

Yaşlılarda Statin Kullanımının Primer ve Sekonder Korumadaki Önemi ve Yaşlılar Üzerindeki Sistemik Etkileri

ÖZET

Amaç: Bu derlemenin amacı statinlerin interapötik ve koruyucu etkinliğini inceleyen çalışmaları ve bunlarla birlikte kardiyovasküler sistem dışındaki etkilerini değerlendiren çalışmaları incelemektir.

Materyal ve Metod: İnternetteki “Clinical Key”, “PubMed” ve “Google Scholar” veritabanlarında “yaşlılarda statin kullanımı”, “statin, yaşlılık”, “statinler ve ilaç etkileşimi” anahtar sözcükleri yazılarak konuyla ilgili olgu-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, metaanalizler, randomize kontrollü çalışmalar ve klinik araştırmalar derlemeye dahil edilirken, bu konuda daha önce yapılmış olan derlemeler dahil edilmedi.

Bulgular: İncelenen çalışmalarda statinlerin majör kardiyovasküler olayların gelişimini azalttığı, inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğu, statinlerin fraktür riskinde azalmaya neden oldukları, bakteriyel enfeksiyon tanısı almış hastalarda mortalitede azalmaya yol açtıkları buna karşın postoperatif dönemde deliryuma neden olabildikleri belirtilmiştir.

Tartışma: Sonuç olarak statinlerin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri birçok çalışma tarafından desteklenmekle birlikte diğer sistemler üzerindeki etkilerini destekleyecek daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Gelecekte Dünya nüfusu yaşlanacaktır ve demans, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz daha da önemli sağlık sorunları haline gelecektir. Statinlerin bu hastalıklar üzerine etkilerini, yan etkilerini ve maliyet etkinliklerini inceleyen daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Statinler, yaşlılık, kardiyovasküler, demans, osteoporoz.

Arş. Gör. Dr. Abdurrahman Ersu¹, Arş. Gör. Dr. Nazmiye Kaçmaz Ersu¹, Uzm. Dr. Tefik Tanju Yılmaz¹, Doç. Dr. Kurtuluş Öngel²

¹İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

ABSTRACT

Objective: Aim of this review is to summarize studies about efficiency of statins on primary and secondary prevention and their effects on systems other than cardiovascular system.

Material and Methods: Searching studies by typing keywords “statin using on elderly”, “statin, elderly” and “statins and drug interactions” on “Clinical Key”, “PubMed” and “Google Scholar” databases in Internet. Related case-control studies, cohort studies, metaanalysis, randomized controlled studies and clinical researchs included this review and reviews that published recently excluded from this review.

Results: According to evaluated articles, statins decrease major cardiovascular event incidence, they have positive effects on inflammation, they decrease bone fracture risk, decrease mortality of people who have diagnosis of bacterial infection. However statins cause to delirium in preoperative period.

Conclusion: As a result too many studies support that statins have positive effects on cardiovascular system. But we need more comprehensive studies to support statins' effects on the other systems. In the future world's population become elder and dementia, cardiovascular diseases, osteoporosis become more important health problems. More further researches must be performed to investigate the effects, cost effective and adverse effects of statins on these diseases.

Keywords: Statins, elderly, cardiovascular, dementia, osteoporosis.

Yaşlılarda Statin Kullanımının Primer ve Sekonder Korumadaki Önemi ve Yaşlılar Üzerindeki Sistemik Etkileri

Amaç: 3-hidroksi-3- metil glutarilkoenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri yani statinler, karaciğerde kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan HMG- CoA redüktazını inhibe ederek kolesterol sentezini azaltıcı etki gösterirler. Statinler ayrıca, plazmadan LDL klerensini artırır ve karaciğerde VLDL'den LDL üretimini azaltırlar.¹ Bu etkileri nedeniyle statinler koroner arter hastalığının tedavisinde, akut koroner sendromların ve iskemik inmenin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlar olup yine bu hastalıklardan primer ve sekonder korunmada etkinliği kanıtlanmış ajanlardır.^{2,3} Ayrıca statinler demans, osteoporoz ve inflamasyon üzerine de olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu derlemenin amacı yaşlı hastalar üzerinde statinlerin kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerine terapötik ve koruyucu etkinliğini inceleyen çalışmaları ve bunlarla birlikte kardiyovasküler sistem dışındaki sistemler üzerine etkilerini değerlendiren çalışmaları gözden geçirmektir.

Materyal ve Metod: İnternette yer alan “Clinical-Key”, “Pubmed” ve “Google Scholar” akademik veritabanlarında “yaşlılarda statin kullanımı”, “statin, yaşlılık”, “statinler ve ilaç etkileşimi” anahtar sözcükleri Türkçe ve İngilizce olarak yazılarak konuyla ilgili makalelerin özetleri incelendi. Tarama yapılan tarih aralığında konuyla ilgili yayınlanmış makale sayısı konusunda veri toplanmadı. Derlemeye dahil edilen çalışmalar 1999- 2014 yılları arasında yayınlanmıştı. Özetleri incelenen makalelerden olgu-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, metaanalizler, randomize kontrolü çalışmalar ve klinik araştırmalar derlemeye dahil edilirken, bu konuda daha önce yapılmış olan derlemeler dahil edilmedi. Yaşlılarda statin kullanımının etkileri konusunda yapılmış olan ve derlemeye dahil

edilen çalışmalar okunarak sonuçları derlenmiştir.

Bulgular: Bir statin olan rosuvastatinin inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma üzerindeki etkilerini araştıran, 60 yaş ve üzeri kadınların ve 50 yaş ve üzeri erkeklerin dahil edildiği JUPİTER çalışmasında statinlerin yüksek duyarlı C- Reaktif protein (hsCRP) düzeyi yüksek olan buna karşın hiperlipidemisi bulunmayan olgularda majör kardiyovasküler olayların gelişimini azalttığı görülmüştür.⁴ Yine JUPİTER çalışmasına göre ağır enfeksiyonların yönetiminde statin kullanımının rutin olarak önerilebilmesi için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir.⁴ Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da bu açıdan riskli olan 70-82 yaşları arasındaki 5804 kişi arasında yapılan ve hastaların prospektif olarak ortalama 3,2 yıl süreyle pravastatin tedavisi ile plasebo kontrollü olarak takip edildiği PROSPER çalışmasında yüksek riskli yaşlı hastalarda statin kullanımının koroner kalp hastalığını azalttığı belirtilmiştir. Fakat statin kullanımı ile inme sıklığında azalma saptanmamıştır. Ancak takip süresinin kısa olmasının ve bu süre içerisinde inme geçiren hasta sayısının azlığının statin tedavisinin inme üzerine etkisinin gösterilmesini sınırladığı belirtilmiştir.⁵ Kanada’da 1,4 milyon yaşlı hastanın verileri taranılarak seçilen 66 yaş ve üzerindeki 396.077 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise yüksek riskli yaşlı hastalarda statin kullanımının bazal kardiyovasküler riski ve bu nedenle gerçekleşen ölümleri progresif olarak azalttığı gözlenmiştir. Ancak statin tedavisinin yararlılığının bazal riske bağlı olduğu ve yüksek kardiyovasküler riske sahip olan hastaların da dahil olduğu hasta gruplarında statin kullanımının maksimum yararlarının gösterilemeyeceği vurgulanmıştır.⁶

Yaşlıları 48-75 arası olan olgularda yapılmış çalış-

Yaşlılarda Statin Kullanımının Primer ve Sekonder Korumadaki Önemi ve Yaşlılar Üzerindeki Sistemik Etkileri

maları kapsayan bir meta-analizde statin kullanımının bakteriyel enfeksiyon tanısı alan hastalarda azalmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup statin kullanımının sepsis ve pnömoniyi önlemedeki potansiyel profilaktik yararının dışlanamayacağı belirtilmiştir. Buna karşın statinlerin bu yaş grubunda postoperatif enfeksiyonları önlediğine dair bu çalışmada elde edilen kanıtlar zayıftır.⁷

Statinler ile postoperatif deliryum arasındaki ilişkiyi araştıran bir kohort çalışmasında 65 yaş ve üzerinde olan 284.158 kişi statin ve diğer kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaç kullanımı ile postoperatif deliryum riski arasında ilişki bulunup bulunmadığı açısından incelenmiştir. Buna göre statin kullanımı ile artmış postoperatif deliryum riski arasında ilişki bulunmuştur ve cerrahi girişim yapılacak hastalarda statinlerin bir süre kesilmesinin gerekebileceği belirtilmiştir. Aynı etki diğer lipid düşürücü ajanlarda saptanmamıştır.⁸

Statin kullanımı ve demans ilişkisini de inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Cramer ve arkadaşları toplum tabanlı kohort çalışmalarına 1789 Meksika kökenli Amerikalı dahil olmuştur. Her 12-15 ayda bir, tüm katılımcılar kognitif ve klinik açıdan değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 1674 olguda demans gelişmeyip bunlardan 452'sinin (%27) çalışmanın çeşitli dönemlerinde statin kullanan hastalardan meydana geldiği ve 5 yıllık takip sonunda statin kullanan olgularda demans/ kognitif bozukluk gelişme olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür.⁹ Jick ve ark. ise 284 demanslı olgu grubu ve 1080 kontrol grubu üzerinde statinler demans üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmadaki katılımcıların tümü 50 yaş ve üzerindedir. Kontrol grubunun %13'ü hiperlipidemi tedavisi almamakta, %11'i statin kullanmakta,

%7'si diğer lipid düşürücü tedavileri kullanmakta ve %69'unda ishiperlipidemi bulunmamakta ya da lipid düşürücü tedavi almamakta olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada statin kullanan 50 yaş ve üstü hastalarda, hiperlipidemi tedavisi yapılmasından ya da yapılmamasından ve statin dışındaki diğer lipid düşürücü ilaçları kullanıp kullanılmamalarından bağımsız olarak demans gelişimi riski daha düşük olarak tespit edilmiştir.¹⁰

Statinlerin osteoporoz ve kemik kırıkları üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise statin kullanımının kemiklerde fraktür riskini azalttığına yönelik bulgulara ulaşılmıştır. Statinler ve fraktür riskini değerlendiren bir çalışmada statin kullanımının osteoporotik kalça kırığından koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmanın plasebo kontrollü olmamasından dolayı bu etkinin kanıtlanabilmesi için plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir.¹¹ Tjeerd ve arkadaşları İngiltere'de Genel Pratisyenlik Araştırma Veritabanını tarayarak yaptıkları olgu kontrol çalışmasına 50 yaş ve üzerindeki vertebra, kalvika, humerus, radius/ulna, kalça, ayak bileği ve ayak kırığı olan hastalar ile tıbbi öykülerinde son bir yıl içinde tıbbi öykülerinde herhangi bir fraktür öyküsü olmayan hastaları dahil etmişlerdir. Bu popülasyon tabanlı olgu- kontrol grubunda statin kullanımının kemik fraktürü riskinde azalmayla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde uzun süredir ya da yüksek doz statin kullanan hastalarda da fraktür riskinde azalma tespit edilememiştir.¹² Buna karşın Chan ve ark. 60 yaş ve üzerindeki kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada statinlerin kadınlarda patolojik olmayan kırıklara karşı koruyucu etkileri olduğunu öne süren hipotezi destekleyen bulgulara ulaşmışlardır.¹³ Uzzan ve ark. statinlerin kemik mineral dansitesi üzerine etkilerini

Yaşlılarda Statin Kullanımının Primer ve Sekonder Korumadaki Önemi ve Yaşlılar Üzerindeki Sistemik Etkileri

inceleyen çalışmaların meta-analizini yapmışlardır ve statinlerin, kalçadaki kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴ Yine Richard ve ark. ise yaptıkları çalışmaya toplam 91052 kişiyi dahil etmişlerdir. Çalışmaya dahil edilenlerden 28063'ü statin kullanmaktayken 2195'i statin dışındaki lipid düşürücü tedavilerden kullanmaktaymış. Lipid düşürücü kullanmayan grupla karşılaştırıldığında statin kullananlarda fraktür riski %36 oranında daha düşük olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde statin dışı lipid düşürücü tedavi alanlarla karşılaştırıldığında statin kullananlarda fraktür riski %32 daha düşük olarak bulunmuştur.¹⁵

Statin kullanımı ile katarakt riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Ekim 1997- Eylül 2012 tarihleri arasında farmakovijilans çalışması yapılarak FDA Yan Etki Raporlama Sistemine girilen ilaç yan etki raporları taranarak yapılan bir çalışmada lipid düşürücü tedavi kullanımı nedeniyle gelişen 1195 katarakt vakası ve 99 katarakt operasyonu saptanmış olup bu vakaların sırasıyla %94 ve %95'inin statin kullanımına bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir. Katarakt gelişimine en sık neden olan lipid düşürücü ajanın ise lovastatin olduğu ve katarakt cerrahisi uygulanan 99 olguda ise kataraktın en sık nedeninin atorvastatin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca katarakt gelişimi ile en güçlü ilişki gösteren lipid düşürücü ajan lovastatin olup bunu pravastatin ve atorvastatin takip etmiştir.¹⁶ Buna karşın yaş ortalaması 64±12 olan ve ortalama olarak 13±9 yıldır diyabetli olan hasta üzerinde yapılan bir çapraz-kesitsel bir olgu-kontrol çalışmasında kataraktlı grupla kataraktı olmayan grup arasında statin, fibrat ve/veya ezetimib kullanımı açısından anlamlı bir fark olmadığı, statin kullananlarla kullanmayanlar karşıla-

tırıldığında statin kullananlarda katarakt prevalansının daha yüksek olmadığı gösterilmiştir ve kataraktın statinlerle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir.¹⁷

Statinlerin en korkulan yan etkisi rabdomiyolizdir. Makrolidlerin statinler ile birlikte kullanıldıklarında, makrolidlerin gerçekleştirdiği sitokrom p450 inhibisyonu nedeniyle rabdomiyolize neden olabileceklerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. 65 yaş üzerinde olup devamlı statin kullanan ve klaritromisin veya eritromisin reçete edilmiş olan hastalarla azitromisin reçete edilmiş hastaların karşılaştırıldığı ve primer sonlanım noktası antibiyotik başlandıktan sonraki bir ay içerisinde rabdomiyoliz gelişimi olan bir çalışmada eritromisin veya klaritromisin kullanımı rabdomiyoliz nedeniyle hastaneye yatırılma riskinde, akut böbrek yetmezliği riskinde ve genel yan etki riskinde artmayla ilişkili olarak bulunmuştur.¹⁸ Başka bir çalışmada ise statinler ile eş zamanlı olarak makrolid kullanan 228 hastadan 153'ünde makrolidler ile statinler arasında ilaç etkileşimi açısından yüksek risk meydana gelmiştir. Simvastatin ve atorvastatin ile birlikte makrolid kullanımı, fluvastatin ve pravastatin ile birlikte makrolid kullanımına göre daha riskli bulunmuştur.¹⁹

Tartışma: İlk statinler olan mevastatin ve lovastatin 1976 yılında üretilmeye başlanmıştır.^{20,21} Lipid düşürücü ve özellikle LDL düşürücü etkinlikleriyle uzun süredir kullanımda olan statinler üzerine günümüze kadar çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalardan bir kısmı statinlerin lipid düşürücü etkinliklerine, kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkilerine odaklanmışken bir kısmı da statinlerin kardiyovasküler sistem dışındaki etkilerine odaklanmıştır. Bu çalışmaların çoğu da yaşlılarda statin kullanımını incelemektedir.

Öncelikle statinlerin kardiyovasküler etkilerine de-

Yaşlılarda Statin Kullanımının Primer ve Sekonder Korumadaki Önemi ve Yaşlılar Üzerindeki Sistemik Etkileri

ğinen çalışmalara göz atıldığında rosuvastatinininflamatuar olaylar ve kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini inceleyen JUPİTER çalışmasında hiperlipidemisi olmayan fakat hsCRP düzeyi yüksek olan olgularda rosuvastatininmajor kardiyak olayları azalttığı gösterilmiştir.⁴ Aterosklerozinflamatuar bir süreç olarak kabul edilmekte olup akut koroner olayların tanısında hsCRP'nin değerini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu sonuca göre statinlerinaterosklerozuninflamasyon boyutu üzerinde de etkileri olduğu düşünülebilir.

Statinlerinkardiyovasküler olaylara yönelik primer ve sekonder korunmada etkinlikleri çok sayıda ve geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışma ile desteklenmektedir. Bununla birliktestatinlerininflamatuar süreçler üzerine olan etkileri üzerine daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmaya gereksinim vardır.Statinlerin bakteriyel pnömoni ve sepsistemortaliteyi azaltıcı etkileri olduğunu savunan çalışmada ise statinlerinprofilaktik yararının dışlanamayacağı belirtilmektedir.⁷ Ancak statinlerin yaşlılarda bakteriyel sepsis ya da pnömoniprofilaksisi amacıyla kullanılabilmeleri için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Statinlerindemans sıklığını azalttıkları ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı yavaşlattığı birçok çalışmada belirtilmektedir.^{9,10} Yaşlı popülasyondavaskülerdemans sıklıkla görülmekte olup statinlerin bu etkinliği kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileriyle ilişki gösterebilir.

Statinlerin kemik mineral dansitesi üzerine olumlu etkiler çok sayıda çalışma tarafından desteklenmiş olup

statinlerin özellikle kalça kırığından koruyucu etkinlikleri olduğu belirtilmektedir.¹¹⁻¹⁵

60 yaş ve üzerindeki kişilerin Dünya nüfusuna oranı 2007 yılında %11iken bu oranın 2050 yılında %22'ye yükselmesi beklenmektedir. Bununla birlikte 2000 yılında Dünya nüfusunun %10'u 60 yaşın üzerindeyken 2050 yılında bu oranın %20 olacağı tahmin edilmektedir. 2000 yılında Dünya'da 61 milyon kişi 80 yaş ve üzerinde, 8 milyon kişi 90 ve üzeri yaşta ve 180 bin kişi de 100 yaşını aşmış durumda olduğu belirtilmektedir. 2050 yılında Dünya nüfusunun günümüze göre yaşlanmasına paralel olarak Dünya'da 314 milyon kişi 80 yaş ve üzerinde, 61 milyon 90 ve üzeri yaşta, 3.2 milyon kişi de 100 yaşını aşmış olacaktır.²² Bu verilere dayanarak yaşlı popülasyonda sık görülen kardiyovasküler hastalıkların, demansın, osteoporoz ve buna bağlı kemik fraktürlerinin gelecekte daha sık karşımıza çıkacağı da öngörülebilir. Bu nedenle yaşlılarda statin kullanımının etkilerini değerlendiren ve özellikle 60 yaş ve üzerindeki olguların dahil edileceği çalışmalara daha fazla gereksinim vardır. Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte önem kazanan kardiyovasküler sistem dışındaki hastalıklarda etkinliğini araştıran daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olmakla birlikte gelecekte statinler bakteriyel sepsis/ pnömoniprofilaksisinde, osteoporozda, demans ve kognitif fonksiyon kaybının önlenmesinde endike olabilir. Ancak bu durumlarda statinin etkinliğinin kanıtlanması olası olsa da yan etki ve maliyet etkinliği açısından da statinler üzerine daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Kaynaklar / References

1. Horsmans Y. Differential metabolism of statins: importance in drug-drug interactions. *EurHeart J.* 1999; 1 (Suppl T): T7-T12.
2. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-6.
3. Deedwania P, Barter P, Carmena R ve ark. For the Treating to New Targets Investigators. Reduction of low- density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919-28.
4. Rao AD, Milbrandt EB. To JUPITER and beyond: Statins, inflammation and primary prevention. *Critical Care* 2010;14:310.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Ford I, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane PW, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 2002;360:1623-30.
6. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid- Lowering Therapy With Statins in High-Risk Elderly Patients The Treatment- Risk Paradox. *JAMA* 2004; 291:15 (Reprinted)
7. Bergman LB, Bergman P, Andersson J, Lindh JD. Statin Treatment and Mortality in Bacterial Infections – A Systematic Review and Meta-Analysis 2010;5(5):10702.
8. Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ* 2008;179(7):645-52.
9. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study; *Neurology* 2008;71(5):344-50.
10. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *The Lancet* 2000; 356 (9242): 1627-31.
11. Hennessy S, Strom BL. Statins and Fracture Risk. *JAMA* 2001; 285 (14) (Reprinted).
12. Tjeerd- Pietervan S, Sebastiaan W, Frank de V, Bert L, Cyrus C. Use of Statins and Risk of Fractures. *JAMA* 2001; 285 (14): 1850-5.
13. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DSM, Chase GA, Donahue JG, Goodman MJ, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *The Lancet* 2000;355(9222): 2185-8.
14. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007;40(6):1581-7.
15. Scranton RE, Young M, Lawler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano M. Statin Use and Fracture Risk Study of a US Veterans Population; *JAMA Internal Medicine* 2005;165 (17).
16. Ak A. Lipid- lowering therapy with Statins may be associated with Cataract and cataract operation risks. *Value in Health* 2014;17(3):102.
17. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Statin Therapy and Cataract in Type 2 Diabetes. *Diabetes and Metabolism* 2011;37.
18. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, Gomes T, Fleet J, Hwang YJ, Garg AX. Statintoxicityfrommacrolideantibioticcoprescription: a population- basedcohortstudy. *AnnInternMed* 2013;158(12):869-76.
19. Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V. Statin-macrolideinteraction risk: a population- basedstudythroughout a general practicedatabase. *Eur J ClinPharmacol.* 2005;61(8):615-20.
20. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2, 517-26
21. Endo, A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J. Antibiot* 1979;29:1346-8.
22. Mandracıoğlu A. Dünya’da ve Türkiye’de yaşlıların demografik Özellikleri. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49(3):39-45.