



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİK ERKEK HASTALARDA STATİN
TEDAVİSİ İLE LDL KOLESTEROL SEVİYESİNİN
DÜŞÜRÜLMESİNİN ADRENAL VE CİNSEL
FONKSİYONLAR İLE CRP ve NO ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman BAŞPINAR

KAYSERİ – 2014



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİK ERKEK HASTALARDA STATİN
TEDAVİSİ İLE LDL KOLESTEROL SEVİYESİNİN
DÜŞÜRÜLMESİNİN ADRENAL VE CİNSEL
FONKSİYONLAR İLE CRP ve NO ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman BAŞPINAR

Danışman

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2013-4726 No'lu Proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, tezimin planlanmasında ve tamamlanmasında emeğini eksik etmeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fahri Bayram'a ve eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım bütün hocalarıma,

Tezimin oluşmasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Murat Aksu'ya, Doç. Dr. Sevda İsmailoğulları'na,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Selda Korkmaz'a, Uz. Dr. Halit Diri'ye, Uz. Dr. Yasin Şimşek'e, Dr Ahmet Şen'e,

Her daim sevgi ve desteğini hep yanı başımda hissettiğim canım eşim Sevgi'ye ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Osman Başpınar

OCAK 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. LİPİD METABOLİZMASI	4
2.2. HİPERLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ	6
2.3. STATİNLER	11
2.3.1. Statinlerin Tarihçesi	11
2.3.2. Statinlerin Etki Mekanizması ve Etkinliklerine Bakış	11
2.3.3. Statinlerin Yan Etkisi	13
2.3.4. Statinlerin Pleiotropik Etkisi	15
2.4. NİTRİK OKSİT (NO)	17
2.5. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)	18
2.6. HIPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS	19
2.6.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksı Değerlendirmede Kullanılan Testler ..	22
2.6.1.1. ACTH Stimülasyon Testi	23
2.7. KORTİZOL	24
2.8. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ ve ANDROJENLER	24
2.8.1. Ereksiyon Fizyolojisi	24
2.8.2. Ereksiyon Fizyolojisinde Anatomi	25
2.8.3. Ereksiyon Fizyolojisinde Nörolojik Sistem	25

2.8.4. Ereksiyon Fizyolojisinde Endokrin Sistem.....	26
2.8.4.1. Testis ve Adrenal Glandda Androjen Üretimi	26
2.8.4.1.1. Testiste Androjen Sentezi.....	26
2.8.4.1.2. Adrenal Glandda Androjen Sentezi.....	28
2.8.4.2. Androjenler ve Etkileri.....	29
2.8.4.3. Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS)	30
2.9. EREKTİL DİSFONKSİYON	32
2.9.1. Erektıl Disfonksiyon Prevalansı	32
2.9.2. Erektıl Disfonksiyon Risk Faktörleri.....	33
2.9.3. Erektıl Disfonksiyon Sınıflaması.....	33
2.9.4. Erektıl Disfonksiyon Değerlendirilmesi	34
2.9.5. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (Somatosensory Evoked Potentials=SEP)	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	68
TEZ ONAY SAYFASI.....	70

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AEP	: Auditory Evoked Potential
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AVP	: Arjinin Vazopressin
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CK	: Kreatin Kinaz
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
DHT	: Dihidrotestosteron
ED	: Erektile Disfonksiyon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
FDA	: United States Food and Drug Administration
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hs-CRP	: High Sensitivity CRP
GH	: Büyüme Hormonu
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HHA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks
HT	: Hipertansiyon
IIEF-5	: International Index of Erectile Function-5 (Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi-5)
IDL-K	: Orta Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
IL-1	: İnterlökin-1
ITT	: İnsülin Tolerans Test
İV	: İntravenöz

KVS	: Kardiyo Vasküler Sistem
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
LH	: Lüteinizan Hormon
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
PRL	: Prolaktin
PIH	: Prolaktin İnhibitör Hormon
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
RAA	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron
SHIM	: Sexual Health Inventory for Men(Erkekler için Cinsel Sağlık Değerlendirme Formu)
ST	: Serbest Testosteron
SEP	: Somatosensory Evoked Potential (Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel)
TT	: Total Testosteron
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör α
USG	: Ultrasonografi
TG	: Trigliserid
T. Kol	: Total Kolesterol
VEP	: Vizüel Evoked Potansiyel (Görsel uyarılmış potansiyel)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması	7
Tablo 2.	KAH için majör risk faktörleri	8
Tablo 3.	Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi ve tedavi.....	10
Tablo 4.	İstenmeyen olayların dağılımı	13
Tablo 5.	IIEF-5 skoruna göre ED derecelendirilmesi ve kategorize edilmesi.....	34
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunun yaş ve lipid düzeyleri.....	41
Tablo 7.	Farklı LDL-K değerine sahip gruplar arasında 1 mcg ACTH için ölçümlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırması	42
Tablo 8.	Farklı LDL-K değerine sahip gruplar arasında 250 mcg ACTH için ölçümlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırması	45
Tablo 9.	Hastaların farklı LDL-K değerlerinde ve kontrol grubunda yapılan SEP işleminden elde edilen değişkenlerinin karşılaştırması	47
Tablo 10.	IIEF-5 skorunun LDL-K grupları arasında ve hasta ile kontrol bireyler arası karşılaştırması.....	48
Tablo 11.	NO değişkeninin LDL-K grupları arasında ve hasta ile kontrol bireyler arası karşılaştırması.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Asetil KoA'dan kolesterole dönüşüm şeması	5
Şekil 2.	Hipofiz bezi ve anatomisi.....	20
Şekil 3.	Testosteronun regüle edici mekanizması	21
Şekil 4.	HPA aks fonksiyonu ve dinamik testler	23
Şekil 5.	Testiste androjen sentezi	27
Şekil 6.	Testosteronun 5-alfa-redüktaz ile dihidrotestosterona, aromataz enzimi ile östradiole dönüşümü	28
Şekil 7.	Adrenal glandda androjen sentezi	29
Şekil 8.	DHEA ve DHEAS'ın bilinen ve muhtemel etkileri	31
Şekil 9.	İmpotansın fizyolojik bir sınıflaması	33

HİPERLİPİDEMİK ERKEK HASTALARDA STATİN TEDAVİSİ İLE LDL KOLESTEROL SEVİYESİNİN DÜŞÜRÜLMESİNİN ADRENAL VE CİNSEL FONKSİYONLAR İLE CRP ve NO ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişkinin lineer bir beraberlik gösterdiğinin görülmesi son zamanlarda LDL-K için daha düşük hedefler koyulmasına sebep olmuştur. Kolesterol düzeyini olabildiğince düşük seviyelere düşürme hedefi, önceden var olan güvenilirlik kaygılarını tekrar canlandırmıştır. Kolesterol hücresel membranlar için temel bir bileşiktir. Bu yüzden kolesterol seviyelerinin aşırı bir şekilde düşürülmesinin hücresel bozulmaya neden olabileceği varsayılabilir. Ayrıca kolesterolün adrenogenital hormonların prekürsörü olduğundan, kolesterol seviyelerini agresif şekilde düşürmenin bu hormonların seviyelerini-salgılanmalarını azaltabileceği teorik olarak öne sürülebilir hipotezdir ancak bu durumu gösteren çok az çalışma olmasının yanında hormon seviyesinin düşürülmesiyle oluşan etkileri objektif olarak gösteren neredeyse hiç çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda herhangi alt hastalığı olmayan, NCEP ATPIII kılavuzuna göre tedavi endikasyonu olan hiperlipidemik erkek hastalarda değişik dozlarda atorvastatin tedavisi ile LDL-K seviyesinin belirlenen değerlere düşürülmesinin adrenogenital hormonlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisiyle pleotropik etki olarak serum hs-CRP ve NO düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastalardan hem bazal hem de hedeflenen değerlerde hormon seviyelerini, ACTH stimülasyon testi ile hormonların durumlarını, IIEF-5 anketi ve Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) ile cinsel fonksiyonları ve bunların LDL-K düşmesi ile ilişkisini inceledik.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya katılmayı kabul eden ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvurarak yapılan tetkikler sonrası hiperlipidemi tanısı almış; 4 haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan 11 erkek hasta ve sağlıklı 11 erkek kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubuna arada en az 48 saat olmak üzere endokrinoloji kliniğinde 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testi yapıp 0. 30 ve 60. dakikalarda kortizol, total testosteron, serbest testosteron, 11 DOC ve DHEAS için kanlar alındı. Bazalde ve statin tedavisi sonrası NO ve hs-CRP için kanlar alındı. Tüm hasta grubuna LDL-K düzeyine göre 5-20 mg/ gün atorvastatin başlandı ve istenilen

LDL-K seviyelerine getirilen hastalara bu işlemler tekrarlandı. Ayrıca hastalara bazalde ve statin tedavisi sonrası başka bir merkezde aynı nörofizyoloji uzmanı tarafından cinsel fonksiyon durumunu objektif olarak değerlendirebilmek için yaklaşık 15-20 dakika boyunca SEP işlemi yapıldı. Her iki gruptaki erkeklerden çalışmanın amacıyla ilgili olarak cinsel, psikososyal ve medikal hikaye alındı ve cinsel fonksiyon kalitesinin değerlendirildiği Erkekler için Cinsel Sağlık Değerlendirme Formu (SHIM; IIEF-5) bazalde ve statin tedavisi sonrası uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 11 hasta ve 11 kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 37,6±11,4 ve 35,1±6,8 yıl idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından homojenite vardı. Hastalara bazalde ve statin tedavisi sonrası istenilen LDL-K seviyesinde olmak üzere toplam 3 kez ve kontrol grubuna yapılan 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testlerinde pik kortizol seviyeleri açısından farklılık göstermedi. Kortizol pik cevabının LDL-K düzeylerinden bağımsız olduğu gözlemlendi. 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testlerinde hastaların bazalde ve istenilen LDL-K seviyelerinde TT ve ST açısından karşılaştırıldığında LDL-K seviyesi azaldıkça pik değerlerin azaldığı gözlemlendi. LDL-K seviyeleri ile TT ve ST seviyeleri arasında doğrusal ilişki tespit edildi. 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testlerinde hastaların farklı LDL-K seviyelerinde DHEAS ve 11-DOC pik değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ve bu androjen seviyelerinin LDL-K düzeylerinden etkilenmediği düşünüldü. SEP’te N27 latans değerleri LDL-K değerleri azaldıkça uzamakta olduğu görüldü. Bu da testosteronun temel etkilerinden birinin de periferden SSS’e cinsel uyarının gitmesini kolaylaştırmak olduğu kanısını doğruladı. Hasta gruplarında LDL-K seviyesi azaldıkça IIEF-5 skorlarında anlamlı azalma görüldü. LDL-K seviyeleri azaldıkça erektil disfonksiyonun arttığı görüldü. NO seviyeleri LDL-K seviyeleri 160 mg/dL ve üzeri değerlerden 100-130 mg/dL aralığına indiğinde maksimum artış gösterirken 100 mg/dL’ nin altına düşmesi ile seviyesinde azalmanın görülmesi, optimum NO seviyeleri için uygun aralığın 100-130 mg/dL olduğunu gösterdi.

Sonuç: LDL-K seviyeleri ile TT ve ST seviyeleri arasında doğrusal ilişki olduğu, LDL-K seviyesi azaldıkça IIEF-5 skorlarında anlamlı azalma görüldüğü, LDL-K seviyeleri azaldıkça erektil disfonksiyonun arttığı, bilinenin aksine hiperlipidemisinin kendisinin erektil disfonksiyon yapmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, erektil disfonksiyon

**EFFECT OF LOWERING LDL CHOLESTEROL LEVEL BY STATIN THERAPY
ON ADRENAL AND SEXUAL FUNCTION AND CRP AND NO LEVELS IN MALE
PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA**

ABSTRACT

Objective: In recent years, observation of the fact that there is a linear relationship between cholesterol level and coronary artery disease mortality has led implementation of lower target levels for LDL-C. The goal of lowering cholesterol levels to a level as low as possible aroused safety concerns. Thus, it should be assumed that excessively lowering cholesterol levels may lead cellular damage. In addition, assumption that aggressively lowering cholesterol levels can lead a reduction in adrenogenital hormones levels or release as cholesterol is precursor of these hormones can be made as a hypothesis in theoretical manner; however, there is few studies indicating this assumption and no study objectively showing the effects of lowering hormone levels. In our study, we aimed to investigate effects of lowering LDL-C levels to target levels by atorvastatin treatment at various doses on adrenogenital hormones and sexual functions as well as pleiotropic effects on serum hs-CRP and NO levels in hyperlipidemic men without underlying disease who had indication for lipid lowering therapy according to NCEP ATPIII guideline. For this purpose, we evaluated hormone levels at both baseline and target LDL-C values and hormone status by using ACTH stimulation, and sexual functions by IIEF-5 questionnaire and Somatosensory Evoked Potentials(SEP) evaluations and their relation with reduction LDL-C in these patients.

Patients and Methods: The study included 11 men (accepted to participate study) who were diagnosed as hyperlipidemia after presentation to Internal Medicine and Endocrinology outpatient clinics of Erciyes University, Medicine School and had indication for treatment with lipid lowering agents according to NCEP ATP III criteria despite 4-weeks diet, and 11 men as controls. In both patient and control groups, 1 and 250 mcg ACTH stimulation test by at least 48 hours interval were performed in Endocrinology outpatient clinic and blood samples were drawn on minutes 0, 30 and 60 for measurements of cortisol, total testosterone, free testosterone, 11-DOC and DHEAS levels. In addition, blood samples were drawn at baseline and after statin therapy for measurements of NO and hs-CRP levels. In all patients, 5-20 mg/day atorvastatin was

prescribed according to LDL-C levels and maintained until reaching target LDL-C level. All patients underwent SEP for 15-20 minutes in another facility at baseline and after statin therapy for objective assessment of sexual functions. All SEP procedures were performed by same neurophysiologist. All subjects were questioned for sexual, psychosocial and medical aspects. All subjects completed IIEF-5 (International Index of Erectile Function-5) questionnaire at baseline and after statin therapy.

Findings: Mean age was 37.6 ± 11.4 years in patient group and 35.1 ± 6.8 years in control group. There was homogeneity in age distribution between groups. No significant difference was observed in peak cortisol levels in 1 and 250 mcg ACTH stimulation tests performed for 3 times at baseline and at target LDL-C levels after statin therapy in patient group and for once in controls. It was found that peak cortisol response was independent from LDL levels. When groups were compared regarding TT and ST in 1 and 250 mcg ACTH stimulation tests, it was observed that peak values were decreased as LDL-C levels decrease. A linear relationship was detected between LDL-C levels and TT and ST levels. No significant difference was observed in peak DHEAS and 11-DOC levels at various LDL-C levels, indicating no effect of LDL-C levels on these androgen levels. On SEP, it was seen that NT27 latency values were prolonged as LDL-C levels decrease. This led to conclusion that one of the primary effects of testosterone is facilitating transmission of sexual stimulus from periphery to CNS. In patient groups, significant decrease was observed in IIEF-5 scores as LDL-C levels decrease. It was seen that there was an increase in erectile dysfunction as LDL-C levels decrease. NO levels expressed maximum increase when LDL-C levels decreased from ≥ 160 mg/dL to 100-130 mg/dL, while there was decrease in NO levels at $\text{LDL-C} < 100$ mg/dL. This indicated that LDL-C levels of 100-130 mg/dL can be ideal range for optimal NO levels.

Conclusions: It was seen that there was a linear relationship between LDL-C levels and TT and FT levels; that there was a significant decrease in IIEF-5 scores as LDL-C levels decrease; that there was an increase in erectile dysfunction as LDL-C levels decrease; and that hyperlipidemia itself didn't cause erectile dysfunction on contrary to known.

Keywords: Hyperlipidemia, erectile dysfunction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar başlığı altında toplanan koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu hastalıklarla ilgili epidemiyolojik faktörlerin düzeltilmesine ve tedavide sağlanan ilerlemelere bağlı olarak mortalitede azalma izlenirken, prevalansta artma halen devam etmektedir. Şehirleşme ile birlikte sedanter yaşam tarzı ve aterojenik diyetin benimsendiği, sigaranın çocuk denilebilecek yaşlarda yaygın olarak kullanıldığı gelişmekte olan ülkelerde ise hem mortalite hem de morbiditede ciddi artma gözlenmektedir (1).

Hızla gelişen tıp ile beraber beklenen ortalama insan ömrü uzamış, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık harcamaları daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları hastalık geliştikten sonra sağlık harcamalarının ne denli yüksek olduğunu ortaya koyduğundan, artık tedavi edici hekimlikten ziyade koruyucu hekimliğin ön plana alınması ve hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlere yönelik girişimlerin başlatılması temel hedeftir. İşte buradan yola çıkılarak, kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) koruma tedbirleri düşünülmüş ve risk faktörleri ortaya koyulmuştur.

Yapılan çalışmalarda geniş ölçüde araştırılan başlıca risk faktörleri; yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus (DM) olmuştur. Bu faktörlerin başında da bir risk faktöründe aranan özelliklerin hepsini taşıyan hiperlipidemi gelmektedir. Çünkü deneysel çalışmalarda hiperlipidemi oluşturarak

damar duvarında aterosklerotik lezyonların yaratılabilmesi bir yana, hiperlipidemi düzeyi ile hastalık ilişkisinin çok yakın paralellik göstermesi ve en önemlisi de tedavi ile aterosklerotik sürecin yavaşlatılabilmesi bu risk faktörlerinin tedavisini çok önemli bir konuma getirmiştir.

Kolesterol düzeyi ile KAH(koroner arter hastalığı) mortalitesi arasındaki ilişki lineer bir beraberlik gösterir. LDL-K'de (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) her 1.0 mmol/L ($\approx$ 40 mg/dL)'lik azalma KAH morbidite ve mortalitesinde %22'lik bir düşüş sağlamaktadır (2).

Hiperlipidemi tedavisinde diyet, fazla kiloların verilmesi, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturmakta ve bütün hastalara önerilmektedir (3). Ancak bunların etkisi çoğunlukla yetersiz kalmakta, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda tanımlanan, KAH risk skoruna göre belirlenen LDL-K hedef düzeyine ulaşılamamaktadır. Bu nedenle lipid düşürücü ilaçların kullanımı çoğu olguda gerekli hale gelmektedir.

Lipid düşürücü olarak bilinen başlıca farmakolojik ajanlar; safra asidi bağlayan ilaçlar (reçineler), fibrik asit türevleri, ezetimib, nikotinik asit ve HMG-coA redüktaz inhibitörleri (statinler)'dir. Yapılan çok merkezli çalışmalara göre bu ajanlar arasında statinler; yüksek etkinlikleri, nisbi güvenilirlikleri, tolerabiliteleri ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi belirgin derecede azaltmaları nedeniyle en çok tercih edilen gruptur(4, 5).

Statinler, kolesterol sentezini 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz enzimini spesifik, yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek azaltırlar. Günümüzde en çok kullanılan statinler; atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve simvastatindir. Atorvastatin, statinler arasında en çok kullanılan ve yan etkisi en az olarak bilinen statinlerden biridir.

Statinlerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinde kolesterol düşürücü etkileri yanında, bu etkilerinden bağımsız pleiotropik etkiler olarak adlandırılan mekanizmaların da rol oynadığı ileri sürülmüştür (2). Yapılan çalışmalarda, kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişkinin lineer bir

beraberlik gösterdiğinin görülmesi ve son zamanlarda statin tedavisinin pleotropik etkilerinin bulunması, LDL-K için daha düşük hedefler koyulmasına sebep olmuştur.

Kolesterol seviyelerini olabildiğince düşük seviyelere düşürme hedefi, önceden var olan güvenilirlik kaygılarını tekrar canlandırmıştır. Kolesterol hücresel membranlar için temel bir bileşiktir (6). Ayrıca LDL-K'un adrenogenital hormonların prekürsörü olduğu (7) ve kolesterol seviyelerini agresif şekilde düşürmenin bu hormonları etkileyebileceği söylenebilir. Bu durumu gösteren çok az çalışma olmasının yanında hormon seviyesinin düşürülmesiyle oluşan etkileri objektif olarak gösteren neredeyse hiç çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda herhangi alt hastalığı olmayan, NCEP ATP3 kılavuzuna göre tedavi endikasyonu olan primer hiperlipidemik erkek hastalarda, değişik dozlarda atorvastatin tedavisi ile LDL-K seviyesinin belirli değerlere düşürülmesinin, adrenogenital hormonlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisiyle birlikte, pleotropik etki olarak serum hs-CRP ve NO düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastalardan hem bazal hem de hedeflenen LDL-K değerlerinde hormon seviyelerini, ACTH stimülasyon testleri ile hormonların durumlarını, IIEF-5 anketi ve SEP ile cinsel fonksiyonları ve bunların LDL-K düşmesi ile ilişkisini inceledik.

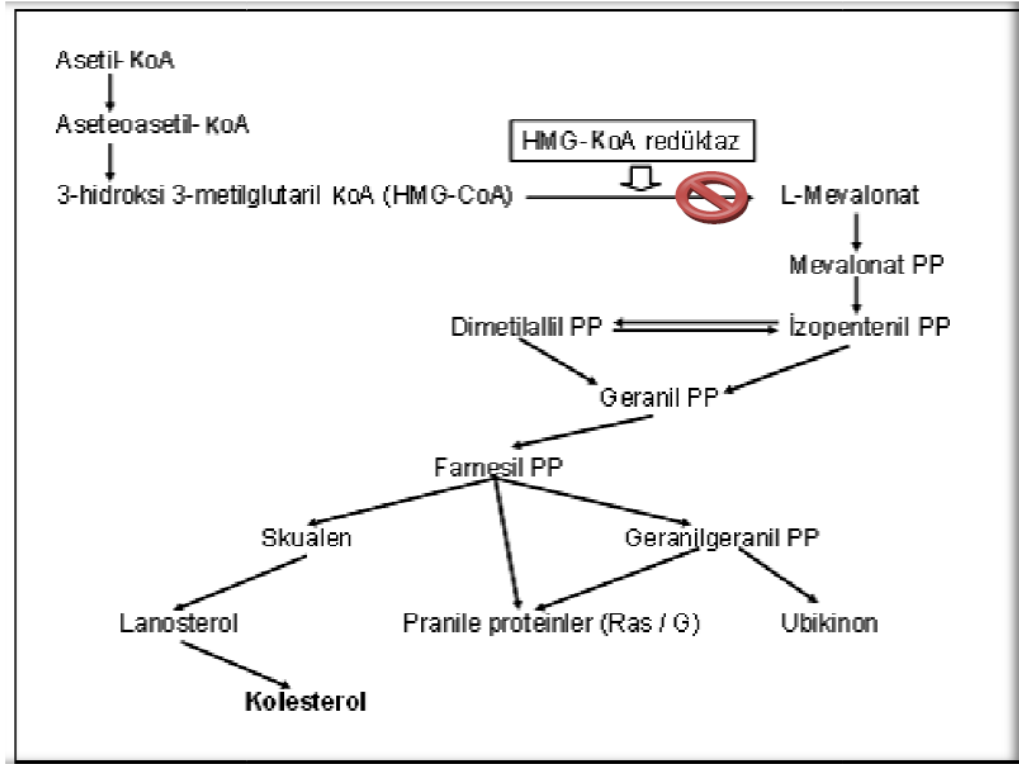
2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD METABOLİZMASI

Plazmada bulunan temel lipidler; kolesterol, trigliserit ve fosfolipidlerdir. Kolesterol plazmada proteinlere bağlı olarak lipoproteinler şeklinde taşınır. Kolesterol, vücutta başlıca yapım yeri karaciğer olan, hücre duvarı stabilitesi ve transmembran madde taşınmasında, steroid hormon sentezinde ve safra asidi oluşumunda önemli rol oynayan, hidrofobik özellikte bir biyolojik moleküldür.

Yapısını, karbonları sırayla numaralanmış olan dört adet birleşik halka ve dördüncü halkaya tutunmuş sekiz üyeli dallanmış hidrokarbon zinciri oluşturur. İnsan vücudundaki kolesterol temel olarak asetat molekülünden oluşur. İki mol asetil CoA birleşerek asetoasetil CoA 'yı, ardından da 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'yı meydana getirir. Oluşan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'dan hidroksimetilglutaril CoA (HMG CoA) redüktaz enzimi aracılığı ile kolesterolün öncül maddesi olan mevalonat meydana gelir. Burada 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'dan mevalonat oluşumu hız kısıtlayıcı basamak ve bu reaksiyonu katalizleyen enzim HMG CoA redüktaz da hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar (8, 9).

Şekil 1’de kolesterol metabolizması gösterilmektedir



Şekil 1. Asetil KoA’dan kolesterole dönüşüm şeması

Lipoproteinler; plazma lipidleri (kolesterol, TG ve fosfolipidler) ile apolipoproteinlerin oluşturdukları makromoleküllerdir. Dansitelerine ve elektroforetik ortamda hareket özelliklerine göre lipoproteinler; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K), orta dansiteli lipoprotein-kolesterol (IDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) olarak beşe ayrılır.

LDL en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar ise çoğunlukla trigliserid taşırlar. Çapı en düşük olan HDL-K ve LDL-K’dur. Çapı en büyük olan ise şilomikronlardır (10). Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler. Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL-K gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL-K’dır. Bunda küçük çaplı olmasından

dolayı bu molekülün intima girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL-K karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL-K yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterosklerotik plak oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorunlu etkenlerdendir. Yıllar boyunca LDL-K'nın esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Ancak son zamanlarda LDL-K'nın proinflamatuar bir ajan olduğu bulunmuş; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflammatuar cevabı harekete geçirdiği gösterilmiştir. Yüksek LDL-K seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır.

2.2. HİPERLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ

Hiperlipidemi plazma lipoproteinlerinin konsantrasyonunda artıştır. Artmış yapım veya salınım, ya da azalmış klirens nedeni ile bir veya daha fazla lipoprotein kanda birikimidir. Ailesel olarak primer ortaya çıkabildiği gibi, endokrinolojik ve metabolik durumlar nedeniyle sekonder olarak da görülebilir (11-13).

Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki lineer bir beraberlik gösterir. LDL-K'de her 1.0 mmol/L ($\approx$ 40 mg/dL)'lik azalma KAH morbidite ve mortalitesinde %22'lik bir düşüş anlamına gelmektedir(2).

LDL-K'nın aterojenik özellikte olduğu birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Son yıllarda gerek nitelik, gerekse nicelik olarak giderek artan, geniş ve birbirlerini tamamlayan çalışmalar; hiperlipidemi fizyopatolojisine, hiperlipideminin diğer risk faktörleri ile ilişkisine, birincil ve ikincil korunmanın önemine büyük ölçüde ışık tutmuşlardır. Uluslararası çalışmaların yanısıra ülkemizde yapılan ve giderek önem kazanan tarama çalışmaları da; özellikle dislipidemi yönünden Türk toplumunun özelliklerini yansıtmaya yardımcı olmuştur. Tüm bu çalışmalar neticesinde çeşitli metaanalizler ve bunların yönlendirdiği çeşitli kılavuzlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu kılavuzlar içinde en çok kabul gören American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından da onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzu Adult Treatment Panel III (ATP III) raporudur (3). Kontrollü randomize çalışmalarda; LDL-K'un ilaç tedavisiyle düşürülmesinin KAH riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (14, 15).

Bu nedenle kılavuzlarda LDL-K'un düşürülmesi temel tedavi hedefi olarak gösterilmektedir (16).

Bir bireyin KAH riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken, serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır. NCEP ATP III kılavuzunda bireyler, sahip oldukları kolesterol fraksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır (17). Tablo I'de NCEP ATP III kılavuzuna göre kan lipid sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1. NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu (mg/dL)	Sınıflama
LDL Kolestrol	
< 100	Normal
100-129	Normale yakın/hafif
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total Kolesterol	
< 200	İstenen düzey
200-239	Sınırdan yüksek
≥240	Yüksek
HDL kolesterol	
< 40	Düşük
≥ 60	Yüksek
Trigliseridler	
< 150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

TG ve LDL-K'nın düzeyleri tespit edildikten sonra ilk yapılması gereken hiperlipidemisinin sekonder nedenlerinin araştırılmasıdır. Başlıca sekonder hiperlipidemi nedenleri arasında; hipotroidi, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, beta bloker kullanımı, diüretik kullanımı, pankreatit ve DM gelmektedir (2).

Sekonder hiperkolesterolemi nedenleri dışlandıktan sonra, hastanın KAH riski değerlendirilmelidir. Serum LDL-K düzeyi hedeflerini belirlemede kullanılan, KAH majör risk faktörleri; yaş, sigara, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü ve ailede erken KAH bulunmasıdır.

Tablo 2. KAH için majör risk faktörleri

Pozitif risk faktörleri	Negatif risk faktörü
• Yaş Erkek ≥ 45 y Kadın ≥ 55 y* • Ailede KKH: Birinci derece akrabalarda miyokard infarktüsü veya ani kalp ölümü Erkek < 55 y Kadın < 65 y • Hiperkolesterolemi: Total kolesterol ≥ 200 mg/dl LDL kolesterol ≥ 130 mg/dl • Sigara • Hipertansiyon: KB $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı • Düşük HDL kolesterol: < 35 mg/dl $\rightarrow$ < 40 mg/dl • Diyabetes mellitus $\rightarrow$ KAH eşdeğeri	• HDL kolesterol: ≥ 60 mg/dl

*Veya erken menopoz; KAH: Koroner arter hastalığı; KKH: Koroner kalp hastalığı; KB: Kan basıncı.

NCEP ATP III'te DM'nin bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir.

Bu risk faktörleri eşliğinde, hastanın 10 yıllık KKH riski hesaplanarak, yüksek riskli gruplarda daha düşük LDL-K düzeyleri hedeflenmesi, yayınlanan NCEP ATP III kılavuzunda belirlenmiştir. NCEP ATP III'e göre bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirilmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III iki veya daha fazla risk

faktörüne sahip hastalarda Framingham skorumu sistemini kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir (3). Framingham risk skorumu yaşı, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır.

Bu skorumu sistemi hastaları 3 gruba ayırır: 10 yıllık KAH riski $>20\%$, $10-20\%$ ve $<10\%$ olanlar. İki ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski 20% 'nin üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır (3)

Düşük risk grubu: 10 yıllık KKH riski 10% 'nin altında olan, 0-1 risk faktörüne sahip kişilerde LDL-K hedefi <160 mg/dL' dir. ≥ 160 mg/dL olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL-K düzeyleri ≥ 190 mg/dL olanlara ilaç tedavisi verilir. LDL-K düzeyi 160-189 mg/dL olan gruba ilaç tedavisi düşünülebilir (3).

Orta risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KKH riski, 10% 'nin altındadır. NCEP-ATP III 2004 Güncelleme Raporuna göre, LDL-K hedefi <130 mg/dL' dir. ≥ 130 mg/dL olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL-K düzeyleri ≥ 160 mg/dL olanlara ilaç tedavisi verilir (3).

Orta-yüksek risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KKH riski, $10-20\%$ arasındadır. NCEP-ATP III 2004 Güncelleme Raporuna göre, LDL-K hedefi <130 mg/dL olmalıdır. ≥ 130 mg/dL olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. Yaşam tarzı değişikliğine rağmen 100-129 mg/dL LDL-K olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanması hekimin kararına bağlıdır (3).

Yüksek risk grubu: Bilinen KKH olan veya periferik vasküler hastalık, karotis arter hastalığı gibi ateroskleroz kaynaklı diğer vasküler hastalıklar, birden fazla risk faktörüne sahip kişilerde 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski $>20\%$ ' dir. NCEP ATP-III raporuna göre yüksek riskli hastalarda LDL-K değeri 100 mg/dL' nin altına indirilmelidir. 2004 NCEP-ATP III raporuna göre, çok yüksek riskli hastalar için tedavi hedefi 70 mg/dL olması isteğe bağlı bir seçenektir (3).

Tablo III'de görüldüğü gibi 2004 yılında güncellenen bu kılavuzda, klinik uygulamalarda LDL-K hedefleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi ölçütleri belirlenmiştir (3).

Bu çalışmayı bitirirken yayımlanan ATP IV (Kasım 2013) klavuzunda hedef değerler açısından çok büyük farklılıklar gösterilmemiştir.

Tablo 3. Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi ve tedavi

Risk grubu	LDL kolesterol hedefi	Terapötik yaşam tarzı değişikliklerine başlanması gereken LDL kolesterol seviyesi	İlaç tedavisine başlanması gereken LDL kolesterol seviyesi
Yüksek risk: KKH ya da KKH risk eşdeğerleri (10 yıl >%20 risk)	<100 mg/dl (<70 güncelleme)	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme)
Orta derecede yüksek risk: 2+risk faktörü (10 yıl %10-20 risk)	<130 mg/dl (optimal: <100 mg/dl)	≥130 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme)
Orta derecede risk: 2+risk faktörü (10 yıl ≤%10 risk)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl (opsiyonel))

NCEP: National Cholesterol Education Program; ATP III: Adult Treatment Panel III; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; KKH: Koroner kalp hastalığı.

Hiperlipidemi tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturmakta ve bütün hastalara önerilmektedir (3). Genel olarak yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme, fiziksel aktiviteyi artırma, günlük 200 mg düzeyinin altında kolesterol almak ve doymuş yağların günlük alınan toplam kalorinin %7'sinden azını oluşturması şeklinde özetlenebilir. Tüm bu yaşam biçimi değişiklikleri, total ve LDL-K seviyelerinde ortalama %15-30 arasında düşüşler sağlar.

Ancak tüm bu yaşam tarzı değişiklikleri çoğu zaman hedeflenen LDL-K düzeylerine erişmede yetersiz kalmakta, bu nedenle hastaların ilaç tedavisi almaları gerekli olabilmektedir. Lipid bozukluğunu tedavi etmek için yaşam tarzı değişikliğine ek olarak dört majör ilaç sınıfı vardır. Bunlar; statinler olarak anılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, safra asidi bağlayıcı reçineler, fibratlar ve nikotinik asittir. Bu gruplar arasında tolerabilite ve yan etkileri bakımından nikotinik asit ve safra asidi bağlayıcı ilaçlar zayıf kalmaktadır. Kolesterol düşürücü etkide statinler, trigliserid düşürücü etkide ise fibratlar ön plana çıkmaktadır. Dislipidemi tedavisinde, tedavinin birincil hedefinin LDL-K ve total kolesterol olduğu göz önünde tutulduğunda, LDL-K'ü

düşüren ilaçlar içinde en etkili sınıf olmaları, tedavi uygulamasında kolaylık ve hastalar tarafından kolay tolere edilmesi gibi avantajları nedeni ile en çok tercih edilen lipid düşürücü ilaçlar statinler olmaktadır.

2.3. STATİNLER

2.3.1. Statinlerin Tarihçesi

1970’li yılların başlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarla, kan kolesterol düzeyleriyle koroner kalp hastalığı riski arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konmuş durumdaydı(18,19).Kolesterol seviyelerinin azaltılmasının koroner kalp hastalığı insidansını düşüreceği düşünülüyordu. 1974 yılında Joseph Goldstein ve Michael Brown isimli araştırmacılar serum LDL-K düzeylerinin, LDL reseptörü olarak adlandırdıkları bir hücre membranı proteini tarafından kontrol edildiğini gösterdiler (20).İlk olarak bir küf olan *Penicillium citrinium*’dan izole edilen statinler, 1976’da Endo ve arkadaşları tarafından kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlanmışlardır (21). Endo ile LDL reseptörünü bulan Goldstein ve Brown birlikte yaptıkları çalışmalarda HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonu sonucu LDL reseptörlerinde artış gerçekleştiğini ve böylece dolaşımdan seçici olarak LDL-K’nın temizlendiğini, HDL-K düzeylerinin ise etkilenmediğini göstermişlerdir (22).İnsanda çalışılan ilk statin kompaktindir ve daha sonra mevastatin olarak adlandırılmıştır (23).

2.3.2. Statinlerin Etki Mekanizması ve Etkinliklerine Bakış

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ya da sık kullanılan isimleri ile “statinler” günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı en çok kullanılan farmakolojik ajanların başında gelmektedir. Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoic asid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil KoA’dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur.

Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL-K ve VLDL-K reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu

reseptörler dolaşımda bulunan LDL-K ve VLDL-K' yi yakalayıp karaciğer hücrelerine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL-K'ün hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir (20).

Statinlerin primer etkisi LDL-K düzeyini azaltmaktır ayrıca statinler apo-B ve trigliserid düzeyini düşürür ve HDL-K düzeyini yükseltir. Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir. Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon-eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için: (i) enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, (ii) karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması, (iii) sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve (iv) yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (24).

Lovastatinin United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. 2003 yılında ise rosuvastatin kullanıma girmiştir.

Günümüzde kullanılan statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olanlar olmak üzere 2'ye ayrılır (25).

1. Doğal statinler: Lovastatin, mevastatin, pravastatin, simvastatin
2. Sentetik statinler: Fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar (26).

1. Hidrofilik statinler: Pravastatin, rosuvastatin.
2. Lipofilik statinler: Lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin

Statinlerin maksimum etkinlikleri 2-4 hafta sonra ortaya çıktığından tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra lipid profili görülmelidir. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-K'de ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir (27).

2.3.3. Statinlerin Yan Etkisi

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeni ile genellikle belirgin bir uyum sorunu yaratmazlar. Genellikle iyi tolere edilirler.

Statin tedavisi esnasında en sık görülen istenmeyen olay miyaljidir. Bunu bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü, uyku bozuklukları takip eder.

Tablo 4. İstenmeyen olayların dağılımı (28)

	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Plasebo
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Herhangi bir istenmeyen olay	43, 3	35, 8	39, 4	40, 6	50, 9
Miyalji	3, 5	2,5	3, 2	2, 2	1, 5
Baş ağrısı	3, 1	2,1	1, 9	2, 6	4, 6
Nazofarenjit	2, 5	1, 8	2, 1	2, 6	2, 8
Artralji	2, 1	1, 7	1, 8	2, 1	2, 4
Bulantı	2, 0	1, 4	1, 5	2, 2	3, 0
ÜSYE	2, 0	1, 3	1, 7	0, 7	2, 4
Diare	1, 9	1, 5	1, 3	1, 7	3, 0
Konstipasyon	1, 9	1, 5	1, 5	2, 2	2, 4
Bel ağrısı	1, 8	1, 6	1, 5	1, 4	2, 4
Halsizlik	1, 6	1, 5	1, 1	1, 5	2, 0
Baş dönmesi	1, 3	1, 2	1, 3	1, 6	3, 3
Uykusuzluk	1, 1	1, 0	1, 0	1, 3	2, 2
Dispepsi	1, 1	0, 7	0, 8	1, 6	3, 0
Şişkinlik	1, 0	0, 7	0, 6	0, 9	2, 8

ÜSYE= Üst solunum yolu enfeksiyonu

Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, miyopati, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir.

Hepatik yan etkiler:

AST ve ALT düzeylerinde normalin üst sınırının üç katını aşan artışlar % 0.5 - 2 oranında görülüp, doza bağımlıdır. Transaminaz yüksekliği genellikle statin dozunun azaltılmasıyla normale geriler. FDA, üç kat veya üzerinde artan serum transaminaz yüksekliğinin devam etmesi durumunda statin tedavisinin kesilmesini önermektedir.

Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı statinler için kontrendikasyondur. Hepatit B veya C'ye bağlı kronik transaminaz yüksekliği bulunanlarda, statinlerin hastalık seyrini olumsuz etkileyip etkilemedikleri bilinmemektedir. Bu nedenle zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Serum transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasında takipler 6 ayda bir, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır.

Miyopati ve Rabdomiyoliz:

Kaslardaki herhangi bir hastalığı tanımlamada kullanılan genel terim miyopatidir. Miyalji, kreatin kinaz (CK) yüksekliği olmaksızın kas ağrısı veya hassasiyeti, miyozit ise CK yüksekliği ile birlikte kas ağrısı ve hassasiyeti olması durumudur.

Statinlerin iskelet kasına yönelik istenmeyen etkileri, gerek klinik çalışmalarda gerekse de geri bildirimlerde oldukça sık olarak rapor edilmektedir. Bunlar kas ağrısı, kas enzimlerinde yükselme, miyopati ve rabdomiyolizdir (29).

Rosuvastatinle yürütülen tüm klinik araştırma havuzunda da miyalji, tüm aktif tedavi gruplarında, en fazla oranda görülen istenmeyen etki olarak ortaya çıkmıştır. Statinlerin miyopatiye yol açması doza bağlıdır. Yaşlı, zayıf hastalarda daha dikkatli kullanılmalı, daha sık aralıklarla takip edilmelidir.

Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katını aşan CK yükselmesi ile birlikte kas ağrısı ve hassasiyetinin bulunduğu ciddi bir miyopatidir. Sıklıkla miyoglobülinürinin sebep

olduğu kahverengi idrar ile birlikte. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, vücut yüzey alanının küçük olması, aşırı alkol alımı, enfeksiyonlar, DM , kronik böbrek yetmezliği gibi metabolik bozukluklar, kollagen doku hastalıkları, travma, hipertermi, hipotermi, toksinler ve statinlerin fibrik asit deriveleri (özellikle gemfibrozil), makrolid grubu antibiyotikler, amiodoron, verapamil ve nikotinik asitle birlikte kullanımıdır (30, 31). Hipotiroidi de miyopatiye predispozisyon oluşturabileceği için, kas semptomları olan hastaların TSH düzeylerine de bakılmalıdır.

Transaminazlar gibi CK aktivitesi de tedavinin ilk yılı içinde rutin olarak iki-dört kez, takip eden zamanda herhangi bir problem gelişmediği takdirde yılda bir-iki kez izlenmelidir.

2.3.4. Statinlerin Pleiotropik Etkisi

1990'lı yılların başlarında yapılan çalışmalarda, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların altgrup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışında (kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL-K düşüşü arasındaki ilişkinin zayıf olması) bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimler olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarla statinlerin, aterosklerotik sürecin yavaşlatılıp geri döndürülmesini sağlayan, kolesterol düşüşü dışında da bazı etkileri olduğu gösterilmiştir (32). İşte bu etkilere pleiotropik etkiler denilmektedir. Bu etkiler, LDL oksidasyonunun engellenmesi, antiinflamatuvar etkiler, plak stabilizasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunun engellenmesi, antitrombotik etkileri, bağışıklık sistemi üzerine etkileridir.

1. LDL-K oksidasyonunun engellenmesi: Plak içindeki LDL-K alt grup dağılımı, klinik olaylarla doğrudan ilişkilidir. Oksidasyona daha yatkın, LDL-B olarak adlandırılan ve trigliseridden zengin yapıdaki LDL partikülü, en aterojenik LDL-K alt grubu olarak bilinmektedir (33). Genel olarak veriler, statinlerin, dokudaki antioksidan kapasiteyi artırdıkları yönündedir.

2. Antiinflamatuvar etki: Deneysel modellerde ve insanda, aterosklerozda, intimada monosit kemoatraktanların varlığı gösterilmiştir. Statinlerin antiinlamatuvar özellikleri mevcuttur (34). Bu ilaç grubunun pleiotropik etkileri içinde en önemlilerinden birisi

budur. Bu etkileri sebebiyle statinler, LDL-K seviyelerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri sayesinde koroner arter hastalarında klinik son noktalara olumlu etkilerde bulunmaktadır (35, 36).

3. Plak stabilitesi: Statinler, serumdaki LDL-K miktarını azaltarak plak içine giren LDL-K miktarını azaltırlar. Kolesterol içeriği azalan plağın kollajen içeriği artar ve kararlı hale geçer. KAH ve ciddi dislipidemisi olan hastaların dahil edildiği 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışmasında statin kullanımıyla koroner olayların azalması, plak stabilizasyonu kavramına destek olarak gösterilebilir (37).

4. Endotel üzerine etkileri: Dislipidemi ve aterosklerozda, endotel disfonksiyonu yaygındır. Endotel disfonksiyonu, asetilkoline bağlı gelişen vazodilatasyonun ortadan kalkması ile gösterilebilir ve dislipidemik hastalarda bozulmuştur (38). Statinlerin bu bozukluğun düzeltilmesinde çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

5. Antitrombotik özellikler: Trombotik faktörlerin, akut koroner sendromlarda önemli rol aldıkları ve vasküler hasar bölgesinde trombotik etkinliğin arttığı bilinmektedir. Başlıca trombotik faktörler doku faktörü, trombositler, fibrinolitik dengedir. Statinlerle yapılan çalışmalar, LDL-K düzeyleri %30-40 düşürüldüğünde, trombosit agregasyonunun azaldığını göstermektedir. Dislipidemide, LDL-K düzeylerinin artışıyla beraber, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI-1 düzeylerinde ciddi artışlar olmaktadır (39). Doku plazminojen aktivatörünün çoğu, plazmada PAI-1 molekülüne bağlı bulunmaktadır. Bu sebeple, bunların yüksek düzeyi, azalmış fibrinolitik aktiviteyi yansıtmaktadır. Tüm bu etkiler biraraya toplandığında statinlerin antitrombotik etkilerinin mekanizmaları ortaya çıkmaktadır.

2.4. NİTRİK OKSİT (NO)

Bir sinyal molekülü olarak keşfedildiği ilk yıllarda “endotel kaynaklı gevşetici faktör” adını alan NO; iki atom içeren dış yörüngesinde çiftleşmemiş elektron taşıması nedeniyle serbest radikal özelliği taşıyan gaz yapısında oldukça reaktif bir maddedir (40). Reaktivitesi pek çok radikalden düşüktür. Biyolojik sistemlerde çok kararsız olup, yarı ömrünün 30 saniyeden az olduğu bildirilmektedir. Kolaylıkla nitrit (NO₂-) ve nitrata (NO₃-) oksitlenebilir. Yüksüz ve lipofilik olan NO, bütün biyolojik zarları geçme yetisine sahiptir. Bu özelliği ile parakrin hormon aktivitesine sahiptir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce başlıca damar endotel hücresinde, L-arjinin’in L-sitrüllin’e oksidasyonu sırasında üretilmektedir (41). NO; nöronlar, makrofajlar ve endotelyal hücreler gibi birçok değişik hücreden sentezlenebildiği için nöronal, indüklenebilir ve endotelyal NOS olarak üç izoenzim formu tanımlanmıştır (42). Trombosit agregasyonu, monosit adezyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe etmesi ve antioksidan özelliklerinden dolayı; endojen antiaterojenik molekül olarak da adlandırılmaktadır. NO’nin DNA hasarını arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca NO’nin demirsülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirdiği, mitokondrial solunumu bozucu zararlı etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (43).

NO, vasküler endotelyal hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatatördür. Pek çok biyolojik etkisini guanilat siklaz/siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile gösterir. NO düz kas hücrelerine girer ve cGMP oluşturmak üzere solubl guanilat siklazı stimüle eder. Böylece hücrede cGMP konsantrasyonu artar. Düz kas hücrelerinde cGMP, bir veya daha fazla protein kinazı siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi aktive eder. Aktive olan protein kinazlar düz kasın relaksasyonu ve ardından damarların dilatasyonundan sorumludurlar. Peniste de NO etkisi ile kavernöz doku düz kasları gevşemekte, damarlar dilate olmakta ve ereksiyon sağlanmaktadır. Son zamanlarda nöronal NOS’un (nNOS) testise spesifik bir özel alt grubu olan testiküler nNOS (TnNOS) tespit edilmiştir. TnNOS’un; NO oluşumu için önemli bir etken olduğu ileri sürülmektedir. TnNOS sadece testisin Leydig hücrelerinde lokalize bulunmuştur ve steroidogeneizde etkin rol oynadığı düşünülmektedir (44).

2.5. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, pentraxin ailesinden prototip bir akut faz proteinidir. İnflamasyonun nonspesifik ancak duyarlı bir göstergesi olan CRP esas olarak hepatositlerde yapılır ve yapımı IL-6(interlökin-6), IL-1(interlökin-1) , TNF- α (Tümör nekrozis faktör α) ve diğer sitokinler tarafından düzenlenir (45).

Hepatositlerde depo edilmediği için ilk uyarandan 6-10 saat sonra kanda yükselmeye başlar ve 48 saatte maksimum seviyeye ulaşır. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Diüurnal ve mevsimsel değişkenlik, yaş, cins ve ırklar arasında farklılık göstermez (46).

CRP normal sağlıklı insanlarda serum düzeyi oldukça düşük olan bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin yüksek duyarlılık (high sensitivity CRP, hs-CRP) olarak ölçüldüğü takdirde, sağlıklı bireylerde MI, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (47, 48).

Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezi[American Heart Association (AHA) ve The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] 2003 yılında yayınladığı kılavuzda hs-CRP'nin klasik kardiyovasküler risk faktörlerine yardımcı ve pekiştirici olarak kullanımını onaylamaktadır. CDC/AHA bildirisine göre hs-CRP yeterli standardizasyonu ve öngörücü değeri olan tek inflamatuvar belirteçtir. Bu bağlamda mevcut araştırmalara dayanarak hs-CRP değerlerine göre risk sınıflaması oluşturulmuştur (49). Hs-CRP < 1 mg/L düşük, 1-3 mg/L orta, >3 mg/L yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile koreledir.

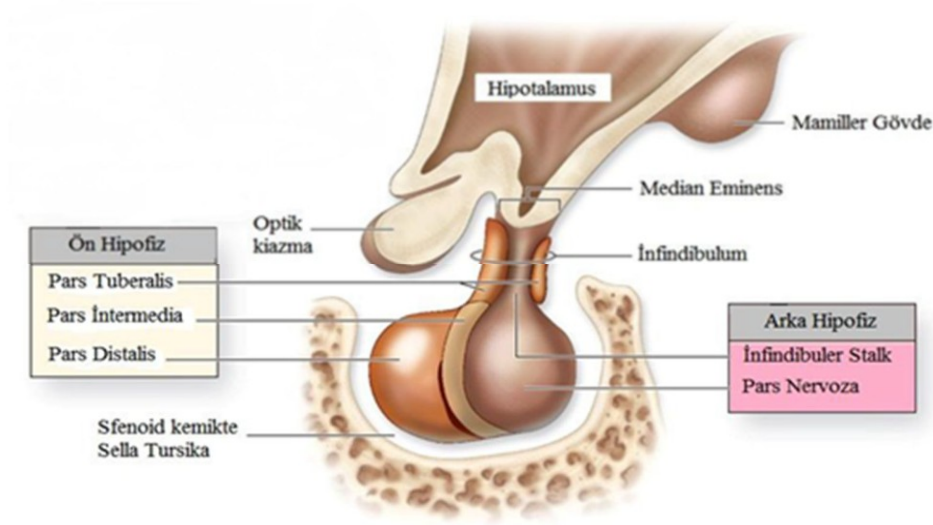
Hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, hiperglisemi, trigliserid yüksekliği gibi durumlar hs-CRP düzeyini yükseltirken; statinler, ACE inhibitörleri, niasin, aspirin gibi ilaçlar ise hs-CRP düzeyini azaltmaktadır. Statinlerin lipid seviyelerinden bağımsız olarak CRP düzeyini azalttıkları gösterilmiştir. Bu durum statinlerin antiinflamatuvar özelliklerine bağlıdır (50).

2.6. HIPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS

HHA(Hipotalamus-hipofiz-adrenal) aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir. Bu aksın ilk bileşeni olan hipotalamustan salınan hormonlar; arjinin vazopressin (AVP), oksitosin, tiotropin salgılatan hormon (TRH), kortikotropin salgılatan hormon (CRH), büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH), büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GIH ya da somatostatin), gonadotropin salgılatan hormon (GnRH), prolaktin inhibitör hormon (PIH ya da dopamin) olarak sayılabilir (51).

Köken ve işlev açısından birbiri ile tamamen farklı anterior ve posterior lob olmak üzere iki lobu bulunan hipofizin % 80 kadarını anterior lob oluşturur. Ön hipofize adenohipofiz, arka hipofize ise nörohipofiz denir. Embriyolojik olarak hipofiz bezinin arka lobu ventral hipotalamustan, ön lobu Rathke kesesinden gelişmiştir. Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan çıkan aksonlar arka lob hücrelerinde sonlanır. Arka hipofiz hipotalamik nöral dokunun aşağıya doğru olan devamıdır ve hipotalamusta sentezlenen ADH ve oksitosinin salgılanmasında görevlidir. Ön hipofiz ise glandüler bir dokudur, hormonları sentezler ve salgılar. Ön hipofizin salgı kontrolü portal-hipofizeal damar sistemi ile iletilen hipotalamustan salgılanarak hipofiz hormon salınımını etkileyen hormonlar aracılığıyla düzenlenir. Bu portal damar sistemi özel bir sistem olup ventral hipotalamus ile hipofiz ön lobu arasında doğrudan iletişimi sağlamaktadır.

Anterior hipofizden salınan başlıca hormonlar; tiroid stimüle edici hormon (tiotropin veya TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH)'dur.



Şekil 2. Hipofiz bezi ve anatomisi

Hipotalamik ve hipofizer hormonlar periferik endokrin dokularca üretilen hormon konsantrasyonlarına göre feedback mekanizma ile kontrol edilirler.

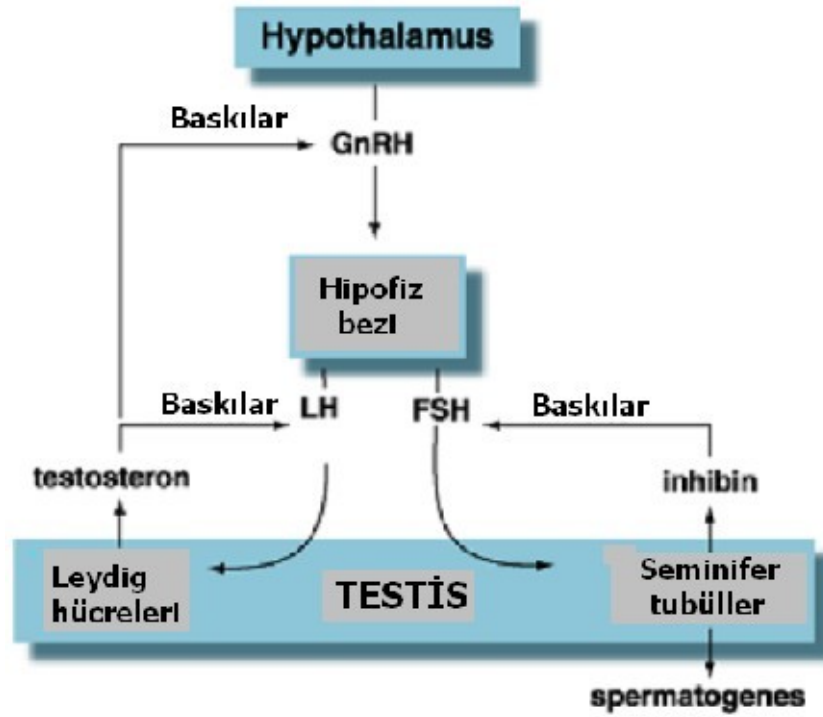
Hipotalamustan salınan GnRH, on aminoasitli bir peptittir. Arkuat nucleusta bulunur ve 1-3 saatte bir, birkaç dakika süre ile salınır. Hormonun uyarıcılık şiddeti sekresyon sikluslarının frekansı ve her bir siklusta salgılanan GnRH düzeyi ile ilişkilidir. Pulsatil salınım, ön hipofizden LH ve FSH salınımında önemlidir. Hipotalamusta GnRH yoksa FSH ve LH hemen hemen hiç salgılanmazlar.

Hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizde gonadotrop ismi verilen hücreden FSH ve LH salgılanır. İkisi de glikoprotein yapıda hormonlardır. LH Leydig hücresinde testiküler androjen üretimini, FSH ise seminifer tübüllerde spermatogenezi stimüle eder. Testislerde cAMP 2. haberci sistemini aktive ederek, hedef hücredeki özgül enzim sistemlerinin sıra ile aktive olmasını sağlarlar. LH, GnRH gibi pulsatil olarak salınırken, FSH salgısı GnRH düzeyindeki küçük değişimlere bağlı olarak artış ya da azalış gösterir.

Testislerden salgılanan testosteron miktarı LH miktarı ile doğru orantılıdır. Spermatogenez için testislerde yeteri kadar testosteronun olması gerekmektedir. Yani spermatogenez FSH ve LH' nın ortak etkileri ile gerçekleşir.

Gonadotropinlerin üretimini sağlayan GnRH ise testisler tarafından negatif feedback yolu ile regüle edilir. Pek çok çalışma göstermiştir ki testosteron, estradiol ve DHEA;

LH sekresyonu üzerine negatif modülasyon gösterir. Androjenlere ek olarak sertoli hücresinde üretilen inhibin ve aktivin isimli peptid hormonlar FSH salınımını kontrol etmektedir. Bunun dışında testosteronun ön hipofiz üzerine doğrudan etkisi de bulunmaktadır.



Sekil 3. Testosteronun regüle edici mekanizması

Adrenal bezler böbreklerin üst polünün medialinde yer alan retroperitoneal organlardır. Korteks ve medulla olmak üzere iki bölümden oluşur. Adrenal korteks adrenal bezin % 90'ını oluşturmaktadır olup lipid içeriği nedeniyle sarı renklidir. Adrenal korteks zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retikularis olmak üzere üç tabakaya sahiptir ve bu üç tabaka sırasıyla üç grup steroid hormon salınımından sorumludur: mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler.

Adrenal korteksten salınan başlıca glukokortikoid kortizoldür. Kortizol hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur.

Adrenal korteksin zona retikularis tabakasından salgılanan başlıca androjenler: dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA'nın sülfirik asit esteri (DHEA-S),

androstenedion, 11 β -hidroksiandrostenedion ve testosteron'dur. Adrenalden salgılanan en önemli androjenler DHEA ve DHEA-S'tır.

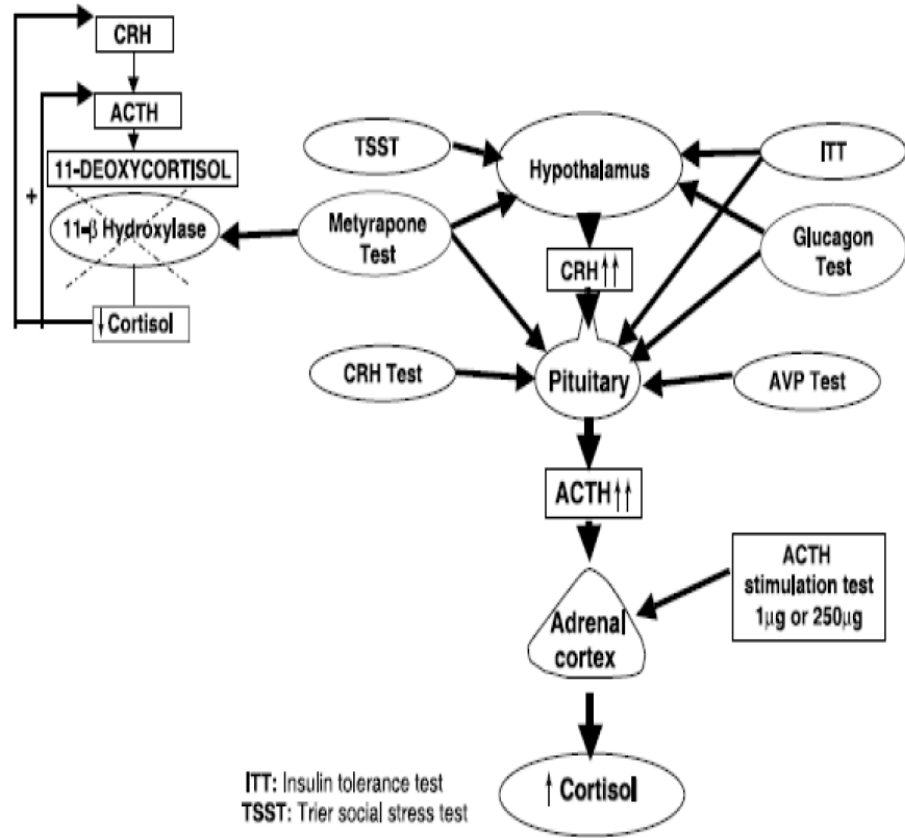
2.6.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksı Değerlendirmede Kullanılan Testler

HHA aksın değerlendirilmesinde kullanılan ilk basamak test, bazal ACTH ve kortizol ölçümüdür.

Günlük klinik pratikte ve pekçok bilimsel araştırmada kullanılan kortizol ölçümü total kortizol (plazma proteinlerine bağlı ve serbest kısmı birlikte ölçmekte) ölçümüne dayanmaktadır. Kortizol düzeyi ölçümü klinik uygulamalarda adrenal fonksiyonların yeterli ya da fazla çalışmasını değerlendirmek açısından yapılmaktadır. Bazal kortizolün bir defa ölçümü adrenal fonksiyonlar açısından tek başına fikir vermekte yeterli değildir. Günün değişik saatlerinde birden fazla ölçüm veya ön tanıda düşünülen adrenal fonksiyon bozukluğunun türüne göre uyarı veya baskılama testleriyle kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Normal ölçülen kortizol değerleri 5-20 mcg/dL'dir. Kortizol değeri 3 mcg/dL'nin altındaysa adrenal yetmezlik olasıdır (53-55).

HHA aksın değerlendirilmesinde kullanılan pek çok dinamik test bulunmaktadır. Bunların başlıcaları insülin hipoglisemisi testi (ya da insülin tolerans Testi= ITT), 1 mcg adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi, 250 mcg ACTH stimülasyon testi, kortikotropin salgılatan hormon (CRH) testi, metirapon testi ve glukagon testidir (56).

Testlerin aks ile olan dinamik ilişkileri Şekil IV'de gösterilmiştir.



Şekil 4. HPA aks fonksiyonu ve dinamik testler

Bazı araştırmacılar 250 µg ACTH kullanımının adrenal korteksin normalden çok fazla uyarılmasına bağlı yanlış pozitif sonuç verebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu görüşten yola çıkarak 1 µg ACTH stimülasyon testinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Buna dayanarak 1 µg ACTH stimülasyon testinin ITT yerine kullanılabilirliği üzerinde durulmuştur ve çeşitli çalışmalarda her iki dozda da yapılmış ACTH stimülasyon testleri kullanılmış ve kullanılmaktadır (57, 58).

2.6.1.1. ACTH Stimülasyon Testi

Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 µg veya 250 µg ACTH iv olarak yapılır. 30. ve 60. dk'larda kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nın iv ya da intramusküler yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (59).

Kullanılan sentetik ACTH analogu, insan ACTH 1-39 molekülünün 1-24 aminoasit dizilimine sahiptir ve ACTH 1-39 molekülünün tüm biyolojik aktivitesini oluşturur.

2.7. KORTİZOL

İnsanda en önemli glukokortikoid olan kortizol, 17 α -hidroksilaz enziminin bulunduğu zona fasikülatada ve az miktarda zona retikularisde sentez edilmektedir.

Stres oluşturan durumlarda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizol önemli role sahiptir. Kortizol salınımı HHA aksın kontrolü altındadır. Vücut yapısı, yaş ve cinsiyete bağlı olarak sağlıklı insanlarda günlük 10-17 mg kadar kortizol üretildiği tahmin edilmektedir (60). Stressiz koşullarda normal kortizol salınımı diüurnal özellik göstermektedir. Yani, en yüksek kortizol değerleri sabah erken saatlerde (04.00-08.00) gözlenirken, en düşük değerler de gece geç saatlerde (02.00-04.00) saptanmaktadır. Kortizolün dolaşımdaki plazma yarı ömrü 70-120 dk iken, biyolojik yarı ömrü ise 6-8 saattir (61).

Glukokortikoidlerin metabolizma, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine pekçok etkileri mevcuttur. Glukokortikoidler lipolizi aktive ederler, protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını arttırmırlar. Ancak kortizol, karaciğerde protein sentezini arttırıcı yönde etki göstermektedir. Yağ dokusunda lipolizin artışı serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilmesine, kas yıkımına ve kemik ve mineral metabolizmasının bozulmasına yol açar (62). Kortizol kan basıncını yükseltir, miyokardiyal kasılmanın ve vasküler tonusun devamında rol oynar. Kortizol, antiinflamatuvar ve immünsüpressif etki göstererek hücrel immüniteyi olumsuz yönde etkiler (63).

2.8. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ ve ANDROJENLER

2.8.1. Ereksiyon Fizyolojisi

Erkeklerde sağlıklı bir cinsel yaşam için penisin, kompleks uyarı ve sistemlerin etkisiyle sertleşmesi (tümesans), bu oluşan sertliğin de cinsel ilişkiyi başlatabilecek ve bunu devam ettirebilecek kalitede (rijidite) olması gereklidir.

Ereksiyon oluşması için, psikojenik ve duyuşal uyarıları bütünleştirecek sempatik sinir sistemine aktaran bütün bir santral sinir sistemine, normal bir hipotalamo-hipofizer aksa ihtiyaç vardır. Bununla birlikte açık arter kan akımına ve kanla dolduğunda genişleyebilen normal korpus kavernoza sinüs sistemine, ereksiyon sırasında penisten geri kan kaçışını engelleyen kompetan bir venöz drenaj sistemine sahip normal bir penis

gereklidir. Anlaşılabacağı gibi ereksiyon psişik, nörolojik, vasküler, hormonal ve ürogenital bütünlük varlığında gerçekleşmektedir.

Eretil Disfonksiyon (ED), işte bu bütünlüğün herhangi bir yerinde ya da birkaçında gelişen anormallikler sonucu, normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon elde edebilme, fakat tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasındaki yelpaze içinde kendini gösterir (64).

2.8.2. Ereksiyon Fizyolojisinde Anatomi

Penisin normal anatomi ve geometride olması ereksiyon için esastır. Penis, gevşek bir cilt ve cilt altı dokusu tarafından çevrelenmiş 3 silindirik cisimden oluşur ki bunlar, bir çift korpus kavernosum ile üretrayı barındıran korpus spongiosum'dur. Korpus kavernosumlar sert, fibröz yapıda bir kapsül olan tunika albuginea ile sarılıdır ve her korpus kavernosum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Korpus spongiosum ve glansın yapısı da korpus kavernosumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir, spongiosumda tunika daha incedir, glansta bu da yoktur.

Penisin yapısında yer alan yapıların ereksiyondaki mekanizmaları şöyledir;

Korpus kavernosumlar; ereksiyonda penisin kanla dolup sertleşmesini sağlar, aynı zamanda korpus spongiosum ve glansı destekler. **Tunika albuginea;** eretil dokuyu sarar ve korur, kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar, venooklüziv mekanizmaya katkıda bulunur. **İskiokavernöz kaslar;** ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar, rijid ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar. **Bulbokavernöz kaslar;** meninin atılmasına yardımcı olarak bulböz üretrayı sıkıştırır. **Korpus spongiosum;** meninin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar. **Glans;** penisin kadın organlarındaki travmatik etkisini azaltan bir yastık görevi görür, ereksiyonu kolaylaştıran duyuşal uyarılar sağlar, zevki arttırır ve konik biçimi vajene girişi kolaylaştırır (65).

2.8.3. Ereksiyon Fizyolojisinde Nörolojik Sistem

Penisin innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik), hem de somatiktir (duyuşal ve motor). Somatik sinirler başlıca duyu ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kasılmasını sağlarlar. Medulla spinalis ve periferik gangliyonlardaki

nöronlardan sempatik ve parasempatik sinirler ise, ereksiyon ve detümesans sırasındaki nörovasküler olaylara etki etmek üzere korpus kavernosumlara ve korpus spongiosuma giren kavernöz sinirleri oluşturacak şekilde birleşirler. Yani penisi innerve eden kavernöz sinirler sempatik ve parasempatik liflerin birleşmesi ile oluşur ve ereksiyonda oluşan vasküler olaylardan sorumludurlar (66, 67).

Pelvik pleksusun parasempatik komponenti S2-4, sempatik komponenti Th12-L2'den gelen liflerden oluşur. Ana proerektıl yol parasempatik sistem içindedir ve sakral parasempatik uyarılar tümesanstan, torakolomber sempatik uyarılar ise detümesanstan sorumludur.

2.8.4. Ereksiyon Fizyolojisinde Endokrin Sistem

2.8.4.1. Testis ve Adrenal Glandda Androjen Üretimi

Testosteron, androstenedion, dihidrotestosteron (DHT), dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi erkek cinsiyet hormonlarını içeren hormon topluluğuna androjenler denir (68).

Androjenler testis, böbrek üstü bezi ve az miktarda overlerde yapılırlar. Androjen sentezi, kolesterol yan zincirini yıkan enzimin etkisiyle kolesterolden pregnenolon oluşumuyla başlar. Seks steroidlerinin sentezindeki biyosentetik yolağın adımları ve major enzimlerin subsellüler lokalizasyonları, testiste ve adrenal glandda benzerdir. Tek fark reaksiyon adrenalde ACTH tarafından yürütülürken testiste, LH kontrolü altındadır.

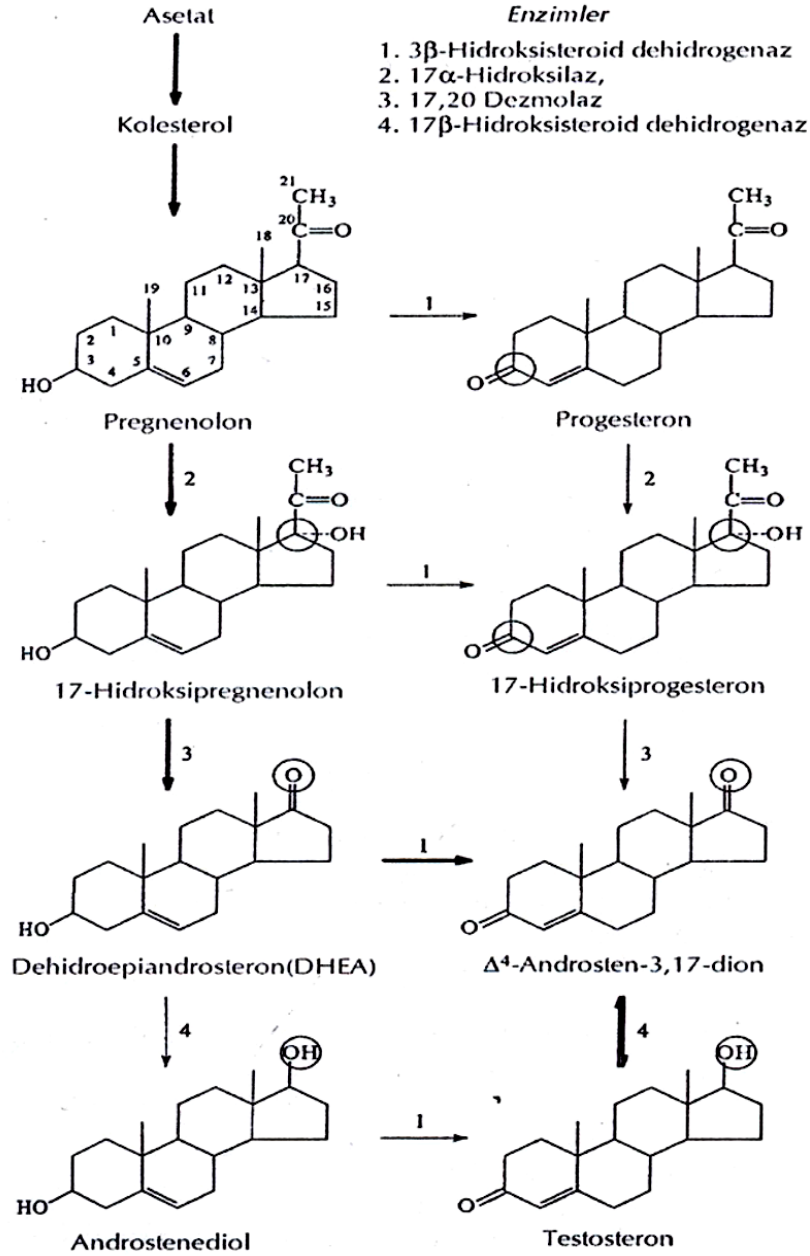
2.8.4.1.1. Testiste Androjen Sentezi

Erkeklerdeki en önemli androjen testosteron olup, % 95'ten fazlası testiküler Leydig hücrelerinden sekrete edilir. Kalan %5'lik bölümü ise adrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Adrenal kortekste sentezlenen testosteron dolaşıma verilmeyip, diğer steroidlerin sentezi için prekürsör olarak kullanılır. Testisler günlük ortalama 7 mg testosteron üretirler. Testosterona ek olarak testislerden küçük bir oranda, potent bir androjen olan DHEA ve androstenodion salgılar.

Şekil 5'de testiste androjen sentezi görülmektedir.

Androjenler içinde en potent olanı DHT'dur. Etkileri azdan çoğa doğru aşağıdaki gibidir:

DHEA < Androstenodion < Testosteron < DHT

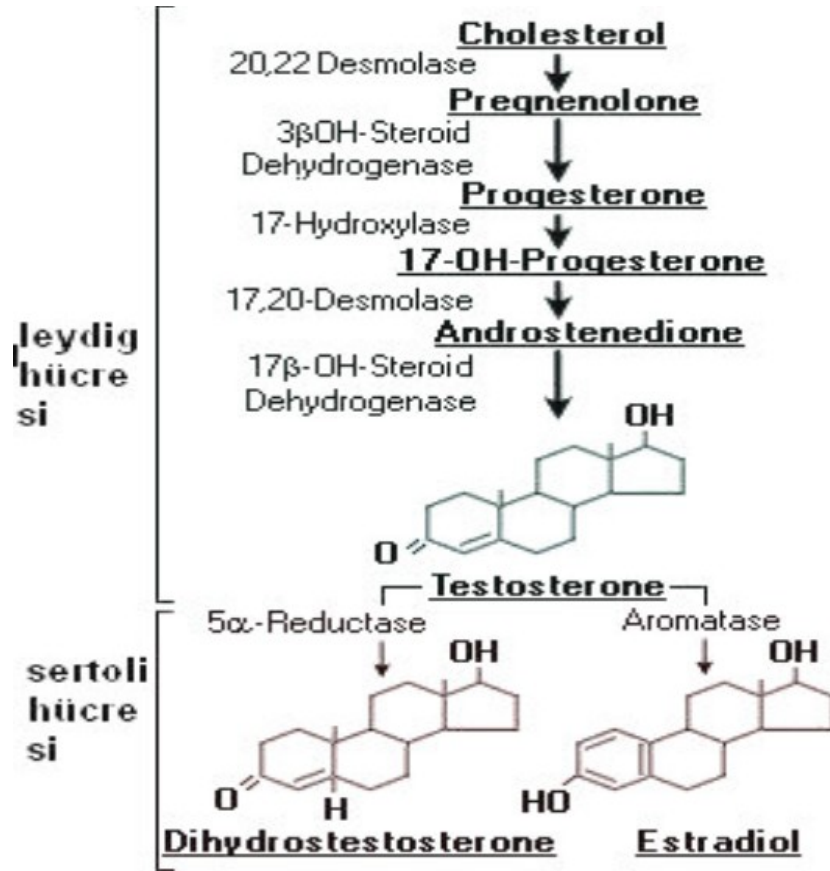


Şekil 5. Testiste androjen sentezi

Eriskin testosteron miktarı yaşla birlikte gittikçe azalır. Testosteronun küçük bir miktarı hedef dokuda biyolojik aktif metabolitlerine dönüşür. %4'ü DHT ve %0.2'si östradiole dönüşür. Testosteronun DHT'a dönüşümünü 5-alfa-redüktaz isimli bir enzim sağlar. Bu enzimin aktivitesi özellikle prostat ve deri gibi organlarda fazladır.

Şekil 6’da testosteron’un DHEA ve östradiole dönüşümü görülmektedir.

Testosteron başlıca karaciğerde androsteron ve dehidroandrosterona dönüşür. Bu metabolitler glukuronidlerle veya sulfatlarla birleşerek bağlı hale gelirler ve safra içinde sindirim kanalından ya da idrarla böbreklerden atılırlar. Karaciğer dışında böbrek, kas, adipoz dokuda da biyolojik inaktif formuna çevrilir.

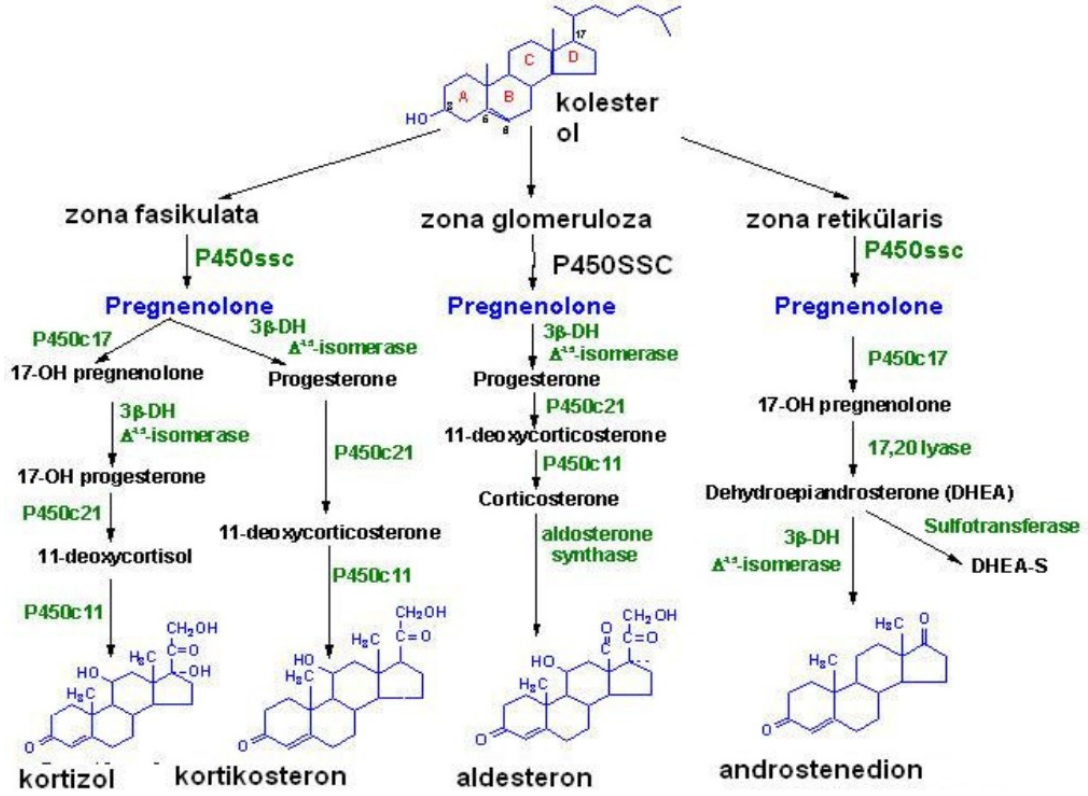


Sekil 6. Testosteronun 5-alfa-redüktaz ile dihidrotestosterona, aromataz enzimi ile östradiole dönüşümü

2.8.4.1.2. Adrenal Glandda Androjen Sentezi

Adrenal bezler en az beş farklı seks steroidi sentez ederler. Ancak bunlar zayıf, maskülinizan etkisi çok az olan hormonlardır. Kadınlarda dahi pubik ve aksiler kılların büyümesi dışında önemli bir etkileri yoktur. Güçlü seks steroidlerine dönüşebilme

özellikleri vardır. DHEA, DHEAS, androstenadion burada üretilen başlıca androjenlerdir (Şekil 7).



Şekil 7. Adrenal glandda androjen sentezi

2.8.4.2. Androjenler ve Etkileri

Androjenler 19 karbon atomlu steroid yapıda bileşikler olup, testosteron bu topluluk içinde miktar olarak en fazla olanıdır (69).

Androjenler, özellikle testosteron ve DHT aşağıdaki olaylarda yer alır:

1. Fetal hayatta testislerin skrotuma inmesini sağlar.
2. FSH ile birlikte spermatogenez sürecinde yer alır.
3. Erkek tip psikoloji gelişimini sağlar.
4. Testosteron, erkek fetüsün ve erken çocukluk dönemi normal gelişimi için gereklidir.
5. Ergenlik döneminde olan değişikliklerden sorumludur. İkincil seks karakterlerinin (penisin büyümesi; gırtlak ve kaslı yapının gelişmesi; yüz, kasık ve koltuk altı

kılınmanın oluşması; cildin koyulaşması; sebace yağ bezlerinin aktivasyonu ve sebum üretimi) ortaya çıkmasını sağlar.

6. Libidoyu artırır, ereksiyon sıklığını ve devamını sağlar.

7. Nokturnal ereksiyon sıklığını artırır, fakat hayal gücü ile ya da görsel olarak gelişen ereksiyona etkisi çok az ya da yoktur.

8. Anabolik etkileri vardır. Pozitif nitrojen dengesi yapar. Kaslarda protein sentezini ve kas kütlesini artırır. Bu özelliğin sporcular tarafından kötü kullanımı mevcuttur.

9. Kemiklerde kalsiyum depolanmasını artırır. Kemik kalınlığı ve kuvvetini artırır. Bu özelliği ileri yaşlarda erkeklerde görülen osteoporozda kullanılmasını sağlamıştır.

10. Temel metabolik hızı artırır.

11. Zihinsel ve fiziksel kapasiteyi artırır.

12. Kırmızı kan hücrelerinin yapımı artırır.

13. Böbrek distal tübüllerinde sodyum tutulumunu artırır. Fakat bu diğer steroid (ör. aldosteron) hormonlara kıyasla daha az etkilidir.

14. Böbrek, androjenler için ana hedef dokulardandır. Bu hormonlar çeşitli enzimlerin yapımını aktive ederek, böbrekte genel bir büyümeye yol açar.

15. DHT ve testosteron; östradiol ile birlikte prostat dokusunda fazla bölünmeye yol açarak, iyi huylu prostat hipertrofisine yol açabilir(64, 69-73).

2.8.4.3. Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS)

Ankonjuge DHEA ve DHEAS, kolesterolden sentezlenen, adrenal bezden salgılanan major sekretuar steroidlerdir. Adrenal ve karaciğerde androjenlerin öncül bileşiği olan DHEA'ya sülfat grubunun eklenmesi sonucu oluşan DHEAS inaktiftir.

DHEAS'ın serum konsantrasyonu DHEA'dan 300-500 kat, herhangi bir steroid hormondan 20 kat fazladır (74).

Esas olarak erkek plazmasındaki tüm DHEA adrenal korteks kaynaklıdır ve insandaki günlük üretim miktarı 10-30 mg'dır. Plazmadaki testosteronun %1'inden daha azı DHEA'dan elde edilir (75-76). DHEAS dolaşımda albümine bağlanarak hidrofilik depo formunda bulunur. DHEA zayıf bir androjen olarak düşünülür, konsantrasyonu

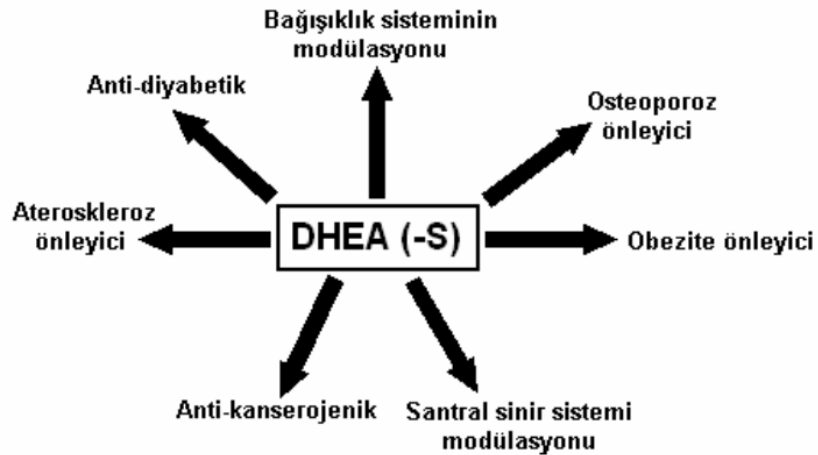
DHEAS'inkinden daha fazla diurnal varyasyona sahiptir. DHEA salınımı ACTH tarafından uyarılır, ancak DHEAS'ın bu uyarılara yanıtı yaşın ilerleyişi ile azalır.

Yaşamın ilk yılında DHEAS düzeyleri neredeyse ölçülemeyecek düzeylerde. Altı ile 10 yaşları arasında DHEA tekrar yükselmeye başlar. Bu artışın nedeni adrenal zona retiküleriste "adrenarş" denilen fenomene bağlı olarak DHEA üretimindeki artıştır (77).

Erken erişkinlik döneminde DHEAS konsantrasyonları en yüksek düzeye ulaşır, bunu takiben erişkinlik hayatı boyunca DHEAS düzeyleri sabit bir düşüş izler ve 70-80 yaşlarında genç erişkinlik dönemi konsantrasyonlarının sadece %10-20'si düzeyine iner. Adrenal glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin erişkinlik hayatı boyunca salınımının devam etmesine karşılık bu yaşa bağlı düşüş "andropoz" olarak adlandırılmıştır.

Yaşlanan bireyde DHEA sekresyonundaki azalma, kaçınılmaz olarak "Yaşlanma DHEA eksikliğine bağlı olarak mı olmaktadır ve DHEA tedavisiyle geri döndürülebilir mi?" sorularını ortaya çıkartmaktadır. Bu fikir hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada DHEA'un çok işlevli bir hormon olmasından ve anti-kanserojenik, bağışıklık sistemini destekleyici, nörotropik ve anti-aging etkileri olduğunun desteklenmesinden dolayı güçlenmiştir (78).

Bunun yanında diyabetik hastalarda ateroskleroza engelleyici, obez hastalarda kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yağ doku miktarını azaltıcı etkilerinin olduğu savunulmuştur (78) (Şekil 8).



Şekil 8. DHEA ve DHEAS'ın bilinen ve muhtemel etkileri

2.9. EREKTİL DİSFONKSİYON

Doyurucu bir cinsel ilişkiye erişmek için ereksiyonu başlatamama ve/veya sürdürememe durumunun uzun süreli devam etmesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyon (ED) (79); psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel veya kavernozaal yetersizlik veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu olabilir.

2.9.1. Eretil Disfonksiyon Prevalansı

Seksüel disfonksiyon her iki cinsten seksüel cevap döngüsünde ve seksüel istekte bozukluklar ile karakterize, psikofizyolojik değişikliklere bağlı ortaya çıkan bir sorundur (80).

Yaşam kalitesi ve karşı cinsle ilişkileri etkileyen seksüel disfonksiyon sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Epidemiyolojik veriler seksüel disfonksiyona yönelik uygun bakım, yaklaşım ve tedavinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Erkek seksüel disfonksiyonların araştırılması yaygın iken, kadın seksüel disfonksiyona ilgi daha azdır.

Kadın ve erkek seksüel disfonksiyon prevalansını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen çalışmalardan NHSLS (National Health and Social Life Survey; Amerika Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması), araştırmasında seksüel disfonksiyon prevalansı kadınlarda (%43), erkeklerden (%31) daha yüksek bulunmuştur. Yine NHSLS çalışmasında 1410 erkek içerisinde erektil disfonksiyon prevalansı 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 bulunmuştur (80).

Eretil disfonksiyon prevalansını belirlemeye yönelik çalışmalardan bir diğeri 1290 erkek üzerinde yapılan referans nitelikteki uluslararası MMAS (Massachusetts Male Aging Study; Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması)'dır. MMAS bulgularına göre 40-70 yaş arası erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı %17.2'si hafif, %25.2'sinde orta ve %9.6'sında ağır olmak üzere %52 iken (81), ülkemizde Türk Androloji Derneğinin 40 yaş üstündeki erkeklerde yaptığı prevalans çalışmasında %33.2'si hafif, %27.5'i orta ve %8.5'i ağır olmak üzere %69.2 oranında erektil disfonksiyon izlenmiştir (82).

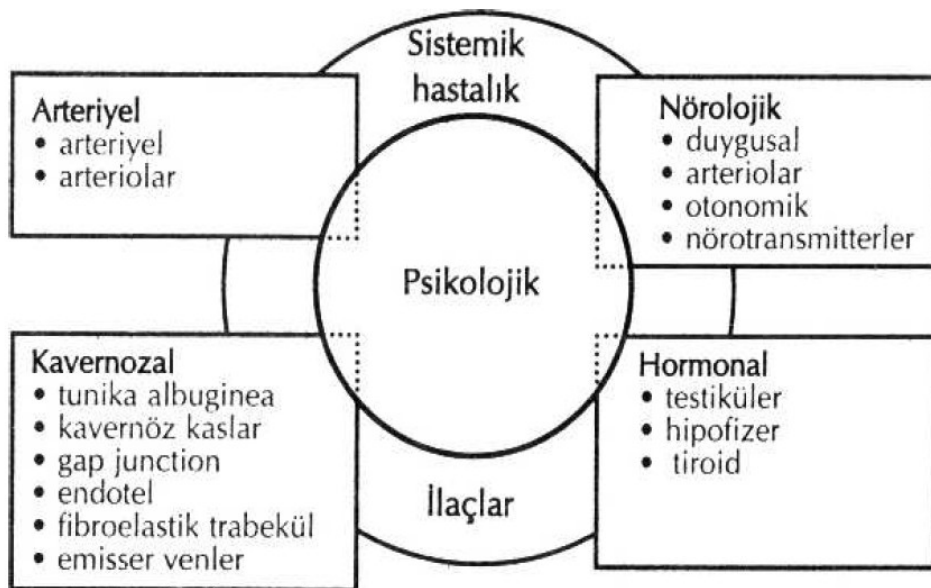
2.9.2. Erektıl Disfonksiyon Risk Faktörleri

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı faktörler sözkonusudur. ED gelişimi sıklıkla diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), ateroskleroz ve sigara gibi vasküler sistemi etkileyen organik nedenlere bağıdır (81).

İlaç kullanımına sekonder ED gelişebilir. İlaçlara bağı ED insidansı %25 civarındadır. Genel olarak penil düz kasın santral nöroendokrin ya da lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar erektıl disfonksiyona yol açma potansiyeline sahiptir. Bugüne kadarki çalışmalar ışığında erektıl disfonksiyona yol açtığı bilinen ilaçlar; santral etkili antihipertansifler (alfametildopa, rezerpin, klonidin), beta blokörler, tiyazid grubu diüretikler, simetidin ve ranitidin gibi histamin- II reseptör antagonistleri, lityum, monoaminooksidaz inhibitörleri, dijital grubu ilaçlar, ketokonazol, östrojenler, 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri, spirinolakton, barbitüratlar ve fenotiazinlerdir(83).

2.9.3. Erektıl Disfonksiyon Sınıflaması

ED vasküler, nörolojik, hormonal veya kavernoza anormallikler veya lezyonlara bağı organik ED, fiziksel bir hasar olmadan erektıl mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağı psikojenik ED ile organik ve psikojenik erektıl disfonksiyonun birlikte bulunduğu mikst tip ED olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır.



Şekil 9. İmpotansın fizyolojik bir sınıflaması (84)

2.9.4. Erektıl Disfonksiyon Değerlendirilmesi

Günümüzde cinsel işlev yakınması ile başvuran erkek hastaların ED derecesini değerlendirmek amacıyla çok sayıda form geliştirilmiştir. Raymond Rosen ve arkadaşları tarafından geliştirilen IIEF (İnternational İndex of Erectile Function; Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi) cinsel işlev yakınmaları ile başvuran erkeklerde en yaygın kullanılan formlardan birisidir (85). (EK-1)

Kontroller ve hastalar arasında bazal skorların karşılaştırılmasına dayanılarak ED'si olan ve olmayan erkekleri ayırt etmekte ileri derecede anlamlı olduğu gösterilen IIEF, ED'nin değerlendirilmesinde diğer tanı testlerine ek olmakla birlikte, özellikle tedaviye yanıt olarak değişimlerin saptanmasında kullanılmaya elverişlidir. Beş sorudan oluşan, cevapları 0 ila 5 puan arasında skorlanan IIEF-5 anketinin sağlıklı birey ve ED düşünölen hastalar arasındaki ayrımın yapılmasında oldukça iyi bir tanı aracı olduğu, 21 ve daha düşük puana sahip hastaların ED açısından tetkik edilmelerinin gerekli olduğu düşünölmüştür (86).

Tablo 5. IIEF-5 skoruna göre ED derecelendirilmesi ve kategorize edilmesi

ED DERECEİ	SKOR	KATEGORİ
ŞİDDETLİ	5-7	1
ORTA	8-11	2
HAFİF-ORTA	12-16	3
HAFİF	17-21	4
YOK	22-25	5

2.9.5. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (Somatosensory Evoked Potentials=SEP)

Uyarılmış potansiyeller dışarıdan duysal bir uyarı vererek merkezi sinir sisteminin bu uyarıya verdiği cevabı değerlendiren bir grup elektrofizyolojik yöntemdir. Verilen uyarı türüne göre isimlendirilirler. Görsel uyarı verilerek yapıldığında görsel uyarılmış potansiyel (vizüel evoked potansiyel-VEP), işitsel uyarı (kık veya ton sesi) vererek yapıldığında işitsel uyarılmış potansiyeller (auditory evoked potential- AEP), bir

periferik sinirin elektriksel uyarımı ile elde edildiğinde somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (somatosensory evoked potential- SEP) adını alır. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, cinsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan elektronörofizyolojik bir testtir. Burada değerlendirilen parametre, periferik uyarı sonrası oluşan kortikal yanıtlardır. Periferik uyarı sıklıkla elektrik stimulusu ile verilmekte ve ardından somato-duysal lifler tarafından spinal kord-talamus-korteks şeklinde bir yolak izlemektedir. Burada yolağı oluşturan herhangi bir bozukluk SEP yanıtlarında değişkenliğe yol açacaktır. Cinsel işlev, hem spinal hem de supraspinal yapıların kontrolünde gerçekleşen bir süreçtir. SEP gibi spinal ve supraspinal seyri değerlendiren elektronörofizyolojik testlerin cinsel işlev bozukluklarında sağlıklı popülasyona göre değişkenlik göstereceği düşünülmektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2012/734) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmamız ERÜ Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TTU-2013-4297). Çalışmaya alınan hastaların tümüne ve kontrol grubuna yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri, hastalara verilecek olan atorvastatin hakkında bilgi verildi. Çalışmanın amacı anlatılarak hem hastalardan hem de kontrol grubundan yazılı onam alındı ve çalışmayla ilgili olarak dolduracakları formlar hakkında kendilerine bilgi verildi.

Çalışmaya Aralık 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvurarak yapılan tetkikler sonrası hiperlipidemi tanısı almış; 4 haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan ve aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 11 erkek hasta alındı. Kontrol grubu olarak da aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 11 sağlıklı erkek dahil edildi. 1 hasta ve 1 kontrol grubunda SEP işlemi kabul etmeyen 2 kişinin SEP'i yapılamadı ve çalışmanın SEP ayağından çıkarıldı.

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arası ve VKİ<32 kg/m² olması
2. Dislipidemi (sabah açlık serum LDL-K>160 mg/dL, TG<400 mg/dL olacak)

3. Malign hipertansiyonu olmaması (Özellikle diyastolik KB >95 mm/Hg olmaması)
4. DM'si olmamak
5. Kronik ilaç kullanım öyküsü olmamak (bazal hormon seviyesini etkilemeyen ve statinle etkileşime girmeyen bazı ilaçlar hariç)
6. Sigara içmeyen erkekler

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arası ve VKİ<32 kg/m² olması
2. Dislipidemisi olmayan (sabah açlık serum LDL-K <130mg/dL ve TG<400mg/dL olacak)
3. Malign hipertansiyonu olmaması (Özellikle diyastolik KB>95 mm/Hg olmaması)
4. DM'si olmamak
5. Kronik ilaç kullanım öyküsü olmamak ((bazal hormon seviyesini etkilemeyen ve statinle etkileşime girmeyen bazı ilaçlar hariç)
6. Sigara içmeyen erkekler

Hasta ve kontrol grubunun fizik muayeneleri normaldi, sistem sorgusunda ve özgeçmişlerinde özellik yoktu. Açlık kan şekeri düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal testleri normaldi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki tek fark hasta grubunda LDL-K değeri>160 mg/dL, kontrol grubunda ise 100-130 mg/dL arasında olmasıydı.

Her iki gruptaki erkeklerden çalışmanın amacıyla ilgili olarak cinsel, psikososyal ve medikal hikaye alındı. Cinsel fonksiyon kalitesinin değerlendirildiği IIEF-5 anketi her iki gruba uygulandı.

Hasta ve kontrol grubu 2 gün arada en az 48 saat olmak üzere Endokrinoloji kliniği test odasında testlere tabi tutuldular. İV kanülle damar yolları açılıp NO ve hs-CRP için kan alındı. Alınan tüm kan örneklerinin serumları ayrıldı, ependorf tüplerine konuldu ve

ölçümler yapılınca dek derin dondurucuda -80°C’de saklandı. NO ve hs-CRP için kanlar alındıktan sonra her 2 gruba önce 1 mcg, en az 48 saat sonra da 250 mcg iv ACTH stimülasyon testi uygulandı. 250 mcg ACTH testi için Tetracosactrin (1-24) (Synacthen®, Novartis, İsviçre) 250 mcg dozundaki preparatı kullanıldı. 1 mcg ACTH hazırlamak için bu preparat mediflekste 250 ml’lik serum fizyolojik içine konularak +4°C’ de buzdolabında maksimum 6 ay olmak üzere saklandı. Gönüllülere 1 mcg ACTH testi yapılacağı zaman bu solüsyondan 1 ml alınarak iv yolla yapıldı. Testler sabah saat 08.00-09.00 arasında yaklaşık 8-10 saatlik tüm gecelik açlık sonrasında uygulandı. Her iki test arasında 48 saatlik bir süre mevcuttu. Sekiz saat açlığı takiben kortizol, total testosteron, serbest testosteron, 11 DOC ve DHEAS ölçümü için bazal kan alındıktan sonra hazırlanan 1 mcg ACTH iv bolus tarzında verilerek teste başlandı. Plazma kortizol, total testosteron, serbest testosteron, 11 DOC ve DHEAS ölçümleri için 30 ve 60. dakikalarda kan alındı. Aynı prosedür 250 mcg ACTH testi için de uygulandı. Alınan tüm kan örneklerinin serumları ayrıldı, ependorf tüplerine konuldu ve ölçümler yapılınca dek derin dondurucuda -80°C’de saklandı.

Hasta ve kontrol grubuna daha sonra başka bir merkezde aynı nörofizyoloji uzmanı tarafından (M.A) cinsel fonksiyon durumunu nesnel olarak değerlendirebilmek için yaklaşık 15-20 dakika boyunca saat 15:00-17:00 arasında SEP işlemi yapıldı. İşlem öncesi en az 24 saatlik cinsel ilişki yasağına dikkat edilmesi sağlandı. Oda sıcaklığı 23 °C olmasına özen gösterildi. Elektriksel stimuluslar hastalara bipolar penis elektrodu takılarak uygulandı. Katot elektrodu anotun 1cm proximaline yerleştirildi. 10–20 uluslararası sistemine göre kayıt yapan elektrot Cz’ye, referans elektrot ise Fz’ye bağlandı. İlk olarak her hastada bir duyuşsal yanıt oluşturan en düşük elektriksel uyaran olan eşik değeri tespit edildi. 1 miliamper gücünde olan elektriksel uyaran 0.1 milisaniye aralıklarla hastalara elektrotlar vasıtasıyla uygulandı. SEP işlemi boyunca hastalara uygulanan stimulus şiddeti eşik değerin 2 katı olacak şekilde ayarlandı. Stimulus şiddeti hasta grubunda 12-56 mA, kontrol grubunda ise 16-34 mA arasında değişiklik gösterdi. Ortalama 300 uyaran kaydedildi ve emin olunana kadar işlem tekrarlandı. İlk negatif dalga N27 latans olarak tanımlandı ve cevap en az 2 kez elde edilmedikçe ve kortikal cevap tam olarak belirlenmedikçe N27 latans değeri belirlenmedi.

Tüm hasta grubuna LDL-K düzeyine göre 5-10 mg/gün atorvastatin başlandı. Tedavinin ilk 10 günü sonunda kontrole çağrılan hastaların myalji semptomları sorgulandı; AST, ALT, CPK düzeyleri ölçüldü. Patoloji saptanmayan hastalar aylık kontrole çağrılarak tedavi devamlılığı ve komplikasyonları açısından değerlendirildi. İstenilen LDL-K seviyesi olan 100-130 mg/dL aralığına getirene kadar hastalar düzenli olarak takip edildi. Sadece 1 hastada atorvastatin dozu 20 mg/güne çıkıldı. Diğer hastalarda 5-10 mg/gün atorvastatin kullanarak yaklaşık 2-3 ay içinde istenilen LDL-K seviyesine ulaşıldı. 100-130 mg/dL LDL-K seviyesine ulaşılan hastalara atorvastatin başlanmadan önceki tüm uygulamalar (bazal hormon düzeyleri, 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testleri ve SEP işlemi) tekrarlandı. Daha sonra istenilen LDL-K seviyesi olan <100 mg/dL ulaşana kadar hastalara atorvastatin tedavisi devam edildi. Aylık kontrolleri yapıldı. Yaklaşık 3-4 ay içinde istenilen kolesterol seviyesine ulaşılan hastalara 3. kez aynı işlemler tekrarlandı. Yapılan testlerde hiçbir hasta ve kontrol grubunda testi sonlandırmayı gerektirecek istenmeyen bir durum gelişmedi.

Alınan tüm kanların serumları ayrılarak ölçümleri yapılınca kadar derin dondurucuda -80°C'de saklandı. NO ve hs-CRP ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ELISA laboratuvarında yapıldı. Kortizol, total testosteron, serbest testosteron, 11 DOC ve DHEAS ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Kortizol düzeyi, Radyoimmünoassay (RIA) metodu ile (IM1841, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Referans değerler; sabah: 5- 26 mcg/dl idi.

TT, RIA metodu ile (Diasource Kit, Nivelles, Belçika) ölçüldü. Referans değer: erkekte; 134-625 ng/dL idi.

ST, RIA metodu ile (DSL4900, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Referans değer: 20-50 yaş erkekte: 8. 69- 54. 6 pg/mL idi.

hs-CRP değerleri nefelometrik yöntemle, Beckman Coulter IMAGE cihazında çalışıldı.

Serum NO düzeyleri Cayman marka ticari kit (Katalog No: 780001) kullanılarak tayin edildi.

Serum DHEAS düzeyleri, RIA metodu ile (KIP0481, Louvain-la-Neuve, Belçika) ölçüldü. Referans değeri: erkekte 300-3330 ng/dL idi.

Serum 11 DOC düzeyleri, RIA metodu ile (KIPI20000, Louvain-la-Neuve, Belçika) ölçüldü. Referans değeri: erkekte 0-8 ng/dL idi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde histogram, q-q grafiklerinden, ayrıca Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem için student t testi ve Mann-Whitney U testi, bağımlı örneklem için tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (rm ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için LSD testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdelikler) olarak ifade edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc. , Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. $p<0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil etme kriterlerini karşılayan 11 erkek hasta ve kontrol grubunda 11 erkek sağlıklı olmak üzere toplam 22 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubundan 1'er kişi SEP işlemini kabul etmediği için çalışmanın SEP ayağından çıkarıldı. Çalışmaya alınan 11 hasta ve 11 kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla $37,64 \pm 11,42$ ve $35,09 \pm 6,79$ yıl idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından homojenite vardı ve iki grubun yaşları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,532$). Hasta ve kontrol grubunun ortalama başlangıç LDL-K düzeyleri sırasıyla $200,45 \pm 26,25$ ve $100,18 \pm 16,33$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0,001$). HDL-K ve TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmazken Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve lipid düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve lipid düzeyleri

Değişken	Kontrol (n=11)	Hasta (n=11)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	$35,09 \pm 6,79$	$37,64 \pm 11,42$	0,532
LDL-K (mg/dL)	$100,18 \pm 16,33$	$200,45 \pm 26,25$	<0,001
HDL-K (mg/dL)	$37,73 \pm 6,36$	$42,27 \pm 5,53$	0,089
Trigliserid (mg/dL)	111,00(89,00-171,00)	154,00(106,00-234,00)	0,300
Total Kolesterol (mg/dL)	171,00(157,00-176,00)	289,00(247,00-304,00)	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdeler) olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubu ile hastaların bazalde ve statin tedavisi ile hedeflenen LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL seviyelerinde yapılan 1mcg ACTH stimülasyon testi sonrası 0, 30. ve 60. dakikalarda elde edilen TT, ST, DHEAS, 11DOC, kortizol değerleri ile pik değer ve eğri altında kalan alan (EAA) Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Farklı LDL-K değerine sahip gruplar arasında 1 mcg ACTH için ölçümlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırması

Değişken	Kontrol (n=11)	LDL>160 (n=11)	P1	LDL100-130 (n=11)	P2	LDL<100 (n=11)	P3	P4
TT								
0'	780,36±295,88	659,36±229,11 ^a	0,296	589±204,34 ^b	0,093	435,09±169,61 ^c	0,003	<0,001
30'	767,18±277,54	602,36±212,77 ^a	0,134	491,09±133,98 ^b	0,008	379,64±115,21 ^c	<0,001	<0,001
60'	697,27±281,82	652,64±235,99 ^a	0,691	547,73±136,07 ^a	0,129	399,45±133,39 ^b	0,005	0,005
Pik	864,36±290,76	761,36±226,64 ^a	0,365	666±165,59 ^a	0,063	497,36±155,61 ^b	0,001	<0,001
EAA	45180±15108,61	37750,91±11061,96 ^a	0,203	31783,64±6946,08 ^b	0,015	23907,27±6804,05 ^c	<0,001	<0,001
ST								
0'	13,76±4,21	12,78±3,47 ^a	0,558	10,03±2,45 ^b	0,019	7,91±1,86 ^c	<0,001	<0,001
30'	14,64±3,02	12,46±4,38 ^a	0,189	8,82±1,69 ^b	<0,001	7,39±2,3 ^b	<0,001	<0,001
60'	13,89±4,57	11,61±3,94 ^a	0,224	9,76±2,53 ^a	0,016	7,05±2,54 ^b	<0,001	<0,001
Pik	15,97±3,85	13,93±4,22 ^a	0,249	10,69±2,42 ^b	0,001	8,4±2,21 ^c	<0,001	<0,001
EAA	853,9±187,25	739,54±218,07 ^a	0,202	561,48±109,06 ^b	<0,001	446,13±125,98 ^c	<0,001	<0,001
DHEAS								
0'	2565,55±946,86	2630,36±1078,41 ^a	0,882	1992,91±878,96 ^b	0,157	2101,64±1078,35 ^{ab}	0,296	0,033
30'	2494,09±708,63	2491,91±1153,63	0,996	2129±822,09	0,278	1904±827,63	0,088	0,109
60'	2494,45±712,27	2552±1195,38	0,892	2102,27±909,19	0,273	2065±974,46	0,252	0,124
Pik	2730,91±829,87	2818,36±1145,13	0,840	2284,55±867,04	0,232	2259,64±1048,25	0,256	0,055
EAA	150722,73±44625,34	152492,73±67497,04	0,943	125297,73±49831,45	0,222	119619,55±53254,35	0,153	0,068
11DOC								
0	1,56±0,31	1,95±0,66	0,099	1,79±0,68	0,332	1,68±0,7	0,634	0,410
30	2,05±0,73	3,24±0,56	<0,001	2,67±0,82	0,077	2,87±0,9	0,030	0,148
60	1,66±0,35	2,61±0,66	<0,001	2,24±1	0,087	1,96±0,64	0,193	0,149
Pik	2,17±0,64	3,28±0,57	<0,001	3,07±0,88	0,012	2,97±0,83	0,020	0,525
EAA	109,94±24,47	165,57±26,7 ^a	<0,001	140,44±29,61 ^b	0,016	140,62±33,72 ^{ab}	0,024	0,044
Kortizol								
0'	10,73±2,28	12,84±3,68	0,123	11,44±3,63	0,592	10,58±1,84	0,859	0,219
30'	23,8±5,8	20,67±3,92	0,153	20,9±6,79	0,294	19,54±5,59	0,094	0,705
60'	17,79±3,82	13,66±2,36 ^a	0,007	14,36±3,75 ^{ab}	0,046	15,81±3,19 ^b	0,203	0,048
Pik	24,51±5,23	20,71±3,84	0,066	21,58±5,77	0,226	19,99±5,16	0,055	0,564
EAA	1141,96±187,34	1017,56±126,24	0,083	1014,07±266,76	0,208	982,08±212,37	0,076	0,786

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılıklar, benzer harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

P1: Kontrol grubu ile LDL-K>160 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P2: Kontrol grubu ile LDL-K>100-130 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P3: Kontrol grubu ile LDL-K<100 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P4: Hastaların farklı LDL-K değerlerindeki ölçümlerinin tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

Hasta grubunda LDL-K> 160 mg/dL, LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL olduğunda yapılan ölçümler tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde;

TT için her 3 grupta (LDL-K>160 mg/dL, LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL) 0 ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu. 60. dakikada ve pik değerinde ise LDL-K>160 mg/dL ile LDL-K<100 mg/dL arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. EAA'da ise her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı.

ST için 3 grup arasında 0. dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. 30 ve 60. dakikada ise LDL-K>160 mg/dL ve LDL-K <100 mg/dL olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş mevcuttu. Pik değer ve EAA'da ise her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

DHEAS için sadece 0. dakikada LDL-K>160 mg/dL ve 100-130 mg/dL olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Pik değer ve EAA'da ise istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

11DOC için sadece EAA değerlerinde LDL-K>160 mg/dL ve 100-130 mg/dL olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu.

Kortizol için ise sadece 60. dakikada LDL-K>160 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Pik değer ve EAA'da ise istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı.

Kontrol grubu ile hastaların farklı LDL-K değerlerinde yapılan 1mcg ACTH stimülasyon testi sonrası 0, 30. ve 60. dakikalarda elde edilen TT, ST, DHEAS, 11DOC, kortizol değerleri ile pik değer ve EAA değerlerinin karşılaştırılması da Tablo 7'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile hastaların bazalde (LDL-K>160 mg/dL iken) yapılan 1mcg ACTH stimülasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; 11DOC 30., 60. dakika, pik değer ve EAA değerleri anlamlı olarak kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla düşüktü. 60. dakika kortizol değeri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların LDL-K=100-130 mg/dL olduğunda yapılan 1mcg ACTH stimölasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; 30.dakikadaki TT değeri hasta grubunda istaistiksel olarak anlamlı düşüktü. ST değeri ise tüm ölçümler açısından hasta grubunda anlamlı düşüktü. 11DOC için pik ve EAA değeri kontrol grubunda daha düşüktü. 60. dakika kortizol değeri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların LDL-K<100 mg/dL olduğunda yapılan 1mcg ACTH stimölasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; TT ve ST için tüm değeri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. 11DOC için 30.dakika,pik değeri ve EAA değeri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların bazalde ve statin tedavisi ile hedeflenen LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL seviyelerinde yapılan 250 mcg ACTH stimölasyon testi sonrası 0, 30. ve 60. dakikalarda elde edilen TT, ST, DHEAS, 11DOC, kortizol değeri ile pik değeri ve EAA Tablo 8’de gösterilmiştir

Tablo 8. Farklı LDL-K değerine sahip gruplar arasında 250 mcg ACTH için ölçümlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırması

Değişken	Kontrol (n=11)	LDL>160 (n=11)	P1	LDL100-130 (n=11)	P2	LDL<100 (n=11)	P3	P4
TT								
0'	730,27±207,02	592,55±237,6 ^a	0,163	554,73±203,3 ^{ab}	0,059	416,73±169,49 ^b	0,001	0,022
30'	755,45±261,18	542,91±167,03 ^a	0,034	413,27±176,26 ^b	0,002	384,73±147,25 ^b	0,001	0,001
60'	727,27±246,63	589,82±278,08 ^a	0,234	435,82±158,01 ^b	0,004	344,27±141,38 ^c	<0,001	<0,001
Pik	829,36±245,17	702,18±236,55 ^a	0,230	579,36±191,38 ^a	0,015	441,55±158,39 ^b	<0,001	0,002
EAA	44526,82±13591,6	34022,73±11360,65 ^a	0,063	27256,36±9070,92 ^b	0,002	22956,82±8566,53 ^c	<0,001	<0,001
ST								
0'	13,67±3,94	11,21±3 ^a	0,116	9,65±2,79 ^a	0,012	7,62±2,33 ^b	<0,001	<0,001
30'	14,66±3,15	12,12±3,26 ^a	0,078	9,61±2,7 ^b	0,001	7,41±2,08 ^c	<0,001	<0,001
60'	14,72±3,85	10,44±3,5 ^a	0,013	8,32±1,41 ^{ab}	<0,001	7,44±2,35 ^b	<0,001	0,003
Pik	16,13±3,18	12,69±3,07 ^a	0,018	10,4±2,78 ^b	<0,001	8,21±2,24 ^c	<0,001	<0,001
EAA	865,5±183,28	688,47±185,11 ^a	0,036	557,86±133,39 ^b	<0,001	448,31±126,71 ^c	<0,001	<0,001
DHEAS								
0	2422,73±673,14	2568,36±1208,27 ^a	0,731	2168,64±986,96 ^a	0,489	1832,73±833,75 ^b	0,083	0,043
30	2357,18±606,03	2583,82±1073,79 ^a	0,549	2104,27±894,49 ^{ab}	0,448	1835,82±780,86 ^b	0,096	0,012
60	2492,73±657,71	2759,09±1335,27	0,559	2175,91±891,99	0,354	1955±610,15	0,061	0,060
Pik	2578,64±674,65	2922,36±1388,45	0,469	2358,55±1006,86	0,555	2150,91±717,59	0,165	0,074
EAA	144447,27±37181,41	157426,36±68301,85 ^a	0,586	128296,36±53735,54 ^a	0,423	111890,45±42353,49 ^b	0,070	0,021
11DOC								
0'	1,66±0,39	2,02±0,49a	0,066	1,64±0,54a	0,918	1,28±0,31b	0,020	0,002
30'	2,63±0,89	3,36±1,02	0,090	2,88±0,77	0,496	2,5±0,91	0,731	0,054
60'	2,47±0,95	3,84±1,23	0,008	4,04±1,42	0,006	3,73±1,35	0,020	0,738
Pik	3,08±0,85	4,09±1,08	0,024	4,14±1,3	0,036	3,76±1,31	0,166	0,558
EAA	140,84±32,68	188,82±45,31 ^a	0,010	171,57±37,62 ^{ab}	0,054	150,03±44,17 ^b	0,585	0,007
Kortizol								
0'	12,46±3,44	11,67±4,15	0,630	11,89±3,41	0,699	12,32±3,03	0,917	0,872
30'	20,81±5,34	18,71±5,32	0,365	22,24±5,06	0,528	21,24±3,24	0,824	0,137
60'	27,19±7,27	27,26±7,17	0,980	25,27±5,15	0,483	26,78±7,19	0,897	0,646
Pik	27,56±6,58	27,4±6,95	0,957	25,88±5,35	0,516	27,47±6,4	0,974	0,668
EAA	1219,1±241,32	1145,14±246,97	0,486	1224,46±218,16	0,957	1223,58±203,13	0,963	0,482

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılığı, benzer harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

P1:Kontrol grubu ile LDL-K>160 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P2:Kontrol grubu ile LDL-K>100-130 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P3:Kontrol grubu ile LDL-K<100 mg/dL olan hastaların değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P4:Hastaların farklı LDL-K değerlerindeki ölçümlerinin tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

Hasta grubunda LDL-K> 160 mg/dL, LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL olduğunda yapılan ölçümler tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde;

TT için LDL-K<100 mg/dL grubunda LDL-K>160 mg/dL grubuna göre 0 ve 30. dakika ve pik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu. 60. dakikada ise her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. EAA'da ise her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

ST için LDL-K>160 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL arasında 0 ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ek olarak 30.dakika, pik ve EAA değerlerinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.

DHEAS için ise 0 ve 30. dakikalarda LDL-K>160 mg/dL ve <100 mg/dL olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. 60.dakika ve pik değerinde ise istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. EAA'da ise LDL-K>160 mg/dL ve <100 mg/dL olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu.

11DOC için sadece EAA'da LDL-K>160 mg/dL ve <100 mg/dL olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu.

Kortizol için ise hiçbir değerinde her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların farklı LDL-K değerlerinde yapılan 250 mcg ACTH stimülasyon testi sonrası 0, 30. ve 60. dakikalarda elde edilen TT, ST, DHEAS, 11DOC, kortizol değerleri ile pik değer ve EAA değerlerinin karşılaştırılması da Tablo 8'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile hastaların bazalde (LDL-K>160 mg/dL iken) yapılan 250 mcg ACTH stimülasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; 30.dakikadaki TT değeri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. ST için 60. dakika, pik değer ve EAA değerleri anlamlı olarak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşüktü. 11DOC için 60.dakika, pik ve EAA değerleri kontrol grubunda daha düşüktü. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların LDL-K=100-130 mg/dL olduğunda yapılan 250 mcg ACTH stimülasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; 30 ve 60. dakikalarda, pik değer ve EAA değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. ST değerleri ise tüm ölçümler açısından hasta grubunda anlamlı düşüktü. 11DOC için 60.dakika ve pik değerleri kontrol grubunda daha düşüktü. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların LDL-K<100 mg/dL olduğunda yapılan 250 mcg ACTH stimülasyon testi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında; TT ve ST için tüm değerler hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. 11DOC için 0 ve 60.dakika değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen seviyeler olan LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL değerlerinde yapılan SEP işleminden elde edilen veriler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların farklı LDL-K değerlerinde ve kontrol grubunda yapılan SEP işleminden elde edilen değişkenlerinin karşılaştırması

Değişken	Kontrol (n=10)	LDL-K>160 (n=10)	P1	LDL-K=100-130 (n=10)	P2	LDL-K<100 (n=10)	P3	P4
Eşik Uyarı	12,30±2,75	14,60±4,97	0,217	15,70±5,74	0,115	18,00±7,26	0,039	0,275
N27 Latans	26,24±2,11	27,20±2,41 ^a	0,443	31,79±6,66 ^{ab}	0,070	33,26±6,74 ^b	0,029	0,029

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılığı, benzer harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

P1:Kontrol grubu ile LDL-K>160 mg/dL olan hastaların SEP değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P2:Kontrol grubu ile LDL-K>100-130 mg/dL olan hastaların SEP değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P3:Kontrol grubu ile LDL-K<100 mg/dL olan hastaların SEP değerlerinin student t testi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

P4:Hastaların farklı LDL-K değerlerindeki SEP değerlerinin tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasını göstermektedir.

Hastaların Tablo 9'daki verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Eşik uyarı, LDL-K seviyesi düştükçe artmıştır fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

N27Latans değerleri, LDL-K>160 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamıştır.

Hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen seviyeler olan LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL değerlerinde uygulanan anket skoru olan IIEF-5 skorları Tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. IIEF-5 skorunun LDL-K grupları arasında ve hasta ile kontrol bireyler arası karşılaştırması

Grup	LDL-K>160 (n=11)	LDL-K:100-130 (n=11)	LDL-K<100 (n=11)	<i>p</i> †
Hasta	24,09±1,45 ^a	16,09±3,02 ^b	9,73±3,04 ^c	<0,001
Kontrol	23,73±1,35	-	-	-
<i>p</i> ‡	0,549	-	-	-

p†: LDL grupları arası karşılaştırma. *p*‡: Hasta ve kontrol arası karşılaştırma.

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılığı, benzer harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

Hastaların Tablo-10'daki veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Kontrol grubu ile hastaların bazal (LDL-K>160 mg/dL iken, statin almadan önce) uygulanan anket skorları sırasıyla 23,73±1,35 ve 24,09±1,45 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen LDL-K seviyeleri olan 100-130 mg/dL ve <100 mg/dL'ye getirildiğinde elde edilen anket skorları sırasıyla 24,09±1,45/16,09±3,02/9,73±3,04 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

Hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen seviyeler olan LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL'ye getirildiğinde bakılan NO değerleri ile kontrol grubunda bakılan NO değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. NO değişkeninin LDL-K grupları arasında ve hasta ile kontrol bireyler arası karşılaştırması

Grup	LDL-K>160 (n=11)	LDL-K= 100-130 (n=11)	LDL-K<100 (n=11)	<i>p</i> †
Hasta	42,32±10,67 ^a	54,29±16,61 ^b	47,96±11,52 ^{ab}	0,016
Kontrol	35,13±7,15	35,13±7,15	35,13±7,15	-
<i>p</i> ‡	0,078	0,004	0,005	

p†: LDL grupları arası karşılaştırma. *p*‡: Hasta ve kontrol arası karşılaştırma.

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılığı, benzer harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

Hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen seviyeler olan LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL'ye getirildiğinde bakılan NO değerleri ile kontrol grubunda bakılan NO değerleri karşılaştırıldığında;

Kontrol grubu ile hasta grubu bazal (LDL-K>160 mg/dL) NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hastalara statin tedavisi başladıktan sonra LDL-K=100-130 mg/dL iken elde edilen NO değeri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Hastalara statin tedavisi devam edilip istenilen seviye olan LDL<100 mg/dL'ye getirildiğinde ise bazal değere göre NO değerinin hala yüksek olduğu fakat LDL-K=100-130 mg/dL arasındaki değere göre ise düştüğü görüldü.

Hastaların bazalde ve statin tedavisi ile istenilen seviyeler olan LDL-K=100-130 mg/dL ve LDL-K<100 mg/dL'ye getirildiğinde bakılan hs-CRP değerleri tüm hasta ve kontrol grubunda aynı değerler bulunduğu için istatistik yapılamadı ve değerler karşılaştırılamadı. Bunun kullanılan kitten kaynaklandığı düşünüldü.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) koruma tedbirleri düşünülmüş ve bu bağlamda risk faktörleri ortaya çıkarılmıştır. Bu faktörlerin başında da dislipidemi gelmektedir. Bilindiği gibi kolesterol düzeyi ile KAH mortalitesi arasındaki ilişki lineer bir beraberlik gösterir. LDL-K'de her 1.0 mmol/L ($\approx$ 40 mg/dL)'lik azalma KAH morbidite ve mortalitesinde %22'lik bir düşüş anlamına gelmektedir (2). Bu nedenle birincil korunma ile temel hedeflerin en başta geleni kişinin lipid profilini düzeltmektir.

Dislipidemi tedavisinde diyet, fazla kiloların verilmesi, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturmakta ve bütün hastalara önerilmektedir (3). Ancak bunların etkisi çoğunlukla yetersiz kalmakta, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda tanımlanan, KAH risk skoruna göre belirlenen LDL-K hedef düzeyine ulaşılamamaktadır. Bu nedenle lipid düşürücü ilaçların kullanımı çoğu olguda gerekli hale gelmektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalara göre lipid düşürücü ilaçlar arasında statinler; yüksek etkinlikleri, nisbi güvenilirlikleri, tolerabiliteleri ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi belirgin derecede azaltmaları nedeniyle en çok tercih edilen gruptur (4, 5).

Kolesterol düzeyi ile KAH mortalitesi arasındaki lineer ilişki, LDL-K için sürekli daha düşük düzeylerin hedeflenmesine neden olmuştur. Kolesterol düzeyini olabildiğince düşük seviyelere düşürme hedefi, önceden var olan güvenilirlik kaygılarını tekrar canlandırmıştır. Kolesterol hücresel membranlar için temel bir bileşiktir (6). Bu yüzden

kolesterol seviyelerinin aşırı bir şekilde düşürülmesinin hücrel bozulmaya neden olabileceği varsayılabilir. Ayrıca LDL-K'nın adrenogenital hormonların prekürsörü olduğundan (7), kolesterol seviyelerini agresif şekilde düşürmenin bu hormonların seviyelerini-salgılanmalarını azaltabileceği teorik olarak öne sürülebilir hipotezdir.

Bilindiği gibi statinler kolesterol düşürücü etkilerini HMG-CoA redüktaz enzimi üzerindeki HMG-CoA'nın bağlanma bölgesini işgal ederek gösterirler. Böylece substratın enzimin aktif bölgesine bağlanmasını yarışmalı olarak engeller ve hücre içi kolesterol sentezini azaltırlar. Hücre içi kolesterol sentezindeki azalmanın aktifleştirdiği proteazlar aracılığı ile 'sterol regulatory element binding proteins-sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler- (SREBPs)' endoplazmik retikulumdan ayrılarak çekirdeğe gider ve LDL reseptör gen ekspresyonunu artırır. Bu sayede karaciğer reseptör aracılı LDL endositozu artar ve serum LDL-K seviyesi düşer (24).

LDL-K adrenal ve gonadal steroidogenez için temel prekürsördür. Bu kolesterolün ana kaynağı ise genellikle dolaşımdaki LDL-K olarak bilinen formundan, adrenal ve gonadal denovo kolesterol sentezinden karşılanmaktadır. Bu bilgiler ışığında LDL-K seviyesini düşürmenin adrenal ve gonadal hormonlar üzerine olumsuz etki gösterebileceği düşünülmektedir ancak bunun hangi LDL-K seviyesinde olabileceği bilinmemektedir ve bununla ilgili literatürde yok denecek kadar çok az çalışma mevcuttur.

Kocum TH ve ark.'nın 160 koroner arter hastası üzerinde yaptığı çalışmada; 2 gruba ayrılan hastalara 12 hafta boyunca 10-20 mg gibi normal doz atorvastatin ve 40-80 mg gibi yüksek doz atorvastatin verilmiş; normal doz verilen hastaların ortalama LDL-K değeri 149 mg/dL'den 98 mg/dL'ye, yüksek doz verilen hastaların ortalama LDL-K değeri 145 mg/dL'den 77 mg/dL'ye düşmüş ve bakılan total ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edilmemiş (87). Ancak sürenin kısa olması bunu etkilemiş olabilir.

Santini SA ve ark. 'nın 16 erkek ve 8 diabetik kadın hasta üzerinde yaptığı çalışmada; 3 ay boyunca 20 mg atorvastatin tedavisi sonrası erkeklerin ortalama LDL-K değeri 150.1 mg/dL'den 109 mg/dL 'ye; kadınların ise 189.9 mg/dL 'den 117.4 mg/dL 'ye düşmüş; kortizol, DHEAS, total testosteron, androstenedion ve SHBG düzeylerine bakılmış ve tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış (88).

Sezer K ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; ortalama yaşları 52 olan, statin tedavisi almakta olan ortalama LDL-K düzeyi 58 mg/dL olan toplam 41 hasta ile; ortalama yaşları 49 olan, ortalama LDL-K düzeyi 131 mg/dL olan 38 sağlıklı kontrol grubuna adrenal fonksiyonları değerlendirmek için 1 mcg ACTH stimülasyon testi yapılmış; 0, 30 ve 60. dakikada kortizol düzeylerine bakılmış ve her 2 grup arasında kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış (89). Biz de aynı sonuca ulaştık fakat bu çalışmada sadece kortizol düzeyine bakılmış, seks steroidlerine bakılmamıştır.

Ahbab ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; yaş ortalaması 62 olan, ortalama serum LDL-K düzeyi 139 mg/dL olan ve DM ile iskemik kalp hastalığı olan 39 hastaya 3 ay boyunca atorvastatin 10 mg/gün verilmiş ve 3 ay sonra ortalama LDL-K düzeyi 117 mg/dL olan hastaların kortizol ve testosteron düzeylerinde başlangıç değerlere göre anlamlı fark bulunamamıştır (90). Fakat bu çalışmada LDL-K düzeyi <100 mg/dL değil sadece 117 mg/dL'ye düşmüştür.

M Kanat ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; 2 yıl boyunca Türkiye'nin 4 merkezinden toplanan 98 hasta 2 gruba ayrılmıştır. Ortalama yaşı 45 olan, ortalama LDL-K düzeyi 146 mg/dL olan 50 diabetik hasta ile grup 1; ortalama yaşı 45 olan, ortalama LDL-K düzeyi 146 mg/dL olan 48 diabetik hasta ile grup 2 oluşturulmuştur. Grup 1'e ilk 3 ay boyunca 10 mg/gün ezetimib+10 mg/gün atorvastatin verilmiş, sonraki 3 ay 80 mg/gün atorvastatine geçilmiştir. Grup 2'ye ise önce 3 ay boyunca 80 mg/gün atorvastatin, daha sonra 3 ay 10 mg/gün ezetimib+10 mg/gün atorvastatin verilmiş ve DHEAS, ST ve kortizol düzeylerine bakılmıştır. DHEAS ve ST her 2 grupta istatistiksel anlamlı olarak düşmüş, kortizol ise 80 mg/gün atorvastatin alırken normalin altına düşmüş, 10mg/gün atorvastatin ve ezetimib alırken ise kortizol düzeyi eski haline yükselmiştir (91).

de Graaf L ve ark. 'nın yaptığı 8 vakalık bir çalışmada statin tedavisi başladıktan sonra total kolesterol değeri 6.1mmol/l'den 4.5mmol/l'ye düşen, libido azalması tarifleyen hastaların bakılan serbest testosteronları düşük izlenmiş ve statin tedavisi kesilmiştir. Tedavi kesiminden belli süre sonra libido azalması düzelen hastanın bakılan serbest testosteronlarının normal değere yükseldiği gözlemlenmiştir (92).

Yaptığımız çalışmada ise 11 hasta ve 11 kontrol grubu alınmış, hasta grubuna statin tedavisi verilip istenilen LDL-K seviyesi olan 100-130 mg/dL ve <100 mg/dL'ye getirilip, hastalara istenilen kolesterol seviyelerinde 1mcg ve 250 mcg ACTH stimülasyon testleri yapıp 0, 30 ve 60. dakikalarda TT, ST, DHEAS, 11DOC ve

kortizol seviyelerine bakılmış ve LDL-K seviyesi düştükçe hastaların hormon parametrelerinde genel bir düşüş tespit edilse de, kortizol düzeylerinde ise anlamlı bir düşme tespit edilmemiştir. LDL-K seviyelerinin düşmesiyle hastalar libido azalması tariflemişlerdir. Daha önce yapılan yukarıdaki birkaç çalışmanın aksine çalışmamızda sadece hastaların bazal hormon düzeylerine değil, bazal hormon düzeyleri ve standart ve düşük doz ACTH stimülasyon testleri sonrası hormon düzeyleri de değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızın yüksek, ılımlı ve düşük LDL-K seviyelerinde hepsinde de 1 ve 250 mcg ACTH stimülasyon testleriyle yapılan ilk çalışmadır. Ayrıca yukarıda bahsedilen çalışmalar genellikle kısa süreli çalışmalardır ve bunun da hormon seviyeleri üzerine etkisi olacağı aşıkardır oysa bizim çalışmamızda hastalar yaklaşık 9 ay takip edilmiştir

Günümüzde cinsel işlev yakınması ile başvuran erkek hastaların ED derecesini değerlendirmek amacıyla çok sayıda form bulunmaktadır. Bu formlardan birisi de IIEF anketinden özetlenerek elde edilen SHIM [Sexual Health Inventory for Men (IIEF-5); Erkekler için Cinsel Sağlık Değerlendirme Formu] anketidir (86). Beş sorudan oluşan, cevapları 0 ila 5 puan arasında skorlanılan IIEF-5 anketinin sağlıklı birey ve ED düşünülen hastalar arasındaki ayırımın yapılmasında oldukça iyi bir tanı aracı olduğu, 21 ve daha düşük puana sahip hastaların ED açısından tetkik edilmelerinin gerekli olduğu düşünülmüştür (86).

Literatürde statin tedavisinin değişik LDL-K değerlerine göre ED yapıp yapmadığının bazal ve ACTH stimülasyon testleriyle ve IIEF-5 anketi ile değerlendirildiği çok az çalışma mevcuttur.

Solomon H ve ark.'nın yaptığı çalışmada 93 kardiyovasküler risk faktörü taşıyan hastalara 6 ay boyunca statin tedavisi verilmiş ve başlangıçtaki IIEF-5 skoru ortalama 21 iken statin tedavisi sonrası skor ortalama 6.5'e kadar gerilediği görülmüştür (93).

Çalışmamızda da başlangıçta 24,09 olan IIEF-5 skoru, statin tedavisi ile LDL-K değeri 100-130 mg/dL'ye düşürüldüğünde 16,09'a, LDL-K değeri <100mg/dL'ye düşürüldüğünde ise 9,73'e düştüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışma, literatürde farklı LDL-K seviyesine düşüren statin tedavisinin cinsel fonksiyon üzerine yaptığı etkileri sadece IIEF-5 anketi ile değil, daha nesnel olan SEP işlemiyle de teyit eden tek çalışmadır.

Uyarılmış potansiyeller, dışarıdan duysal bir uyarı vererek merkezi sinir sisteminin bu uyarıya verdiği cevabı değerlendiren bir grup elektrofizyolojik yöntemdir. Verilen uyarı türüne göre isimlendirilirler. Görsel uyarı verilerek yapıldığında görsel uyarılmış potansiyel (vizüel evoked potansiyel-VEP), işitsel uyarı (klik veya ton sesi) vererek yapıldığında işitsel uyarılmış potansiyeller (auditory evoked potential- AEP), bir periferik sinirin elektriksel uyarımı ile elde edildiğinde somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (somatosensory evoked potential- SEP) adını alır.

Cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için en önemli uyarı periferik uyarıdır. Ereksiyon periferik uyarı ile uyarının SSS'e ulaşmasıdır. Uyarılmış potansiyel yöntemlerinde periferik uyarı olmadan ereksiyon meydana gelmez. Periferik uyarıyı en iyi gösteren yöntem SEP'tir. SEP, periferik somatosensoriyel uyarana yanıt olarak oluşan kortikal yanıtı değerlendiren elektronörofizyolojik bir testtir. Cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde yeri olduğu düşünülmektedir. Periferik uyarının ne kadar sürede kortekse ulaştığı ve oluşan yanıtın amplitüdü değerlendirmede göz önüne alınan 2 parametredir. N27, uyarı sonrası korteksten yapılan kayıttaki ilk negatif defleksiyondur. Nervus dorsalis penisi uyararak elde edilen SEP işlemiyle erektil disfonksiyonu değerlendirecek çalışmalara literatürde rastlanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada statin tedavisi ile istenilen LDL-K seviyesine getirilen hastalara tedavi öncesi ve sonrası toplam 3 kez SEP işlemi uygulanmış ve LDL-K seviyesi<100mg/dL 'ye getirildiğinde testosteron seviyesi düşmesi ile beraber N27 latans değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzadığı, latansın geciktiği saptanmıştır. Cinsel işlev, duysal komponenti olan bir süreçtir. Duysal girdideki bir değişiklik süreçte bozulmaya yol açar. N27 latansındaki uzama duysal girdinin kortekse ulaşmasında bozulmaya işaret etmektedir. Bu değişikliğin, hastalardaki hormonal değişim ile ilişkili olduğunu ve testosteronun temel etkilerinden birinin de periferden SSS'e cinsel uyarının gitmesini kolaylaştırmak olduğu kanısını doğurmaktadır. Testosteronun düşük seviyede olmasının ED'yi belirginleştirdiği yapılan ACTH stimülasyon testleriyle, uygulanan anketle de gösterilmiştir.

Bu çalışma ile elde edilen çok önemli bir diğer bulgu da LDL-K seviyesinin yüksek olmasının dorsal penil sinir uyarılması ile elde edilen santral yanıtta sorun oluşturmadığı, yani hiperlipideminin kendisinin ED yapmadığıdır.

Ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonunun rolü artık iyi bilinmektedir ve bu fonksiyon kaybının kilit mekanizması NO üzerinden gerçekleşmektedir. NO, kardiovasküler olaylar ve aterosklerotik hastalıkların ilerlemesinde yetersiz olduğu düşünülen endotel fonksiyonunda temel olarak damar koruyucu özelliğe sahiptir. Hiperkolesterolemili hastalarda ya NO sentezindeki azalma ya da ve daha da önemlisi oksidatif mekanizmalar sonucu NO yıkımındaki artıştan dolayı endotelyumdan türeyen NO etkinliği yetersiz kalmaktadır. Statinlerle tedavi lipid düşürücü etkilerinden bağımsız diğer mekanizmalarla endotel fonksiyonunda iyileşme sağlayabilir. Statinler, in vitro olarak diğer kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) uyarılması ve düzenlenmesiyle NO'nun yararlılığını artırır. NO çok yönlü ve farklı biyolojik etkilere sahip bir kimyasal moleküldür. NO, vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatatördür. NO pek çok biyolojik etkisini guanilat siklaz/siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile göstermektedir. NO düz kas hücrelerine girdikten sonra cGMP oluşturmak üzere solubl guanilatsiklazı stimüle eder. Böylece hücrede cGMP konsantrasyonu artar. Düz kas hücrelerinde cGMP, bir veya daha fazla protein kinazı siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi aktive eder. Aktive olan protein kinazlar düz kasın relaksasyonu ve ardından damarların dilatasyonundan sorumludurlar. Penis de NO etkisi ile kavernöz doku düz kasları gevşemekte, damarlar dilate olmakta ve ereksiyon sağlanmaktadır.

Literatürde statin tedavisinin NO üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur fakat farklı LDL-K seviyesinde NO değerlerini gösteren ve libido ile arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma mevcuttur.

Başarılı ve ark.'nın yaptığı çalışmada; AMİ geçirmiş, yaş ortalaması 59.7 olan, LDL-K ortalaması 126.34 mg/dL olan, 42'si erkek olmak üzere toplam 50 hastanın 3 aylık değişik dozlarda atorvastatin (10-80 mg/gün) tedavisi sonrası plazma NO ölçülmüş ve 3 ay sonra NO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme bulunmuştur (94).

Çalışmamızda da statin tedavisi ile NO seviyesinde yükselme tespit edilmiştir fakat LDL-K seviyesi belli bir değerin altına (<100 mg/dL)düştüğünde ise NO seviyesinde düşme tespit edilmiştir. Yapılan SEP işleminde de yine LDL-K<100 mg/dL seviyesinde latansta uzama tespit edilmiştir. Aynı zamanda uygulanana IIEF-5 anketinde de özellikle LDL-K<100 mg/dL seviyesinde skorun ciddi derecede düştüğü görülmüştür.

Buradan yola çıkarak NO 'in LDL-K<100 mg/dL seviyesinde iken azalarak libido azalmasından sorumlu tutulabileceği kanaatine varılabilir.

Ateroskleroz başlangıcında ve gelişmesinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalardan sonra hs-CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından değerli bir parametre olduğu ve kardiyovasküler hastalık öngörüsünde kullanılabilecek bir inflamasyon göstergesi olduğu gösterilmiştir (95).

Son dönemdeki çalışmalar, artmış hs-CRP düzeyi ile insülin direnci, hiperlipidemi, abdominal obesite ve hipertansiyon gibi metabolik parametreleri arasında belirgin korelasyon olduğunu göstermektedir (96). Statin tedavisinin hs-CRP düzeyine üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Kinlay ve ark. kararlı angina pektorisli 110 hastada LDL-K düzeylerini 10-80 mg/gün atorvastatin tedavisiyle 80 mg/dL'nin altına indirilmesi ile 5-10 mg/gün lovastatin ile 130 mg/dL'nin altına indirilmenin hs-CRP'ye etkisini karşılaştırmışlardır. Yoğun statin tedavisi görenlerde hs-CRP'de anlamlı azalma gözlenirken (sırasıyla 2.6 mg/l ve 1.7 mg/l), düşük doz statin ile bu değişim izlenmemiştir (sırasıyla 2.6 mg/l ve 2.4 mg/l) (97).

PROVE-IT çalışmasında 3745 kişide bazal hs-CRP düzeyleri 12mg/L olarak ölçülmüş ve bu hastalara 30 gün 80 mg/gün atorvastatin ve 40 mg/gün pravastatin verildiğinde sırasıyla hsCRP düzeyleri 1. 6 ve 2. 1 mg/L olarak değerlendirilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda ise statin tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı. Diğer çalışmaların aksine lipid parametreleri düzeltilince hs-CRP seviyelerinde düşme bulunamamasının nedeni anlaşılamamıştır. Muhtemelen ölçüm tekniği ve kullanılan kitlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Hastalara bazalde ve statin tedavisi sonrası istenilen LDL-K seviyesinde olmak üzere toplam 3 kez ve kontrol grubuna yapılan 1 ve 250 mcg ACTH stimölasyon testlerinde pik kortizol seviyeleri açısından farklılık göstermedi. Kortizol pik cevabının LDL-K düzeylerinden bağımsız olduğu gözlemlendi.
2. 1 ve 250 mcg ACTH stimölasyon testlerinde bazal değeri ve farklı LDL-K seviyesinde TT ve ST açısından karşılaştırıldığında LDL-K seviyesi azaldıkça pik değeri istatistiksel olarak azaldığı gözlemlendi. LDL-K seviyeleri ile TT ve ST seviyeleri arasında doğrusal ilişki tespit edildi.
3. 1 ve 250 mcg ACTH stimölasyon testlerinde bazal değeri ve farklı LDL-K seviyesinde DHEAS ve 11-DOC pik değeri açısından anlamlı fark izlenmedi, bu androjen seviyelerinin LDL-K düzeylerinden etkilenmediği düşünöldü.
4. SEP'te N27 latans değeri LDL-K değeri azaldıkça uzamaktadır. Bu da testosteronun temel etkilerinden birinin de periferden SSS'e cinsel uyarının gitmesini kolaylaştırmak olduğu kanısını doğurmaktadır. .
5. Hasta gruplarında LDL-K seviyesi azaldıkça IIEF-5 skorlarında anlamlı azalma olmaktadır. LDL-K seviyeleri azaldıkça ED artmaktadır. Yani bilinenin aksine hiperlipidemisinin kendisi ED yapmamaktadır.
6. 1 ve 250 mcg ACTH stimölasyon testlerinde hastalarla kontrol grubu serum TT ve ST düzeyleri karşılaştırıldığında , kontrol grubunun ortalama LDL-K'sı 100 mg/dL

olduğu için LDL-K'ü daha yüksek olan grupların genelde testosteron seviyeleri kontrol ve LDL-K'sı daha düşük gruplara göre daha yüksekti ve bu bulgu grupların kendi aralarındaki değlendirmeleriyle uyumluydu.

7. DHEAS ve 11-DOC seviyeleri kontrol grubuyla hastaların bazal değlerinin karşılaştırılması ve hastaların farklı LDL-K seviyesinde iken kendi içindeki değlendirilmelerinde genellikle LDL-K seviyelerinden bağımsızdı.
8. NO seviyeleri LDL-K seviyeleri 160 mg/dL ve üzeri değlerden 100-130 mg/dL aralığına indiğinde maksimum artış gösterirken 100 mg/dL' nin altına düşmesi ile seviyesinde azalmanın görülmesi, optimum NO seviyeleri için uygun aralığın 100-130 mg/dL olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva, WHO, 1996.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–81.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol Lowering with simvastatin in 20. 536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
5. Shephert J, Blauw GJ, Murphy MP, et al. Pravastatin in the elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
6. Arit W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:293-313.
7. Gwynne JT, Strauss JF. The role of lipoprotein in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenetic glands. *Endocr Rev* 1982; 3:299-329.
8. Andrew P. Lea, Dona McTavish. Atorvastatin: A review of its Pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997; 53: 828-847.
9. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-33.
10. Grundy SM, Posternak R. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations. *Circulation* 1999; 100:1481-92.
11. Witztum JL, Steinberg D. Hiperlipoproteinemiler. In:Goldman L, Ausiello D (ed). *Cecil Textbook of Medicine*, 22. ed. İstanbul:Günes Kitabevi, 2006: 1258-1268.

12. Tanaka A, Ai M. Hyperlipidemia, definition, cause, frequency. *Nippon Rinsho*. 2001; 59: 653-60.
13. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Braunwald E, Fauci S, Kasperd, Hauser S (ed). *Harrison's Principals of Internal Medicine*, 16. ed. USA:Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, 2005: 2286-98.
14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9 .
15. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
16. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
17. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285:2486-97.
18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41:1-21.
19. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
20. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974; 249:5153-62.

21. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, ML-236C new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976;29: 1346- 48.
22. Endo A. The discovery and development of HMG- CoA reductase inhibitors. *Atheroscler Suppl* 2004; 5:67-80.
23. Yamamoto A, Yamamura T, Yokohoma S, Sudo H, Matsuzawa Y. Combined drug therapy-cholestiramin and compactin- for familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22: 493-7.
24. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMGCoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-4.
25. Hamelin BA, Turgeon J: Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19 :26-37.
26. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1991;42:65–89.
27. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80:106-7.
28. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when co-administered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94:1140-6.
29. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16, 876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007; 107: 433-43.
30. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 651-666.
31. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-90.
32. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648-57

33. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-71.
34. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1712-9.
35. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
36. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
37. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Statin Study (4S). *Lancet* 1995; 344:1383-9.
38. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-34.
39. Isaacsohn J, Setaro JF, Nicholas C, et al. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor 1 antigen levels. *Am J Cardiol* 1994;74:735-7.
40. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit: Biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Palme Yayıncılık 2003.
41. Aygar E. Yaşam biçimi değişiklikleri ve kan lipid düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 54-6.
42. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147:193-201.
43. Higashino H, Tabuchi M, Yamagata S. Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects. *J Med Sci* 2010;10:1-11.
44. Lee NP, Cheng CY et al. Nitric oxide/nitric oxide synthetase, spermatogenesis and tight junction dynamics. *Biol Reprod* 2004; 70: 267-76.

45. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-90.
46. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47 (3):426-30.
47. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: Results from the MONICA Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
48. Leo HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Chen JW. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary arterial disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004;126: 1032-9.
49. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
50. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
51. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In: Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc. , USA. 2007; 101-156.
52. Cumargo CA. Diseases of the adrenal cortex. In: Schroder AS, Krupp AM, Tierney ML, Mc Phee JS (eds), Current medical diagnosis and treatment. 30th edition, Appleton and Lange, California. 2013; 830-9.
53. Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA*. 1988; 259 :708-11.
54. Hagg E, Hassel U, Lithner F, Asplund K. Hypothalmo-pituitary-adrenal function--can a short ACTH-test replace insulin tolerance test? *Lakartidningen*. 1981; 78 :4027-30.

55. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 21-7.
56. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenomectomy: is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocr Metab*. 1988; 66 :1208- 12.
57. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocr Metab*. 1995; 80:1301-5 .
58. Dickstein G. High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2004; 140:312-3.
59. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1995; 18 :823-6.
60. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocr Metab*. 2004; 89 :281-7.
61. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34 :293-313.
62. Stewart PM. The adrenal cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 491-551.
63. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 94:557-572.
64. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 342:1802-13.
65. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED. *Campbell Üroloji* 8. baskı Günes Kitabevi. 2005; 2:1591-1613.
66. Breza T, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol* 1989; 141:437.

67. Givliano FA. Neural countral of penile erection. *Urol Clin North Am* 1995; 22:747-66.
68. Artur C. Guyton, John E. Hall: *Textbook of Medical Physiology*; W. B. Saunders International edition, 1996.
69. Norbert W. Tietz: *Fundamentals of Clinical Chemistry*; W. B. Saunders, International edition, 1987).
70. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8:517-21.
71. Lindzey J, Kumar MV, Grossman M, et al: Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam Horm.* 1994;49: 383–432.
72. Aromaki, A. , Lindman, E. , Erickson, J. , Testosterone, sexuality and antisocial personality in rapists and child molesters: a pilot study: *Psyciatry Research* 2002;110: 239-47.
73. Guoy AT. Testosterone and erectile physsology . *The Aging Male* 2006; 9: 201-6.
74. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: Myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:288-94.
75. Horton RJ. Androgen hormones and prehormones in young and elderly men. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD.* Washington DC: US Government Printing Office, 1976: 183-8.
76. Mac Donald PC. Origin of estrogen in man. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD.* Washington, DC: US Government Printing Office, 1975. Washington DC: US Government Printing Office, 1976: 191-2.
77. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4536 -42.
78. Svec F, Porter JR. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218: 174-91.

79. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270:83-90).
80. Lauman EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the united states. JAMA 1999; 281:537-44.
81. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151:54-61
82. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, et al. Prevalance and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population based study. Eur Urol 2002; 41:298- 304.
83. Kene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. Adverse Drug React Toxicol Rev 1999;18:5-24.
84. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993; 42:468-81.
85. Rosen CR, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49:822-30.
86. Cappelleri JC, Siegel RL, Glasser DB, et al. Relation-ship between patient self-assessment of erectile dysfunction and the sexual helath inventory for men. Clin Ther 2001; 23:1707-19.
87. Kocum TH, Ozcan TI, Gen R, et al. Does atorvastatin affect androgen levels in men in the era of very-low LDL targeting therapy? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009; 117:60-63.
88. Santini SA, Carrozza C, Lulli P, Zuppi C, CarloTonolo G, Musumeci S. Atorvastatin treatment does not affect gonadal and adrenal hormones in type 2 diabetes patients with mild to moderate hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2003; 10 (3):160-4.
89. Sezer K, Emral R, Corapcioglu D, Gen R, Akbay E. Effect of very low LDL-cholesterol on cortisol synthesis. J. Endocrinol. Invest. 2008;31:1075-8.
90. Ahbab S, Ataoğlu E, Yenigün M, et al. Does statin treatment alter steroid hormone levels?Haseki Tıp Dergisi.2005;13:1-5.

91. Kanat M, Serin E, Tunckale A, et al.. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009; 32 :852-6.
92. de Graaf L, Brouwers AH, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 :326-8.
93. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract*. 2006 ; 60:141-5.
94. Başaralı K, Büyükbaş S, Kırıncı A, et al. Akut miyokard infarktüsü sonrası atorvastatin tedavisinin nitrik oksit ve interlökin-6 üzerine etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2009; 7 :1 – 6.
95. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity c-reaktif protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47:403-11.
96. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. CRP, insülin resistansı, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asian from the United Kingdom Compared with European Whites. *Circulation* 2001; 104:145-50.
97. Kinlay S, Timms T, Clark M, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89:1205-7.
98. Cannon CP, Brunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT) investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.

EKLER

(EK-1) SHIM (Erkek Cinsel Sağlığı Değerlendirme) Formu [IIEF-5]

Geçtiğimiz Altı Ay içinde;

1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz?

- . 1 Çok az
- . 2 Az
- . 3 Orta
- . 4 Çok
- . 5 Çok fazla

2. Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz kaç kez cinsel birleşmeyi sağlayacak nitelikteydi?

- . 0 Cinsel ilişkim olmadı
- . 1 Neredeyse hiç
- . 2 Birkaç kez (yarısından az)
- . 3 Bazen (yarısı)
- . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- . 5 Neredeyse her seferinde

3. Cinsel birleşme sırasında kaç kez ereksiyonunuzu sürdürebildiniz ?

- . 0 Cinsel ilişkim olmadı
- . 1 Neredeyse hiç
- . 2 Birkaç kez (yarısından az)
- . 3 Bazen (yarısı)
- . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- . 5 Neredeyse her seferinde

4. Cinsel birleşme esnasında ereksiyonunuzu sürdürmede ne kadar zorlandınız?

- . 0 Cinsel ilişkim olmadı
- . 1 Çok zorlandım
- . 2 Sıklıkla zorlandım
- . 3 Orta düzeyde zorlandım
- . 4 Nadiren zorlandım
- . 5 Hiç zorlanmadım

5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce kaç kez tatmin ediciydi ?

- . 0 Cinsel ilişkim olmadı
- . 1 Neredeyse hiç
- . 2 Birkaç kez (yarısından az)
- . 3 Bazen (yarısı)
- . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- . 5 Neredeyse her seferinde

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Osman BAŞPINAR'a ait "Hiperlipidemik Erkek Hastalarda Statin Tedavisi ile LDL Kolesterol Seviyesinin Düşürülmesinin Adrenal ve Cinsel Fonksiyonlar ile CRP ve NO Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15 / 01 / 2014

İmza

Başkan :	Prof. Dr. Fehri Bayram	
Üye :	Prof. Dr. Ömer Özbalcı	
Üye :	Doç. Dr. Aydın SAKAL	
Üye :	Doç. Dr. Sami SAKAL	
Üye :	Yrd. Doç. Dr. Halit Korkmaz	