

PRİMER HİPERKOLESTEROLEMİ'Lİ KİŞİLERDE LOVASTATİN'İN ETKİLERİ

Dr. Ali BAYRAM *, Dr. Ali KOŞAR *, Dr. Alaaddin AVŞAR **,
Dr. Talat TAVLI **, Dr. Bayram KORKUT **

* S.Ü.T.F. İç hastalıkları Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışma 25'i kadın (%65.8), 13'ü erkek (%34.2) olmak üzere toplam 38 primer hiperkolesterolemili olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgulara 6 hafta süreyle akşam yemeği ile birlikte 20 mg Lovastatin uygulandı.

Tedaviye bağlı olarak total kolesterol 295 ± 5 mg/dL'den 230 ± 7 mg/dL'ye, LDL-kolesterol 203 ± 4 mg/dL'den 150 ± 6 mg/dL'ye trigliserid düzeyi 243 ± 15 mg/dL'den 165 ± 12 mg/dL'ye ve VLDL-kolesterol 48 ± 19 mg/dL'den 33 ± 15 mg/dL'ye indi; dört parametre için de tedaviye bağlı değişim istatistiksel yönden ileri derecede önemli idi ($p < 0.001$).

HDL-kolesterol düzeyi tedavi öncesi 45.9 ± 1.7 mg/dL iken, tedavi sonrasında 50.2 ± 1.8 mg/dL'ye yükseldi. Aradaki fark istatistiksel yönden önemsiz olmakla birlikte ($p > 0.05$), total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinde düşmeyle birlikte olduğundan ERF, LDL-K/HDL-K ve HDL oranı önemli düzeylerde olumlu değişiklikler gösterdi; değişim istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

İlâca bağlı klinik veya biyokimyasal ciddi hiçbir yan etki gözlenmedi.

Primer hiperkolesterolemili kişilerde günde 20 mg Lovastatin'in hem total hem de LDL-kolesterol düzeylerini etkili şekilde düşürdüğü, ilâca tahammülün iyi olduğu ve bu amaçla güven içinde kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperkolesterolemi, lovastatin.

SUMMARY

The Effects of Lovastatin on Primary Hypercholesterolemic Subjects

This study has done in subjects with primary hypercholesterolemia with 25 female (65.8%) and 13 male (34.2). Subjects have taken 20 mg lovastatin with dinner during the six weeks. It reduced from 295 ± 5 mg/dL to 230 ± 7 mg/dL with cholesterol and 203 ± 4 v.s. 150 ± 6 mg/dL with LDL-cholesterol and 243 ± 15 v.s. 165 ± 12 mg/dL with triglyceride and 48 ± 19 v.s. 33 ± 15 mg/dL with VLDL-cholesterol after lovastatin therapy. These changes were found statistically highly significant ($p < 0.001$).

HDL-cholesterol increased from the level of 45.9 ± 1.7 mg/dL to the level of 50.2 ± 1.8 mg/dL after treatment. This difference was not statistically significant, but ERF and LDL-K/HDL-K and HDL ratio changed statistically highly significant ($p < 0.001$).

There were no clinical or biochemical side effect related to this drug.

It is in conclusion that 20 mg lovastatin is a safe, well-tolerated drug, which has been shown to lower LDL-cholesterol and total cholesterol level in subjects with primary hypercholesterolemia.

Key Words: Primary hypercholesterolemia, lovastatin.

GİRİŞ

Günümüzde bile koroner kalp hastalığı (KKH) tüm dünyada ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 556000'den fazla insan KKH'ndan ölmekte olup, bu olan tüm kanser türlerine bağlı ölümlerden daha fazladır (1).

Dünya Sağlık Organizasyonu'na göre her 100000 Amerikalıdan 95'i KKH'ndan ölmektedir; bu sayı İsviçre'de 33, Japonya'da 15 kadardır (1,2). KKH'na ateroskleroz neden olmaktadır. Birçok risk faktörünün KKH'yla kuvvetli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi bu faktörler arasında en açık şekilde belirlenelendir (1,3,4-8).

Kalp ataklarının tedavisinde modern metodlar geliştirilmiş olmakla birlikte esas amaç, hastalığı önleyici tedbirlerle sağlanmalıdır. Gerçekten de, plazmada total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) yüksek düzeyde seyretmelerinin koroner aterosklerozun erken gelişmesine yol açan majör risk faktörü olduğu görüşünden yola çıkılarak, ABD ve Avrupa'nın konuyla ilgili kuruluşları hiperkolesterolemiyle ciddi şekilde mücadeleleyi ve bu yolla KKH'nın önlenmesine yardımcı olmayı amaçlamışlardır. Uygun diyetin yetersiz kaldığı kişi ve hastalarda ilaç tedavisine başvurulması için kriterler belirlenmiştir (1,3,4).

Kanda TK ve LDL-K düzeyini düşürmede oldukça etkili bir ilaç olan Lovastatin, 1984'den itibaren önce klinik araştırmalarda denenmiş sonra da piyasaya sürülerek, sadece ABD'nde 1 milyondan fazla kişide kullanılmıştır (9,10). Ülkemizde 1990 yılında piyasaya sürülen bu ilacın primer hiperkolesterolemili kişi veya hastalarda etkinliğini ve yan etkilerini belirlemeyi amaçladık *.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma 25'i kadın, 13'ü erkek olmak üzere toplam 38 primer hiperkolesterolemili olgu üzerinde gerçekleştirildi. Tüm olgularda NCEP kriterlerine göre ilaç tedavisi uygulanması gerekiyordu (11). Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden ve 12 saatlik açlık sonrasında yapılan rutin biyokimyasal analizlerde bu kriterlere uyan olgular seçildi. Bu olgulardan tekrar 12 saatlik açlık sonrasında alınan venöz kanın santrifüjü sonrasında elde edilen serumda aşağıdaki metodlarla biyokimyasal analizler yapıldı ve her iki değerlerin ortalaması alındı:

TK, HDL-kolesterol, LDL-K, trigliserid (TG) biyokimya laboratuvarında kullanılan ticari kitler aracılığıyla gerçekleştirildi (12-15). Numuneler Gem-Profiler otoanalizöründe okundu.

VLDL-kolesterol, serum TG konsantrasyonunun beşte birini almak suretiyle hesaplandı (16).

Açlık kan şekeri, venöz plazma örneklerinden enzimatik kolorimetrik metodla çalışıldı. Bu dönemde alınan kan örneğinde; CPK, LDH, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz ve bilirübin tayinleri Technicon marka ticari kitler kullanılarak rutin metodlarla Technicon RH-XT otoanalizörde yapıldı.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene uygulandı. Hipertansiyon tanısı "National Committee" kriterlerine göre konuldu (17). Olgular hafif bir giysi ile tartıldı ve boyları ölçüldü. Body mass index hesaplanarak obez olgular çalışmaya alınmadı (18). Fizik muayene ve diğer biyokimyasal tetkiklerde sekonder hiperkolesterolemiye yol açan bir neden tesbit edilen olgular da çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların elektrokardiyografileri 12 derivasyonlu Cardiofax EKG cihazı ile elde edildi ve klasik EKG kriterlerine göre yorumlandı (19).

Olgulara KKH veya hipertansiyon nedeniyle kullanılmak üzere ilaçlar kesilmeksizin standart kolesterol düşürücü diyet uygulandı ve yanında akşam yemeği ile birlikte 20 mg Lovastatin başlandı. Hastalar yan etki yönünden bilgilendirildi ve 6 hafta sonra kontrole çağrıldı. Tüm olgular kontrole geldiler ve biyokimyasal analizler aynı metodlarla tekrarlandı.

İstatistiksel analizler t testi ve Khi kare testi ile yapıldı (20).

BULGULAR

Bu çalışma 25'i (%65.8) kadın, 13'ü (%34.2) erkek olmak üzere toplam 38 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Kadınların yaş ortalaması 50.28 ± 2.3 , erkeklerin yaş ortalaması 50.95 ± 1.7 idi. Lovastatin uygulanan olguların önemli klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

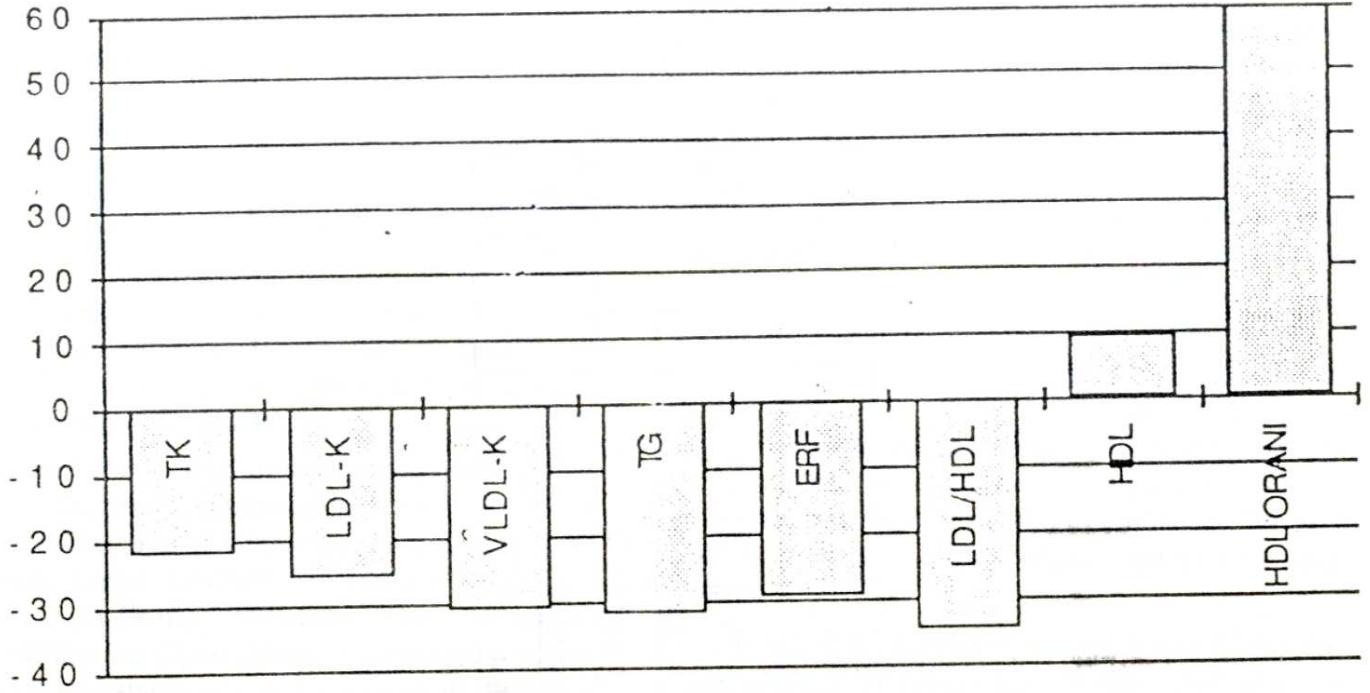
Tablo 1. Lovastatin Tedavisi Uygulanan Olguların Önemli Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

		%
Yaş ortalaması (tüm olgular)	50.95 ± 1.7	
Kadınlarda	50.28 ± 2.3	
Erkeklerde	52.30 ± 2.5	
Cinsiyet		
Kadın	25	65.8
Erkek	13	34.2
Sigara	-	-
Hipertansiyon	7	18.4
Diabetes mellitus	-	-
Obezite	-	-
Koroner kalp hastalığı	11	28.9
Hipertrigliseridemi (>250 mg/dL)	15	39.4

Tablo 2. Lovastatin Tedavisinin Çeşitli Parametreler Üzerine Etkisi

	TOTAL KOLEST		LDL- KOLEST		TRIGLİSERİD		VLDL-K		HDL-KOLEST		ERF (TK/HDL-K)		LDL-K/HDL-K		HDL OLANI	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
OLGU SAYISI	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
ORTALAMA DEĞER	295.3	230.3	203.6	150.8	243.3	165.3	48.21	33.26	45.9	50.22	6.716	4.726	4.01	3.13	1.829	2.932
STANDART HATA	5.391	7.315	4.809	6.02	15.96	12.76	19.22	15.72	1.782	1.887	2.374	2.171	1.835	1.761	6.819	1.777
P DEĞERİ	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		>0.05		<0.001		<0.001		<0.001	
TEDAVİ FARKI	-22		-26		-32		-31		9.4		-30		-32		60	

T.Ö.: TEDAVİ ÖNCESİ
T.S.: TEDAVİ SONRASI
X : İLERİ DERECEDE ÖNEMLİ
XX : ÖNEMSİZ



Şekil 1. Lovastatin Tedavisi ile Sağlanan Ortalama % Değişiklikler.

Tablo 1'de de görüldüğü gibi, olgulara eşlik eden önemli iki hastalık; 11 olguda (%28.9) KKH ve 7 olguda (%18.4) sistemik hipertansiyon idi. Tedavi öncesi olguların 15'inde (%39.4) serum TG düzeyi 250 mg/dL'nin üzerinde bulundu. Lipoprotein sınıflaması yönünden olgular Tip II a ve b'ye uymaktadır. Olguların hiçbirinde sekonder hiperlipoproteinemiye yol açan bir neden tespit edilemedi.

Olgularda TK tedavi öncesi 295.5 ± 5.3 mg/dL, tedavi sonrası 230.3 ± 7.3 mg/dL olup, aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı idi ($p > 0.001$); TK için tedavi farkı (= % değişim) % -22 idi (Tablo 2, Şekil 1).

LDL-K düzeyi tedavi öncesi 203.6 ± 4.8 mg/dL, tedavi sonrası 150.8 ± 6.0 mg/dL olup, aradaki fark

istatistiksel yönden ileri derecede önemli idi ($p < 0.001$); LDL-K için tedavi farkı % -26 olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 1).

TG düzeyi tedavi öncesi 243.3 ± 15.96 mg/dL'den, tedavi sonrasında 165.3 ± 12.76 mg/dL'ye indi; aradaki fark ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$). TG için tedavi farkı % -32 olarak gerçekleşti (Tablo 2, Şekil 1).

VLDL-K tedavi öncesi 48.21 ± 19.22 mg/dL'den tedavi sonrasında 33.26 ± 15.72 mg/dL'ye indi; fark, istatistiksel yönden ileri derecede önemli olup ($p < 0.001$), tedavi farkı % -31 idi (Tablo 2, Şekil 1).

HDL-K düzeyi tedavi öncesi 45.90 ± 1.782 mg/dL'den tedavi sonrasında 50.22 ± 1.887 mg/dL'ye yükseldi. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemsiz olup ($p > 0.05$), tedavi farkı % +9.4 olarak gerçekleşti (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 3. ERF Değerlerine Göre Olguların Risk Gruplarına Dağılımı

ERF	Tedaviden önce	Tedaviden Sonra
<3.98 (düşük risk)	-	11
4-5 (orta derecede risk)	3	16
>5 (yüksek risk)	35	11
TOPLAM	38	38

$X^2=32.42$ $P > 0.001$

Tablo 4. LDL-K/HDL-K Oranına Göre Olguların Risk Gruplarına Dağılımı

LDL-K/HDL-K	Tedaviden önce	Tedaviden Sonra
<2 (düşük risk)	-	6
2-3 (orta risk)	2	12
3-5 (önemli risk)	25	17
>5 (yüksek risk)	11	3
TOPLAM	38	38

Tablo 5. HDL Oranına Göre Olguların Risk Gruplarına Dağılımı

HDL oranı	Tedaviden önce	Tedaviden Sonra
>0.25 (istenilen düzey)	4	20
0.20-0.25 (sınırdaki)	11	13
<0.20 (anormal)	23	5
TOPLAM	38	38

Tablo 6. Olguların Lovastatin Dışında Kullanıldıkları Çeşitli İlaçlar

İlacın cinsi	Olgu sayısı	%
Kalsiyum antagonistleri	14	36.8
Uzun etkili Nitratlar	9	23.6
Asetil salisilik asit	9	23.6
Digoksin	3	7.9
A.C.E. ^x inhibitörü	1	22.6

x: Angiotensin Dönüştürücü Enzim

ERF tedavi öncesi 6.716 ± 2.374 'den, tedavi sonrasında 4.726 ± 2.171 'e indi. Aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı olup ($p < 0.001$), tedavi farkı %-30 olarak gerçekleşti (tablo 2, Şekil 1).

LDL-K/HDL-K oranı tedavi öncesi 4.616 ± 1.835 iken, tedavi sonrasında 3.134 ± 1.761 oldu. Aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı olup ($p < 0.001$), tedavi farkı %-32 olarak gerçekleşti (Tablo 2, Şekil 1).

HDL oranı tedavi öncesi 1.829 ± 6.819 'dan, tedavi sonrasında 2.932 ± 1.777 'ye indi; aradaki fark istatistiksel bakımdan ileri derecede anlamlı olup ($p < 0.001$), tedaviye bağlı değişim +%60 olarak gerçekleşti (Tablo 2, Şekil 1).

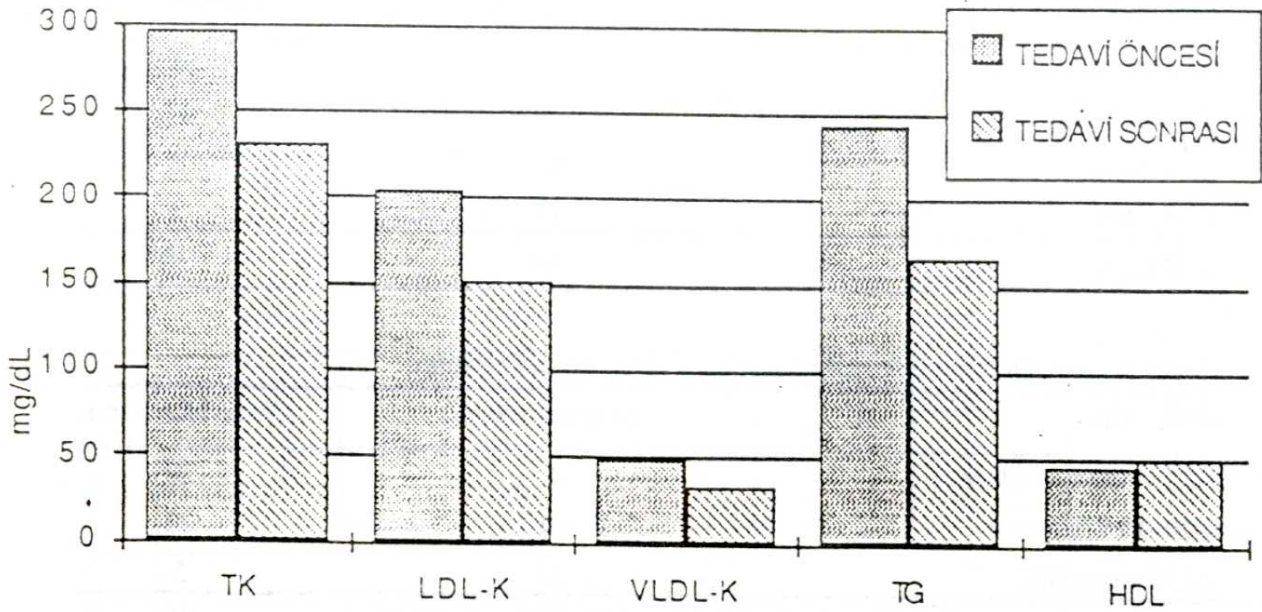
Lipid ve lipoprotein değerlerinde Lovastatin tedavisine bağlı değişiklikler Şekil 2'de gösterilmiştir.

KKH ile lipidler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla en yaygın olarak kullanılan parametre

ERF'dir (21). Lovastatin tedavisi öncesi ve sonrasında olguların ERF değerlerine göre risk gruplarına dağılımı Tablo 3'de ve bununla ilgili grafik Şekil 3'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, ERF için $Khi \text{ kare} = 32.42$ ($p < 0.001$) olup, istatistiksel bakımdan ileri derecede anlamlı idi.

LDL-K/HDL-K oranının da KKH riskini belirlemede kullanıldığı bilinmektedir (22). Tedavi öncesi ve sonrasında LDL-K/HDL-K oranına göre olguların risk gruplarına dağılımı Tablo 4'de ve bununla ilgili grafik Şekil 4'de gösterilmiştir; $Khi \text{ kare} = 19.24$ ve $p < 0.001$ olup, istatistiksel bakımdan ileri derecede önemlilik mevcuttu.

KKH riskini belirlemede kullanılan bir diğer parametre HDL oranıdır (23). Tedavi öncesi ve sonrasında HDL oranına göre olguların risk gruplarına dağılımı Tablo 4'de, bununla ilgili grafik Şekil 5'de gösterilmiştir; HDL oranı yönünden yapılan karşılaştırmada $Khi \text{ kare} = 22.40$ ve $p < 0.001$ olup, istatistiksel



Şekil 2. Lipid ve Lipoprotein Değerlerinde Lovastatin Tedavisine Bağlı Değişiklikler

yönden ileri derecede anlamlılık mevcuttu.

Lovastatin uygulanan olguların tümü 6 haftalık tedavi süresinin sonunda kontrole geldiler. Olguların tümünün diyetini aynen devam ettirdiği ve ilaç alımını aksatmadığı gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekeri, CPK, LDH, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz ve bilirubin değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı; hiçbir olguda SGPT normal değerlerinin 1.5 katını aşmadı. 38 olgudan sadece 2'sinde (%5.2) bulantı ve 1'inde (%2.6) dispepsi geliştiği ve bununla birlikte ilâca ara vermedikleri belirlendi. Lens opasitesi açısından olguların hiçbirisinde tedavi sonrasında görüş keskinliğinde azalma veya subjektif görme farklılığı oluşmadı.

Lovastatin tedavisinin yanısıra, özellikle KKH ve sistemik hipertansiyon için olgular çeşitli ilaçlar kullanmakta idiler; 6 haftalık sürede bu ilaçlara ara vermedikleri, ancak, ilâve ilaç da almadıkları görüldü. Olguların kullandığı ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

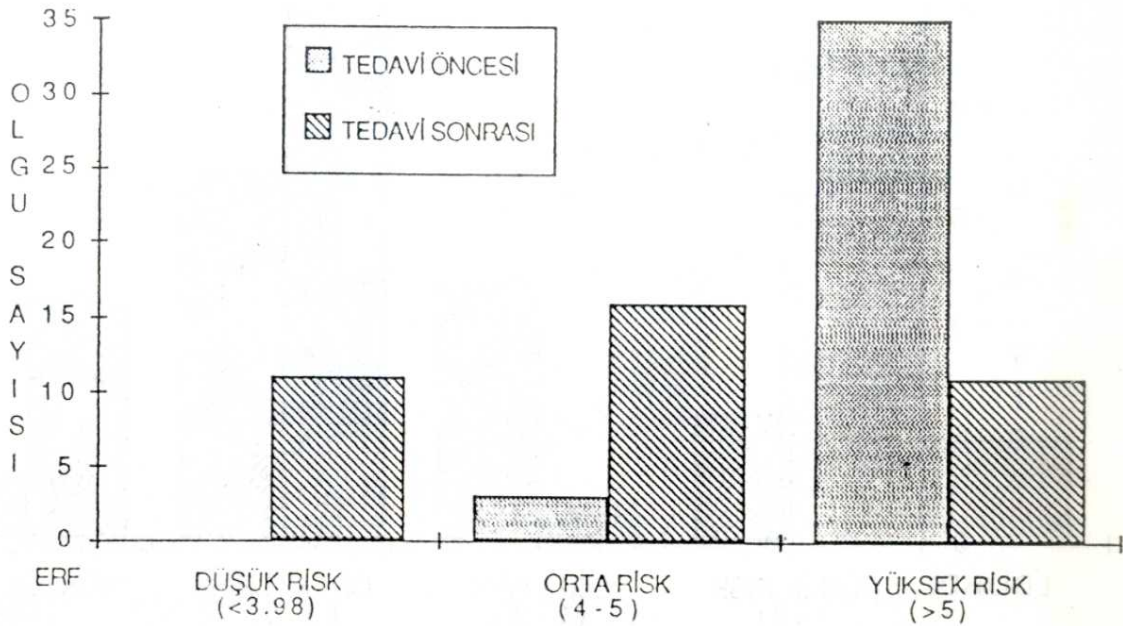
Günümüzde bile KKH tüm dünyada ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok risk faktörünün KKH ile kuvvetli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi bu faktörler arasında en önemlileridir (1,3-8).

Primer hiperkolesterolemi KKH'na bağlı morbi-

dite ve mortalite riskinde önemli bir artışa neden olmaktadır. Önleme yönelik en son araştırmalardan olan Lipid Research Clinics Trial (Lipid Araştırma Klinikleri Deneyi) ve Helsinki Heart Study (Helsinki Kalp Çalışması) farmakolojik girişimin serum lipoprotein risk faktörlerini değiştirerek KKH riskini önemli ölçüde azaltabileceğini ortaya çıkarmıştır (6,7,24). Bu amaçla kullanılan çeşitli farmakolojik ajanlardan biri olan Lovastatin, ülkemizde 1990 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilâcın etkinliği üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır (9,10,25,26).

Primer hiperkolesterolemili kişi veya hastalarda Lovastatin'in etkinliğini 38 olgu üzerinde araştırdık. Olgularımızın 25'i (%65.8) kadın, 13'ü (%34.2) erkek olup, kadınlarda yaş ortalaması 50.28 ± 2.3 , erkeklerin yaş ortalaması 50.95 ± 1.7 idi.

Onat ve arkadaşlarının primer hiperkolesterolemili kişilerde Lovastatin'in etkinliğini araştırdıkları 31 olguluk çalışmada yaş ortalaması 57.2 ± 8 idi ve kadınlar çoğunlukta idi (Kadın/Erkek=1.4) (25). Azezli ve arkadaşlarının primer hiperkolesterolemi tedavisinde Lovastatin ve Kolestiramin'in etkinliğini karşılaştırdıkları 148 olguluk çalışmada tüm olgular itibarıyla yaş ortalaması 51 ± 12 idi (26). Tikkanen ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 54 olup, kadınların oranı daha fazla idi (27).



Şekil 3. ERF Değerlerine Göre Olguların Risk Gruplarına Dağılımı

Olgularımızın yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı, karşılaştırma yapacağımız literatür yönünden uygunluk göstermektedir (Tablo 1).

Primer hiperkolesterolemili olgularımıza eşlik eden iki önemli hastalık; 11 olguda (%28.9) KKH ve 7 olguda (%18.4) sistemik hipertansiyon idi (Tablo 1).

Onat ve arkadaşlarının çalışmasında hipertansiyon ve belirgin KKH olgularına eşlik eden en önemli hastalıklardı (25). Azezli ve arkadaşlarının çalışmasında olguların çoğunda (%56'sında) iskemik kalp hastalığına uyan elektrokardiyografik bulgular saptanmıştır (26). Kannel ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %43.6'sı hipertansif idi (28).362 merkezde 8245 kişi üzerinde gerçekleştirilen Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) çalışmasında olguların %40'ında hipertansiyon öyküsü ve %29'unda KKH mevcuttu (29).

Hiperkolesterolemiye eşlik eden hastalıklar yönünden olgularımız literatürle uyumlu idi (Tablo 1).

Hiperlipidemini Fredrickson ve Lee tarafından kâğıt elektroforezi ve ultrasantifügasyon gibi teknikler aracılığıyla beş fenotipi tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütüncü buna bir fenotip eklenmiştir. Bu sınıflamada; tip II a'da başlıca LDL-K yüksekliği sözkonusu iken, tip II b'de VLDL-K

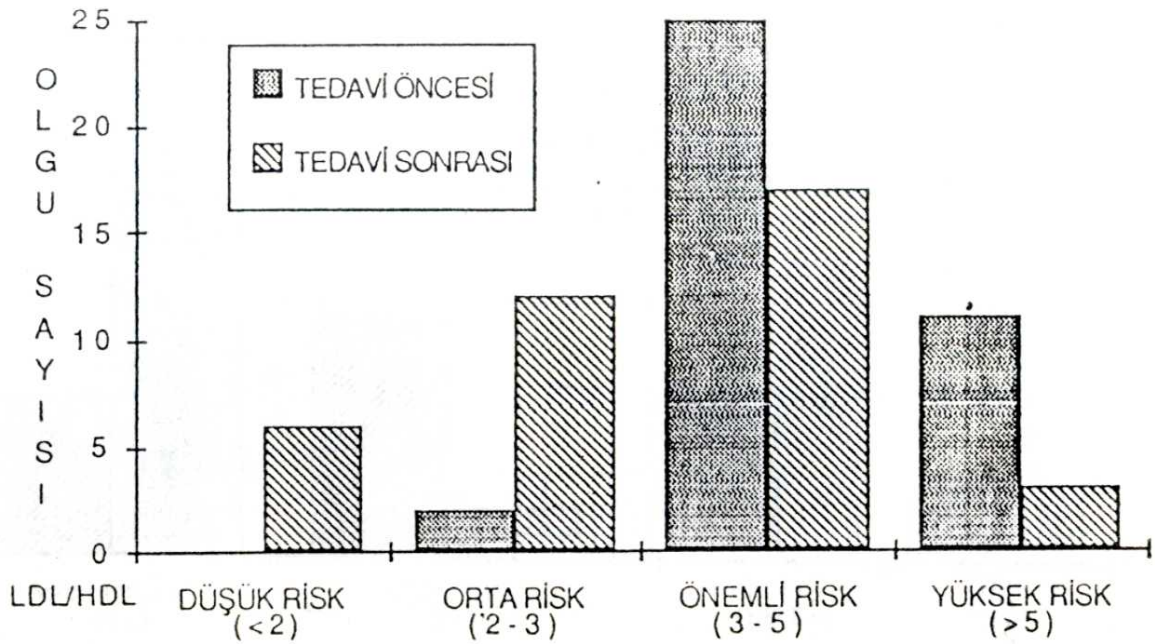
düzeyinde de artış vardır (2,30,31). Lipoprotein fenotiplemesinin tesbitinde başlıca yapılması gereken açlık plazmasında TK, TG ve LDL-K ölçümüdür. LDL-K'ün düzeyi lipoprotein fenotiplemesinde başlıca kriterdir.

Biz de tetkiklerimizi, 12 saatlik açlık sonrasında elde ettiğimiz kan örnekleri üzerinde gerçekleştirdik. Hiperlipidemini Dünya Sağlık Örgütüncü yapılan sınıflamasına göre olgularımızın çoğunluğu (%60.6) tip II a'ya, diğerleri (%39.4) tip II b'ye girmektedir.

Lipoprotein fenotipleri primer veya sekonder olabilir. Sekonder nedenler arasında diabetes mellitus, nefrotik sendrom, obesite, alkol kullanımı, hipotiroidizm ve çeşitli ilaçlar en sık rastlanan nedenler arasındadır (2,23).

Olgularımızda sekonder hiperlipoproteinemi nedenlerinden herhangi birisine rastlanılmadı ve tüm olgular primer hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi.

Hiperlipoproteinemide tedaviye başlama yönünden farklı görüşler mevcuttur (11,32) Son zamanlarda ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) verileri dikkate alınmaktadır (11). Olgularımızın tümünde NCEP kriterlerine göre diyetle birlikte ilaç tedavisi endikasyonu vardı. Tüm olgularımıza kolesterol düşürücü diyetle birlikte 20 mg



Şekil 4. LDL-K/HDL-K Oranına Göre Olguların Risk Gruplarına Dağılımı

Lovastatin başlandı.

Çok sayıda araştırma hiperkolesterolemi ile KKH'nın korele olduğunu göstermektedir. Multipl Risk Faktörü İntervensiyon Testi'nden (MRFIT) elde edilen veriler riskin, serum kolesterolünün tüm değişim sınırları arasında az çok sürekli olduğunu düşündürmektedir (33).

1985 yılında ABD'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Anlaşma Bildirgesi, 40 yaşın üstündekilerde TK düzeyinin 240 mg/dL'den büyük olmasını orta risk ve 260 mg/dL'den büyük olmasını yüksek risk olarak değerlendirmiştir; 240-260 mg/dL arasındaki değerler orta derecede riski oluşturmaktadır (1).

Olgularımızda tedavi öncesi TK düzeyi 295 ± 5.1 mg/dL olup, yukarıdaki tanıma göre tamamı yüksek risk grubunda idiler. Tedavi sonrasında TK düzeyi 230 ± 7.3 mg/dL olup, aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı idi; TK için tedavi farkı %-22 olarak gerçekleşti (Tablo 2, Şekil 1). NIH verilerine göre tedavi sonrasında olguların sadece 8'i (%21) yüksek risk grubunda ve 6'sı (%16) orta derecede risk grubunda idi; olguların 24'ünde (%63) ise TK değeri 240 mg/dL'nin altına indi.

NCEP verilerine göre TK düzeyinin 240 mg/dL'den yüksek olması "yüksek kan kolesterol düzeyi"ni oluşturmaktadır. Tedavi öncesinde olgu-

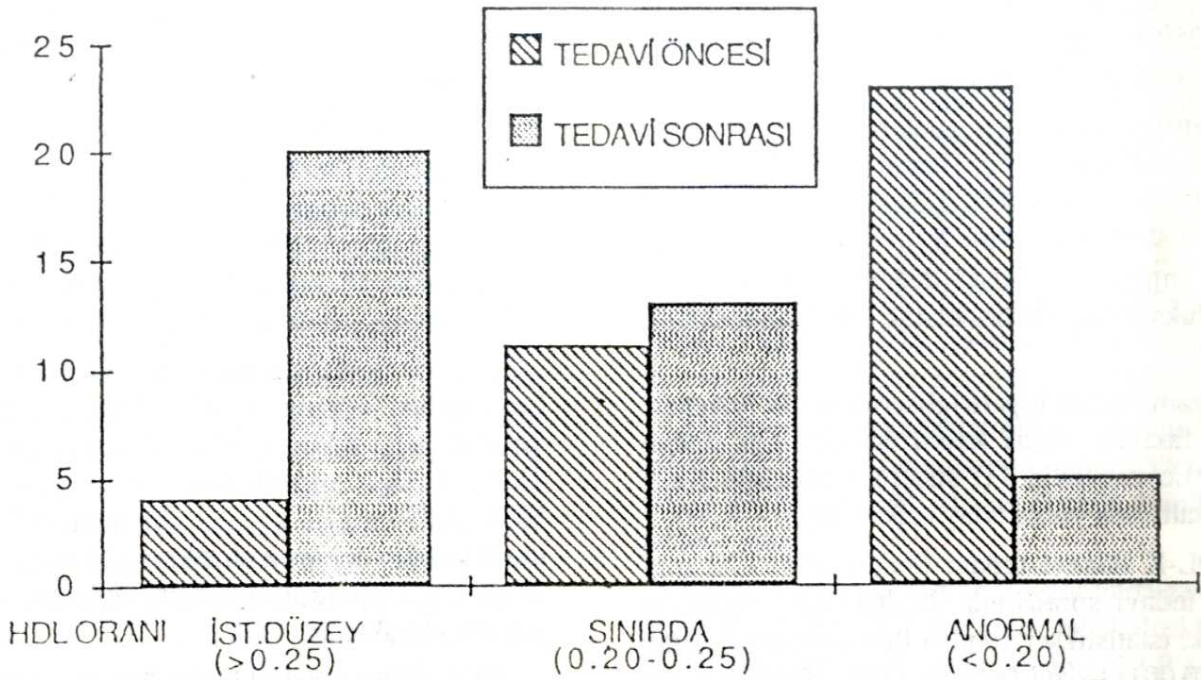
larımızın tamamı NCEP kriterlerine göre yüksek kan kolesterol düzeyine sahipti. Tedavi sonrasında ise olguların sadece 10'unda (%26) TK düzeyi 240 mg/dL'nin üzerinde idi; 18 olguda (%47) TK düzeyi "sınırdaki yüksek kan kolesterolü" olan 200-239 mg/dL arasına inmişti ve olguların 10'unda (%26) kolesterol düzeyi istenilen düzeye (<200 mg/dL) gerilemişti.

Onat ve arkadaşlarının çalışmasında, olgularda iki ay süreyle verilen 20 mg'lık Lovastatin ile TK'de %-20.3'lük düşüş sağlanmıştır (25). Azezli ve arkadaşlarının primer hiperkolesterolemili 140 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, diyetle ilâve olarak 3 aylık sürede günde 12 gram Kolestiramin ile TK düzeyinde %-23 ve günde 20 mg Lovastatin ile %-24 oranında düşüş sağlamışlardır (26).

Ailesel olmayan primer hiperkolesterolemili olgular üzerinde Lovastatin ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, günde 20 mg'lık doz ile 2. haftadan itibaren gözlenen etki 4. haftada maksimal düzeye ulaşmış ve tüm tedavi süresince devam etmiştir; bu çalışmada TK düzeyinde % 29'luk bir düşüş elde edilmiştir (34).

Çok merkezli Finlandiya çalışmasında; 6 hafta süre ile kullanılan günlük 20 mg Lovastatin ile TK düzeyinde %-18.2'lik değişiklik sağlanmıştır (27).

Kannel ve arkadaşlarının çalışmasında günlük 20



Şekil 5. HDL Oranının Risk Gruplarına Dağılımı

mg Lovastatin 489 ailesel olmayan primer hiperkolesterolemi olguda, bir aylık sürede maksimal etkiyi göstermiştir; bir aylık tedavi ile TK'de %-19'luk düşüş sağlanmıştır (28).

6 haftalık tedavi süresinde günlük 20 mg'lık Lovastatin ile olgularımızda TK yönünden %-22'lik düşüş sağlanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir. Serum kolesterolündeki her %1'lik azalmanın KKH riskinde %2'lik düşmeye yol açtığı düşünülürse, TK'deki %-22'lik azalmanın KKH riskinin önemli azalmaya eşlik edeceği açıktır (35).

TK ve KKH arasındaki korelasyonun hemen tümüyle "plazma LDL-K konsantrasyonu ile ilgili olduğu" bildirilmiştir (36). Amerikada NCEP'nin Erişkin Tedavi Paneli yaştan ve cinsiyetten bağımsız bazı tanımlamalar getirmiş, tanı ve tedavi için odak noktası olarak LDL-K alınmıştır. Buna göre; 130 mg/dL'nin altındaki LDL-K düzeyi "arzu edilir", 130-159 mg/dL "sınırdaki yüksek riskli" ve 160 mg/dL'nin üstündeki düzeyler de "yüksek riskli" sayılmıştır (11).

Olgularımızda LDL-K düzeyi tedavi öncesi 203.6±4.8 mg/dL, tedavi sonrası 150.8±6.0 mg/dL olup, aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı idi (p<0.001). LDL-K için tedavi farkı %-26 olarak bulundu. Tedavi öncesinde olguların tümü

yüksek risk LDL-K grubunda iken, tedavi sonrasında bu grupta olan olgu sayısı 16'ya (%42) indi; 14 olgu (%37) sınırdaki-yüksek risk LDL-K düzeylerine ve 8 olgu da (%21) istenilen LDL-K düzeyine sahipti.

Onat ve arkadaşlarının çalışmalarında 1 aylık sürede LDL-K'de düşüş %22.5 düzeyinde, 2 aylık süre sonunda %26.8 düzeyinde gerçekleşti (25). Azezli ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ay süreyle uygulanan 30 mg/gün'lük Lovastatin tedavisinde LDL-K yönünden değişim %-27 idi (26). Bir başka çalışmada 6 haftalık süreyle uygulanan 20 mg/gün dozundaki Lovastatin, LDL-K düzeyinde %-34'lük değişimle sonuçlanmıştır (34).

Çok merkezli Finlandiya çalışmasında 6 haftalık Lovastatin tedavisi (günde 20 mg) LDL-K düzeyinde %-24.9'lük değişimle sonuçlandı. Bu çalışmada; günde 600 mg'lık Gemfibrozil ile 6 hafta sonunda LDL-K'de sağlanan değişim oranı %-14.2 idi (27).

Kannel ve arkadaşlarının çalışmasında 1 aylık sürede Lovastatin'e bağlı (günde 20 mg) LDL-K değişimi %-27 oldu (28).

Bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Olgularımızda tedavi öncesi TG düzeyi 243.3±15.96 mg/dL iken, tedavi sonrasında 165.3±12.76 mg/dL'ye indi; aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede önemli idi (p<0.001) ve tedavi

farkı %-32 olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 1). Tedavi öncesinde olguların 15'inde (%39.4) serum TG düzeyi 250 mg/dL'nin üzerinde iken, tedavi sonrasında 6 olgu ile %16'ya indi.

Hipertrigliseridemi için günümüzde tedavi prensipleri National Institutes of Health tarafından yapılan sınıflandırmaya dayandırılmaktadır. Buna göre; TG düzeyinin 250 mg/dL'nin altında olması normal, 250-500 mg/dL arasındaki değerler ise KKH için sınırdan-yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37).

Son zamanlarda hipertrigliserideminin bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edildiği göz önüne alınırsa, Lovastatin'in TG düşürücü etkisinin KKH riskini azaltmada yararı ortaya çıkmaktadır (38,39).

VLDL-K düzeyi tedavi öncesi 48 ± 19.22 mg/dL'den, tedavi sonrasında 33.26 ± 15.72 mg/dL'ye indi; fark, istatistiksel yönden ileri derecede önemli olup ($p < 0.001$) tedavi farkı %-31 idi (Tablo 2, Şekil 1).

Onat ve arkadaşlarının çalışmasında 2 aylık süre sonunda TG düzeyinde %-18'lik düşüş görülmüş ve sınırdan anlamlı olarak ($p=0.05$) değerlendirilmiştir (25). Azezli ve arkadaşları 3 ay süreyle uygulanan 20 mg/gün'lük Lovastatin tedavisinde TG düzeyinin %-19, VLDL-K düzeyinin %-21'lik değişim gösterdiğini bildirmişlerdir (26).

Tikkanen ve arkadaşları 6 haftalık Lovastatin tedavisi ile TG düzeyinde %-10.4'lük değişim gözlemişlerdir (27). Lovastatin inceleme grubunca familial olmayan hiperkolesterolemili olgularda gerçekleştirilen bir araştırmada TG düzeyi 6 haftada %-23, VLDL-K düzeyi %-31'lik değişim göstermiştir (34). Kannel ve arkadaşları günde 20 mg'lük Lovastatin ile 1 aylık tedavide hem TG hem de VLDL-K düzeyinde %-10'luk değişime elde ettiler (28).

Bulgularımız Lovastatin çalışma grubundakilerle yakınlık göstermekte olup, TG ve VLDL-K düzeylerindeki düşüş çalışmamızda daha belirgindi.

Lovastatin'in hiperkolesterolemili bazı hastalarda HDL-K düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (9,40). Onat ve arkadaşları günde 20'lik Lovastatin ile 2 aylık süre sonunda HDL-K düzeyinde anlamlı farklılık bulamadılar (25). Azezli ve arkadaşları günde 20 mg'lük Lovastatin ile 3 aylık sürede HDL-K'de %6'lük yükselme, günde 12 gr Kolestiramin ile %11'lik yükselme sağlamışlardır (26). Tikkanen ve arkadaşlarının çalışmasında günde 20 mg Lovastatin ile HDL-K'de %6.5'lük yükselme sağlamışlardır;

aynı çalışmada 600 mg/gün dozunda verilen Gemfibrozil ile HDL-K'de %15.9'lük artış sağlanmıştır (27). Kannel ve arkadaşları 1 aylık sürede, günde 20 mg Lovastatin uygulamasıyla HDL-K düzeyinde %6'lük artış gözlemişlerdir (28).

Lovastatin inceleme kurulunun çalışmasında 6 haftalık süre sonunda HDL-K düzeyinde %11'lik yükselme sağlanmıştır (34). İnsüline bağımlı olmayan diyabetli 16 kişiyi inceleyen Garg ve Grudy, HDL-K düzeylerinde anlamlı fark bulamadılar (41).

Çalışmamızda 6 haftalık süre sonunda 20 mg'lük Lovastatin uygulamasıyla HDL-K düzeyinde %9.4'lük artış sağladık. HDL-K düzeyi tedavi öncesi 45.90 ± 1.782 mg/dL'den tedavi sonrasında 50.22 ± 1.887 mg/dL'ye yükseldi; aradaki fark istatistiksel yönden önemsiz olmakla birlikte ($p > 0.05$), TK ve LDL-K'deki düşüşle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olmaktadır.

HDL-K düzeyinde 1 mg/dL'lik artışın KKH riskini erkeklerde %2, kadınlarda %3 oranında azalttığı bildirilmiştir (42). bu nedenle, HDL-K düzeyinin yükselmesi büyük önem arz etmektedir.

Lipidlerin KKH ile ilişkisini belirlemek amacıyla en yaygın olarak kullanılan parametre ERF'dir. Kutty'ye göre $ERF < 3.98$ olanlar düşük risk, $ERF = 4-5$ olanlar orta derecede risk ve $ERF > 5$ olanlar yüksek risk grubundadır (21). LDL-K/HDL-K oranı da risk faktörü olarak kullanılmaktadır (22).

Tikkanen ve arkadaşları ailesel olmayan primer hiperkolesterolemili kişilerde 20 mg'lük Lovastatin'in 6 hafta süreyle uygulanması sonucu ERF'de %-22.3'lük, LDH-K/HDL-K'de %28.8'lik değişime sağlamışlardır; aynı çalışmada, günde 600 mg Gemfibrozil ile ERF'de %-22.6 ve LDL-K/HDL-K'de %-24.3'lük değişime tesbit edilmiştir (27). Kannel ve arkadaşları primer hiperkolesterolemili kişilerde 1 aylık tedavi sonrasında ERF'de %-24'lük ve LDL-K/HDL-K'de %-30'lük değişime gözlemişlerdir (28). Ailesel olmayan hiperkolesterolemili olgularda gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, 6 haftalık sürede günde 20 mg Lovastatin ile LDL-K/HDL-K'de %-43'lük değişim sağlanmıştır (34).

Çalışmamızda, 6 haftalık süre sonunda ERF'de %-30'lük ve LDL-K/HDL-K'de %-32'lik düşüş sağladık (Tablo 2, Şekil 1).

Lovastatin öncesi ve sonrasında olguların ERF değerlerine göre risk gruplarına dağılımı Tablo 3'de ve bununla ilgili grafik Şekil 3'de gösterilmiştir. ERF için $Khi\ kare = 32.42$, $p < 0.001$ olup, istatistik-

sel bakımdan ileri derecede anlamlı idi. Tabloda da görüldüğü gibi, ERF yönünden düşük risk grubunda tedavi öncesinde olgumuz yok iken, tedavi sonrasında bu sayı 11'e yükselmiştir. Tedavi öncesinde orta derecede risk grubunda olan olgu sayısı 3 iken, tedavi sonrasında bu sayı 16'ya yükselmiştir; tedavi öncesi yüksek risk grubunda 35 olgu olmasına karşılık tedavi sonrasında bu sayı 11'e inmiştir. ERF'deki bu değişim %-30 olup, literatür bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

LDL-K/HDL-K yönünden tedavi öncesi ve sonrasında olguların risk gruplarına dağılımı Tablo 4'de ve bununla ilgili grafik Şekil 4'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında olguların gruplara dağılımının karşılaştırılmasında Khi kare=19.24 ve $p<0.001$ olup, istatistiksel bakımdan ileri derecede önemlilik mevcuttu. LDL-K/HDL-K oranı tedavi öncesi 4.616 ± 1.835 iken, tedavi sonrasında 3.134 ± 1.761 'e indi. Aradaki fark istatistiksel bakımdan ileri derecede anlamlı olup ($p<0.01$), tedavi farkı %-32 olarak gerçekleşti. Bulgular literatürle uyumlu idi.

KKH riskini belirlemede kullanılan bir diğer parametre HDL oranıdır (23). HDL oranı tedavi öncesinde 1.829 ± 6.810 'dan tedavi sonrasında 2.932 ± 1.777 'ye indi; istatistiksel yönden ileri derecede önemlilik vardı ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrasında HDL oranına göre olguların risk gruplarına göre dağılımı Tablo 5'de ve bununla ilgili grafik Şekil 5'de görülmektedir; HDL oranı yönünden olguların risk gruplarına dağılımının istatistiksel karşılaştırılmasında Khi kare=22.40 ve $p<0.001$ olup, ileri derecede anlamlılık görülmüştür. Tedaviye bağlı olarak HDL oranındaki artış %60 olarak gerçekleşti.

HDL oranı yönünden tedavi öncesinde anormallik gösteren olgu sayısı 23 iken, tedavi sonrasında 5'e indi; istenilen düzeyde HDL oranına sahip olgu sayısı 4'den 20'ye yükseldi. Lovastatin ile yapılan ve HDL oranının parametre olarak kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Ancak; %60'lık değişimin oldukça önemli olduğu kanaatindeyiz.

Lovastatin kullanımına bağlı ciddi yan etki oranı oldukça seyrek. Yine de miyozit, hepatosellüler anormallikler ve lens opasitesi yönünden dikkatli olunmalıdır (2,23).

Onat ve arkadaşlarının çalışmasında hepatik disfonksiyon göstergesi olarak incelenen SGPT ortalama değeri anlamlı değişiklik göstermemiş ve olguların 1'inde (%3) antasidle geçen dispepsi

gözlenmiştir. 1 olguda (%3) dozun 60 mg'a yükseltildiği dönemde bulantı ve 1 olguda (%3) 20 mg'lık dozun üçüncü ayında uykusuzluk gelişmiş ise de, bu yan etkiler tedaviye ara verilmesini gerektirmemiştir. SGPT değerleri olguların hiçbirinde normal sınırların 1.5 katını aşmamıştır (25).

Azezli ve arkadaşlarının çalışmasında 140 hastanın sadece 2'sinde (%1.5) SGOT, SGPT ve CPK düzeylerinde normalin iki katını aşan artış saptandı. İlâç kesildikten sonra bu enzimler normale döndü. 3 hastada (%2) uykusuzluk yakınması ortaya çıktı ve ilâç kesildikten sonra düzeldi (26).

Tikkanen ve arkadaşlarının çalışmasında istenmeyen laboratuvar bulgularının oranı %5'ten azdı ve SGOT, SGPT ve CPK artışları dışında, klinik açıdan anlamlı bulunmadı (27).

Kannel ve arkadaşlarının çalışmasında gastrointestinal yan etkiler %6.7 oranında, muskuloskeletal yan etkiler (miyalji, adele krampı gibi) %3.9 oranında, cildle ilgili yan etkiler ise %1.8 oranında idi. 6 aylık tedavi süresince olguların 31'inde (%6.3) karaciğer fonksiyon testlerinde hafif-orta arası yükselmeler saptanmıştır. 42 hastada (%8.5) CPK değerinde hafif-orta arası yükselme görülmüş ise de, olgularda klinik olarak miyozit belirtilerine rastlanmamıştır. Sadece 1 olguda 6 ayın sonunda belirginleşen posteriyor subkapsüler opasite gözlendi (28).

Familiyal olmayan hiperkolesterolemili olgularda Lovastatin'le yapılan çok merkezli bir çalışmada karaciğer enzimlerinde artış görülmekle birlikte, normalin 3 katından fazla yükselme gözlenmedi; diğer lipid düşürücü ilâçların kullanımında da görülen bu gibi değişiklikler hepatotoksisite belirtisi olarak kabul edilmemektedir (34).

Havel ve arkadaşları tarafından heterozigot familiyal hiperkolesterolemili olgular üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada gastrointestinal yan etkiler %8 oranında idi; transaminaz düzeyindeki değişiklikler hiçbir olguda normalin 3 katını geçmemiştir (43).

6 haftalık tedavi sonunda olgularımızın hiçbirinde karaciğer fonksiyonları ve CPK yönünden anlamlı değişiklik gözlenmedi; hiçbir olguda SGPT normal değerlerinin 1.5 katını aşmadı.

Olguların %5.2'sinde bulantı ve %1.6'sında dispepsi gelişmekle birlikte ilâca ara verilmesini gerektirmediği gözlemlendi. Açlık kan şekeri düzeyleri tedavi sonrasında da normal sınırlar içinde idi.

Bulgularımız literatürle uyumluluk

göstermektedir. Lovastatin'e tahammülün iyi olduğu kanaatindeyiz.

Lovastatin'in kandaki TK ve LDL-K düzeylerini azaltıcı etkisi doza bağımlıdır. Havel ve arkadaşları tarafından heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 101 kişide Lovastatin'in etkisi incelenmiştir; TK ve LDL-K düzeylerinde sağlanan azalma günde 20 mg'lık dozla %22 ve %25, 40 mg ile %27 ve %31, 80 mg ile %34 ve 39 olarak gerçekleşmiştir (43). Walker ve Tobert Lovastatin'in düşük dozlarında TK düzeyinde %15-20; günde 80 mg'lık doz ile %30 veya daha fazla azalma sağlamışlardır. LDL-K'de doza bağımlı olarak %25 ile %40'lık azalma sağlanmıştır (44).

Şiddetli primer hiperkolesterolemi tedavisinde Lovastatin ile Probukol'un karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada günde 40 ve 80 mg'lık Lovastatin ile TK'de %25 ve %30; LDL-K'de %32 ve %40'lık düşüşler gözlenmiştir (45).

NCEP kriterlerine göre (11), tedavi öncesinde TK yönünden olgularımızın tamamı "yüksek kan kolesterol düzeyi"ne sahipti. Tedavi sonrasında bu oran 10 olgu ile %26.5 düzeyine indi; tedavi sonrasında olgularımızın 18'i (%47) sınırdan yüksek-TK düzeylerine ve 10'u (%26.5) istenilen kan kolesterol düzeyine sahipti. Yani, olguların %73.5'lük bir kesimi günlük 20 mg Lovastatin ile yüksek kan ko-

lesterol değerlerinden uzaklaşmış oldu. Bunun önemli bir değişim olduğu kanaatindeyiz.

Tedavi öncesinde NCEP kriterlerine göre (11) olgularımızın 35'i (%92) yüksek kan LDL-K düzeyine (>160 mg/dL) sahip olup, sadece 3 olguda (%8) sınırdan-yüksek LDL-K düzeyi (150-159 mg/dL arasında) mevcuttu. Olguların hiçbirisi istenilen LDL-K düzeyine sahip değildi. Tedavi sonrasında yüksek LDL-K düzeyine sahip olgu sayısı 13'e (%34) indi. Sınırdan-yüksek LDL-K düzeyine sahip olgu sayısı 14'e (%37) yükseldi. İstenilen LDL-K düzeyine sahip olgu sayısı tedavi sonrasında 11 (%29) oldu. Başka bir deyişle, yüksek risk LDL-K kategorisine girmeyen olgu oranı tedavi öncesi %8 iken tedavi sonrasında %66'ya yükselmiştir.

Çalışmamızda günde 20 mg Lovastatin kullandık. Bu doz, hemen tüm çalışmalarda kullanılan en düşük düzeydir. Halen ABD'nde Lovastatin kullanılan 1 milyona yakın kişinin %70'inin günde yalnız 20 mg aldığı bildirilmiştir. Dozun yükseltilmesiyle daha olumlu sonuçların alınma ihtimali yüksektir (9,43-45).

Sonuç olarak; primer hiperkolesterolemili kişilerde günde 20 mg Lovastatin'in hem total hem de LDL-K düzeylerini etkili şekilde düşürdüğü, ilâca tahammülün iyi olduğu ve bu amaçla kullanılabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Consensus conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 1985; 253:2080-6.
2. Farmer JA, Gotto AM. Risk factors for coronary artery disease. In; Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1125-55.
3. Stamler J, Wentworth D, Naton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Finding in 356222 primary screeners of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-8.
4. Study group, European atherosclerosis society: The recognition and management of hiperlipidemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis society. Eur Heart J 1988; 9:571-603.
5. Roos R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. N Eng J Med 1986; 314: 488-509.
6. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary prevention trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 25: 351-64.
7. Lipid Research Clinics Program. The lipid research coronary primary prevention trial results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251:365-74.
8. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project. J Chronic Dis 1978; 201.
9. Robert WC. Lipid lowering therapy after an atherosclerotic event. Am J Cardiol 1989; 64: 693.
10. Witatum JL. Current approaches to drug therapy for the hypercholesterolemic patient. Circulation 1989; 80:1101.
11. The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Int Med 1988; 148: 36.
12. Choles-Cinet. Cholesterol test in vitro diagnostic use Diagnostica Sclavo MPD in Italy.
13. Chol-HDL.HDL reagent (mg-dextran sulfate) for in vitro diagnostica use diagnostica, sclavo Italy.

14. LDL-Cholesterol (PVS Method) Boehringer mannheim Gmbh diagnostica, 1988 France.
15. Triglycerides enzymatiques PAP 150 enzymatic determination of triglycerides. Bio-Merieux Laboratory reagents and product. France.
16. Friedewald WT, Vevy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
17. Bierman LB. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. Harrison's Principles of internal Medicine. Mc Graw-Hill Inc, 1991; 992-1001.
18. Broy GA. Obesity in America. Washington D.C., U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1979; 138-48.
19. Goldman MJ. Principles of clinical electrocardiography. Beirut: Lange medical publication, 1979: 138-148.
20. Düzgüneş O, Kesici T, Gündüz F. İstatistik metodları I. Ankara: Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 1983; 861.
21. Kutty KM, Jain R, Huang SN et al. Serum pseudocholinesterase: high density lipoprotein cholesterol as an index of risk for cardiovascular disease. Clinica Chemica Acta 1981; 115:55-61.
22. Gotto AM, Farmer JA. Risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB saunders, 1988; 1153-85.
23. Thompson GR. A Handbook of Hyperlipidemiae. London: Merck co, 1989.
24. Fruchart JC, Davignon J, Bard J et al. Effect of fenofibrate treatment on type III hyperlipoproteinemia. Am J Med 1987; 83: 71-74.
25. Onat A, Mercanoğlu F, Örnek E, Gözükara Y. Lovastatinin 31 primer hiperkolesterolemili kişideki etkileri. Türk Kardiyoloji Der. Arş. 1990; 18: 290-96.
26. Azezli A, Orhan Y, Taşçıoğlu C, Aral F, Molvalılar S, Sencer E. Primer hiperkolesterolemi tedavisinde Lovastatin ve Kolestiraminin karşılaştırılması. Araştırma 1991; 59:31-3.
27. Tikkanen MJ, Helve E, Jaattela A et al. Comparison between Lovastatin and Gemfibrozil in the treatment of primary hipercholesterolemia: Thi Finnish Multicenter Study. Am J cardiol 1988; 62: 35-43.
28. Kannel WB, D'gostino RB, Stepanians M et al. Efficacy and tolerability of Lovastatin in a six-month study: Analysis by gender, age and hypertensive status. Am J Cardiol 1990; 66:1-10.
29. Bradford RH, Shear CL, Chreams A et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXEL) Study: Design and patient characteristics of a double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1990; 66:44-5.
30. Frederickson DS, Lees RS. System for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965;31:321.
31. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR et al. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull WHO 1970; 43: 891-908.
32. Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988; 9:571-603.
33. Martin MJ, hullely SB, Browner JS et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361662 men. Lancet 1986;11:933-936.
34. Therapeutic Response to Lovastatin (Mevinolin) in non-familial hypercholesterolemia. A Multicenter Study. JAMA 1986; 256: 2289-834.
35. Tyroler HA. Total serum cholesterol and ischemic heart disease risk in clinical trials and observational studies. Am J Prevent Med 1985; 1: 18-24.
36. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. Prog Lipid Res 1981; 20:339-48.
37. Consensus conference: Treatment of hypertriglyceridemia. JAMA 1984; 251:1198.
38. Carlson LA, Bottiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19 year follow up of the Stockholm Prospective Study. Acta Med Scand 1985; 218: 207-11.
39. Barbir M, Wile D, Drayner I et al. High prevalence of hypertriglyceridaemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. Br Heart J 1988; 60: 397-403.
40. Grundy SM, Vega GL. Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. J Lipid Re 1985; 76: 1464.
41. Garg A, Grundy SM. Treatment of dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus with Lovastatin. Am J Cardiol 1988; 62: 44-9.
42. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation 1989; 79:8.
43. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DG et al. Lovastatin (Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. A multicenter study. Ann Intern Med 1987; 107; 107: 609-15.
44. Walker JF, Tobert JA. The clinical efficacy and safety of Lovastatin and MK- 733-an overview. Eur Heart J (suppl. E). 1987; 8:93.
45. A multicenter comparison of Lovastatin and Probucol for treatment of severe primary hypercholesterolemia. The Lovastatin Study group IV. Am J Cardiol 1990; 66: 22-30.