



Derleme/Review

## Statinlerin nöroloji pratiğindeki yeri

Role of statins in the practice of clinic neurology

Yakup Türkel\*, Murat Terzi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

### MAKALE BİLGİLERİ

#### Makale Geçmişi:

Geliş 23 / 01 / 2009  
Kabul 15 / 03 / 2010

#### \* Yazışma Adresi:

Yakup Türkel  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
55139 Kurupelit, SAMSUN  
E-posta: yturkel@omu.edu.tr

#### Anahtar Kelimeler:

Statin  
HMG-CoA Redüktaz  
Hiperlipidemi  
Kolesterol  
Nöroloji  
Tedavi

#### Key Words :

Statin  
HMG-COA Reductase  
Hyperlipidemia  
Cholesterol  
Neurology  
Treatment

### ÖZET

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibisyonu sayesinde karaciğerde hücre içerisinde LDL-kolesterol seviyesinde azalma sağlarlar. Bu durum karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısının artmasına, dolayısıyla plazma LDL seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca statinler LDL'nin periferden absorpsiyonunu artırarak karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere girişini ve orada yıkımını artırarak kolesterol seviyesini azaltırlar.

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra inflamasyon ve oksidasyon, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonları, koagülasyon ve trombosit sistemi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

Kolesterol artışı ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu ve aynı zamanda kolesterol düşürücü tedavinin koroner arter hastalığının önlenmesi ve tedavisindeki önemi değişik çalışmalarla ortaya konmuştur. Benzer mekanizmalarla hiperkolesteroleminin inmede rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun dışında multiple skleroz, demans gibi inme dışındaki nörolojik hastalıkların etyolojisinde hiperkolesteroleminin oynadığı rol son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Tüm bu çalışmaların sonunda statinlerin nörolojik hastalıklarda kullanımıyla ilgili daha fazla randomize, kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

*J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:55-61*

### ABSTRACT

Statins reduce the level of LDL-cholesterol in liver cells by inhibiting 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-COA) reductase. This causes an increase of the number of the LDL receptors located on liver cell surfaces and thus there is a decrease in plasma LDL levels. Statins also cause an increase in the peripheral absorption of LDL and more LDL enters liver cells where it is destructed causing a reduction in cholesterol levels.

Besides their cholesterol reducing effects, statins have been assessed as having functions in inflammation and oxidation, cell proliferation, endothelial functions, coagulation and platelet systems.

Various studies have put forward a relationship between cholesterol increase and coronary artery disease. It has also been documented that cholesterol reducing therapy is important in the prevention and cure of coronary artery disease. Using similar mechanisms, it has also been shown that hypercholesterolemia also plays an important role in the evaluation of stroke.

Recently, studies investigating the role of hypercholesterolemia in the etiologies of neurological diseases other than stroke such as multiple sclerosis and dementia have been designed also. Results of studies concerning the usage of statins in neurological diseases have led to a conclusion that more randomised and controlled studies are needed.

*J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:55-61*

© 2009 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

### 1. Giriş

Oral olarak kullanılan statinler etkisini 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek gösterirler (Gaw, 2004)

(Şekil 1). Bu enzim inhibisyonuyla karaciğerde hücre içerisinde LDL-kolesterol seviyesinde azalma olur. Bu etki karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısının artmasına, dolayısıyla plazma LDL seviyelerinin düşmesine

neden olur. Ayrıca statinler LDL'nin periferden absorpsiyonunu artırarak karaciğer hücrelerine ve diğer hücelere girişini ve orada yıkımını artırarak kolesterol seviyesini düşürürler (Delanty ve Vaughan, 1997; Kayaalp, 1998; Cucchiara ve Kasner, 2001). Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra inflamasyon ve oksidasyon, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonları, koagülasyon ve trombosit sistemi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (Grundy, 1998; Takemoto ve Liao, 2001; Gaw, 2004).

#### **Statinlerin inflamasyon ve oksidasyon üzerine etkileri:**

Makrofajlar tarafından intimada kolesterol alınması ve sentezlenmesi sonucu bu hücreler içinde kolesterol birikmesine bağlı köpük hücreleri oluşur. Bunun yanında aktive makrofajlar tarafından salınan metalloproteinazlar; ekstrasellüler matriks yıkımına ve fibröz kapsülün zayıflatılmasına yol açarak plak rüptürünü artırır (Delanty ve Vaughan, 1997; Liao, 2002). Statin tedavisi ile aterosklerotik plaklar içinde inflamatuvar hücrelerin (T lenfosit, makrofaj), lipid miktarının ve makrofajlar tarafından salınan matriks metalloproteinaz ekspresyonunun azaldığı, kollajen lif sayısının arttığı, LDL oksidasyonunun engellendiği ve okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınmasının inhibe olduğu, makrofaj aktivitesinin ve köpük hücre oluşümünün azaldığı gösterilmiştir (Vaughan ve ark., 1998; Rosenson ve Tangey, 1998; Cucchiara ve Kasner, 2001; Liao, 2002). Statinler; lipid çekirdeği, lipid oksidasyonu, inflamasyonu, matriks metalloproteinaz-2 ve hücre ölümünü azaltarak, metalloproteinaz-1 doku inhibitörünü ve kollajen içeriğini artırarak plak stabilizasyonunda görev alırlar. Fibriler kollajende artma ise fibröz kapsülün sağlamlığına katkıda bulunur (Takemoto ve Liao, 2001; Liao, 2002).

Statin tedavisi ile endotelde bulunan intrasellüler adhezyon molekülü (ICAM-1), monosit yüzey reseptörü CD11b ekspresyonu azalmıştır. Statin tedavisi ile adhezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun azalması sonucu, lökosit-endotel etkileşimi ve nötrofillerin endotele adhezyonu azalmaktadır (Vaughan ve Delanty, 1999; Cucchiara ve Kasner, 2001; Liao, 2002). Sitokinler doku faktörü ekspresyonunu ve platelet aktive edici faktör oluşümünü artırması ile trombogenezisi artırır. Statinler bu sitokinlerin astrosit ve makrofajlardan ekspresyonunu baskırlar (Rosenson ve Tangey, 1998; Vaughan ve Delanty, 1999; Cucchiara ve Kasner, 2001).

#### **Statinlerin hücre proliferasyonu üzerine etkileri:**

Aterosklerotik plak oluşümünde vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ve farklılaşması önemli rol oynar. Pravastatin dışındaki statinler vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu engeller ve apoptozunu hızlandırır. Düz kas hücresi proliferasyonunu engellemeleri mevalonat sentezini azaltmaları sonucu görülmektedir. Düz kas hücreleri üzerine olan bu etkileri

ile plak gelişimini ve yeni plak oluşümünü bozmaktadırlar (Delanty ve Vaughan, 1997; Vaughan ve ark., 1998; Takemoto ve Liao, 2001; Liao, 2002).

#### **Statinlerin endotel fonksiyonları üzerine etkileri:**

Endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) ile oluşan nitrik oksit (NO) damar endotelinin vazomotor tonusunun düzenlenmesi, trombosit agregasyonu ve adhezyonunun inhibisyonu ve fibrinolizisi artırıcı etkiye sahiptir (Rosenson ve Tangey, 1998; Vaughan ve Delanty, 1999; Cucchiara ve Kasner, 2001; Takemoto ve Liao, 2001). eNOS geni silinmiş farelerde daha büyük serebral hasar görülmektedir. Statinler, mevalonat ve izoprenoid sentezini azaltarak eNOS ekspresyonunu artırır. Farelerde orta serebral arter tıkanmasından sonrası statin tedavisi ile serebral kan akımının arttığı ve bunun eNOS ekspresyonunun artışı ile korele olduğu görülmüştür (Delanty ve Vaughan, 1997; Rosenson ve Tangey, 1998; Vaughan ve Delanty, 1999; Takemoto ve Liao, 2001; Liao, 2002).

#### **Statinlerin trombosit ve koagülasyon üzerine etkileri:**

Statin tedavisi ile trombin-antitrombin III kompleksinde, fibrinopeptid A ve trombomodulin düzeyinde normale dönme, tromboksan A2 düzeyinde ve trombosit agregasyonunda azalma, prostosiklin düzeyinde artma bulunmuştur (Delanty ve Vaughan, 1997; Vaughan ve ark., 1998; Takemoto ve Liao, 2001; Liao, 2002). Statin tedavisi ile plazminojen aktivatör inhibitör tıp-1 düzeylerinin azaldığı, doku plazminojen aktivatörü seviyesinin arttığı ve buna bağlı fibrinolizisin arttığı gözlemlenmiştir (Delanty ve Vaughan, 1997; Vaughan ve ark., 1998; Cucchiara ve Kasner, 2001; Takemoto ve Liao, 2001; Liao, 2002).

#### **Statin alt tiplerinin farmokinetik özellikleri:**

Statin alt tiplerinin farklı kimyasal yapıya sahip olmaları farmokinetik açıdan farklılıklara neden olmaktadır. En başta, pravastatin ve rosuvastatininin tek suda çözünebilir statinler, atorvastatin ve rosuvastatininin ise en uzun plazma yarı ömrüne (Sırasıyla 14,19 saat) sahip statinler oldukları vurgulanmalıdır. Bunun dışında, pravastatinin aktif metaboliti yoktur. Pravastatin ve rosuvastatin dışındakiler lipofiliktir. Proteine bağlanma yüzdesi en düşük olan pravastatindir (%50) (Gaw, 2004).

#### **Statinlerin yan etkiler:**

Gastrointestinal huzursuzluk, baş ağrısı, yorgunluk, deri döküntüleri sıklıkla görülebilen ve çok rahatsız etmeyen yan etkilerindedir. Bununla birlikte iki tane çok önemli ve çok sık görülmeyen yan etkisi bulunmaktadır. Birincisi karaciğer enzimi üzerine etkisidir ki genellikle hasta tarafından fark edilmez ancak enzim takibine gerek duyulabilir ve değerler ilaç kesildiğinde bile laboratuvar referans aralığı üst limitinin üç katından fazlasına çıkabilir (Gaw, 2004).

Çok sık rastlanmayan ikinci yan etki ise, statinlerin bazen kas fonksiyonunu etkileyerek ağrı, güçsüzlük ve kas enzimi olan kreatin kinazın (CK) kan dolaşımına sızmasına neden olabilmesidir. Bu kas hasarının bir belirleyicisidir ve laboratuvar referans aralığının üst sınırlarının on kat aştığında ilaç kesilmesi gerekir. Bu statine bağlı miyopatinin en aşırı tipinde rabdomyoliz gelişebilir. Bu 2001 yılında klinik uygulamadan kaldırılan serivastatinde en sık görülmüştür.

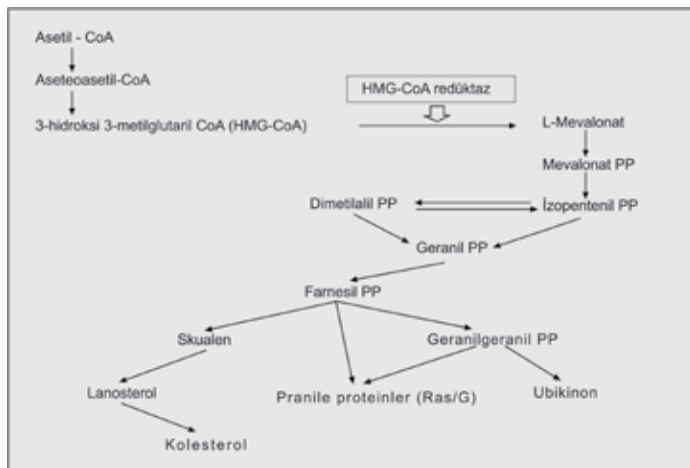
### İlaç etkileşimleri:

Statinler ağırlıklı olarak sitokrom P450 sistemi tarafında karaciğerde metabolize edildiğinden bu düzeyde bir ilaç etkileşimi beklenmektedir. Pravastatin ve rosuvastatinin suda çözünürlüğü nedeniyle, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmezler ve bu yüzden diğer statinlere oranla ilaç etkileşimlerinin oranı daha düşüktür. Bu özellik, hastaların statin tedavisi ile birden fazla ilaç aldığı anda önem kazanabilir (Gaw, 2004).

## 2. Statinlerin nöroloji pratiğinde kullanımı

### Statinler ve İnme

Artmış kolesterol düzeyleri ile iskemik inme arasında pozitif bir ilişki olduğu ve artmış kolesterol seviyesinin iskemik inmeye bağlı mortaliteyi anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Hiperkolesteroleminin inmeli hastaların %24,5'inde, aterotromboza yatkın olguların %27,9'unda, laküner inmeli olguların %32,1'inde, sağlıklı kontrol grubunun ise %14,3'ünde bulunduğu gösterilmiştir (Iso ve ark., 1989; Hachinski ve ark., 1996; Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group, 1998). Küçük arterlerin media tabakasında lipid birikimi olan lipohyalinozisin varlığı, lipit anormalliğinin küçük arter hastalığında önemli olduğunu göstermiştir (Amarenco, 2001). Bir başka meta analizde ise, kolesterol artışı ile inme arasında pozitif ilişki gösterilememiştir (Prospective studies collaborations, 1995). Gözlemsel çalışmaların yetersizliğinin nedeni kolesterol artışı ile inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların koroner arter hastalığı (KAH) ile yapılan araştırmaların içinde olmasıdır. KAH inmeye



Şekil 1. Statinlerin sentezi

göre daha genç yaşlarda görülmektedir. Bu yaşlarda aterosklerotik nedenli inme nadir görülmektedir (Blauw ve ark., 1997; Amarenco, 2001). Yine aynı çalışmaların uzun dönem takibi bulunmamaktadır.

Statinler iskemik inmenin tüm tiplerinde etkilidir. Statinlerin yararlı etkileri kolesterolü düşürmenin yanı sıra daha önce bahsedilen plak stabilizasyonu, inflamasyonun süpresyonu, endotel fonksiyonunun düzeltilmesi gibi etkilerden kaynaklanmaktadır (Blauw ve ark., 1997; Amarenco, 2001). Kolesterolün düşürülmesi küçük arterlerdeki laküner infarktın önlenmesinde önemli etkiye sahiptir (Plehn ve ark., 1999; Liao, 2002).

Statinlerin inmedeki önemini vurgulandığı çeşitli klinik çalışmalar vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Statinlerin inme hastalarındaki önemini araştıran klinik çalışmalar

Çalışma adı	İlaç	Doz (mg/gün)	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Erkek Cinsiyet (%)	İzlem Süresi yıl	İmmede RRA(%)
4S	Simvastatin	10- 40	4444	35- 70	81	5.4	30
WOSCOP	Pravastatin	40	6596	45- 64	100	4.9	11
CARE	Pravastatin	40	4159	21- 75	86	4.8	31
LIPID	Pravastatin	40	9014	31- 75	83	6.1	19
KLIS	Pravastatin	10- 20	5640	45- 74	100	5	22
MIRACL	Atorvastatin	80	3086	65	65	0.34	50
GREACE	Atorvastatin	10- 80	1600	58	78	3	47
HPS	Simvastatin	40	20536	50- 80	75	5	25
PROSPER	Pravastatin	40	5804	70- 82	48	3.2	3
ALLHAT-LTT	Pravastatin	40	10355	66	51	4.8	9
ASCOT	Atorvastatin	10	19342	40- 79	81	5	25
CARDS	Atorvastatin	10	2838	40- 75	68	3.9	48
ALLIANCE	Atorvastatin	10- 80	2443	31- 78	82	4.3	13
TIMI22	Pravastatin	40	4162	58	78	2	-9
TNT	Atorvastatin	10	10001	61	81	4.9	25
İDEAL	Atorvastatin	80	8888	62	81	4.8	13
İDEAL	Atorvastatin	80	8888	62	81	4.8	13

Tablo 1 : RRA: Relatif risk azalması, 4S:The Scandinavian Simvastatin Survival Study, WOSCOP: The West scotland Coronary Prevention, CARE: The cholesterol and recurrent event, LIPID: The longterm intervention with pravastatin in ischemic disease, KLIS: The Kyushu lipid interventional study, MIRACL: The myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol loveryl, GREACE: in the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation, HPS: The heart protection study, PROSPER: The Pravastatin Elderly Individuals at risk of vascular disease study, ALLHAT-LTT: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent attack heart trial, ASCOT: In the Angolo-scandinavian cardiac outcomes trial, CARDS: In the Collaborative atorvastatin diabetic study, ALLIANCE: The 4 year aggressive lipid-lowering initiation abates new cardiac events, TIMI22: The pravastatin or atorvastatin evalutaion and infection therapy-trombolyis in myocarfiar infarction 22, TNT: In the treating to new targets, İDEAL: The incremental decrease in endpoint through aggressive lipid lowery.

### Sekonder koruma çalışmaları:

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) çalışması koroner arter hastalığı öyküsü olmayan hastalarda inme riskinde statinlerin etkileri hakkında yapılan ilk araştırmadır. Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada özel serebrovasküler son noktalarda agresif atorvastatin tedavisinin (80 mg/gün ) etkileri araştırılmıştır. Hastalar, KAH'na ait bir bulgu yoksa ve daha önceden bir geçici iskemik atak (TİA) veya inme geçirmişlerse, LDL seviye-

leri 100–190 mg/dl arasındaysa çalışmaya alınmış. Primer klinik son noktalar, ölümcül ya da ölümcül olmayan olmayan inmenin ilk oluş zamanıydı. Bu çalışmada son altı ay içerisinde bir inme veya TIA geçirmiş 4731 hasta rastgele seçilmiştir. 6 yıl tamamlandığında, kontrol grubundakilerin 265'si ölümcül veya ölümcül olmayan inme geçirmiştir. Atorvastatinle, ilk inme oluşumunda riskte %16 azalma görülmüştür. İnme veya TIA'da ikinci son nokta zamanı için, kontrol grubunda 476 ve atorvastatin grubunda 375 hadise ile riskte %23 düşüş olduğu görülmüştür (SPARCL Investigators, 2006).

Heart Protection Study (HPS) çalışması, KAH'ı tespit edilmeyen 1820 inmeli, randomizasyondan önce inmeli 3820 hastayı kapsamaktaydı. KAH'ı olmayan 1820 hastada major vasküler olaylardaki düşüş %23'tü. Bu sonuçların yorumlanmasında bazı şüpheler vardı. Bu son noktalar (major koroner olay, inme veya revaskülarizasyon) tamamıyla major koroner olayların azalması ve revaskülarizasyon nedeniyledi, çünkü simvastatin grubunda %10,4 ve plasebo grubunda %10,5 tekrarlayan inmeler vardı. Simvastatinin inme rekürrensi üzerine etkisizliği şans eseri olarak (subgrup analizleri) veya aslında rekürren inmeli az sayıdaki hastayla prespesifik analiz yapılamaması ve dolayısıyla bir farkı belirlemedeki zayıf etkinliğine bağlı olabilir (Heart Protection Study Collaborative Group, 2004).

Bu çalışmaların istatistiksel analizi yapıldığında, statinler rekürren inmede neredeyse önemsiz bir farkla ilişkili olduğu major vasküler olayların oluşmasında ise önemli bir farkla ilişkili olduğu görülmektedir.

### Statinler ve serebral hemoraji

Daha önceki çalışmalarda serum kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile hemorajik inmenin artması arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Yano ve ark., 1989). Kolesterol düzeyinin 160 mg/dl altına düşmesi ve diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerine çıkması hemorajik inmeye bağlı mortalitede anlamlı derecede artmaya neden olduğu belirtilmiştir (Iso ve ark., 1989). Düşük kolesterol düzeyinin intraserebral arterlerde endotel zayıflatarak, hipertansiyon varlığında hemorajiyi artırdığı düşünülmektedir. Hücre membranındaki kolesterol miktarının azalması sonucu eritrosit osmotik frajilitesinin arttığı gösterilmiştir (Iso ve ark., 1989).

CARE çalışmasında ortalama kolesterol seviyesi 167 mg düzeyine inmesine karşın hemorajik inmede bir artma görülmemiştir (Plehn ve ark., 1999). Statin çalışmalarının meta analizinde başlangıç kolesterol düzeyi, kolesterol düzeyindeki değişiklikler ile serebral hemoraji arasında bir ilişki bulunamamıştır (Warshafsky ve ark., 1999).

### Statinler ve Demans

Santral sinir sistemi (SSS)'de kolesterol döngüsü

yaklaşık 0.09 mg/dakika/kilogram olup bu vücudun diğer kısımlarına göre 120 kez daha hızlıdır (Björkhem ve ark., 1998). Plazmada yüksek kolesterolün varlığı, SSS'ne girdiği bilinen statinler ve kolesterolün SSS'den atılımını kısmen bloke eden 24 hidroksilazın yokluğu, beyindeki sterol döngüsünü değiştirebilir (Haley, 2000). Nöron hücrelerinin ve miyelin dokusunun şekillenmesi sırasında, beyindeki kolesterolün iç döngüsü SSS'de oluşan iki protein sistemi ile ilgilidir. Bunlar düşük dansiteli lipoprotein reseptör ailesinin çeşitli üyeleri ve apolipoprotein E'nin (APOE 3) isoformudur (Bales ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki SSS içindeki APOE'nin miktarı, tipi ve beyne giren sterol miktarı ile Alzheimer hastalığındaki (AH) nöritik plak formasyon hızı arasında direkt bir ilişki vardır (Evans ve ark., 2000).

Amiloid Aβ peptid, Alzheimer hastalığının patolojik göstergelerinden biri olan senil plakların ana elementidir. Bu amiloid formun fibriler formudur (Simons ve ark., 2000). Diyetteki yüksek lipid plazmadaki kolesterol konsantrasyonunu arttırarak, sadece kandaki değil SSS'deki APOE konsantrasyonunu da arttırır. Bu ise beyindeki sterol döngüsünü ve Aβ üretim hızını arttırarak nöritik plak formasyonu arttırır (Kalmijn ve ark., 1996).

En son yapılan retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda statinlerin kullanımı ile demans prevalansının %70'e kadar azaldığı gösterilmiştir (Vaughan ve ark., 2001; TenDam ve ark., 2001; Rockwood ve ark., 2002). Bu da bu ilaçların AH için koruyucu olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. Bununla birlikte bu endikasyonun demansda geçerli olup olmayacağı tartışması da sürmektedir. Son dönemde statinlerin etkisinin ne olduğunu göstermeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hücre kültür çalışmalarında, kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavinin nöronlarda ve daha sonra da beyin dokusunda Aβ peptid üretimini azalttığı şeklindedir (Rockwood ve ark., 2002). Ancak hala kolesterolün nasıl olup da Aβ birikiminin oluşumunu sağlayabildiği tartışılmaktadır.

Ek olarak hücrel kolesterolün azalması, Aβ'nin daha sonraki dönemde fibril formasyonunu oluşturabilme yeteneğini %50 civarında azaltabilir. Diğer çarpıcı bir bulgu statinlerin presenilin 1 aktivitesinin stabilizasyonunu değiştirdiği ile ilgilidir. Bu ise preseniline bağlı sekretaz aktivitesini direkt olarak etkiler (Frears ve ark., 1999).

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, lovastatin, pravastatin veya her iki ilacın kombinasyonunu alan hastalarda AH daha düşük bulunmuştur (Frears ve ark., 1999; Sterzer ve ark., 2001). Simvastatin üzerine yorumlar ise değişkendir. Ancak simvastatinin lipid düşürücü etkisinin büyüklüğü diğer iki statinden farklı olmadığı için, bu bulgular hem lovastatin hem de pravastatinin kolesterol biyosentezini azaltması dışında farklı bir mekanizma ile AH'yi önlediği öne sürülmektedir (Sterzer ve ark., 2001). Sonuç olarak görülmektedir ki plazma kolesterol düzeyi ile AH gelişme riski arasında oldukça önemli bir ilişkinin var-

lığı kanıtlanmıştır. Bu bağlamda lipid dűřürücü ilaçların AH'den koruyucu tedavideki rolü önem kazanmaktadır.

### Statinler ve Multipl Skleroz

Statinlerin immün sistem üzerindeki düzenleyici özelliklerinin bulunmasıyla birlikte SSS'nin kronik otoimmün hastalığı olan Multipl skleroz (MS) üzerinde de faydalı etkileri olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Halen MS tedavisinde immunmodülatör ve immunsupresan ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi seçenekleri uygulama zorlukları (parenteral) ve pahalı olmasının yanı sıra, klinik üzerine kısmen etkilidirler ve yan etkileri oldukça fazladır (Hamamcıoğlu ve Vural, 2005).

MS'nin hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) ile yapılan çalışmalarda atorvastatinin 0.1, 1.0, 10 mg/kg'lık kullanımı ile deney hayvanlarında çok hafif düzeylerde hastalık gelişmesi ve lovastatinin EAE'li ratlarda intraperitoneal verilmesinin hastalık üzerinde olumlu etki yapması bu grup ajanların tedavide kullanımını gündeme getirmiştir (Stanislaus ve ark., 2001). Bu bulgular çok ümit verici de olsa EAE'nin bir hayvan modeli olduğu ve ortaya çıkan hastalığın tam olarak insanlardaki MS'nin karşılığı olmadığı unutulmamalıdır.

Statinler ile yapılan birçok laboratuvar ve hayvan araştırmalarına rağmen statinlerin MS üzerinde etkili olduğuna dair çok az kanıt vardır. MS hastalarının başlangıç yaşı ortalama 32 iken kardiyovasküler nedenlerden ötürü korunma amaçlı statin kullanan hasta grubunun yaş ortalaması 57'dir (Hamamcıoğlu ve Vural, 2005). Bu farklılık nedeniyle, hiperkolesterolemili hastalarda statinlerin SSS inflamasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirme amacıyla yapılmış araştırmaların sonuçları, MS'de kullanım açısından faydalı olamamaktadır.

Hiperkolesterolemi nedeni ile çalışmalarda kullanılmış çok sayıda ve değişik özellikte statin vardır. Hayvan deneylerinde statinin etkileri doza bağımlı olarak bulunmuştur. Bu nedenle düşük dozda kolesterol seviyesini düşüren statin grubu ajanlar bu dozlarda anti-inflamatuar etki sağlamayabilir. Birçok çalışmada statinlerin hiperkolesterolemi için onaylanmış dozlarında elde edilen kan seviyelerinin 25- 250 kat üstünde dozlar kullanılmıştır (Hamamcıoğlu ve Vural, 2005). Bununla birlikte statinlerle yapılmış dar kapsamlı birkaç çalışma vardır. Bu çalışmaların

birinde, 30 relapsing-remitting MS (RRMS) hastası, 3 ay süre ile herhangi bir tedavi almamış ve sonra 6 ay süre ile 80 mg simvastatin tedavisi almış. 4,5 ve 6. aylardaki beyin MRG yapılmış. Tedavi öncesi ve sonrası gadolinyum tutan lezyonlar incelenmiş ve sayılarında %44, hacimlerinde %41 azalma tespit edilmiş. Tedavi sonunda herhangi bir ciddi yan etki tespit edilmemiş ve hastaların TH1 ve TH 2 sitokinlerini de içeren immün profilinde değişiklik saptanmamış (Vollmer ve ark., 2004). Her ne kadar bu çalışma, statinlerin klinik uygulamasında cesaret verici ilk adım olsa da çalışmaya alınan hasta grubunun sadece MRG'de kontrast tutan hastalardan seçilmesi, sonuçların çift kör kontrollü yapılmaması ve varılan yargıyı destekleyecek immünolojik verilerinin olmaması nedeni ile sonuçlar yeterli değildir.

Gözleme dayalı 7 hastadan oluşan diğer bir çalışmada Sena ve arkadaşları 12 ay süre ile lovastatin kullanımını sonrası 4 hastada inflamatuvar aktivitede azalma izlemesine rağmen 5 hastada beyin MRG'de T2 ağırlıklı serilerde lezyon sayılarında artış izlemiş (Sena ve ark., 2003). Bu veriler de sonuç itibariyle çelişkili olup bir sonuca ulaşabilmek için hasta sayısı yetersizdir.

MS ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde daha çok laboratuvara dayalı olduğu ve klinik uygulamadan uzak olduğu görölmektedir. Takip amacı ile yapılan kısıtlı sayıdaki klinik uygulama ise bir sonuca varmak için yeterli değildir. MS'nin farklı seyreden birçok formu olduğu göz önüne alınacak olursa, statinlerin tüm hastaların beklentilerini karşılayabilecek özellikte olumlu etkilerinin varlığını gösterebilmek için daha çok plasebo kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 3. Sonuç

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra inflamasyon ve oksidasyon, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonları, koagülasyon ve trombosit sistemi üzerine de etkili olması, bu ilacın nöroloji pratiğinde kullanım alanını artırmaktadır. Statinlerin kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları önlemedeki rolü artık çok iyi bilinmektedir. Ancak nörolojinin diğer alanlarındaki, özellikle de MS ve demans tedavisindeki rolü ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

- Amarenco P., 2001. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. *Neurology*. 57, 35-44.
- Bales K, Verina T, Cummins D, Du Y, Dodel RC, Saura J, 1999. Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition and neurotic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 96, 15233-15238.
- Björkhem I, Lütjohann D, Diczfalusy U., 1998. Cholesterol homeostasis in human brain turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *J. Lipid Res*. 39, 1594-1600.
- Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RG, 1997. Stroke, statins and cholesterol. A meta analysis of randomized, placebocontrolled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 28, 946-950.

- Cucchiara B, Kasner SE., 2001. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci.* 187, 81–89.
- Delanty N, Vaughan CJ., 1997. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke.* 28, 2315-2320.
- Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group., 1998. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet.* 352, 1801–1807.
- Evans R, Emsley C, Gao S., 2000. Serum cholesterol, APOE genotype and the risk of Alzheimer disease. A population based study of African Americans. *Neurology.* 54, 240–242.
- Frears ER, Stephens DJ, Walters CE., 1999. The role of cholesterol depletion in the biosynthesis of  $\beta$ amyloid. *Neuroreport.* 1699-1705.
- Gaw A., 2004. Genel uygulamada statinler. Bölüm 3; Statinler nelerdir ve işlevleri nelerdir. İkinci Baskı., 21-38.
- Grundy SM., 1998. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998. 97, 1436–1439.
- Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, , Bernier G, Buck C, Donner A, ve ark., 1996. Lipids and stroke. *Arch Neurol.* 53, 303–308.
- Haley R., 2000. Is there a connection between the concentration of cholesterol circulating in plasma and the rate of neuritic plaque formation in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 57, 1410–1412.
- Hamamcıoğlu K, Vural O., 2005. Statins For The Treatment of Multiple Sclerosis. *J.Neurol. Sci.*[Turk]. 22, 221–230.
- Heart Protection Study Collaborative Group., 2004. Effect of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 363, 757–767.
- Iso H, Jacobs DR, Wenworth D, , Neaton JD, Cohen JD, 1989. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 320, 904–910.
- Kalmijn S, Feskens E, Launer L., 1996. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein E4 allele and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke.* 27, 2230–2235.
- Kayaalp SO., 1998. Tıbbi Farmakoloji. Hipolipidemik ilaçlar. 1. Cilt, 8. Baskı. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti. 567-587.
- Liao JK., 2002. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 86, 5–18.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, ve ark., 1999. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation.* 99, 216–223
- Prospective studies collaborations., 1995. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet.* 346, 1647–1653
- Rosenson RS, Tangley CC., 1998. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 279 20, 1643–1650.
- Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB., 2002. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 59, 223–227.
- Sena A, Pedrosa R, Morais MG., 2003. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 250, 754–755.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, ve ark., 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 333, 1301–1307.
- Simons M, Keller P, Dichgans J., 2000. Cholesterol and Alzheimer's disease: Is there a link. *Neurology.* 57,1089–1093.
- SPARCL Investigators. 2006. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355, 549–559.
- Stanislaus R, Singh AK, Singh I., 2001. Lovastatin treatment decreases mononuclear cell infiltration into the CNS of Lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 66,155–162.
- Sterzer P, Meintzschel F, Rosler A., 2001. Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke.* 32, 2817–2820.
- Takemoto M, Liao JK., 2001. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21,1712–1719.
- TenDam VH, Bollen EL, Westendorp RG., Role of statins in prevention of stroke and dementia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 145,1918–

1921.

- Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, ve ark., 1999. Efficacy of 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med.* 14,763–774.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM., 1998. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet.* 348,1079–1082.
- Vaughan CJ, Delanty N., 1999. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke.* 30, 1969–1973.
- Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT., 2001. Do statins afford neuroprotection in patients with cerebral ischemia and stroke. *CNS Drugs.* 15, 589-596.
- Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, ve ark., 2004. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 363, 1607–1608
- Yano K, Reed DM, MacLean CJ., 1989. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke.* 20, 4605