



# Atorvastatin Kullanan Hastalarda Kas Performansının İzokinetik Test ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Muscle Performance with Isokinetic Test in Patients Using Atorvastatin

Gökhan Tuna ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Salih TOPAL<sup>2</sup>, Murat ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Feride GÖĞÜŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Statinler, LDL-kolesterol seviyesinin düşürülmesi için yaygın olarak kullanılırlar. En önemli iki yan etki, hepatotoksisite ve miyopatidir. Miyopati çok nadir görülür ve yaygın kas ağrıları, yorgunluk, serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde artma ile karakterizedir. Bu çalışmada atorvastatin kullanan hastalarda, izokinetik kas güçlerindeki etkilenmenin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 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.

**Bulgular:** İki hastada tedavi sonrasında miyalji semptomu gözlenirken, bir hastada asemptomatik serum kreatin fosfokinaz yüksekliği gözlemlendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görsel ağrı skorları ile serum kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. 60°/s hızda elde edilen fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalmıştı. 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 olabileceği düşünüldü.

**Sonuç:** 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.

**Anahtar Kelimeler:** Atorvastatin, kas performansı, izokinetik test

### Abstract

**Objective:** Statins are widely used to lower LDL-cholesterol levels. 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 this study, we aimed to show if isokinetic muscle strength is affected in patients on statin therapy.

**Material and Methods:** In this study, we evaluated the visual pain score, sense of weakness, serum creatine phosphokinase levels, and the power of knee muscles by using an isokinetic test that enables the quantitative and objective measurement of the performance of the musculoskeletal system before and after treatment of 26 patients who used 20 mg/day atorvastatin for 3 months.

**Results:** 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. After treatment, flexion and extension peak torque values at 60°/s velocity were significantly reduced compared to the values before treatment. The effect of statins on mitochondrial phosphorylation and type 1 and type 2a fibers, which mainly use the oxidative path in the production of energy, may explain these results.

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

**Key Words:** Atorvastatin, muscle performance, isokinetic test

## Giriş

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. 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).

Statinlerin kullanımına bağlı olarak, nadiren toksik miyopati tablosu gelişebilmekte olup, hastalarda yorgunluk, kas ağrısı, kaslarda hassasiyet, güçsüzlük, gece krampları, tendon yapışma yerlerinde ağrı semptomları görülebilir. Bu semptomlar, sadece proksimal kaslarda da yaygın olarak görülebilir (3). Statinlere bağlı miyopati; miyalji, miyozit, rabdomiyozis 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. Rabdomiyozis 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, rabdomiyozis oldukça nadirdir (7).

Eklem hareket açıklığında sabit bir hız ve maksimal gerilimin oluşturulduğu kontraksiyon izokinetik kasılmadır (8). Bu kontraksiyon tipinde açılma hızı sabittir. İzokinetik test ile, kas-iskelet sistemi performansı niceliksel olarak değerlendirilebilir. Elde edilen objektif parametrelerle, hastanın izlenmesi mümkün olur. Bu yöntem, hastalar için güvenlidir. Dinamometre ile uygulanan direnç, sürekli hastanın kontraksiyon sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir. Hasta kontraksiyon sırasında karşılayabileceğinden fazla bir kuvvete maruz kalmaz. Test güvenilirliği için hasta kooperasyonu son derece önemlidir (9).

Bu çalışmada 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 değişikliğin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu araştırmaya, Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında, kardiyojeli 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'ndan onay alındı. Hastalar araştırma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı. Hastaların 30-65 yaş arasında olması ve araştırmaya katılmak için gönüllü olmaları araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlenirken, miyopatiye neden olan başka hastalıkların varlığı (tiroid hastalıkları, osteomalazi, polimiyozit, dermatomiyozit gibi romatolojik hastalıklar, doğumsal ya da metabolik hastalıklar, miyopati yapabilecek başka ilaçların kullanımı vb.), uzun süreli alkol tüketimi, 3 aydan daha

fazla kortikosteroid kullanımı, izokinetik testin kontrendike olduğu durumlar (konjestif kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen hipertansiyon, osteoporoz) araştırmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi. 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 60°/s ve 180°/s hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri ölçüldü. İzokinetik test için Cybex NORM izokinetik dinamometre sistemi (Lumex inc., Ronkonkoma, New York) kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler, tüm hastalarda aynı fizyoterapist tarafından yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında elde ettiğimiz değerler Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) 11.0 for windows programına girilerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak, aritmetik ortalamalar ve standart sapmalar hesaplandı. Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile elde edilen verilerin normal dağılıma uyduğu saptandı. Tedavi öncesi ölçülen değerler ile tedavi sonrası ölçülen değerlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı.

## Bulgular

Araştırmamızda 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. Yirmi altı hastanın tamamında, tedavi öncesinde kuvvetsizlik hissi yoktu ve görsel ağrı skorları 0 (sıfır)'dı. Tedavi sonrasında ise, sadece 2 kadın hastada (%8) kuvvetsizlik hissi ve miyalji gözlemlendi. 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'ydü ve tedavi öncesi ile sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,166$ ). Aynı zamanda bu hastaların serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde de belirgin yükseklik yoktu. Dört hastanın serum kreatin fosfokinaz ölçümleri sırasında enjeksiyon ve travma öyküsü olması nedeniyle, 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. Bir kadın 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. Yirmi iki hastanın tedavi öncesi ve sonrası kreatin fosfokinaz değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,284$ ) (Tablo 1). Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında izokinetik test ile elde edilen değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. 60°/s açılma hızında ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerlerinde, tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (sırasıyla  $p_1=0,014$ ,  $p_2=0,036$ ) (Şekil 1,2). 180°/s açılma hızında ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerlerinde de, tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p_1=0,066$  ve  $p_2=0,094$ ) (Şekil 3,4).

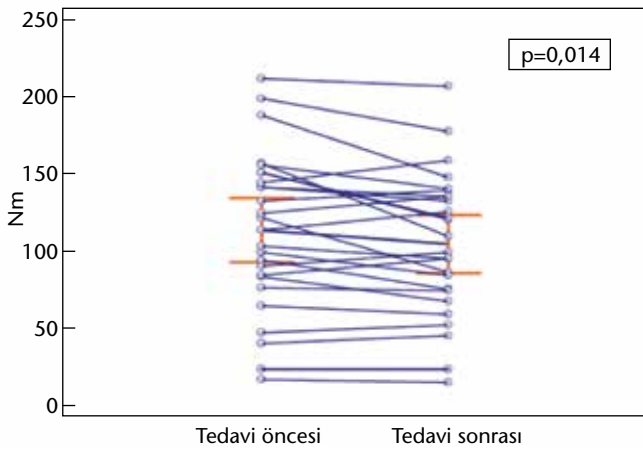
**Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası serum CPK düzeyleri**

	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			

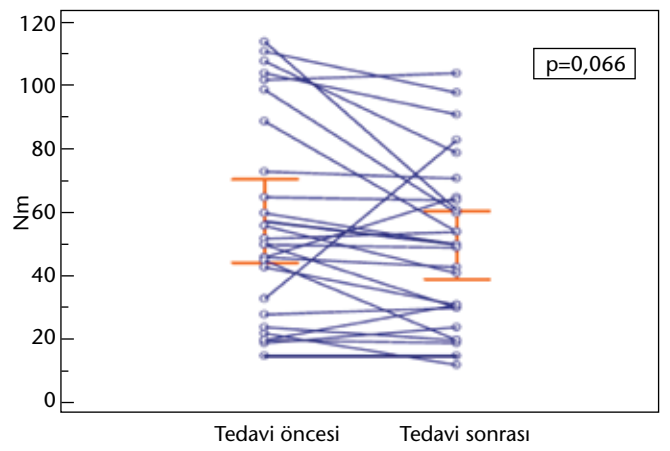
**Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası izokinetik test ile elde edilen değerlerin karşılaştırılması**

	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

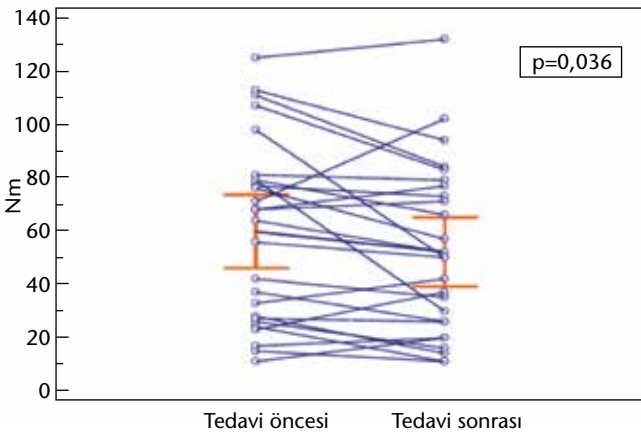
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Nm: Newton-metre  
\*: p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir



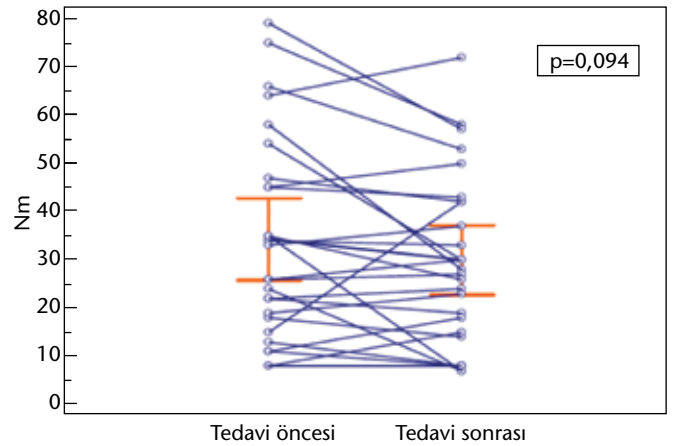
Şekil 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda ekstansiyon pik tork değerleri



Şekil 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda ekstansiyon pik tork değerleri



Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 60°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri



Şekil 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diz kaslarının 180°/s hızda fleksiyon pik tork değerleri

## Tartışma

Bu araştırmada tedavi sonrasında hastaların ikisinde (%8) miyalji semptomu, bir hastada asemptomatik serum kreatin fosfokinaz yüksekliği gözlemlendi. Ayrıca 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.

Bruckert ve ark. (10) 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. Bu hastaların arasında en çok miyalji semptomunun, atorvastatin kullanan grupta (%14,9) olduğunu bildirmişlerdir. Kashani ve ark. (11) 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 saptamamış, bununla birlikte atorvastatin kullananlarda miyalji görülme oranını

%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 dışlanmasıyla bağlamışlardır. Bu çalışmada da, her ne kadar hasta sayısı az da olsa miyalji görülme sıklığı benzer oranlardaydı. Benghozi ve ark. (12) yaptıkları çalışmada 20 mg/gün, 40 mg/gün, 80 mg/gün fluvastatin kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastaların serum CPK düzeylerini karşılaştırmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Phillips ve ark. (13) 4 vakalılık olgu sunumlarında, statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastalarda, serum kreatin fosfokinaz düzeylerinin normal düzeylerde kaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, serum CPK düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı değişiklik göstermedi ve bulgularımız diğer çalışmalardaki bulgularla uyumlu oldu.

İstemi kas kasılmasını sağlayan kas lifleri üç tiptedir. Tip 1 kas lifleri (yavaş oksidatif lifler), glikolitik yoldan enerji sağlama kabiliyetleri düşük, enerjisini aerobik yoldan sağlayan, ve kasıldıklarında, hızlı glikolitik liflere göre daha düşük kuvvetler oluşturmalarına rağmen yorgunluğa dirençli olan liflerdir. Tip 2a lifler de (hızlı oksidatif lifler), daha çok aerobik yoldan enerji sağlarken, glikolitik ve glikojenolitik yollardan da enerji sağlayabilir. Hızlı ve kuvvetli kasılmalar oluşturabilirler. Yorgunluğa tip 1 liflere göre daha az, tip 2b'lere göre ise daha yüksek oranda dayanıklıdır. Tip 2b kas lifleri (hızlı glikolitik lifler) ise, enerji üretiminde anaerobik yolu kullanan, hızlı ve güçlü kontraksiyonlar oluşturmalarına rağmen, daha hızlı yorgunluk gelişen liflerdir (14,15). İzokinetik ölçümde, düşük açısal hızlarda 3 tip kas lifi harekete katılırken, açısal hız arttırdıkça sırasıyla tip 1 ve tip 2a kas lifleri pasifleşir. Tip 2b kas lifleri hareketin sonuna kadar kontraksiyon oluşturabilir (16,17). 60°/s açısal hızda tüm kas lifleri harekete ve oluşturulan pik tork oluşumuna katkı sağlarken 180°/s hızda ise pik torkun büyük bir oranı tip 2b lifler tarafından oluşturulur.

Statinler, kolesterol seviyesini HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek düşürürler. HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonuyla, kolesterolün kometaboliti olan koenzim Q<sub>10</sub> sentezi de azalır. Koenzim Q<sub>10</sub> kas hücrelerinin mitokondrilerinde, oksidatif fosforilasyonda rol oynayan elektron taşıma zincirinde görev alır. Koenzim Q<sub>10</sub> sentezindeki azalmanın, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bozulmaya yol açarak, statinlerin miyopati yapıcı etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Davidson ve ark. (18) atorvastatin ve lovastatinin 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 CPK düzeylerinde normalin 10 katından fazla bir artış göstermediğini bildirmişlerdir. Buna karşın tedavi öncesi ve sonrası serum koenzim Q<sub>10</sub> düzeylerini karşılaştırdıklarında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre %38'lik bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Yine Rundek ve ark. (19) 30 gün süreyle 80/mg gün atorvastatin kullanan 34 hiperkolesterolemik hastanın, tedavi öncesi ve sonrası serum koenzim Q<sub>10</sub> değerlerini karşılaştırmışlar ve tedavi sonrasında %52 oranında bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da 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 değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. 180°/s hızda ekstansiyon

ve fleksiyon pik tork değerlerinin oluşmasından ağırlıklı olarak enerji üretimini anaerobik yoldan sağlayan, oksidatif yolu kullanan tip 2b lifleri sorumlu olup, bu hızda elde edilen tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim bulgularımız da, atorvastatin kullanımının mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, 180°/s hızda ekstansiyon ve fleksiyon pik tork değerlerinde tedavi sonrasında öncesine göre azalma mevcuttu. Bu azalmanın, hastalarımızda yorgunluk gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

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'de hata olmasına neden olmuş olabilir.

## Sonuç

Statin kullanımına bağlı olarak gelişen miyopatinin nedeni hala tam olarak belli değildir. Bu çalışmada, 3 ay boyunca 20 mg/gün atorvastatin kullanan hastalarda belirgin klinik bulgu ve serum kreatin fosfokinaz yüksekliği olmadan, izokinetik testle kas güçlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, enerji üretiminde oksidatif yolu kullanan tip 1 ve tip 2a kas liflerinin daha belirgin olarak etkilendiğini göstermekteydi. Bu sonucun, atorvastatin tedavisiyle mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun bozulması sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma öncül bir çalışmadır ve bundan sonra değişik statin grupları ile güç analizi de yapılarak, daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.G.; Tasarım - F.G., G.T.Ö.; Denetleme - F.G.; Kaynaklar - G.T.Ö., S.T., M.Ö.; Malzemeler - F.G., G.T.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.T., M.Ö., G.T.Ö.; Analiz ve/veya yorum - F.G., G.T.Ö.; Literatür taraması - G.T.Ö.; Yazıyı yazan - G.T.Ö.; Eleştirel İnceleme - F.G. Diğer - S.T., M.Ö., F.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ankara Keçiören Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - F.G.; Design - F.G., G.T.Ö.; Supervision - F.G.; Funding - G.T.Ö., S.T., M.Ö.; Materials - F.G., G.T.Ö.; Data Collection and/or Processing - S.T., M.Ö., G.T.Ö.; /

Analysis and/or Interpretation - F.G., G.T.Ö.; Literature Review - G.T.Ö.; Writer G.T.Ö.; Critical Review - F.G. Other - S.T., M.Ö., F.G.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### Kaynaklar

1. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292:1160-4. [\[CrossRef\]](#)
2. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30. [\[CrossRef\]](#)
3. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008;337:a2286. [\[CrossRef\]](#)
4. Vladitiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:648-55. [\[CrossRef\]](#)
5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data- 2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6-26. [\[CrossRef\]](#)
6. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52-60. [\[CrossRef\]](#)
7. Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68. [\[CrossRef\]](#)
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* 1967;47:114-7.
10. 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. [\[CrossRef\]](#)
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Benghozi R, Bortolini M, Jia Y, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Gonasun L. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:231-3. [\[CrossRef\]](#)
13. 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. [\[CrossRef\]](#)
14. Claman HP, Broecker KT. Relation between force and fatigability of red end pale skeletal muscles in man. *Am J Physic Med* 1979;58:70.
15. Dikmenoğlu N. İskelet kası fizyolojisi; Beyazova M, Kutsal YG (Ed): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Cilt:1, s.138. Güneş Kitabevi, Ankara 2000.
16. Brown LE. İsokinetics in human performance. Champaign, IL: Human Kinetics. 2000.
17. Impellizzeri FM, Bizzini M, Rampinini E, Cereda F, Maffiuletti NA. Reliability of isokinetic strength imbalance ratios measured using the Cybex NORM dynamometer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:113-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, 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. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)