

ATHEROSKLEROTİK KALB HASTALIĞINDA BETA-PIRIDİL KARBİROL'ÜN ETKİSİ

Nali Çağlar*

Sinan Akpınar*

Cavit Sökmen**

Bugün Atherosklerotik kalb hastalığında (AŞKH) en önemli risk faktörü olarak kabul edilen hiperkolesterolemi ve hiperlipeminin etyoloji, prognoz ve tedavideki yerleri hakkındaki çalışmalar hızlanarak sürmektedir ve birçok konuda tam bir fikir birliği oluşmamıştır (12).

Gelişmiş toplumlarda ASKH çok sık görülmekte ve tüm ölümlerin yaklaşık yarısının nedeni olmaktadır.

Halen ASKH'lı olgularda lipit, kolesterol seviyelerinin normale düşürülmesi ve fibrinolitik akvitenin kontrolü için çeşitli ilaçların kullanımı uzun süreli ve pahalı bir yöntem olmakla beraber yaygın bir şekilde sürdürülmektedir.

Beta-Piridil Karbinol, Nikotinik aside eşdeğer bir alkoldür. İlk kez Altschul ve ark (1). 1950'lerde yüksek doz nikotinik asidin hipolipemik etkisi olduğunu saptadılar.

Beta-Piridil Karbinol : Kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinler ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin düzeylerini düşürmekte etkin bir ajandır (17). Tip III, IV, V hiperlipoproteinemide etkilidir (15). İlacın fibrinolitik aktivitesi hakkında tam bir fikir birliği yoktur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya polikliniğimize başvuran veya kliniğimize yatan, daha önceden ASKH tanısı konulan ve total serum kolesterol düzeyi % 250 mg. in, total serum lipid düzeyi % 1000 mg'ın üzerinde olan 85 olgu alındı. Bu olgulara serbest diyet uygulandı ve normal diyetlerini değiştirmemeleri istendi.

ASKH tanısı almış 85 olgunun 71'ine ağızdan 300 mg/gün beta-piridil karbinol, 14'üne ise plasebo verildi.

Ağızdan 300 mg/gün beta-piridil karbinol verilen 71 olgunun 35'i erkek, 36'sı kadındı. Yaş ortalaması 54'idi. 14 olguluk plasebo grubunda 8 erkek, 6 kadın vardı. Ortalama yaş 54 idi.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Asistanları

** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Kürsü Başkanı

ASKH tanısı almış, ağızdan 300 mg/gün beta-piridil karbinol verilen 71 olgudan 60'ında tedavinin başlangıcından 10 gün sonra ilk kontrolleri yapıldı. Serum total lipid ve kolesterol düzeylerinde belirgin düşme gösterenlerde aynı doz tedaviye ve normal diyetle devam edildi. Total lipid ve kolesterolde belirgin düşme olmayanlarda tedavi dozu 600 mg/gün'e çıkarıldı. Ve 10 gün sonra tekrar kan kontrolleri yapıldı. Ayrıca 4-6 ay gibi uzun süre sonunda da tedaviye devam edenler kontrole çağrıldı.

Çalışma süresince incelenen bütün olguların son 6 ay içinde ameliyat, myokard infarktüsü ve benzeri büyük travma geçirmemiş olmalarına özen gösterildi.

Serum lipitleri N.Zöller ve K.Kirsch yöntemiyle fotometrik olarak saptandı (18). Total kolesterol tayini Lieberman-Burchard reaksiyonu ile Merk yöntemi uygulanarak saptandı.

Tromboelastogram için klasik yöntem uygulandı (10).

BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız 47 kişilik sağlıklı grupta ortalama serum total kolesterol'ü % 196 mg., serum total lipit ise % 906 mg. idi.

85 ASKH tanısı almış deney grubumuzda tedavi öncesi total serum kolesterol, en düşük % 250 mg., en yüksek % 1000 mg. Ortalama % 348 ± 64 mg bulundu. 10 günlük tedaviden sonra bu değerler en düşük % 105 mg, en yüksek % 460 mg, ortalama % 270 ± 58 mg olarak tedavi öncesinden daha düşük olarak saptandı. Düşme yüzdesi % 22,4 idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) Tablo : I).

Aynı grupta tedavi öncesi total serum lipit, en düşük % 1000 mg, en yüksek % 2000 mg, Ortalama % 1209 ± 200 mg olarak saptandı. 10 günlük ağızdan 300 mg. beta-piridil karbinol verilmesinden sonra bu değerler en düşük % 442 mg, en yüksek % 1000 mg, ortalama % 929 ± 229 mg olarak tedavi öncesinden daha düşük bulundu. Düşme oranı tedavi öncesine göre % 23,2 idi. İstatistiki olarak bu farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo : I).

Tablo I : Tedaviden önce ve sonra kolesterol ve lipit değerleri

	Total lipit (% mg)	Total kolesterol (% mg)
Tedaviden önce (ortalama)	384 ± 64	1209 ± 200
Tedaviden sonra (ortalama)	270 ± 58	929 ± 22
P	$<0,001$	$<0,001$

Beta-piridil karbinol'ün fibrinolitik aktivite üzerine olan tesirinin tesbiti için yapılan trombosit sayımı, kanama ve pıhtılaşma zamanı tayinleri arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi.

Aynı gruptaki tedavi öncesi fibrinogen değeri $\% 351 \pm 80$ mg. tedavi sonrası ortalama değeri $\% 312 \pm 98$ mg olarak bulundu. İstatistiki olarak fark önem sizdi ($p > 0.2$) (Tablo : II).

Tablo II : Tedaviden önce ve sonra kan değerleri .

	Kanama zamanı (dk)	Pıhtılaşma zamanı (dk)	Trombosit	Fibrinojen (%)
Tedaviden önce (ortalama)	3,27 $\pm$ 1.	5,0 $\pm$ 2	180.000	351 $\pm$ 80
Tedaviden sonra (ortalama)	3,86 $\pm$ 1	6,77 $\pm$ 1	186.918	312 $\pm$ 98
P	>0.2	>0.2	>0.5	>0.2

Aynı grupta tedavi öncesi ve sonrasında Tromboelastogramda tespit edilen (r) değerleri ($p > 0.2$), (k) değerleri ($p > 0.8$) ve (a) değerleri ($p > 8.0$) istatistiki olarak önemli farklılık göstermediler (Tablo : III).

Keza ortalama Emx değerleri arasındada istatistiki olarak farklılık saptanmadı (Tablo : III).

Tablo III : Tedaviden önce ve sonra Tromboelastogram değerleri

	r	Tromboelastogram		Emx
		k	a	
Tedaviden önce (ortalama)	4.50 $\pm$ 1.0	0,35 $\pm$ 0,3	56,0 $\pm$ 18	171,3 $\pm$ 115
Tedaviden sonra (ortalama)	3,86 $\pm$ 0,9	1,37 $\pm$ 0,3	56,1 $\pm$ 13	151,0 $\pm$ 90
P	<0,2	<0.8	<0.8	<0.5

Plasebo verilen 14 kişilik grupta tedaviden önce ve sonraki kolesterol ve lipit seviyeleri arasında istatistiki bakımdan anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$) (Tablo : IV).

Tablo IV : Plasebo'dan önce ve sonra kolesterol ve lipit değerleri

	Total kolesterol (%mg)	Total Lipit (%mg)
Plasebodan önce (ortalama)	322 ± 53	1181 ± 131
Plasebodan sonra (Ortalama)	315 ± 50	1163 ± 109
P	>0.005	>0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

İlk kez Winsor ve arkadaşları tarafından ağızdan verilen yüksek doz beta-piridil karbinol'ün ASKH olan hastalarda yüksek kolesterol ve lipit düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (19).

Bir başka çalışmada, ağızdan verilen yüksek doz beta-piridil karbinol'ün Tip II a ve Tip II b hiperlipoproteinemilerde düşük dansiteli lipoproteinler ve kolesterol düzeylerini % 10-15 oranında düşürdüğü gösterilmiştir.

Zöllner ve Gudenzi, diyet önemli olmaksızın aynı tedavi yöntemi ile kolesterol ve lipit seviyelerinde anlamlı düşmeler tespit etmişler ve bu hastaların anginal ağrılarında gerileme olmuştur. Fakat bu ASKH gidişi yönünden bir anlam taşımamıştır (18).

Heyden ve Stuck, bu ilacın ASKH'lı olgularda yüksek kolesterol ve lipit düzeyini düşürdüğünü ve angina pectorisi olumlu yönde etkilediğini gösterdiler (9).

ASKH tanısı almış, total kolesterol ve lipit düzeyleri yüksek olgularımızda, 10 gün süre ile 300 mg/gün. düşük doz, ağızdan beta-piridil karbinol vererek yaptığımız bu çalışmada tedavi öncesi değerlere göre total serum kolesterol ve lipit düzeylerinde önemli derecede düşüş saptandı. (Tablo : I). Ağızdan 300 mg/gün dozdaki tedaviye cevap alınamayan olgulara, 600 mg/gün. doza çıkıldığı halde önemli bir fark saptanamadı. Bu olguların dirençli olduğu düşünülebilir (6 olgu).

Tedaviden faydalanan olguların uzun süre (4-6 ay) sonraki kontrollerinde total serum kolesterol ve lipit düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiki olarak çok anlamlı bir fark göstermektedir. Ancak 10 günlük tedavi sonundaki total serum kolesterol ve lipit düzeylerine göre 6 ay sonundaki farklar daha az önemlidir. Dolayısıyla bu ilaca dirençli olmayan olguların bu tedaviden istifade edip etmeyeceklerini 10 günlük ağızdan beta-piridil karbinol kullanımı sorunu ortaya çıkılmaktadır.

Dirençli olguların tedavi öncesi değerleriyle, yüksek dozda ağızdan ilaç uygulaması ve 4-6 ay sonraki kontrolleri sonunda elde edilen değerler arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Meneghini ve Pirini (1958) ile Weiner, Redisch ve Steele (1958) yüksek doz

beta-piridil karbinol'ün damar içine hızlı verilmesinden sonra kan fibrinolitik aktivitesinde belirgin artma olduğunu gösterdiler (10).

İlaç damar içine verildiğinde (yüksek dozda) kan fibrinolitik aktivitesi artar (17). Ancak etki mekanizması belli değildir (5).

İmhof ve arkadaşları (1959) yüksek dozlarda ağızdan verilen ilacın fibrinolitik aktiviteyi artırdığını göstermişlerdir (10). Biz çalışmamızda total kolesterol ve lipit düzeyleri yüksek, ASKH tanısı almış 11 olguluk seride, ağızdan 300 mg/gün ilacı 10 gün verdik. Tedavi öncesi ve sonrası kanama ve pıhtılaşma zamanları, trombosit sayımları, fibrinogen ve tromboelastogram değerlerini tayin ettik. Arada önemli ve anlamlı istatistiki bir fark bulamadık. Bu durumda, 10 günlük ağızdan verilen 300 mg/gün beta-piridil karbinol'ün kan fibrinolitik aktivitesini etkilemediğini saptadık.

Şimdiye kadar yapılan uygulamalarda ilacın hiperkolesterolemi ve hiperlipemi tedavisinde yüksek dozlarda kullanılması önerilmekteydi. Bu durum ilacın yan etkileri ve ekonomik yönden de güçlüklerle neden olmaktadır.

Çalışmamız, ASKH'lı olgularda hiperkolesterolemi ve hiperlipemi tedavisinde ilacın doz değişikliğinin sonuçta önemli bir fark göstermemesi nedeniyle, yüksek doz uygulamanın yerine düşük doz uygulanmasının daha uygun olacağını göstermektedir.

Düşük doz, uzun süreli güvenilir uygulama, fibrinolitik aktiviteyi etkilememesine rağmen ASKH'da risk faktörlerinden hiperkolesterolemi ve hiperlipemiyi kontrol altına alması bakımından önemlidir.

ÖZET

Atherosklerotik Kalb Hastalığı tanısı almış, total serum kolesterol ve lipit düzeyleri yüksek 85 olgudan 71 ine ağızdan 300 mg/gün Beta-Piridil Karbinol, 14 üne ise plasebo verildi.

Ağızdan 300 mg/gün Beta-Piridil Karbinol ile 10 günlük tedavi sonunda başlangıç düzeylerine göre ortalama total serum kolesterol düzeyinde % 22,4, ortalama total serum lipit düzeyinde % 23,2 düşme saptandı. İstatistiki olarak fark çok anlamlı bulundu ($p > 0.001$).

Plasebo verilen 14 olguda istatistiki olarak çok anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Tromboelastogram tayinleri de yapılan 11 olguda ilacın fibrinolitik aktiviteyi etkilemediği saptandı.

SUMMARY

THE-EFFECT OF BETA-PYRIDIL CARBINOL IN ATHEROSCLAEROTIC CARDIAC DISEASE

Seventy one of the 85 patients with coronary heart disease increase serum cholesterol and lipit levels, were, given p.o. 300 mg beta-pyridil carbinol daily remaining 14 patients received placebo as control.

After ten days treatment average total serum cholesterol level and average total serum lipid level have decreased 22,4 % and 23,2 % respectively, as comparison to pretreatment levels.

The difference between pre and post treatment levels were found to be statistically highly significant ($p > 0.001$).

On the placebo group these serum values have shown no statistically significant change.

It was also found that the beta-pyridil carbinol has not influenced the fibrinolytic activity in 11 cases whom thromboelastogram was done.

KAYNAKLAR

1. Altshul R ve ark : Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man Arch Biochem Biophys 54 : 558, 1955.
2. Anderson R ve ark : Inhibition of cyclic AMP formation and lipolysis in rat adipose tissue by nicotinic acid, Athero Sci. 18 : 399, 1973
3. Bnecke G ve ark : Pathologische anatomie der ather. scl. Med clin, 20 : 729, 1971
4. Carlson L, ve ark : Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patient with hyperlipidemia during the first week of treatment, Athero Res. 8 : 667, 1968
6. Dawber T ve ark : Susceptibility to coronary heart disease, Mod Concept Card Dis 30 : 671, 1961
7. Dawber T ve ark : An approach to longitudinal studies in a community, Ann NY Acad Sci 107 : 538, 1963
8. Heiberg A : Nicotinyl-alcohol als cholesterinsenkendes medikament Nord Med 698 : 700, 1969.
9. Heyden S : Medikamentöse therapie bei hypercholesterinämie, Schweiz Med Wschr 97 : 1967
10. Izarn P, Gökay E : Hematoloji ve Koagülasyon Safya : 23, 1969
11. Kannel W B : Factors of risk in the development of coronary heart disease, Ann Intern Med 55 : 33, 1961
12. Kannel W B and Mc Namara P M : The evidence for risk in coronary disease, Minn Med 52 : 1197, 1969
13. Keys A and Blackburn H : Background of the patient with coronary heart disease, Prog Cardiol 6 : 14, 1963.
14. Keys A, Taylor H L : Coronary heart disease among Minnesota busin. and followed fifteen years, Circ 28 : 381, 1963.
15. Levy R I : Drug therapy of hyperlipoproteinemia, JAMA 235 : 2334, 1976
16. Paul O, Lepper M H : A longitudinal study of coronary heart disease, Circ 28 : 20, 1963
17. Yeshurun D : Drug treatment of hyperlipidemia, Am Med 60 : 379, 1976
18. Zöllner N, Werneck G : Sixth International Congress of Gerontology 57 : 127, 1963
19. Winsor T : A Method for the study of peripheral Atherosclerotic cardiac disease, Am Ger Soc. 50 : 215, 1969