73. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1769-81.

74. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2011;32(14):1769-818.

75. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(3):209-16.

76. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama.* 2006;295(13):1556-65.

77. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30.

78. Aschenbrenner DS. Statins No Longer Contraindicated in Pregnancy. *Am J Nurs.* 2021;121(11):22.

79. [Internet] DaLDL. Atorvastatin. National Institute of Child Health and Human Development; 2006.

80. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):16632.

81. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.

82. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(2):352-7.

83. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124(2):328-50.

84. Brown AS, Watson KE. Statin Intolerance. *Rev Cardiovasc Med.* 2018;19(S1):S9-s19.
85. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):549-57.
86. Kamal SM. Effects of single-dose morning and evening administration of pravastatin on antioxidant markers in cholesterol-fed rabbits. *J Exp Pharmacol.* 2011;3:51-8.
87. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850-7.
88. Elagizi A, Lavie CJ, O'Keefe E, Marshall K, O'Keefe JH, Milani RV. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients.* 2021;13(1):204.
89. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1540-50.
90. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32.
91. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
92. Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(3):183-98.
93. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2020;324(22):2268-80.
94. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):791-801.
95. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2021;35(4):853-64.
96. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1124-35.
97. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(2):127-31.

98. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:73-80.
99. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc).* 2018;54(12):721-35.
100. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(6):531-42.
101. Lomitapide. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
102. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
103. Feingold KR. Triglyceride Lowering Drugs. Feingold KR AB, Blackman MR ve ark., editor2021.
104. Scott LJ. Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency. *Drugs.* 2015;75(2):175-82.
105. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* 2013;20(4):361-9.
106. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(4):15.
107. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of Clinical Lipidology.* 2014;8(3, Supplement):S30-S46.
108. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468-e95.
109. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschläger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald A-C, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2020;126(4):307-17.
110. Schwier NC, Cornelio CK, Boylan PM. A systematic review of the drug-drug interaction between statins and colchicine: Patient characteristics, etiologies, and clinical management strategies. *Pharmacotherapy.* 2022;42(4):320-33.
111. Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, Stage TB, Hellfritsch M, Pottegård A. Drug-drug interactions between vitamin K antagonists and statins: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(10):1435-41.

112. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf.* 2010;33(3):171-87.
113. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, 2nd, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81.
114. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-67.
115. Association AH. *Lifestyle Changes and Cholesterol.* 2017.
116. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1538-48.
117. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D, Manta E, Thomopoulos C, Nihoyannopoulos P, et al. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):36.
118. Sikand G, Severson T. Top 10 dietary strategies for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *Am J Prev Cardiol.* 2020;4:100106.
119. Arnett DK BR, Albert MA 2019 ACC/AHA kardiyovasküler hastalığın birincil önlenmesi kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan kalp derneği görev gücünün klinik uygulama kılavuzlarına ilişkin bir raporu. *J Am Coll Cardiol.* ; 2019.
120. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health.* 1987;8:253-87.
121. LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(8):587-93.
122. Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, Lavie CJ, et al. Healthy lifestyle interventions to combat noncommunicable disease-a novel nonhierarchical connectivity model for key stakeholders: a policy statement from the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2097-109.
123. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(3):316-29.
124. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on

Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;94(4):857-62.

125. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1995;91(2):580-615.

126. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama*. 1999;281(18):1722-7.

127. Earnest CP, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Blair SN. Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):259-70.

128. Mukamal KJ. A safe level of alcohol consumption: the right answer demands the right question. *J Intern Med*. 2020;288(5):550-9.

129. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.

130. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, et al. Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(3):807-16.

131. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Berndt SI. The association of lifetime alcohol use with mortality and cancer risk in older adults: A cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(6):e1002585.

132. SERVICES USDOHH. Helping Patients Who Drink Too Much A CLINICIAN'S GUIDE Updated 2005 Edition National Institutes of Health National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2018.

133. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):211-9.

134. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *Jama*. 1999;282(3):239-46.

135. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348(2):109-18.

136. Grønbaek M, Deis A, Sørensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Bmj*. 1995;310(6988):1165-9.

137. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105(24):2836-44.

138. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1619-25.

139. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, et al. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2018;137(24):2572-82.
140. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
141. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *Bmj*. 2018;360:j5855.
142. Rose G, Hamilton PJ, Colwell L, Shipley MJ. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health*. 1982;36(2):102-8.
143. Hjermmann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*. 1981;2(8259):1303-10.
144. Hurt RD, Weston SA, Ebbert JO, McNallan SM, Croghan IT, Schroeder DR, et al. Myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, before and after smoke-free workplace laws. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1635-41.
145. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2020;287(5):558-68.
146. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, et al. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2017;48(1):43-8.
147. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, et al. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation*. 2017;135(18):1681-9.
148. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, et al. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation*. 2017;135(18):1762-4.
149. Pharmacy ESoC. What is Clinical Pharmacy? [Available from: <https://escpweb.org/about-us/vision-mission-values/>].
150. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):837-42.
151. Ladhani NN, Majumdar SR, Johnson JA, Tsuyuki RT, Lewanczuk RZ, Spooner R, et al. Adding pharmacists to primary care teams reduces predicted long-term risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients without established cardiovascular disease: results from a randomized trial. *Diabet Med*. 2012;29(11):1433-9.

152. Rehring TF, Stolcpart RS, Sandhoff BG, Merenich JA, Hollis HW, Jr. Effect of a clinical pharmacy service on lipid control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;43(6):1205-10.
153. Charrois TL, Zolezzi M, Koshman SL, Pearson G, Makowsky M, Durec T, et al. A systematic review of the evidence for pharmacist care of patients with dyslipidemia. *Pharmacotherapy.* 2012;32(3):222-33.
154. Tahaineh L, Albsoul-Younes A, Al-Ashqar E, Habeb A. The role of clinical pharmacist on lipid control in dyslipidemic patients in North of Jordan. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(2):229-36.
155. Lee VWY, Fan CSY, Li AWM, Chau ACY. Clinical impact of a pharmacist–physician co-managed programme on hyperlipidaemia management in Hong Kong. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2009;34(4):407-14.
156. Dixon DL, Khaddage S, Bhagat S, Koenig RA, Salgado TM, Baker WL. Effect of pharmacist interventions on reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):282-92.e4.
157. Marupuru S, Roether A, Guimond AJ, Stanley C, Pesqueira T, Axon DR. A Systematic Review of Clinical Outcomes from Pharmacist Provided Medication Therapy Management (MTM) among Patients with Diabetes, Hypertension, or Dyslipidemia. *Healthcare (Basel).* 2022;10(7).
158. Mirshekari M, Shirzad N, Hemmatabadi M, Namazi S. The approach of Iranian clinical pharmacists in the treatment of dyslipidemia based on international guidelines. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2023;15(1):30-6.
159. Östbring MJ, Eriksson T, Petersson G, Hellström L. Effects of a pharmaceutical care intervention on clinical outcomes and patient adherence in coronary heart disease: the MIMeRiC randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):367.
160. Choudhry NK, Isaac T, Lauffenburger JC, Gopalakrishnan C, Lee M, Vachon A, et al. Effect of a Remotely Delivered Tailored Multicomponent Approach to Enhance Medication Taking for Patients With Hyperlipidemia, Hypertension, and Diabetes: The STIC2IT Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1182-9.
161. Martínez-Mardones F, Benrimoj SI, Ahumada-Canale A, Plaza-Plaza JC, Garcia-Cardenas V. BC Clinical impact of medication reviews with follow-up in cardiovascular older patients in primary care: A cluster-randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(7):2131-43.
162. Ahumada-Canale A, Quirland C, Martinez-Mardones FJ, Plaza-Plaza JC, Benrimoj S, Garcia-Cardenas V. Economic evaluations of pharmacist-led medication review in outpatients with hypertension, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidaemia: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2019;20(7):1103-16.
163. Zaitoun MF, Iflaifel MH, Almulhim LA, Al-Ghamdi MA, Ibrahim YA. Awareness of Physicians and Clinical Pharmacists About ACC/AHA Guidelines for Dyslipidemia Management: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(2):181-6.

164. Downes JM, Appeddu LA, Johnson JL, Haywood KS, James BJ, Wingard KD. An exploratory survey on the awareness and usage of clinical practice guidelines among clinical pharmacists. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2021;2:100013.
165. Al-Ashwal FY, Sulaiman SAS, Sheikh Ghadzi SM, Kubas MA, Halboup A. Physicians and pharmacists' clinical knowledge of statin therapy and monitoring parameters, and the barriers to guideline implementation in clinical practice. *PLoS One.* 2023;18(1):e0280432.
166. Al-Ashwal FY, Sulaiman SAS, Sheikh Ghadzi SM, Kubas MA, Halboup A. Risk assessment of atherosclerotic cardiovascular diseases before statin therapy initiation: Knowledge, attitude, and practice of physicians in Yemen. *PLoS One.* 2022;17(5):e0269002.
167. Strandberg TE. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(8):28.
168. Salman S ÖD, Pekkolay Z, Satman İ, Adaş M, Aktürk M ve ark., editor. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022.* Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2022.
169. Yamashita S, Masuda D, Arai H, Matsuzawa Y. Cultural Barriers in the Treatment of Dyslipidemia: A Survey of Japanese Physician Attitudes. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):154-69.
170. Kara E, Tecen Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Tokgozoglu L, Unal S. Evaluation of internal medicine physicians' attitudes toward the treatment of dyslipidemia. *Postgrad Med.* 2020;132(6):538-43.
171. Dixon DL, Khaddage S, Bhagat S, Koenig RA, Salgado TM, Baker WL. Effect of pharmacist interventions on reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology.* 2020;14(3):282-92.e4.
172. Tsuyuki RT, Rosenthal M, Pearson GJ. A randomized trial of a community-based approach to dyslipidemia management: Pharmacist prescribing to achieve cholesterol targets (RxACT Study). *Can Pharm J (Ott).* 2016;149(5):283-92.
173. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, Nordestgaard B, Arca M, Giovvas P, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2020;37(5):1724-36.
174. Liu Y, Lv X, Xie N, Fang Z, Ren W, Gong Y, et al. Time trends analysis of statin prescription prevalence, therapy initiation, dose intensity, and utilization from the hospital information system of Jinshan Hospital, Shanghai (2012-2018). *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):201.
175. Al-Ashwal FY, Sulaiman SAS, Sheikh Ghadzi SM, Kubas MA, Halboup A. Prevalence and predictors of clinically significant statin-drug interactions among Yemeni patients taking statins for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(6):889-99.

176. Yiğiner O, Ozmen N, Ozçelik F, Inanç T, Kardeşoğlu E, Uz O, et al. [Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment in type 2 diabetics and secondary prevention patients: the role of education and knowledge]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38(8):544-50.

177. Brinton EA. Understanding Patient Adherence and Concerns with STatins and MedicatION Discussions With Physicians (ACTION): A survey on the patient perspective of dialogue with healthcare providers regarding statin therapy. Clin Cardiol. 2018;41(6):710-20.

8. EKLER

EK-1: 2021 ESC Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesine İlişkin Kılavuz Önerileri

1- Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, diyabeti, kronik böbrek hastalığı, ailesel hiperkolesterolemisi olmayan 40 yaş üzeri olan kişilerde SCORE 2 & SCORE 2-OP kullanarak 10 yıllık toplam kardiyovasküler olay riski hesaplanmalı ve kişinin risk durumu belirlenmelidir.

2- Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, diyabeti, kronik böbrek hastalığı, genetik lipid bozukluğu veya sistolik kan basıncı bozukluğu bulunan kişiler orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

3- Çok yüksek riskli kişilerde lipid düşürücü tedavi ile LDL-K' nin 55 mg/dL'nin altına düşmesi ve başlangıca kıyasla LDL-K'de >%50 azalma önerilir.

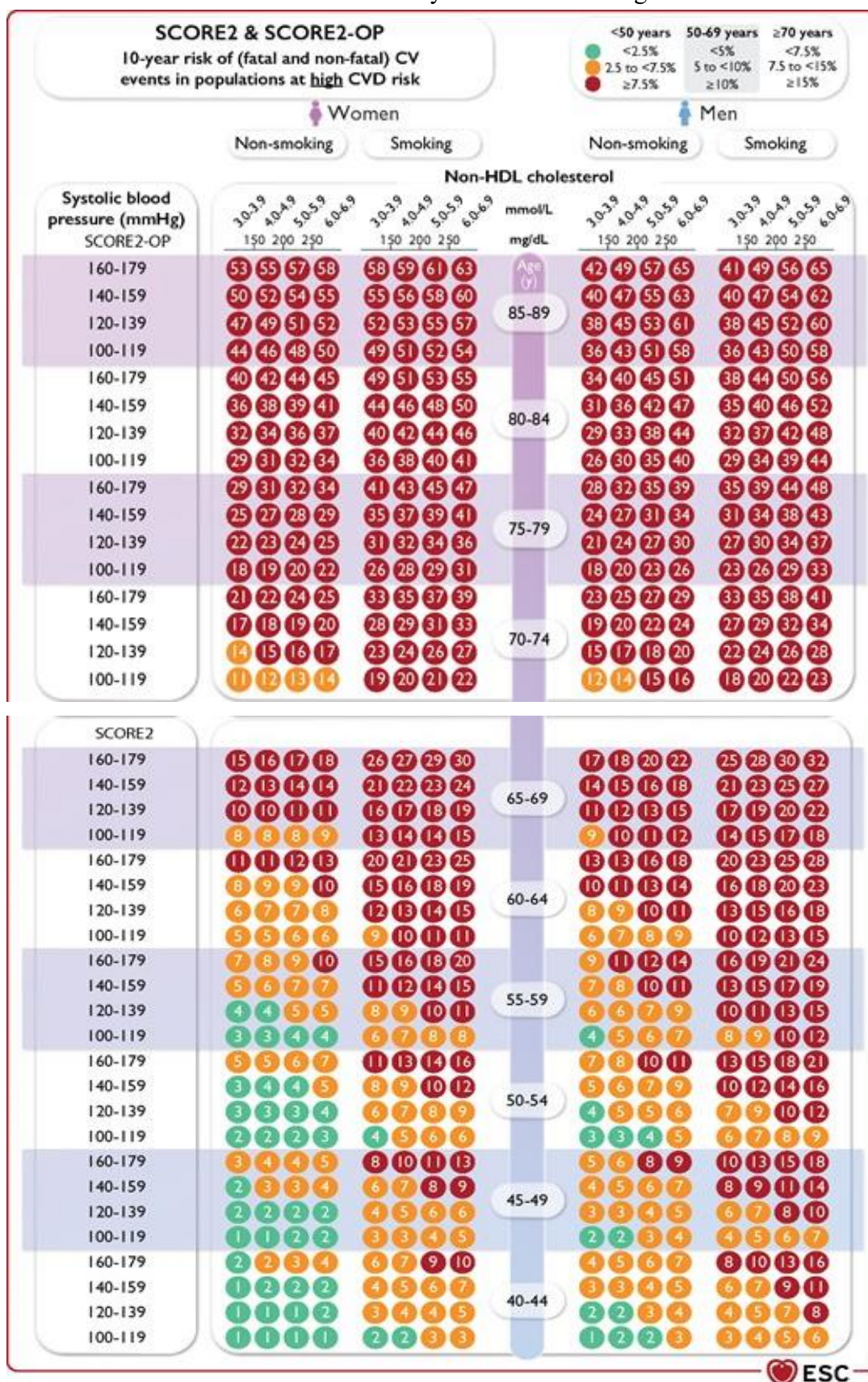
4- Yüksek riskli kişilerde LDL-K'yi 70 mg/dL'nin altına düşürecek ve başlangıca kıyasla LDL-K'de >%50 azalma olacak şekilde tedavi önerilir.

5- <70 yaş kişiler için risk grubuna özel LDL-K hedeflerine ulaşmak için tolere edilen en yüksek doza kadar yüksek yoğunluklu bir statinin reçete edilmesi önerilir.

6- >70 yaş kişiler için statin tedavisi daha önceden tedavi alıyorsa devam edilebilmekte fakat statin tedavisi başlatılması önerilmemektedir. Hastadaki yaşam beklentisi, polifarmasi gibi durumlar değerlendirilerek hekimin kararına bırakılmalıdır.

7- Kronik böbrek hastası olup diyaliz tedavisi görenlerde diyalizden önce statin tedavisi alıyorsa devam edilebilmekte fakat statin tedavisi başlatılması önerilmemektedir.

EK-2: SCORE 2 ve SCORE 2-OP Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi



EK-3: Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyunc Anketi

Bu anket 2 bölümden ve toplam 10 sorudan oluşmaktadır. Size sunulan seçeneklerden uygun olanı/ olanları seçerek yanıtlamanız beklenmektedir.

Bölüm 1: Statin Tedavisinde Hasta Uyuncu (MARS-5 Ölçeği)

Bu bölümde statin tedavisine uyuncunuzu değerlendirmek amacıyla 5 adet soru bulunmaktadır ve bu sorulara uygulama sıklığınıza göre 1-5 arasında puan vermeniz beklenmektedir.

1= Çok sık

2= Sık sık

3= Bazen

4= Nadiren

5= Hiçbir zaman

anlamına gelmektedir. Lütfen size en uygun rakamın olduğu kutucuğu **X** ile işaretleyiniz.

Statin tedaviniz ile ilgili olarak (Statin tedavisine düzenli devam ederken), ilacınızı kullanırken;

	1	2	3	4	5	MARS-5 Ölçeği puanı
1. Dozu atlamaya karar veririm.						
2. İlacı söylenenden daha az alırım.						
3. İlacı bir süreliğine almayı bırakırım.						
4. İlacın dozunu değiştiririm.						
5. İlacı almayı unuturum.						

EK-3 (Devam): Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşü ve Uyunç Anketi

Bölüm 2: Statin Tedavisi ile İlgili Hasta Görüşleri

Bu bölümde statin tedavisi ile ilgili tutum ve görüşlerinizi değerlendirmek ve statin tedavisini bırakma veya düzensiz kullanma nedeninizi öğrenmek amacıyla 5 adet soru bulunmakta ve bu soruları 'Evet' ya da 'Hayır' seçeneklerinden birini seçerek yanıtlamanız beklenmektedir. 3 soruda ise doğrudan kendi cevaplarınızı vermeniz istenmektedir.

1. Kolesterol düşürücü ilacınızı kullanmaya devam ediyor musunuz?
 Evet Hayır
2. Kolesterol düşürücü ilacınızı düzenli kullanıyor musunuz? (Kolesterol ilacını kullanmaya devam eden hastalar için)
 Evet her gün(sabah/öğlen/akşam/yatmadan önce) kullanıyorum
 Hayır düzenli kullanmıyorum.
3. Kolesterol düşürücü ilacınızı bırakma nedeniniz nedir? (Kolesterol ilacını bırakan hastalar için)
 - a. Tanıdık tavsiyesi
 - b. İnternet ve medyadaki olumsuz görüşler
 - c. Yan etkiler yaşadım
 - d. Hekim tavsiyesi
 - e. Diyet ve egzersizin yeterli olduğunu düşündüm
 - f. Çok fazla ilaç kullandığım için
 - g. Kolesterol düzeyim normale döndü
 - h. İlacın yararlı olmadığını düşündüm
 - i. İlaç LDL-K'yı düşürme açısından istediğim sonuçları alamadım
 1. İlacı sigorta ödemediği ve maliyetli olduğu için
 - j. İlaça erişimde /temininde zorluk yaşadım (raporum bitti / doktoruma ulaşamadım / ilacımı tekrar yazdırmaya gitmedim/ gidemedim)

k. Geçirdiğim hastalıktan dolayı ilacı bıraktım (kendi isteği/hekim önerisi).

4. Kolesterol düşürücü ilaçlar veya hastalığınız hakkında gerek duyduğunuz bilgiyi hangi kaynaktan alıyorsunuz?

a. Doktor (Dahiliye Uzmanı/kardiyolog/aile hekimi)

b. Eczacı

c. Hemşire

d. İnternet, TV, sosyal medya

e. Yakın çevre (komşu, arkadaş, akraba)

5. Kullandığınız takviye edici ürünler veya bitkisel bir ürün var mıdır? Varsa nedir?

Anketi yanıtladığınız için teşekkür ederiz.

EK-4: Etik Kurul Onayı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1738

Konu : **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

Toplantı Tarihi : 04 EKİM 2022 SALI
Toplantı No : 2022/15
Proje No : GO 22/947 (Değerlendirme Tarihi: 04.10.2022)
Karar No : 2022/15-26

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU, Prof. Dr. Mine Durusu TANRIÖVER, Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah UYAROĞLU ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Beyza KIZILDAĞ'ın yüksek lisans tez çalışması olan, GO 22/947 kayıt numaralı "*Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 05 Ekim 2022 – 05 Ekim 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ

- | | | | |
|------------------------------------|-------------|---------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR | (Başkan) | 8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK | (Üye) |
| | | İZİNLİ | |
| 2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN | (Üye) | 9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK | (Başkan V.) | 10. Doç. Dr. Merve BATUK | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER | (Üye) | 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN | (Üye) | 12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM | (Üye) | 13. Av. Buket ÇINAR | (Üye) |
| | | İZİNLİ | |
| 7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN | | | |

EK-5: Aydınlatılmış Onam Formu**ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

Değerli Katılımcı,

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin Hastanesinde size verilen sağlık bakım hizmetine katkıda bulunmak amacıyla ‘**Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi**’ başlıklı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı’ndan Prof.Dr. S.Kutay Demirkan ve Doç. Dr. Aygin Ekincioğlu ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim Dalı’ndan Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver ve Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu’nun katılımı ile bir çalışma yapmaktayız. Bu çalışma, Klinik Eczacılık Yüksek Lisans öğrencisi Ecz. Beyza Kızıldağ’ın yüksek lisans tezi olarak planlanmıştır.

Bu çalışma ile, genel dahiliye bölümünde yatan hastaların uluslararası kılavuza uygun kolesterol düşürü tedavi alma durumu değerlendirilecektir. Çalışma kapsamında ayrıca, hastaların taburculuktan 3 ay sonra telefonla aranması ile 10 soruluk bir anket ile kolesterol düşürücü ilaç tedavisine uyuncu ve tedavi hakkındaki görüşleri değerlendirilecektir. Rutin tedavi sürecinize yönelik herhangi bir müdahale yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında, yatış süreniz boyunca yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Beyza Kızıldağ, hasta dosyanızdaki bilgileri gözden geçirecek ve kolesterol düşürücü ilaç kullanım durumunun uluslararası kılavuza uygunluğunu değerlendirecektir. Sizden çalışma için herhangi bir kan ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir tetkik istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Ecz. Beyza Kızıldağ tarafından, hekiminizin bilgisi dahilinde, size ait demografik bilgiler hastanedeki kayıtlardan alınacaktır.

Çalışma hakkında bilgi almak isterseniz, Ecz. Beyza Kızıldağ (Telefon:), Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu (Telefon:), Prof. Dr. Kutay Demirkan (Telefon:), Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver’e (Telefon:) sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalamanız gerekmektedir.

EK-5 (Devam): Aydınlatılmış Onam Formu

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Çalışmaya katıldığınız ya da katılmayı reddettiğiniz takdirde tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacak, tedavinize hiçbir şekilde müdahale edilmeyecektir. Çalışmadan çıkmak istediğiniz takdirde Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu'na bilgi vermeniz yeterli olacaktır.

Katılımcının Beyanı

Aydınlatılmış Hasta Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu tarafından yapıldı. Bana anlatılanları ayrıntıları ile anlamış olup, çalışmaya katılmayı kendi özgür iradem ile kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza-Tarih:

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu

*Hacettepe Üniversitesi**İç Hastalıkları Anabilim dalı*

Tel:

İmza-Tarih:

Görüşme Tanığı

Ecz. Beyza Kızıldağ

*Hacettepe Üniversitesi**Klinik Eczacılık Anabilim dalı*

Tel:

İmza-Tarih:

EK-6: Anket için Aydınlatılmış Onam Formu**ANKET ARAŞTIRMALARI İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

Değerli Katılımcı,

‘Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi’ başlıklı bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı tarafından yapılmaktadır. Bu çalışma kapsamında dahiliye servislerinde yatan hastaların kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin kılavuza uygunluğu ve hastaların kolesterol düşürücü ilaç tedavisiyle ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır. Sizin vereceğiniz yanıtlardan elde edilecek sonuçlar doğrultusunda, dahiliye servislerinde yatan hastaların kolesterol düşürücü ilaçlar hakkında düşüncelerine yönelik fikir edinilmesi sağlanacaktır. Bu nedenle soruların tümüne ve içtenlikle cevap vermeniz büyük önem taşımaktadır. Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli tutulacak ve sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı da tercih edebilirsiniz.

Anket 2 bölümden oluşmaktadır. Toplam 10 soru içermektedir ve anketin cevaplanması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Çalışma hakkında bilgi almak isterseniz Ecz. Beyza Kızıldağ (Telefon:), Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu (Telefon:), Prof. Dr. Kutay Demirkan (Telefon:), Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver’e (Telefon:) sorularınızı iletebilirsiniz.

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu ✓ ile işaretleyiniz ve anket sorularını cevaplayınız.


Kabul ediyorum.

EK-7: Veri Toplama Formu

Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi		
Demografik & Tıbbi Bilgiler		
Hasta Kodu:	Yatış Tarihi: Taburculuk Tarihi:	Eğitim Düzeyi:
Doğum tarihi (yıl):	Cinsiyet: ()Kadın () Erkek	Boy: Kilo: BKİ:
Sigara kullanımı:	Alkol kullanımı:	Bilinen alerji:
Hastaneye yatış nedeni:		Yattığı servis:
Komorbiditeler (yıl):		
Kan Basıncı Ölçümü:		

Laboratuvar Sonuçları	
GFR:	Total Kolesterol:
ALT:	HDL-K:
AST:	LDL-K:
ALP:	VLDL-K:
GGT:	Non HDL-K:
Total Bilirubin:	Kreatinin:
Trigliserid:	Kreatin Kinaz:
Kılavuza Uygunluk Değerlendirilmesi	
SCORE 2/ SCORE 2-OP () gerekli () gerekli değil	Gerekli ise Risk skoru ve Risk Durumu:
Hedef LDL-K:	Lipid Düşürücü Tedavinin Kılavuza Uygunluğu:

EK-8: Dijital Makbuz




Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Beyza Kızıldağ
Odev başlığı:	Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncu...
Gönderi Başlığı:	Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncu...
Dosya adı:	BEYZA_KIZILDAG_TEZ_-2.docx
Dosya boyutu:	789.86K
Sayfa sayısı:	79
Kelime sayısı:	18,858
Karakter sayısı:	129,684
Gönderim Tarihi:	14-Ağu-2023 12:18ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2145650432



Copyright 2023 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

EK-9: Orjinallik Ekran Çıktısı

Statin Tedavisinin Kılavuza Uygunluğunun ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi			
ORJİNALLİK RAPORU			
%	12	%	11
BENZERLİK ENDEKSİ		İNTERNET KAYNAKLARI	
		%	5
		YAYINLAR	
		%	5
		ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ	
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	temd.org.tr İnternet Kaynağı		% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		% 1
3	www.slideshare.net İnternet Kaynağı		% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		% 1
5	abakus.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		<% 1
6	pure.rug.nl İnternet Kaynağı		<% 1
7	repository.ub.ac.id İnternet Kaynağı		<% 1
8	www.thefreelibrary.com İnternet Kaynağı		<% 1
9	academic.oup.com İnternet Kaynağı		<% 1