T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ATORVASTATİN KULLANAN HASTALARDA KAS PERFORMANSININ İZOKİNETİK TEST İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan Tuna ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feride Nur GÖĞÜŞ

ANKARA
MART, 2010

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen başta değerli hocam Doç.Dr. Feride Göğüş olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat Özdemir'e;

Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, ağabeyim ve hayat arkadaşım Aycel Derya Tanay'a;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR v

ŞEKİL VE RESİMLER vi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Statinler 3

2.2. Miyopatiler 5

2.3. Statin Kullanımına Bağlı Miyopati 7

2.3.1. Tanımlanması 7

2.3.2. Patofizyoloji 7

2.3.3. Epidemiyoloji 10

2.3.4. Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri 12

2.3.5. Genetik Yatkınlık 14

2.3.6. Takip ve Tedavi 16

2.4. İzokinetik Test 20

2.4.1. İzokinetik Sistemin Temel Parçaları 20

2.4.2. İzokinetik Test Parametreleri 21

3. YÖNTEM VE GEREÇLER 23

3.1. Hastaların Seçimi 23

3.2. Araştırma Modeli ve Uygulanması 23

3.3. İstatistiksel Analiz 27

4. BULGULAR 28

5. TARTIŞMA 36

6. SONUÇ 43

7. ÖZET 44

8. SUMMARY 46

9. KAYNAKLAR 48

10. ÖZGEÇMİŞ 55

KISALTMALAR

CPK : Kreatin fosfokinaz

LDL-Kolesterol : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

HDL-Kolesterol : Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HMG-CoA : 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A

CRP : C-reaktif protein

hs-CRP : Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alain aminotransferaz

ACC : American College of Cardiology

AHA : American Heart Association

NHLBI : National Heart, Lung and Blood Instutute

CoQ : Koenzim Q

Nm : Newton-metre

TABLOLAR

Tablo 1: Miyopatilerin Etyolojilerine Göre Sınıflandırılması 6

Tablo 2: Statin kullanımına bağlı miyopatinin önerilen tanımlanmaları 7

Tablo 3: Statin kullanımına bağlı miyopati için risk faktörleri 13

Tablo 4: Statin kullanımına bağlı miyopati ile ilişkili genetik risk faktörleri 15

Tablo 5: Statin kullanımına bağlı miyopati ve kreatin kinaz yüksekliğinin ayırıcı tanısı 18

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası serum CPK düzeyleri 29

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası izokinetik test ile elde edilen değerlerin karşılaştırılması 32

ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1: Kolesterol ve ko-metabolitlerinin sentezi 9

Şekil 2: Statin kullanımına bağlı miyopatide tanı ve tedavi 19

Şekil 3: Tedavi öncesi ve sonrası serum CPK düzeylerinin karşılaştırılması 29

Şekil 4: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda ektansiyon pik tork değerleri 33

Şekil 5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda ektansiyon pik tork değerleri 33

Şekil 6: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri 34

Şekil 7: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri 34

Şekil 8: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarında 180°/s hızda ektansiyonda yapılan toplam iş miktarları 35

Şekil 9: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarında 180°/s hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarları 35

Resim 1: Cybex izokinetik dinamometrik test cihazı 25

Resim 2: İzokinetik test sonrası elde edilen sonuçların gösterilmesi 26

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları gelişmiş ülkelerde, mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olarak ön plana çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı gelişiminde serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) seviyesindeki yükselme önemli bir risk faktörüdür. LDL-kolesterol seviyelerinin etkili biçimde azaltılmasıyla ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı olarak koroner arter hastalığı riski azalacaktır. Statinler LDL-kolesterol seviyesinin düşürülmesi için yaygın olarak kullanılırlar. Etkilerini endoplazmik retikulumda bulunan ve endojen kolesterol sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG CoA) enzimini inhibe ederek gösterirler (1,2). Hedef organ karaciğerdir. Karaciğerde sentezlenen kolesterol hiperkolesteroleminin asıl kaynağıdır ve statinler karaciğer hücrelerindeki kolesterol miktarını azaltırlar. Ayrıca karaciğer hücrelerinin yüzeyinde bulunan LDL-C reseptörlerini artırarak LDL-kolesterolün hücre içine alınmasını ve katabolizmasını artırırlar.

Statinlerin kullanımına bağlı olarak nadiren toksik miyopati tablosu gelişebilir. Statin kullanımına bağlı olarak hastalarda yorgunluk, kas ağrısı, kaslarda hassasiyet, güçsüzlük, gece krampları, tendon yapışma yerlerinde ağrı semptomları görülebilir. Bu semptomlar sadece proksimal kaslarda ya da yaygın olarak görülebilir (3). Statinlere bağlı miyopati; miyalji, miyozit, rabdomiyoliz ve asemptomatik serum kreatin fosfokinaz yüksekliği olmak üzere dört farklı klinik tabloyla tanımlanır (4). Miyalji; serum kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği

olmadan kaslarda yaygın veya lokal ağrı ya da güçsüzlük olarak tanımlanır. Miyozitte ise ağrı ve güçsüzlük şikayetine CPK seviyelerinde yükselme eşlik eder ancak bu yükseklik normalin 10 katından azdır. Rabdomyolizde ise serum CPK yüksekliği normalin 10 katından fazladır. Randomize kontrollü çalışmalarda statin kullanımına bağlı miyopatinin %1,5 ile %5 arasında olduğu belirtilmektedir (5,6). Miyalji %10 hastada görülebilirken rabdomyoliz oldukça nadirdir (7).

İzokinetik kasılma, tüm eklem hareket açıklığında sabit bir hız ve maksimal gerilimin oluşturulduğu kasılma şeklidir (8). Açısal hızın sabit olduğu kontraksiyon tipidir. İzokinetik cihazlar yardımıyla incelenebilir. İzokinetik test, kas-iskelet sistemi performansının niceliksel ölçümüne olanak sağlar. Elde edilen objektif parametrelerle hastanın izlenmesi mümkün olur. İzokinetik ölçüm yöntemi hastalar açısından oldukça güvenilirdir. Dinamometrenin uyguladığı direnç daima kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir ve hasta kas kasılması sırasında karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz. Testin güvenilirliği için hastanın uyumu önemlidir (9).

Bu çalışmada statin kullanımına bağlı olarak kas kuvvetinin ne derece etkilendiği ve olası miyopatinin derecesinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır. 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında diz kaslarının kuvveti, kas-iskelet sistemi performansının niceliksel ve objektif ölçümü ile bu hastalarda izokinetik kas güçlerinde gelişebilecek olası değişikliği göstermeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Statinler

Statinler, LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda ve familyal hiperkolesterolemide ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz enzimini inhibe ederler. Lipid düşürücü ilaçların en güçlü sınıfını oluşturmaktadırlar. LDL-kolesterol düzeyini belirgin olarak düşürürler (%18-55). Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) seviyesinde hafif, orta düzeylerde (%5-15) artış sağlayabilirler. Yine trigiliserid düzeylerinde %7 ile %30 arasında bir azalma sağlayabilirler (10,11).

Statinlerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Genellikle bu etkileri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi olduğuda bilinmektedir (12).

Pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin başlıca statinlerdir. Hücre içine girdikleri zaman kolesterol sentezini düşürürler ve böylece hücre içindeki kolesterol içeriği azalır. Bu azalma sonucunda kolesterol döngüsünde yer alan proteinlerin sentezi artar. LDL reseptörlerinin de sayısının artması sonucu plazmadan LDL alımı belirgin şekilde artar (10,11,12).

Statinler, endotelyal fonksiyonun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilitesinin artması, oksidatif stresin azaltılması ve vasküler inflamasyonun

azalmasına katkıda bulunarak kardiyovasküler olayların riskini azaltırlar. Ayrıca koagülatif ve fibrinolitik süreçte rol oynarlar. En iyi bilinen ve kanıtlanmış koruyucu etkisi yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerini azaltmasıdır. CRP ve lipoproteinlerin birlikte değerlendirilmesi aterosklerotik hastalık riskinin belirlenmesi açısından tek başına lipidlerden daha değerlidir (10,11,12).

Statinlerin doz-yanıt ilişkisi doğru orantılı değildir. Toksisite ile doz arasında ise doğru orantılı bir ilişki vardır. Pek çok yan etkileri olmakla birlikte bunların bir çoğu hafif ve geçicidir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar, kas ağrıları ve hepatotoksisitedir. Nadir olarak miyopati, döküntü, periferal nöropati, uyku problemleri, konsantrasyon bozukluğu görülebilir. En önemli iki yan etki hepatotoksisite ve miyopatidir (13).

Miyopati çok nadir görülür (< %1), ancak miyopati riskini artıran diğer ilaçlarla birlikte alındığında risk artmaktadır. Miyopati yaygın kas ağrıları, yorgunluk, serum CPK düzeylerinde artma ile karakterizedir. Miyopati gelişmesine rağmen ilaç alınmaya devam edilirse mortalitesi yüksek olan rabdomyoliz gelişebilir. Bu doza bağımlı bir durumdur ve ilacın hemen kesilmesini gerektirir (14).

Hepatotoksisite yani klinik olarak belirgin aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi (normalin 3 katından daha fazla), yüksek doz statin kullanan hastaların %1'inden daha azında görülür. Bu durum dozla ilişkilidir ve ilaç kesildikten sonra normale döner. Düşük doz kullanımda

çok daha nadir görülür. Yükselmelerin çoğu ilk 3-6 ay içerisinde olur ve transaminazlarda 3 kattan daha fazla artış olması tedavinin kesilmesini gerektirir (13).

Statinlere bağlı hepatotoksisite ve miyotoksisite, beraberinde sitokrom p450 enzim sistemiyle metabolize olan ilaç kullanan hastalarda daha sık görülür. Gemfibrozil, fibratlar, nikotinik asit, siklosporin eritromisin bu ilaçlara örnek olarak verilebilir (15).

2.2. Miyopatiler

İskelet kasının primer hastalıkları miyopati terimi ile ifade edilir. Kas liflerinde ya da konnektif dokusunda görülen biyokimyasal, elektriksel ve başka patolojik değişikliklere bağlıdır. Sinir sistemi disfonksiyonu yoktur. Miyopatiler genetik (müsküler distrofiler, metabolik ve konjenital miyopatiler), infeksiyöz, otoimmün veya toksik nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir (Tablo 1). Toksik miyopatiler alkol ve ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Toksik miyopati gelişmesinden sorumlu tutulan bir çok ilaç vardır. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statin türevi ilaçlar da miyopati gelişmesine neden olan ilaçlar arasındadır (16).

Tablo 1: Miyopatilerin Etyolojilerine Göre Sınıflandırılması

Endokrin - Hipertiroidi - Hipotiroid miyopati - Hiperparatiroidizm - Kortikosteroid miyopatisi **İnflamatuar Miyopatiler** - Polimiyozit - Dermatomiyozit - Sarkoidoz **İnfeksiyöz Miyopatiler** - Trişinozis - Sistiserkozis - HIV/AIDS **Toksik Miyopatiler** - Alkolik miyopati - İlaca bağlı miyopati . Statinler . Klofibrat . Kolşisin . Klorokin . Siklosporin . Gemfibrozil	**Konjenital Musküler Distrofiler** - Duchenne musküler distrofi - Becker musküler distrofi - Ekstremite kuşak Tipi MD - Fasiyoskapulohumeral MD - Miyotonik MD **Strüktürel Miyopatiler** - Santral kor hastalığı - Nemaline rod miyopati - Miyotübüler miyopati - Konjenital lif tipi orantısız miyopati **Metabolik Miyopatiler** - Glikojenozlar - Kas fosforilaz eksikliği - Fosfofruktokinaz eksikliği - Asit maltaz eksikliği - Zincir kırıcı enzim eksikliği

2.3. Statin Kullanımına Bağlı Miyopati

2.3.1. Tanımlanması

Statin kullanımına bağlı oluşan miyopatinin tanımı hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Instıtute (NHLBI) tarafından önerilen statin kullanımına bağlı kasta görülen yan etkilerin tanımı Tablo 2'de gösterilmiştir (17).

Tablo 2: Statin kullanımına bağlı miyopatinin önerilen tanımlanmaları

Miyopati	Kas hastalıklarının genel olarak aldığı isim
Miyalji	Serum kreatin fosfokinaz yüksekliği olmadan kaslarda ağrı ve güçsüzlük şikayetinin olması
Miyozit	Kasta güçsüzlük semptomlarıyla beraber serum kreatin fosfokinaz yüksekliği vardır ancak bu yükselme normalin 10 katından azdır
Rabdomiyoliz	Kasta güçsüzlük semptomlarıyla beraber serum kreatin fosfokinaz yüksekliği vardır ve bu yükselme normalin 10 katından fazladır

2.3.2. Patofizyoloji

Statin kullanımına bağlı miyopatinin altında yatan mekanizma kesin olarak anlaşılamamıştır. Azalmış kolesterol sentezine bağlı iskelet kası hücrelerinin membranlarında oluşan instabilite ya da izoprenoidlerin (farnezil pirofosfat,

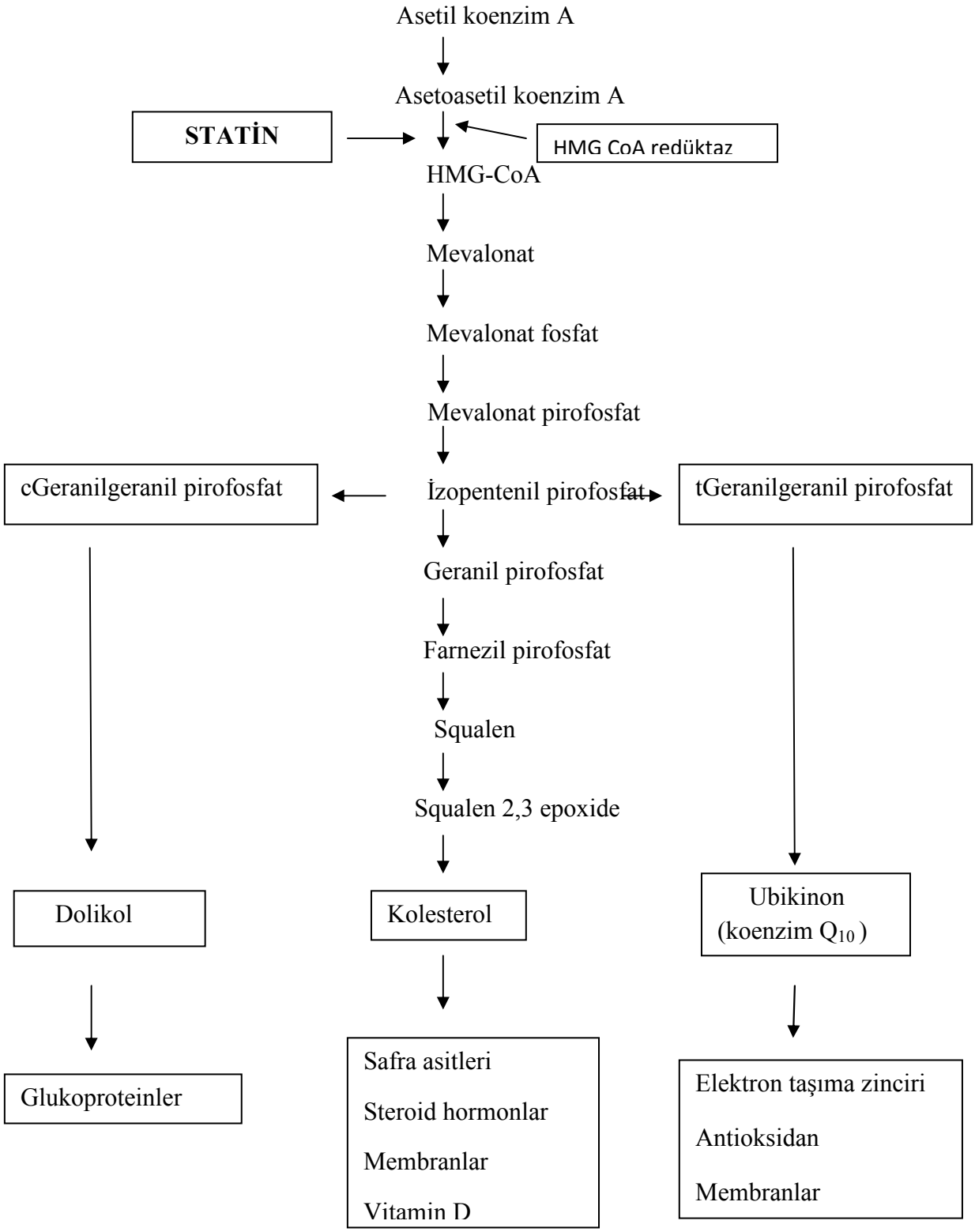
geranil pirofosfat) ve koenzim Q_{10} azalmasına bağlı mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının miyopatiye neden olabileceği düşünülmektedir (Şekil 1).

Kolesterol sentezinin azalmasına bağlı olarak iskelet kası hücrelerinin membranlarında stabilitenin azalmasının miyopati gelişmesinde çok önemli bir mekanizma olduğu düşünülmemektedir. Çünkü statin olmayan lipid seviyesini düşürücü ilaçlar da (bunlardan en önemlisi fibratlar), farklı mekanizmalarla miyopati gelişimine yola açabilmektedirler (18,19,20). Bununla birlikte squalen inhibisyonu aracılığıyla kolesterol sentezini azaltan ilaçların miyopati yapmaması da kolesterol sentezindeki azalmanın statinlere bağlı miyopatinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamadığını düşündürür (21).

Koenzim Q_{10} seviyelerindeki azalmanın esas olarak statin kullanımına bağlı miyopatide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Koenzim Q_{10} mitokondride elektron transport zincirine katılır ve oksidatif stresi engeller. Vitamin E ve vitamin C koenzim Q_{10}'nun işlevini kolaylaştırır (22).

Koenzim Q_{10} esas olarak plazmada LDL-kolesterolün taşıyıcılığı görevini üstlenir. LDL-kolesterolün seviyesi azaldıkça koenzim Q_{10} seviyesi de azalmaktadır (23,24). Kaslarda bulunan koenzim Q_{10} seviyesi ile miyopatide oluşan patolojik değişiklikler bir miktar korelasyon göstermektedir (25).

Bazı hastalarda klinik semptom ve kreatin fosfokinaz enzim yüksekliği olmadığı halde kas biyopsilerinde patolojik değişiklikler görülebilir (26,27). Elektromyografik bulgular biyopsi bulgularıyla korelasyon göstermeyebilir (27).



Şekil 1: Kolesterol ve ko-metabolitlerinin sentezi

Tüm bu bilgiler statin kullanımına bağlı miyopatinin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

2.3.3. Epidemiyoloji

Randomize kontrollü çalışmalarda statin kullanımına bağlı miyopatinin %1,5 ile %5 arasında olduğu belirtilmektedir (5,6). 21 çift kör randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde (toplam hasta sayısı; 48 138), statin kullanan hastalar ile plasebo grubu hastalar arasında miyalji görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanamamış (28), bununla birlikte atorvastatin kullananlarda miyalji görülme oranı %5,1 iken plasebo grubunda miyalji görülme oranının %1,69 olduğu ve atorvastatin kullananlarda miyajinin plasebo grubuna göre daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (28). Yine 30 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde (toplam hasta sayısı; 83 858) statin kullananların 49'unda miyozit görülürken bu sayısı plasebo kullananlarda 44 olarak gözlenmiş. Rabdomiyoliz ise statin kullananların 7 tanesinde gözlenirken, plasebo kullananların 5 tanesinde gözlenmiş (29). Bu sonuçlara göre statin miyopatisinin çok nadir olarak görüldüğü söylenebilir. Ancak bu çalışmalarda randomizasyon öncesi statin intoleransının saptanması ve biyokimyasal anormalliklerin elimine edilmesi nedeniyle bu oran düşük kalmış olabilir.

Birkaç gözlemsel çalışmada statin kullanımına bağlı olarak miyalji gelişiminin %5 ile % 10 arasında görüldüğü belirtilmiştir (30,31). 32 225 hastanın dahil edildiği gözlemsel çalışmada statin kullanımına bağlı miyalji diyabetik hastalarda %5,8 iken diyabetik olmayan hastalarda %6,7 olarak gözlenmiş (31).

7924 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada 12 aydan fazla sürede yüksek dozlarda statin kullanan hastalarda %10,5 oranında miyalji görüldüğü belirlenmiştir (30).

İnvivo ve invitro çalışmalarda lipofilik statinlerin kullanımıyla (simvastatin, atorvastatin, lovastatin), hidrofilik statinlerin kullanımına (pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin) göre daha fazla miyopati oluştuğu gözlenmiştir (3). Lipofilik bileşiklerin kas dokusuna daha kolay penetre olabildikleri için miyotoksisite yapabilme potansiyellerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte dünya sağlık örgütünün yan etki raporlama sisteminde 2002-2004 yılları arasında miyopatinin en çok rosuvastatinle, en az fluvastatinle, miyozitin yine en çok rosuvastatinle en az atorvastatinle, rabdomiyolizine yine en çok rosuvastatinle en az pravastatinle görüldüğü bildirilmiştir (32).

Statin kullanımına bağlı miyopati gelişmesi kullanılan doza ve süreye bağımlı olarak görülür (7). Statin kullanımına bağlı miyopati ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde; atorvastatinin 164 hastada 80 mg dozda ortalama 1,5 yıl süreyle kullanımında ve 1538 hastada yine 80 mg atorvastatinin ortalama 0,3 yıl kullanımıyla miyopati olgusuna rastlanmazken, 5168 hastada 10 mg atorvastatinin ortalama 3,3 yıl kullanımıyla 1 rabdomiyoliz olgusu, 2365 hastada 80 mg atorvastatinin ortalama 4,9 kullanımıyla 2 rabdomiyoliz, 7 miyopati olgusu rapor edilmiştir (33). Kullanılan statin dozu ve kullanım süresi ile birlikte miyopati gelişiminde risk faktörleride önemlidir (7).

2.3.4. Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri

Statin kullanımına bağlı olarak gelişen miyopati semptomları kaslarda zayıflık, hassasiyet, ağrı, güçsüzlük, gece krampları, tendonlarda ağrı, olarak sıralanabilir. Semptomlar proksimal kaslarda ya da yaygın olarak gözlenebilir ve aktiviteyle şikayetler artar (3,7). Ağrı çoğunlukla uyluk ve baldırlarda veya her ikisinde olur. Sıklıkla ağrı aralıklarla görülür ve süresi değişkendir.

Statin kullanımına bağlı olarak miyopati gelişmesinde en önemli faktör kullanılan statin dozu ve kullanma süresidir (7). Bununla birlikte statin kullanımına bağlı miyopati gelişmesinde bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 3). İleri yaş, bayan cinsiyet, vücut kitle indeksinin düşük olması, böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, eşlik eden sistemik hastalık varlığı, aşırı alkol alımı, birlikte başka ilaçların kullanılması bu risk faktörleri arasında sayılabilir (34,35).

Bunlara ek olarak statinlerin serum konsantrasyonlarında artmaya neden olan herhangi bir faktör de miyopati riskini artırır. Bu nedenle statinlerin farmakokinetik özelliklerini etkileyen, serum veya dokuda konsantrasyonlarının artmasına neden olan faktörler miyopati gelişmesine yatkınlığı artırırlar. Atorvastatin, lovastatin, simvastatin, cerivastatin sitokrom p450 sisteminin 3A4 izozimi tarafından metabolize edilirler. Bu yolla metabolize edilen diğer ilaçların kullanımı statinlerin metabolize olma hızını azaltırlar ve serum statin konsantrasyonlarını artırırlar (Tablo 3). Serum statin konsantrasyonlarındaki artmayla birlikte kas-iskelet sistemine ait semptomların arttığı gösterilmiştir ancak

kas dokusundaki statin konsantrasyonu ile semptomlar arasında bu ilişki gösterilememiştir (33,36). Farmakodinamik faktörlerinde (serumdaki taşıyıcıların etkilenmesi gibi) statinlerin biyoyararlanımını etkileyerek toksisitede etkili olabileceği düşünülmektedir ancak bu insanlarda henüz gösterilmemiştir (3,36).

Tablo 3: Statin kullanımına bağlı miyopati için risk faktörleri

Hasta ile ilişkili
İleri yaş
Bayan cinsiyet
Vücut kitle indeksinin düşük olması
Sistemik hastalıklar (Ör; Diabetes Mellitus)
Böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında bozukluk
Hipotiroidizm
Alkolizm
Aşırı fiziksel aktivite
Major cerrahi ya da travma
Eşlik eden enfeksiyon
Diet (Ör; aşırı greyfurt suyu, kızılcık suyu alınması)
Daha önceden kas hastalığı olması
Daha önceden lipid düşürücü tedaviyle miyopati öyküsünün olması
Ailede kas hastalığı olması
Ailede daha önceden lipid düşürücü tedaviyle miyopati öyküsünün olması
Genetik faktörler (Ör; stokrom p450 enzim sisteminde polimorfizm, genetik kas hastalığı)

Tedaviyle ilişkili

Yüksek doz statin kullanımı

Beraberinde kullanılan ilaçlar

Fibratlar

Siklosporin

Antifungal ilaçlar

Makrolid antibiyotikler

HIV proteaz inhibitörleri

Nefazadone

Amiadaron

Verapamil

Fluoxetin

Warfarin

2.3.5. Genetik Yatkınlık

Sitokrom p-450 enzim sistemi, intestinal p-glikoproteinleri ve organik anyon taşıyıcı polipeptidleri kodlayan genlerde olan DNA polimorfizmlerinin statin kullanımına bağlı miyopati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (37). Yine koenzim Q_{10} ve seratonin ağrı reseptörleriyle ilgili olan genlerde olan polimorfizmlerinde statin kullanımına bağlı miyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Son zamanlarda organik anyon taşıyıcı polipeptidlerin kodlanmasından sorumlu SLCO1B1 genindeki mutasyonların, simvastatin kullanımına bağlı gelişen miyopati ile oldukça yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir (37), ancak aynı ilişki atorvastatin ile yapılan çalışmada gösterilememiştir (40). 110 tane statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastada yapılan çalışmada bunların % 10'unda ilişkili genlerde mutasyonların gösterilmesi, statin kullanan hastalarda miyopati gelişmesinde genetik faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (41). Statin tedavisi esnasında, miyopatik sonuçlar ile ilişkili genetik risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir (4).

Tablo 4: Statin kullanımına bağlı miyopati ile ilişkili genetik risk faktörleri

Gen	**Polimorfizm/mutasyon**	**Sonuç**
CYP2C8 (serivastatin)	475delA	Homozigotlarda rabdomyoliz
CYP2D6 (fluvastatin)	CYP2D6*3, 5	Homozigotlarda ilaç toleransında azalma
CYP2D6 (simvastatin)	CYP2D6*4	Simvastatin ilişkili miyopati
CYP3A5 (lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin)	CYP3A5*1, *3, *5	Kas hasarı riskinde artma
SLCO1B1 (simvastatin)	İntron 11, TNP	Orta derecede miyopati, serum CPK düzeylerinde artış
ABCB1 (atorvastatin, simvastatin)	Çeşitli mutasyonlar	Statinlerin plazma düzeylerinde artma

COQ2 (birçok statinle)	CoQ2 polimorfizm	İlaç intoleransında artış
CPT2 (birçok staitinle)	S113L	Homozigot ve heterozigotlarda rabdomiyoliz
AGRT1 (birçok statinle)	İntron 3, TNP	Tedavi sırasında serum CPK düzeyinde değişmeler

CPK: kreatin fosfokinaz, TNP: tek nükleotid polimorfizm CoQ: koenzim Q

2.3.6. Takip ve Tedavi

Statin kullanımına bağlı miyopatide serum kreatin fosfokinaz seviyeleri takip belirteci olarak kullanılabilir ancak asemptomatik hastalarda rutin olarak kreatin fosfokinaz seviyelerinin takip edilmesi, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından önerilmemektedir. Bununla birlikte statin kullanımına bağlı kas güçsüzlüğü ya da ağrı şikayeti olan hastalarda, kas hasarının değerlendirilebilmesi ve tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilebilmesi için serum kreatin fosfokinaz düzeyinin ölçülmesi fayda sağlayabilir (34).

Statin tedavisi alan hastalar kas güçsüzlüğü veya ağrı şikayeti ile başvurduklarında, öncelikli olarak miyopati gelişmesine neden olabilecek faktörlerin ortaya çıkarılabilmesi için detaylı bir anamnez alınmalı ve özgeçmişleri sorgulanmalıdır. Ayrıca kas güçsüzlüğü ve zayıflığına neden olabilecek diğer sorunlar dışlanmalıdır (Tablo 5). Başlangıçta yapılacak olan kan testleri içerisinde kreatin fosfokinaz (kas hasarını değerlendirmek için), ve tiroid stimüle edici hormon seviyeleri (hipotiroidizm, hiperkolesterolemi ve kreatin

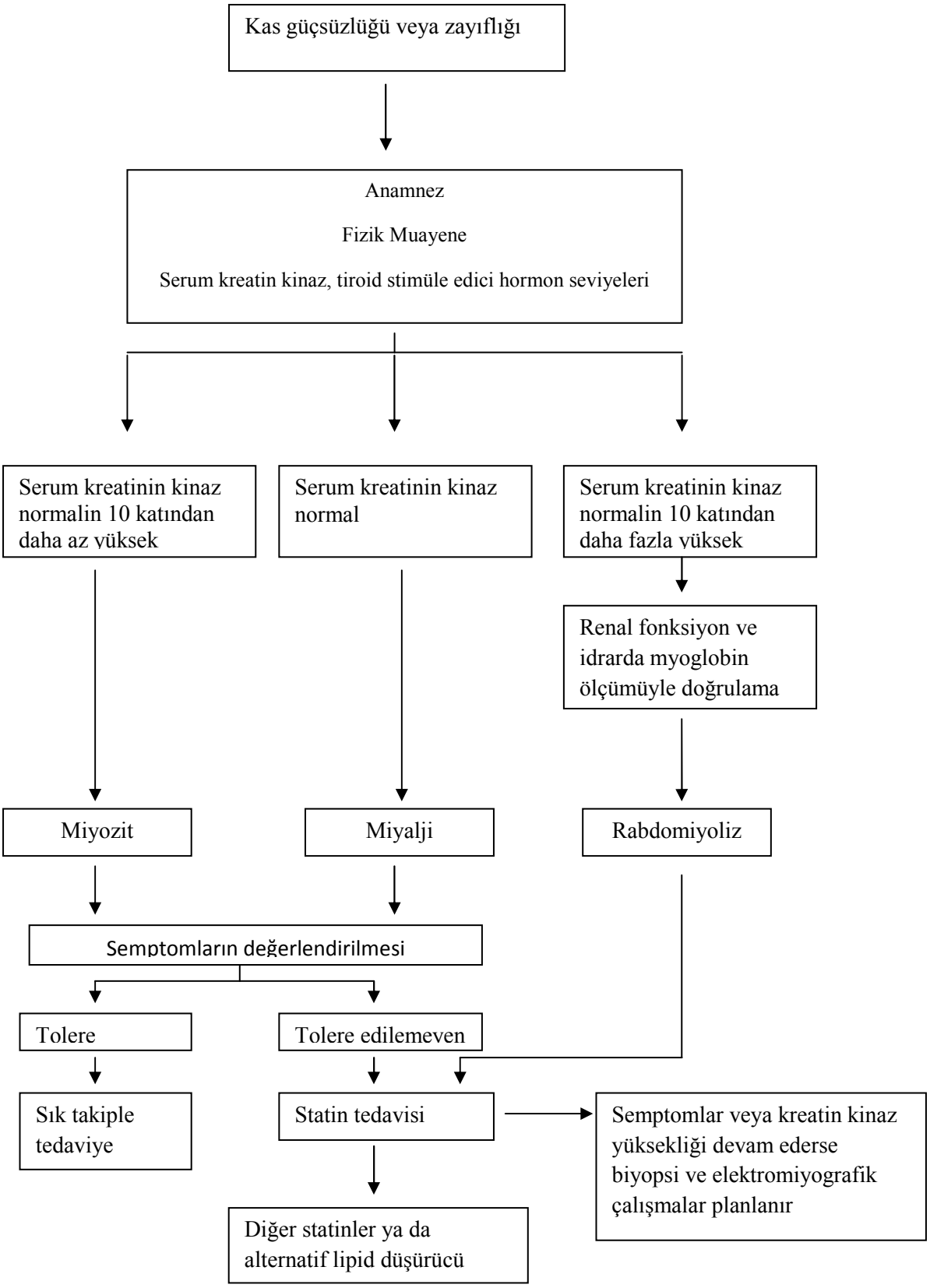
fosfokinaz yüksekliğinin önemli bir nedenidir ve ayrıca statin kullanımına bağlı miyopati gelişmesini kolaylaştırmaktadır), mutlaka ölçülmedir. Ayrıca böbrek fonksiyon testleri ve idrar myoglobin düzeyleri de, rabdomiyoliz riskini belirlemek açısından, bu hastalarda değerlendirilmelidir (3).

Anamnez, fizik muayene ve laboratuar testleri sonucunda statin kullanımına bağlı miyopati tanısı ön plana çıkmış ise kullanılan statin kesilmeli, semptomlar izlenmeli ve kan kreatin fosfokinaz seviyeleri takip edilmelidir. Semptomlar düzeldikten sonra aynı statin türü tekrar, düşük dozlarla başlanarak denenmeli ve ilacın tolere edilip edilemediği gözlenmelidir (36).

Semptomların tolere edilebildiği, serum kreatin fosfokinaz seviyelerinin yükselmediği veya normalin 10 katından daha az yükseklikte olduğu durumlarda semptomlar gözlenerek ve serum kreatin fosfokinaz seviyeleri takip edilerek statin tedavisine devam edilebilir. Ancak semptomların tolere edilememesi veya kreatin fosfokinaz seviyeleri normalin 10 katından daha fazla olması durumunda ilaç kesilmeli, diğer statin türleri ya da alternatif kolesterol düşürücü tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Statin tedavisinin kesilmesine rağmen semptomlar ve kreatin fosfokinaz yüksekliği devam ediyorsa kas biyopsisi veya elektromiyografik incelemeler yapılmalıdır (3,42) (Şekil 2).

Tablo 5: Statin kullanımına bağlı miyopati ve kreatin kinaz yüksekliğinin ayırıcı tanısı

Kas Semptomları	**Kreatin Kinaz Yüksekliği**
Aşırı egzersiz	Fiziksel aktivite
Viral hastalıklar	Hipotiroidi
Vitamin D eksikliği	Metabolik ya da inflamatuar miyopatiler
Hipo-hipertiroidizm	Alkolizm
Hipoparatiroidizm	Nöropati veya radikülopati
Fibromiyalji	İdiyopatik
Polimyalji romatika	Nöbet
Polimiyozit	Travma
Sistemik lupus eritematozus	İlaç kullanımı
Tendon ya da eklem bozuklukları	Uyarıcı ilaçlar
Travma	Antipsikotikler
Nöbet	
Periferik arter hastalıkları	
İlaç kullanımı	
Glukokortikoid	
Antipsikotikler	
Antiretroviraller	
Uyarıcı ilaçlar (kokain, amfetamin)	



Şekil 2: Statin kullanımına bağlı miyopatide tanı ve tedavi

2.4. İzokinetik Test

İzokinetik kasılma, tüm eklem hareket açıklığında sabit bir hız ve maksimal gerilimin oluşturulduğu kasılma şeklidir (8). Açısal hızın sabit olduğu kontraksiyon tipidir. İzokinetik cihazlar yardımıyla incelenebilir. İzokinetik cihazlar kontraksiyon sırasında kas tarafından oluşturulan güce, orantılı olarak karşı direnç uygularlar ve gücü sabit tutarlar. İzokinetik ölçümde belirlenmiş sabit bir hızda ve seçilen eklem hareket açıklığı içinde, değişken dinamometre direncine karşı yapılan kas aktivitesi değerlendirilir (8,9).

İzokinetik test, kas-iskelet sistemi performansının niceliksel ölçümüne olanak sağlar. Elde edilen objektif parametrelerle hastanın izlenmesi mümkün olur. İzokinetik ölçüm yöntemi hastalar açısından oldukça güvenilirdir. Dinamometrenin uyguladığı direnç daima kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir ve hasta kas kasılması sırasında karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz. Testin güvenilirliği için hastanın uyumu önemlidir (9).

2.4.1. İzokinetik Sistemin Temel Parçaları

İzokinetik test cihazının temel parçaları; kuvveti karşılayan ünite, baş, sandalye, kontrol ünitesi ve spesifik parçalardan oluşur.

Kuvveti karşılayan ünite hastanın hareket ettirdiği büyük ünitedir. Sistemle hasta arasındaki bağlantıyı sağlar. Kaldıraç kolu ve yük hücresinden oluşmaktadır. Kaldıraç kolu metalik yapıda, üzerinde rakamlar olan ve kilitlenmediği sürece serbestçe döndürülebilen parçadır. Yük hücresi ise kuvvet sinyallerinin elektrik sinyallere çevrilmesine yardımcı olan parçadır.

Baş kısmı ise aktif dinamometre ya da motorun bulunduğu yerdir. Kuvvet kolunun kontrolünden sorumludur. Aktif dinamometre kuvveti değiştirerek cihazın hızını kontrol eder. Motor itici kuvvete direnç uygulayarak konsantrik, itici kuvvetin karşı yönüne çekerek egzantrik kuvvet verir. Açısal hız ve tork ölçümü aktif dinamometre ile yapılır.

Kontrol ünitesi bilgisayar ve parçalarından oluşur. İzokinetik cihazla yapılan tüm işlemlerin başlatılıp sonlandırılması, hız seçimi, hareket açıları ve testle ilişkili parametrelerin hesaplanması bu sistemle yapılmaktadır.

2.4.2. İzokinetik Test Parametreleri

Açısal yer değiştirme: Bir çizginin diğer bir çizgi ile çakışması için gerekli olan rotasyon. Derece veya radyan ile belirtilir.

Açısal hız: Birim zamandaki açısal yer değiştirmedir. Derece/saniye veya radyan/saniye ile belirtilir.

Kuvvet: Bir cisme uygulanan itme ya da çekme şeklindeki etki kuvvet olarak tanımlanır. Birimi Newton'dur.

Döndürme Momenti (Tork): Bir cismi bir eksen etrafında döndürebilmek amacıyla uygulanan kuvvetin ölçütü döndürme momenti (tork) olarak tanımlanır. Birimi Newton-metre (Nm)'dir. Belli bir açısal hızda tüm eklem hareket açıklığı içerisinde elde edilebilen en yüksek döndürme momenti değeri döndürme momenti tepe değeri (pik tork) olarak tanımlanır. Pik tork izokinetik tüm parametreler arasında doğruluk, kesinlik, güvenilirlik açısından en önemli

parametre olarak kabul edilir (8, 9, 43, 44, 45). Ayrıca öğrenme etkisinden etkilenmez (47). Normalde açısal hızın artmasıyla pik tork düşer (tork-hız ilişkisi). Bu düşmenin sebebi farklı kas fibrillerin değişik uyarılabilme yeteneklerindendir. Düşük açısal hızlarda tip 1 ve tip 2 kas fibrillerinin her ikisi de maksimum olarak uyarılabilirken, hız arttıkça giderek daha az bir grup uyarılabilir. Hız arttıkça önce yavaş kasılan tip 1 lifler, daha sonra da hızlı kasılan tip 2a lifler pasif duruma geçer. Sonuna kadar uyarılabilir kalan lifler yalnızca tip 2b liflerdir (43,44). Çok yüksek açısal hızlarda tork çıkışı sıfıra ulaşabilir. İzokinetik cihazlarla pik torkun oluştuğu eklem hareket açısıda belirlenebilir. Test hızı artırıldıkça pik tork eklem hareket açıklığının daha ileri bir noktasında oluşur.

İş: Pik tork-açısal yer değiştirme eğrisinin altında kalan alandır. Dışarıdan uygulanan kuvvet ve bu kuvvetin uygulandığı mesafeyi gösterir. Tüm test tekrarlarında gerçekleştirilen iş toplamı total iş olarak tanımlanır. Total iş, pik tork kadar güvenilir bir ölçümdür ve bazı araştırıcılar tarafından test edilen kas grubunun enduransını belirlemede kullanılır (9, 43, 44).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmamıza kardiyoloji polikliniğine başvuran ve kolesterol yüksekliği nedeniyle 20 mg/gün atorvastatin tedavisi başlanması planlanan hastalar dahil edildi. Araştırma öncesinde Ankara 1 No'lu Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak etik onay alındı. Hastaların 30-65 yaş arasında olması, araştırmaya katılmak için gönüllü olmaları araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlenirken, miyopatiye yol açan diğer durumların varlığı (hipo-hipertiroidi, osteomalazi, polimiyozit, dermatomiyozit, konjenital veya metabolik hastalıklar, myopatiye neden olabilecek diğer ilaçların kullanımı vb.), kronik alkol kullanımı, 3 aydan uzun süre kortikosteroid kullanımı, izokinetik testin yapılması için kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı (kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, osteoporoz) araştırmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

3.2. Araştırma Modeli ve Uygulanması

Araştırmamızda kolesterol yüksekliği nedeniyle atorvastatin 20 mg/gün kullanması planlanan hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedavi başlangıcından 3 ay sonrasında görsel ağrı skalası kullanılarak kuvvetsizlik hissi, kas hasarını göstermede kullanılan serum kreatinin kinaz değeri ve izokinetik test ile dominant olan taraf dizde fleksör ve ekstansör kas gruplarının kuvveti ölçüldü. İzokinetik test ile hastalarda şu ölçümler yapıldı.

1. 60°/s hızda fleksiyon pik tork değeri

2. 60°/s hızda ekstansiyon pik tork değeri

3. 180°/s hızda fleksiyon pik tork değeri

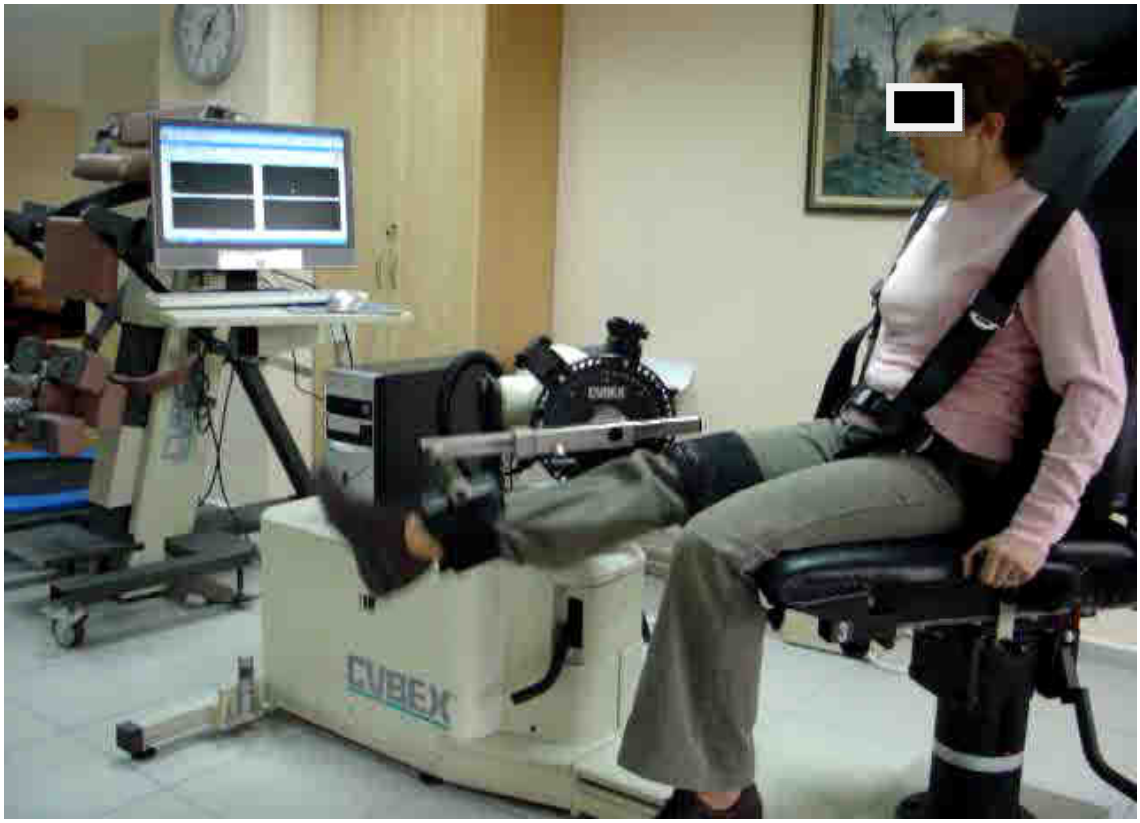
4. 180°/s hızda ekstansiyon pik tork değeri

5. 180°/s hızda ekstansiyon sırasında gerçekleştirilen toplam iş

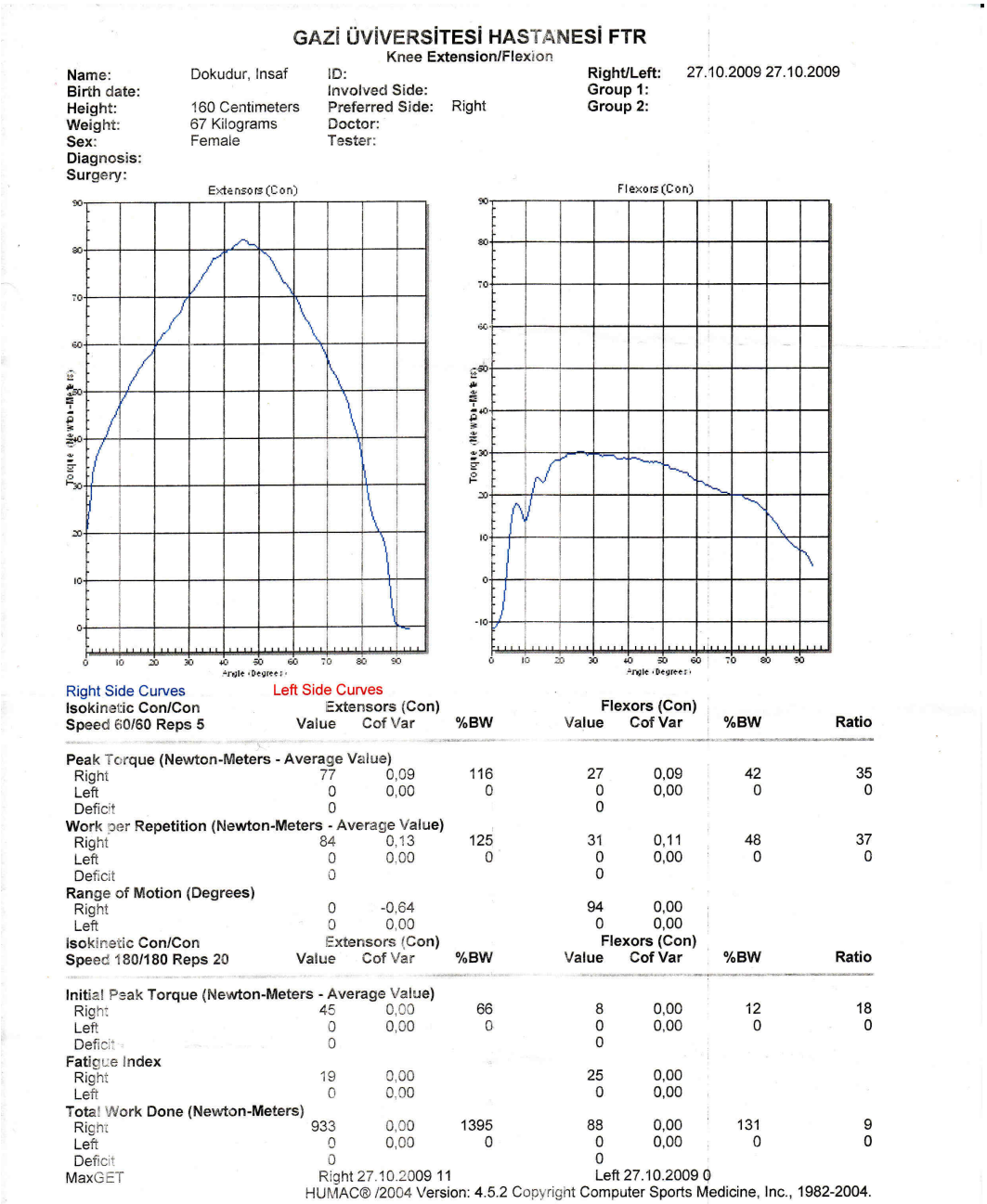
6. 180°/s hızda fleksiyon sırasında gerçekleştirilen toplam iş

İzokinetik test için Cybex-NORM izokinetik dinamometre sistemi (Lumex Inc., Ronkonkoma, New York) kullanıldı. Hastalarımıza izokinetik diz testi oturur pozisyonda yapıldı. İzokinetik test cihazının yazılımında belirtildiği şekilde hasta ve dinamometrenin pozisyonu ayarlandı. Oturma pozisyonu için belin yaklaşık 80° de olduğu dik oturuş pozisyonu seçildi. Stabilizasyonun sağlanması için gövde ve bacaktan kemerler takıldı. Ayrıca tüm hastaların test sırasında yandan kavrama yapması sağlandı. Cihazdan femur lateral epikondiline doğru rotasyon aksisi hizalandı. Direnç pedinin alt ucu medial malleolun üst ucuna değecek şekilde yerleştirildi. Pedi pozisyonlarken deneğin ayağını rahatça dorsifleksiyona getiriyor olabilmesine ve pedin kemerinin aşırı sıkı olmamasına dikkat edildi. Sonrasında cihazın yönlendirmesiyle hastanın dizi tam düz şekle getirilerek anatomik 0 (sıfir) noktası ayarlandı. Bu pozisyonda iken hastaların dizi yapabildikleri en fazla ekstansiyon ve fleksiyon açılarına getirilerek eklem hareket açıklıkları belirlendi. Oturur pozisyondayken diz testi sırasında, yerçekimi fleksör kas grubu için yardımcı iken, ekstansör kas grubu için ters yönde etki etmektedir.

Bu sebeple hastaların dizi anatomik 0 noktasına getirilerek rahatça cihaza taşıtmaları istendi. Bu sırada hastaların bacaklarının ve kaldıraç kolunun ağırlığı hesaplanarak yerçekimi düzeltmesi yapıldı. Test protokolü ayarlanırken hareket tipi konsantrik/konsantrik olarak seçildi. Test 60°/s ve 180°/s hızlarda gerçekleştirildi. 60°/s hızda 5 tekrar, 180°/s hızda 20 tekrar yaptırıldı. Her iki hızda yapılan testlerden önce hastalara deneme amacıyla 4 tekrarlı test yaptırıldı. Setler arasında hastaların 15-20 saniye istirahat etmesine izin verildi. Test sırasında tüm hastaların ortaya çıkardıkları güç eğrisini ekranda görmeleri sağlanarak görsel geribildirim etkisi standardize edildi.



Resim 1: Cybex izokinetik dinamometrik test cihazı



GAZİ ÜVİVERSİTESİ HASTANESİ FTR

Knee Extension/Flexion

Name:	Dokudur, Insaf	ID:		**Right/Left:**	27.10.2009 27.10.2009
Birth date:		**Involved Side:**		**Group 1:**	
Height:	160 Centimeters	**Preferred Side:**	Right	**Group 2:**	
Weight:	67 Kilograms	**Doctor:**			
Sex:	Female	**Tester:**			
Diagnosis:					
Surgery:					

Right Side Curves Left Side Curves

Isokinetic Con/Con	Extensors (Con)			Flexors (Con)			
Speed 60/60 Reps 5	**Value**	**Cof Var**	**%BW**	**Value**	**Cof Var**	**%BW**	**Ratio**
Peak Torque (Newton-Meters - Average Value)							
Right	77	0,09	116	27	0,09	42	35
Left	0	0,00	0	0	0,00	0	0
Deficit	0			0			
Work per Repetition (Newton-Meters - Average Value)							
Right	84	0,13	125	31	0,11	48	37
Left	0	0,00	0	0	0,00	0	0
Deficit	0			0			
Range of Motion (Degrees)							
Right	0	-0,64		94	0,00		
Left	0	0,00		0	0,00		
Isokinetic Con/Con	Extensors (Con)			Flexors (Con)			
Speed 180/180 Reps 20	**Value**	**Cof Var**	**%BW**	**Value**	**Cof Var**	**%BW**	**Ratio**
Initial Peak Torque (Newton-Meters - Average Value)							
Right	45	0,00	66	8	0,00	12	18
Left	0	0,00	0	0	0,00	0	0
Deficit	0			0			
Fatigue Index							
Right	19	0,00		25	0,00		
Left	0	0,00		0	0,00		
Total Work Done (Newton-Meters)							
Right	933	0,00	1395	88	0,00	131	9
Left	0	0,00	0	0	0,00	0	0
Deficit	0			0			
MaxGET	Right 27.10.2009 11			Left 27.10.2009 0			

HUMAC® /2004 Version: 4.5.2 Copyright Computer Sports Medicine, Inc., 1982-2004.

Resim 2: İzokinetik test sonrası elde edilen sonuçların gösterilmesi

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında elde ettiğimiz değerler SPSS 11.0 for windows programına girilerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalamalar ve standart sapmalar hesaplandı. One sample Kolmogorov-Smirnov testi ile elde edilen verilerin normal dağılıma uyduğu saptandı. Tedavi öncesi ölçülen değerler ile tedavi sonrası ölçülen değerlerin karşılaştırılmasında paired sample t testi kullanıldı. Tedavi sonrası ölçülen serum kreatin fosfokinaz ile görsel ağrı skoru değerleri arasındaki korelasyon pearson testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmamıza 32 hasta dahil edildi. 3 hasta ilacını düzenli kullanmadığı, 2 hasta 3 ayın sonunda ulaşılamadığı, 1 hasta ise aşırı alkol alımı (son iki ayda ortalama günde 5 şişeden fazla bira içmesi) nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yaş ortalamaları 46,7 (32-62) yıl olan, 12'si erkek, 14'ü kadın toplam 26 hastanın tedavi öncesi ve sonrası kuvvetsizlik hissi, serum kreatin fosfokinaz düzeyleri, izokinetik test sonuçları karşılaştırıldı.

26 hastanın tamamında tedavi öncesinde kuvvetsizlik hissi yoktu ve görsel ağrı skorları 0 (sıfır)'dı. Tedavi sonrasında ise sadece 2 hastada (%8) kuvvetsizlik hissi ve miyalji gözlendi. Bu hastaların ağrıları tolere edilebilir düzeydeydi. Görsel ağrı skorları diğer hastalarda değişmezken miyalji gözlenen bu hastaların birinde 4, diğerinde 3'tü. Tedavi sonrası hastaların görsel ağrı skoru ortalaması 0,27'ydi ve tedaavi öncesi ile sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,166). Bu hastalarda serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde belirgin yükseklik yoktu.

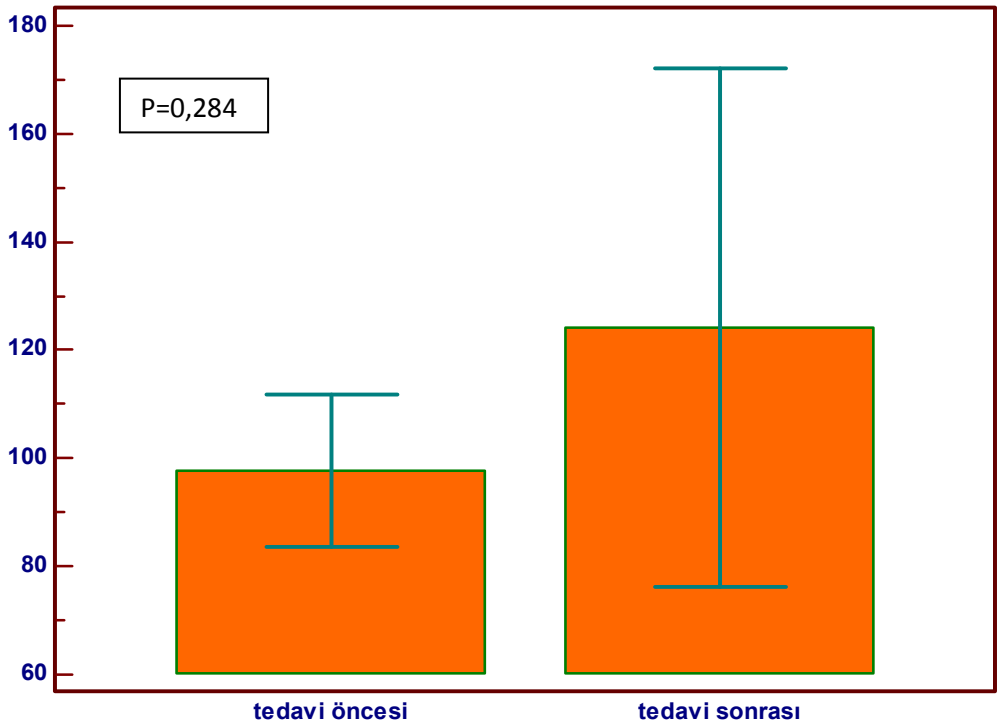
4 hastanın serum kreatin fosfokinaz ölçümleri sırasında enjeksiyon ve travma öyküsü olması nedeniyle 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. 1 hastanın tedavi öncesi serum kreatin fosfokinaz değeri 64 U/L iken tedavi sonrasında 576 U/L'ye yükseldi. Hastada serum kreatin fosfokinaz yüksekliğine yol açacak yoğun fiziksel aktivite, alkol kullanımı veya travma öyküsü yoktu. Ayrıca herhangi bir kas ağrısı ya da kuvvetsizlik hissi de yoktu. 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası kreatin fosfokinaz değerleri karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,284) (Tablo 6) (Şekil 3). Tedavi sonrası görsel ağrı skorları ile serum kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında anlamlı derecede korelasyon gözlenmedi (r=0,09).

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası serum CPK düzeyleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Serum CPK düzeyleri (U/L)	97,7±31,7	124,1±108,1	0,284

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. CPK: Kreatin fosfokinaz



Şekil 3: Tedavi öncesi ve sonrası serum CPK düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında izokinetik test ile elde edilen değerleri tablo 7'de gösterilmiştir. 60°/s açışal hızda ekstansiyon pik tork değerlerinde tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0,014). Tedavi sonrasında 8 hastanın değerlerinde artış gözlenirken 1 hastada değişiklik gözlenmedi. 7 hastada % 1-10 arasında, 10 hastada % 10-30 arasında azalma mevcuttu (Şekil 4). 180°/s açısal hızda ekstansiyon pik tork değerlerinde tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,066). Tedavi sonrasında 7 hastanın değerlerinde artış gözlenirken 1 hastada değişiklik gözlenmedi. 5 hastada % 1-10 arasında, 7 hastada % 10-30 arasında, 4 hastada % 30-50 arasında, 2 hastada %50-60 arasında azalma gözlendi (Şekil 5).

60°/s açışal hızda tedavi sonrası fleksiyon pik tork değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma mevcuttu (p=0,036). Tedavi sonrasında 8 hastanın değerlerinde artış gözlendi. 2 hastada % 1-10 arasında, 10 hastada % 10-30 arasında, 5 hastada % 30-50 arasında azalma gözlenirken, 1 hastada ise % 62 oranında azalma gözlendi (Şekil 6). 180°/s açısal hızda tedavi sonrası fleksiyon pik tork değerlerinde de tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,094). Tedavi sonrasında 11 hastanın değerlerinde artış gözlenirken 1 hastada değişiklik yoktu. 1 hastada %5 oranında, 9 hastada % 10-30 arasında, 2 hastada % 30-50 arasında azalma gözlenirken, 1 hastada % 70, 1 hastada ise % 80 oranında azalma vardı (Şekil 7).

180°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı azalma mevcuttu (p=0,001). Tedavi sonrasında

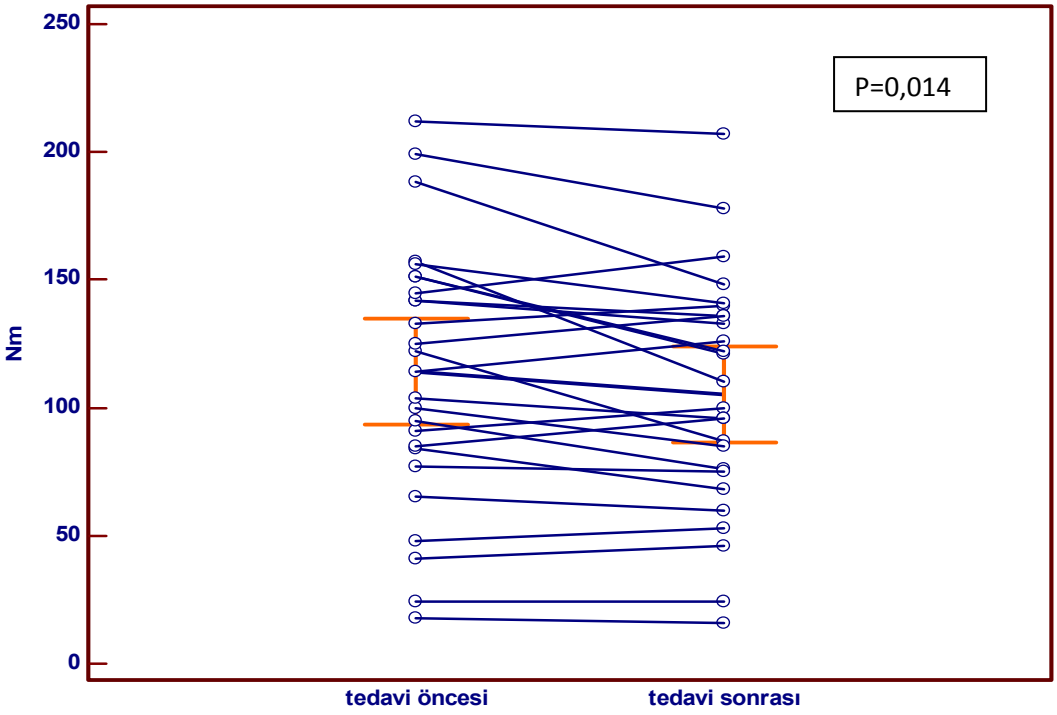
5 hastanın değerlerinde artış mevcuttu. 2 hastada % 1-10 arasında, 12 hastada % 10-30 arasında, 4 hastada % 30-50, arasında, 2 hastada % 50-60 arasında azalma gözlenirken 1 hastada ise %85 oranında azalma gözlendi (Şekil 8). Yine 180°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında da tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı azalma mevcuttu (p=0,001). Tedavi sonrasında 9 hastanın değerlerinde artış gözlendi. 1 hastada % 1'in altında azalma mevcuttu. 3 hastada % 10-30, 7 hastada %30-50 oranında azalma gözlenirken 6 hastada % 60'ın üzerinde azalma gözlendi (Şekil 9).

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası izokinetik test ile elde edilen değerlerin karşılaştırılması

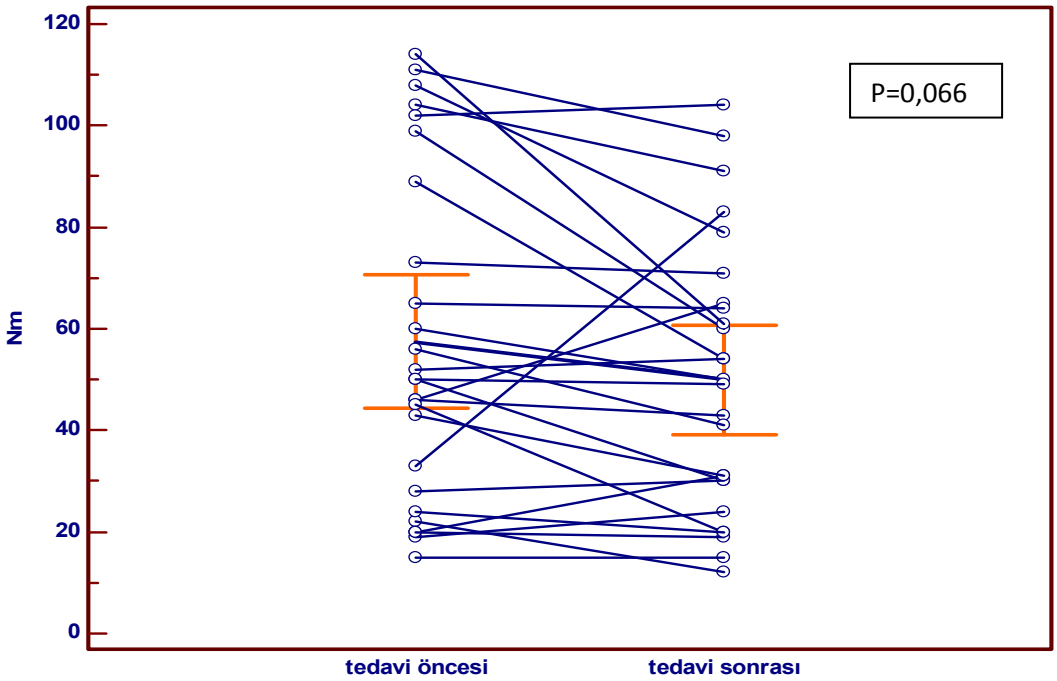
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
60°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	114,1±51,2	105,4±46,2	0,014*
180°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	57,5±32,6	50,0±26,6	0,066
60°/s fleksiyon pik tork değeri (Nm)	59,85±34,1	52,2±32	0,036*
180°/s fleksiyon pik tork değeri (Nm)	34,4±21,2	30,0±18,0	0,094
180°/s ekstansiyonda yapılan toplam iş (Nm)	1486,2±842,5	1115,5±603,6	0,001*
180°/s fleksiyonda yapılan toplam iş (Nm)	799,5±573,1	531,9±378,8	0,001*

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Nm: Newton-metre

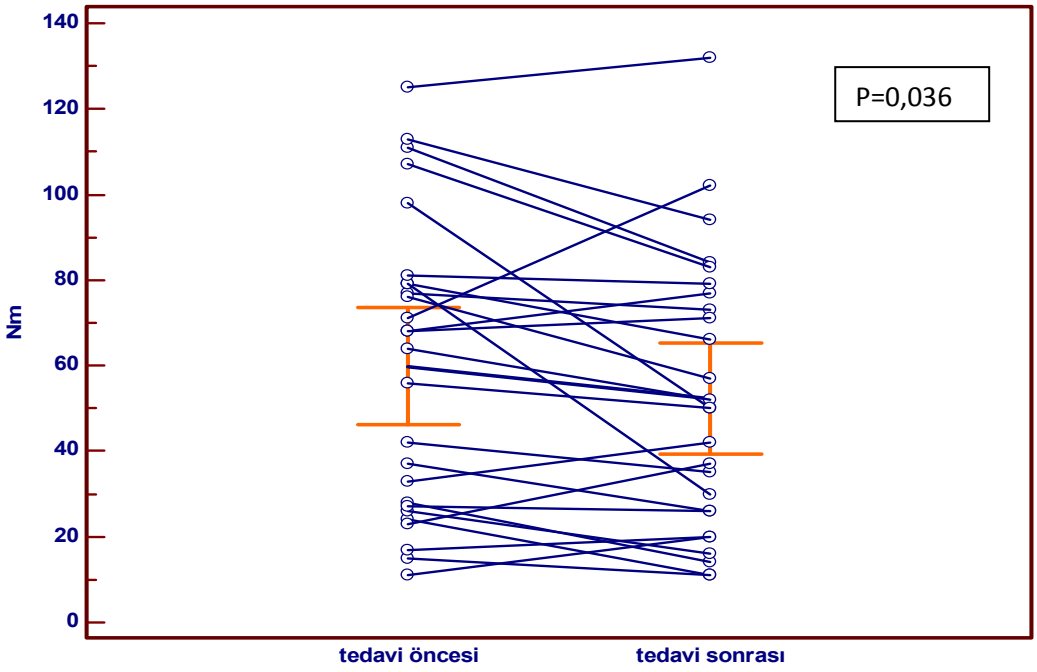
*: $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir



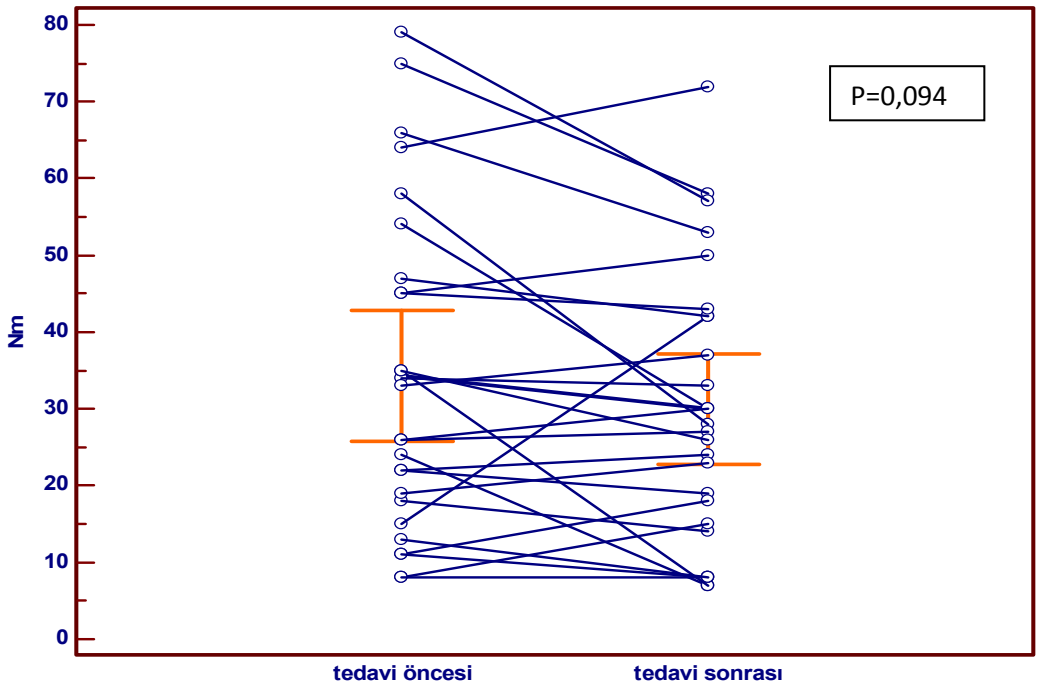
Şekil 4: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda ektansiyon pik tork değerleri



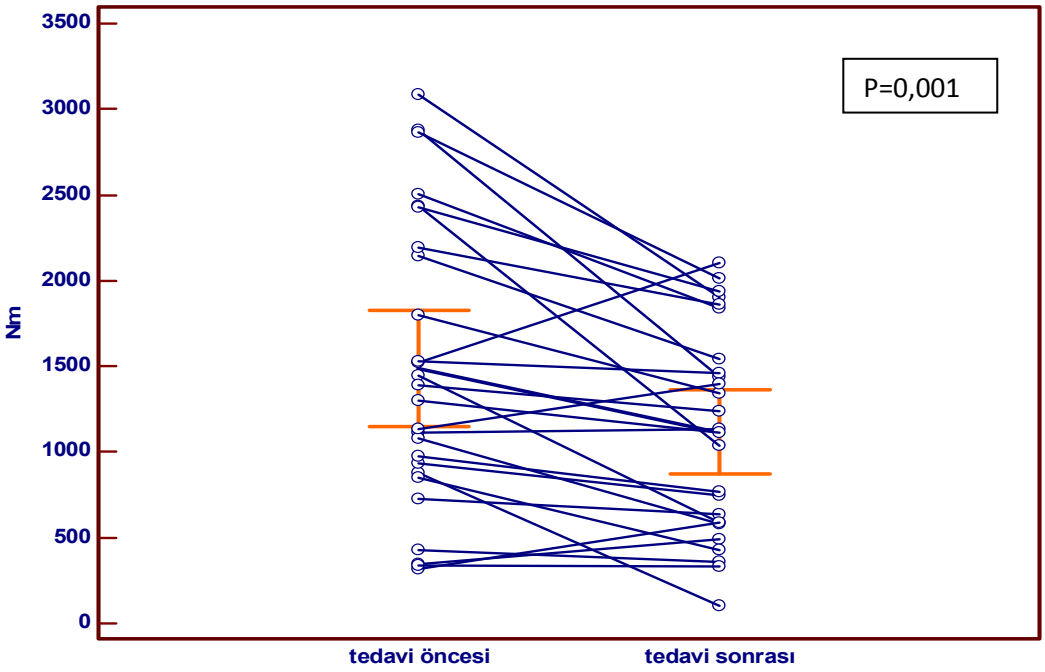
Şekil 5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda ektansiyon pik tork değerleri



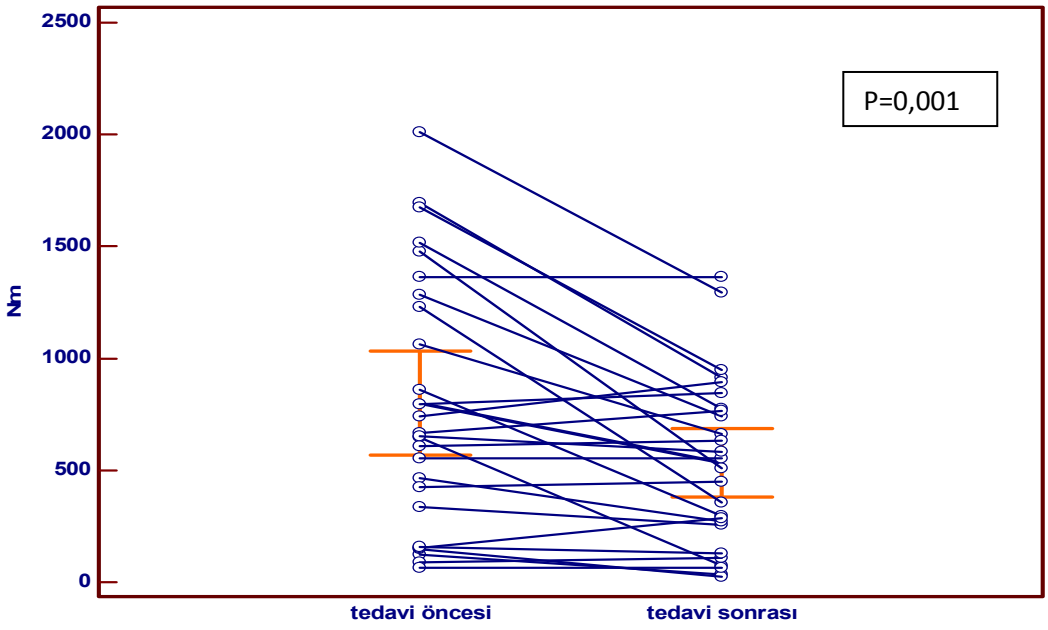
Şekil 6: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri



Şekil 7: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri



Şekil 8: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarında 180°/s hızda ektansiyonda yapılan toplam iş miktarları



Şekil 9: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarında 180°/s hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarları

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmamızda atorvastatin kullanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası dominant taraf dizde fleksör ve ekstansör grup kasların kuvvetini izokinetik test ile ölçerek olası miyopatinin derecesini kantitatif olarak göstermeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında hastaların ikisinde (%8) miyalji semptomu gözlenirken, bir hastada asemptomatik serum kreatin fosfokinaz yüksekliği gözlendi. Tedavi öncesi ve sonrası görsel ağrı skoru değerlerinde ve serum kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca tedavi sonrası görsel ağrı skoru değerleri ile serum kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Bruckert ve arkadaşları en az üç ay süreyle 40-80 mg/gün dozda pravastatin, atorvastatin, fluvastatin ve simvastatin kullanan 7924 hastayı değerlendirdikleri araştırmada hastaların %10,5'inde miyalji geliştiğini belirtmişlerdir (30). Bu hastaların arasında en çok miyalji semptomunun atorvastatin kullanan grupta (%14,9) olduğunu bildirmişlerdir. Bu oranın bizim hastalarımızdan daha fazla olması kullanılan atorvastatin dozunun daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Kashani A ve arkadaşlarının ise 21 çift kör randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri meta-analizde (toplam hasta sayısı; 48 138), statin kullanan hastalar ile plasebo grubu hastalar arasında miyalji görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanamamış (28), bununla birlikte atorvastatin kullananlarda miyalji görülme oranı %5,1 olarak tespit etmişler ve bunun plaseboya göre fazla olduğunu belirtmişlerdir. Miyalji semptomunun bu kadar

düşük oranlarda kalmasını ise randomizasyon öncesi, statin kullanımına bağlı miyopati gelişimi için risk faktörleri taşıyan hastaların dışlanmasına bağlamışlardır. Vaklavas C. ve arkadaşlarının statin kullanımına bağlı miyopati ile ilgili çalışmaları değerlendirikleri bir meta-analizde; atorvastatinin 164 hastada 80 mg dozda ortalama 1,5 yıl süreyle kullanımında ve 1538 hastada yine 80 mg atorvastatinin ortalama 0,3 yıl kullanımıyla miyopati olgusuna rastlanmazken, 5168 hastada 10 mg atorvastatinin ortalama 3,3 yıl kullanımıyla 1 rabdomiyoliz olgusu, 2365 hastada 80 mg atorvastatinin ortalama 4,9 yıl kullanımıyla 2 rabdomiyoliz, 7 miyopati olgusu rapor edilmiştir (33). Bunlara ek olarak hastalarda plasebo grubuna serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde anlamlı derecede değişiklik gözlenmemiş. Bu sonuç bizim bulgularımızla da uyumluluk göstermekteydi. Yine Benghozi R ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada 20 mg/gün, 40 mg/gün, 80 mg/gün fluvastatin kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastaların serum kreatin fosfokinaz düzeylerini karşılaştırmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (49). Phillips PS ve arkadaşları 4 vakalık olgu sunumlarında statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastalarda serum kreatin fosfokinaz düzeylerinin normal düzeylerde kaldığını bildirmişlerdir (26). Lamperti C ve arkadaşları da 18 tane statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastanın 3 tanesinde anlamlı derecede serum kreatin fosfokinaz yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir (27). Bu bulgular statin kullanımına bağlı miyopati gelişimine serum kreatin fosfokinaz yüksekliğinin her zaman eşlik etmeyeceğini ve aralarında belirgin bir korelasyon bulunmadığını gösterir ki bu da bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumluydu.

Çalışmamızda elde ettiğimiz izokinetik test değerleri şu şekildeydi: 60°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyonda tedavi sonrası elde edilen pik tork değerleri ve 180°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyonda tedavi sonrasında elde edilen total iş değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalırken, 180°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyonda tedavi öncesi ve sonrası pik tork değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İstemli kas kontraksiyonunu oluşturan ekstrafuzal kas lifleri üç farklı tipte olabilirler. Tip 1 kas lifleri (yavaş oksidatif lifler), enerjisini aerobik yoldan sağlayan, glikolitik ve glikojenolitik yollardan enerji sağlama kabiliyetleri düşük olan liflerdir. Kasıldıklarında, hızlı glikolitik liflere göre daha düşük kuvvetler oluşturmalarına karşın yorgunluğa dirençlidir. Tip 2a kas lifleri (hızlı oksidatif lifler), daha çok aerobik yoldan enerji sağlar, glikolitik ve glikojenolitik yollardan da enerji sağlama kapasitesine sahiptirler. Hızlı ve güçlü kontraksiyonlar oluşturabilirler. Yorgunluğa karşı tip 1 liflerden daha az, tip 2b'lerden daha fazla dayanıklıdır. Tip 2b kas lifleri (hızlı glikolitik lifler), enerji üretiminde anaerobik yolu kullanırlar. Hızlı ve kuvvetli kontraksiyonlar oluşturmalarına karşın çabuk yorgunluk gelişir (47,48).

İzokinetik testte, düşük açısal hızlarda her 3 tip kas lifi de harekete katılırken, açısal hız artırıldıkça önce tip 1 , sonra tip 2a kas lifleri pasif hale geçer. Tip 2b kas lifleri sonuna kadar uyarılabilir (44,45). 60°/s açısal hızda her 3 tip kas lifi harekete ve oluşturulan pik torka katkıda bulunurken, 180°/s hızda pik tork büyük ölçüde tip 2b lifler tarafından oluşturulur. Total iş ise pik tork-açısal yer değiştirme eğrisinin altında kalan alandır. Her 3 tip kas lifi de total işin

oluşturulmasına katkıda bulunurlar, ancak yorgunluğa en dirençli olan tip 1 kas liflerinin etkisi daha ön plandadır.

Statinler kolesterol seviyesini HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek düşürürler. HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonuyla kolesterolün ko-metaboliti olan koenzim Q_{10} sentezi de azalır. Koenzim Q_{10} kas hücrelerinin mitokondrilerinde, oksidatif fosforilasyonda rol oynayan elektron taşıma zincirinde görev alır. Koenzim Q_{10} sentezindeki azalmanın, statinlerin miyopati yapıcı etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda oksidatif yolu enerji üretiminde daha çok kullanan tip 1 ve tip 2a kas liflerinin etkisinin belirgin olduğu 60°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerleri ile 180°/s hızda elde edilen total iş değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını gösterdik. 180°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerlerinin oluşmasından ağırlıklı olarak enerji üretimini anaerobik yoldan sağlayan, oksidatif yolu kullanmayan tip 2b lifleri sorumludur ve biz de bu hızda elde edilen tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da 180°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerlerinde tedavi sonrasında öncesine göre azalma mevcuttu. Biz bu azalmanın hastalarımızda yorgunluğun daha çabuk gelişmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Daha önce yapılan çalışmalarda da statin kullanımını takiben koenzim Q_{10} düzeylerinin nasıl değiştiği ve miyopati ile ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır. Davidson ve arkadaşları atorvastatin ve lovastatin'in etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında 1 yıl süreyle 10-20 mg/gün atorvastatin kullanan 789

primer hiperkolesterolemili hastanın sadece 15 tanesinde (% 2) miyalji semptomu geliştiğini ve hastaların hiçbirinde serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde normalin 10 katından fazla bir artış göstermediğini bildirmişler. Buna karşın tedavi öncesi ve sonrası serum koenzim Q_{10} düzeylerini karşılaştırdıklarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre %38'lik bir azalma olduğunu göstermişler (50). Yine Rundek ve arkadaşları 30 gün süreyle 80/mg gün atorvastatin kullanan 34 hiperkolesterolemik hastanın tedavi öncesi ve sonrası serum koenzim Q_{10} değerlerini karşılaştırmışlar ve tedavi sonrasında %52 oranında bir azalma olduğunu göstermişlerdir (51). De Lorgerli ve arkadaşları ise 12 hafta boyunca 20 mg/gün simvastatin alan 32 tane hiperkolesterolemili hastayı değerlendirdikleri çalışmada, hastaların hiç birinde miyopatik semptomlar gözlenmemesine ve serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen serum koenzim Q_{10} düzeylerinin tedavi sonrasında tedavi öncesine göre % 19 oranında azalma gösterdiğini bildirmişler (52).

Leaksonen ve arkadaşları ise 19 tane hastada 6 ay süreyle 20 mg/gün simvastatin tedavisinin öncesi ve sonrasında serum ve biyopsi yapılarak kaslardaki koenzim Q_{10} seviyelerini ölçmüşler. Sonuçta tedavi sonrasında serum koenzim Q_{10} düzeylerinde % 27 oranında bir azalma olduğunu gözlerken, kaslardaki koenzim Q_{10} düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını gözlemlemişler ve statinlerin kullanımıyla kaslardaki koenzim Q_{10} düzeylerinin her zaman azalmayacağını belirtmişler (53). Paiva H ve arkadaşları 8 hafta süreyle 80 mg/gün simvastatin kullanan hastalar ile 40 mg/gün atorvastatin kullanan hastaların kaslarındaki koenzim Q_{10} düzeylerindeki değişmeleri karşılaştırmışlar.

Simvastatin kullanan grupta kaslardaki koenzim Q_{10} düzeylerinin %33 oranında azaldığını ancak atorvastatin kullanan grupta değişiklik olmadığını, simvastatin kullanan grupta elektron taşıma zinciri aktivitelerinin daha belirgin olarak azaldığını belirtmişler (54). Lamperti C ve arkadaşları statin kullanımına bağlı miyopatinin, kaslardaki koenzim Q_{10} seviyesi ile olan ilişkisini araştırmışlar. Bu amaçla çeşitli dozlarda ve sürelerde değişik statin türevlerini kullanan ve miyopati gelişen 18 hastayı incelemişler. Hastaların kas koenzim Q_{10} seviyeleri normal kontrol grubuyla farklılık göstermemiş. 3 hastanın kas koenzim Q_{10} düzeyi normalin 2 standart sapma değerinden daha düşükken, 7 hastanınki de 1 standart sapma değerinden daha düşükmüş. Hastaların hiçbirinin biyopsisinde kas hücrelerinin apopitozunu gösteren bulguya rastlanmamış. Sonuç olarak statin kullanımına bağlı miyopatinin kas hücrelerindeki koenzim Q_{10} miktarının hafif derecede azalmasıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (27).

Caso G ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada çeşitli statin türevlerinin kullanımına bağlı olarak miyopati gelişen 18 hastaya 30 gün süreyle 100 mg/gün koenzim Q_{10} tedavisi uygulamışlar ve sonuçta hastaların ağrılarında % 40 azalma olurken, günlük yaşam aktivitesini ölçen indekslerde de % 38'lik bir iyileşme olduğunu gözlemlemişler. Bu durum statin kullanımına bağlı miyopati gelişminde koenzim Q_{10} seviyelerinin etkilenmesinin rol oynadığını ve destek tedavisinin bu hastalarda faydalı olabileceğini düşündürür (55). Buna karşın Young J ve arkadaşları ise 40 mg/gün simvastatin kullanımına bağlı miyalji semptomu olan 44 hiperkolesterolemik hastayı iki randomize şekilde iki gruba ayırarak bir grupta 200 mg/gün koenzim Q_{10} ile diğer grupta plasebo ile 12 hafta

süreyle tedaviyi kombine etmişler ve sonuçta her iki grupta miyalji skorlarında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişler (56).

Sonuç olarak; statin kullanımına bağlı olarak gelişen miyopatinin nedeni hala tam olarak belli değildir. Biz çalışmamızda 3 ay boyunca 20 mg/gün atorvastatin kullanan hastalarımızda belirgin klinik bulgu ve serum kreatin fosfokinaz yüksekliği olmadan, izokinetik testle kas güçlerinde azalma olduğunu gösterdik. Bulgularımız enerji üretiminde oksidatif yolu kullanan tip 1 ve tip 2a kas liflerinin daha belirgin olarak etkilendiğini göstermekteydi. Biz bunun atorvastatin tedavisiyle mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun bozulması sonucu ortaya çıkabileceğini düşündük. Biz çalışmamızdan önce yeterli hasta sayısını belirlemek için güç analizi yapmadık ve hasta sayımızın az olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak söylenebilir. Hasta sayısının az olması istatistiksel olarak tip 2 hata olmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamız öncül bir çalışmadır ve bundan sonra değişik statin grupları ile güç analizi de yapılarak daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Biz yaptığımız çalışmamızda 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin kullanan hastalarımızın, tedavi öncesi ve sonrasında, dominant taraf dizlerinin kas güçlerini izokinetik test ile değerlendirdik. Hastalarımızda 60°/s hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri ile 180°/s hızda fleksiyon ve ekstansiyondaki total iş değerlerinde tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı azalma olduğunu gözledik. 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin kullanımının belirgin miyopati semptomları ve serum kreatin fosfokinaz yüksekliğine yol açmadan izokinetik kas güçlerinde azalmaya yol açtığını gösterdik.

7. ÖZET

Statinler LDL-kolesterol seviyesinin düşürülmesi için yaygın olarak kullanılırlar. Etkilerini endoplazmik retikulumda bulunan ve endojen kolesterol sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG CoA) enzimini inhibe ederek gösterirler. En önemli iki yan etki hepatotoksisite ve miyopatidir. Miyopati çok nadir görülür ve yaygın kas ağrıları, yorgunluk, serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde artma ile karakterizedir. Miyopati gelişmesine rağmen ilaç alınmaya devam edilirse mortalitesi yüksek olan rabdomyoliz gelişebilir.

Bu çalışmada statin kullanımına bağlı olarak kas kuvvetinin ne derece etkilendiği ve olası miyopatinin derecesinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin kullanan 26 hastada tedavi öncesi ve sonrasında görsel ağrı skoru ile kuvvetsizlik hissi, serum kreatin fosfokinaz seviyeleri, kas-iskelet sistemi performansının niceliksel ve objektif ölçümüne olanak sağlayan izokinetik test ile diz kaslarının kuvveti değerlendirildi.

Sonuçta iki hastada tedavi sonrasında miyalji semptomu gözlenirken bir hastada asemptomatik serum kreatin fosfokinaz yüksekliği gözlendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görsel ağrı skorları ile serum kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca tedavi sonrası serum kreatin fosfokinaz düzeyleri ile görsel ağrı skorları arasında korelasyon yoktu. 60°/s hızda elde edilen fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri ile

180°/s hızda fleksiyon ve ekstansiyonda elde edilen total iş değerleri tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalmıştı. 180°/s hızda fleksiyon ve ekstansiyonda elde edilen pik tork değerleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu. Biz bunun statin tedavisine bağlı olarak mitokondriyal fosforilasyonun bozulması ve enerji üretiminde asıl olarak oksidatif yolu kullanan tip 1 ve tip 2a kas liflerinin etkilenmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak bu çalışmada 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin kullanımının klinik olarak belirgin miyopatiye ve serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselmeye yol açmadan izokinetik kas güçlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

8. SUMMARY

Statins are widely used to lower LDL-cholesterol levels. Mechanism of action is inhibition of 3-hydroxy-3-metilglutaril coenzyme A reductase (HMG CoA) which plays a role in the regulation of cholesterol synthesis in endogenous endoplasmic reticulum. Two of the most important side effects are hepatotoxicity and myopathy. Myopathy is rare and characterized by widespread muscle pain, fatigue and increased serum creatine phosphokinase levels. In case of myopathy, if the drug is continued to be taken, rhabdomyolysis may develop with high mortality.

In this study we aimed to observe if isokinetic muscle strength is affected in patients on statin therapy. Twenty-six patients on atorvastatin for 3 months with 20 mg / day were evaluated before and after treatment. Sense of muscle weakness on visual analogue scale, serum creatine phosphokinase levels and strength of knee muscles by isokinetic test were evaluated. We aimed to quantitate the degree of possible myopathy by means of isokinetic testing.

As a result, two patients had myalgia after treatment, and asymptomatic elevation of serum creatine phosphokinase was observed in one patient. Before and after the treatment, there was no statistically significant difference in visual pain scores and serum creatine phosphokinase levels. In addition, there was no correlation between serum creatine phosphokinase levels and visual pain scores. After treatment; flexion and extension peak torque values at 60 ° / s velocity values, and total work values in flexion and extension by 180 ° / s speed, was

significantly reduced compared to values before treatment. The effect of statins on mitochondrial phosphorylation and type 1 and type 2a fibers which mainly use oxidative path in the production of energy, may explain these results.

In conclusion, in this study, 20 mg / day atorvastatin for 3 months cause decrease in isokinetic muscle strength without causing an increase in serum creatine phosphokinase levels and clinically significant myopathy.

9. KAYNAKLAR

1. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. Science 2001;292(5519):1160–4.
2. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990;343(6257):425–30.
3. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008;337:a2286
4. Vladitiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. Current Opinion in Rheumatology 2008;20:648-55.
5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data- 2005. Am J Cardiol. 2006;97:6C-26C.
6. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006;97:52C-60C.
7. Joy TR, Hegele RA. Narrative Rewiev: Statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009;150:858-868.
8. Davis GJ. A compendium of isokinetics in clinical usage and rehabilitation techniques. 4th edition. Onalaska, WI:s&s publishing, 1992.
9. Hislop JH, Perrine JJ. The isokinetic concept of exercise. Phys Ther 47:114-117,1967.
10. Robert H. Knopp. Drug treatment of lipid disorders. Drug therapy 1999; 341(7): 498-511.
11. Eric J. Topol. Intensive statin therapy- a sea change in cardiovasculer prevention. New England Journal Of Medıcıne 2004; 350: 1562-1564.

12. Crawford MH, Di Marco JP. Therapy of hyperlipidemia. Crawford Cardiology. 2nd ed. 2003 7:1-18.

13. Gotto AM Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. Amerıcan Journal Of Cardıology 2006; 97(8A): S3-S5.

14. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus. Amerıcan Journal Of Cardıology 2002;89(12): 1411-1413.

15. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis. Amerıcan Journal Of Medıcıne 2005; 118: 618-624.

16. Thomas MA, Fast A, Bach JR: Rehabilitation of the patient with diseases of the motor unit. In: De Lisa JA, Gans BM (Eds.): Rehabilitation Medicine, Principle and Practice. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1998, pp1545-73.

17. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 2002;40:567-72.

18. Langer T, Levy RI. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. N Engl J Med. 1968;279:856-8.

19. Smals AG, Beex LV, Kloppenborg PW. Clofibrate-induced muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy [Letter]. N Engl J Med. 1977;296:942.

20. Johnson TE, Zhang X, Shi S, Umbenhauer DR. Statins and PPARalpha agonists induce myotoxicity in differentiated rat skeletal muscle cultures but do not exhibit synergy with co-treatment. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;208:210-21.

21. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;145:91-8.

22. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2231-7.

23. Bleske BE, Willis RA, Anthony M, Casselberry N, Datwani M, Uhley VE, et al. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. Am Heart J. 2001;142:E2.

24. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H, Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. Am J Cardiol. 2004;94:1306-10.

25. Fukami M, Maeda N, Fukushige J, Kogure Y, Shimada Y, Ogawa T, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscles of rabbits. Res Exp Med (Berl). 1993;193:263-73.

26. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al; Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. Ann Intern Med. 2002;137:581-5.

27. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prelle A, Bresolin N, Moggio M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. Arch Neurol. 2005;62:1709-12.

28. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation. 2006;114:2788-97.

29. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289:1681-90.

30. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be´gaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients— the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-14.

31. Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. Clin Ther. 2007;29:1761-70.

32. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. Am J Cardiol. 2006;97:32C-43C.

33. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin associated myopathy. Atherosclerosis 202 (2009) 18–28.

34. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. Stroke 2002;33:2337-41.

35. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. J Am Coll Cardiol 2007;49:1753-62.

36. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. Am J Cardiol 2006;97(suppl):69-76C.

37. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al; SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy— a genomewide study. N Engl J Med. 2008;359:789-99.

38. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. Lipids Health Dis. 2007;6:7.

39. Ruano G, Thompson PD, Windemuth A, Seip RL, Dande A, Sorokin A, et al. Physiogenomic association of statin-related myalgia to serotonin receptors. Muscle Nerve. 2007;36:329-35.

40. Hermann M, Bogsrud MP, Molden E, Asberg A, Mohebi BU, Ose L, et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:532-9.

41. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. Muscle Nerve. 2006;34:153-62.

42. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin related myopathy. Ann Intern Med. 2009;150:858-868.

43. Perrin, D. H. (1993). Isokinetic exercise and assessment. Champaign, IL: Human Kinetics.

44. Brown L. E (2000). İsokinetics in human performance. Champaign, IL: Human Kinetics.

45. Impellizzeri FM, Bizzini M, Rampinini E, Cereda F, Mafiuletti N. Reliability of isokinetic strength imbalance ratios measured using the Cybex NORM dynamometer. Clinical Physiology and Functional Imaging, Volume 28, Number 2, March 2008 , pp. 113-119(7).

46. Lund H, Søndergaard K, Zachariassen T, Christensen R, Bülow P, Henriksen M, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Learning effect of isokinetic measurements in healthy subjects, and reliability and comparability of Biodex and Lido dynamometers. Clinical Physiology and Functional Imaging, Volume 25, Number 2, March 2005 , pp. 75-82(8).

47. Claman HP, Broecker KT. Relation between force and fatigability of red end pale skeletal muscles in man. Am J Physic Med 58:70, 1979.

48. Dikmenoğlu N.: İskelet kası fizyolojisi; Beyazova M, Kutsal YG (Ed): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt:1, s.138. Güneş Kitabevi, Ankara 2000.

49. Benghozi R, Bortolini M, Jia Y, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Gonasun L. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. The American Journal of Cardiology Vol. 89 January 15, 2002.

50. Davidson M, McKenney J, Stein E, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. Am J Cardiol 1997;79: 1475–81.

51. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. Arch Neurol 2004;61:889 –92.

52. De Lorgeril M, Salen P, Bontemps L, Belichard P, Geyssant A, Itti R. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:473– 8.

53. Leaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. Am J Cardiol 1996;77:851– 4.

54. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005;78:60–8.

55. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol 2007; 99:1409–1412.

56. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. Am J Cardiol 2007; 100:1400–1403.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gökhan Tuna

Soyadı : Öztürk

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 01/02/1981

Eğitim Durumu

Lisans : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004)

Lise : Keçiören Kanunui Lisesi (1998)

Ortaokul : Keçiören Kanuni Lisesi (1995)

İlkokul : Etlik İlkokulu (1992)

Yabancı Dil : İngilizce