T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LDL KOLESTEROL DÜZEYİ 250 MG/DL VE ÜZERİNDE OLAN OLASI, MUHTEMEL VE KESİN AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ HASTALARINDA FARKINDALIK, YETERLİ TEDAVİ EDİLME VE TEDAVİYE UYUM ORANLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Samet YAMAN

Ankara

2018

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LDL KOLESTEROL DÜZEYİ 250 MG/DL VE ÜZERİNDE OLAN OLASI, MUHTEMEL VE KESİN AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ HASTALARINDA FARKINDALIK, YETERLİ TEDAVİ EDİLME VE TEDAVİYE UYUM ORANLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Samet YAMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Didem Özdemir

Ankara

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda bizlere yol gösteren ve eğitimimde büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Eğitim Koordinatörümüz ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman Ersoy'a, değerli hocam Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, yan dal rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şemnur BÜYÜKAŞIK'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bir abla gibi ilgi gösteren sayın hocam Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR'e

İlgi ve alakalarını eksik etmeyen, sevgili klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince birlikte birçok güzel hatırayı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, aynı hastanede çalıştığım diğer doktor arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve diğer personellere,

Her zaman yanımda olan sevgili B.Tuğçe AKMAN'a

Hayatım boyunca beni hep destekleyen her zaman yanımda olan eğitimim sürecinde bir an dahi eksikliğini hissetmediğim bugünlerimin mimarı değerli aileme,

Ve benim bu mesleği seçmemin en büyük etkeni, ailemize özellikle bilim ve adalet duygusunu işleyen, oğlu olmaktan büyük onur duyduğum rahmetli babama,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Samet YAMAN

Ankara,2018

ÖZET

Amaç: Ailevi Hiperkolesterolemi (AH), otozomal dominant (OD) kalıtımlı, plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yükselmesi ile karakterize genetik bir bozukluktur. Bebeklik veya çocukluk yaşlarından itibaren yüksek olan LDL kolesterol erken yaşta koroner arter hastalığına neden olur. Mortalitede artışa neden olmasına rağmen hem hekimler hem de hastalar tarafından yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle tüm dünyada tanı ve tedavi oranları düşüktür. Bu çalışmamızda AH hastalarının tespit edilmesi, tedavi alma durumlarının ve tedaviye uyumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, hiperkolesterolemi ilişkili komplikasyon oranlarının belirlenmesi ve hastalığın farkındalığının artırılması diğer amaçlardır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2010 ve Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve serum LDL kolesterol düzeyi ≥250 mg/dL ve üzerinde olan 18 yaş üstü hastalar hastanenin bilgi işlem biriminden destek alınarak tespit edildi. Hastalara telefon ile ulaşılarak anket yapıldı. Demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı ve egzersiz durumu, dislipidemiye yönelik tedavi alıp almadıkları belirlendi. Kalp damar hastalığı varlığı, diğer metabolik hastalıklar, ailede kalp damar hastalığı veya kolesterol yüksekliği sorgulandı. Koroner bypass ameliyatı olan, enfarktüs geçiren, koroner stentli ya da koroner anjiografi yapılıp medikal tedavi gerektirecek tıkanıklık saptanan hastalar koroner arter hastalığı (KAH) olarak kabul edildi. İskemik inme geçiren hastalar serebrovasküler olay (SVO) var olarak değerlendirildi, hemorajik inmeler dışlandı. Karotis arterde, femoral arterde ya da başka periferik arterde stenoz saptanması periferik arter hastalığı (PAH) olarak değerlendirildi. Anket uygulanan hastaların LDL kolesterol yüksekliği saptandığı zamanki kan tetkikleri retrospektif olarak incelendi ve total kolesterol, LDL kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid değerleri yanında kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve tirotropin (TSH) değerleri not edildi. LDL kolesterol yüksekliği ile eş zamanlı olarak TSH değeri 10 mIU/mL ve üzerinde olan, glomerülonefrit ve nefrotik sendromu olan, ALT ve AST yüksekliği olup bu değerlerin düzelmesi sonrası LDL kolesterol yüksekliği devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak LDL kolesterol yüksekliği ile birlikte trigliserid değeri >400 mg/dL olan ve trigliserid değerleri kontrol altına alındıktan sonra LDL

kolesterol yüksekliğinin devam etmediği görülen hastalar da çalışmadan çıkarıldı. DUTCH lipid kriterlerine göre sınıflandırma yapıldı.

Bulgular: Belirlenen süre içerisinde 1918 ölçümde LDL kolesterol düzeyinin 250 mg/dL veya üzerinde olduğu görüldü. Aynı hastadaki ölçümler çıkarıldığında kalan 1365 hastanın 573'üne (%42.0) telefonla ulaşıldı ve bunların da 442'si (%77.1) görüşmeyi ve bilgi vermeyi kabul etti. Dışlamalar yapıldıktan sonra 367 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 248'i (%67.6) kadın, 119'u (%32.4) erkekti ve ortalama yaş 50.5±11.66 idi. 50 hastada (%13.6) LDL kolesterol≥330 mg/dL iken 317 hastada (%86.4) 250-329 mg/dL idi. Ortalama DUTCH skoru 6.36±1.63 bulundu ve 40 (%10.9) hasta kesin, 181 (%49.3) hasta muhtemel, 146 (%39.8) hasta olası AH olarak değerlendirildi. Kesin veya muhtemel AH'li hastalardan 84'ünde (%38.0) kardiyovasküler hastalık varken 137'sinde (%62.0) yoktu. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda yaş ortalaması olmayan hastalardan anlamlı şekilde yüksekti (53.80±9.03 ve 47.28±12.58, $p<0.001$). DUTCH skoru kardiyovasküler hastalığı olanlarda 8.09±1.54 iken olmayanlarda 6.74±1.31 bulundu ($p<0.001$). Tüm hastalara bakıldığında dislipidemiye yönelik tedavi alma oranı %42.0 olarak saptandı. Tedavi almayan 213 hastanın 163'ü (%76.2) hiç tedavi önerilmediğini belirtirken, 30 hasta (%14.0) tedaviyi kendisi kesmiş, 21 hasta (%9.8) ise hekim önerisi ile kesmişti. Kardiyovasküler hastalığı olan kesin veya muhtemel AH hastalarının 49'u (%58.3) antilipidemik tedavi almaktaydı.

Sonuç: AH toplumda sık görülen fakat yeterli düzeyde tanı almayan ve tedavi oranları düşük bir hastalıktır. Çalışmamızda LDL kolesterol 250 mg/dL ve üzerinde olan hastaların önemli bir kısmının tedavi almadığı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de yeterince kontrol edilmediğini saptadık. Ayrıca doktorlar tarafından da tedavi önerilmeme oranı yüksekti. Ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi AH'li hastaların tanı oranları düşük ve tedavileri yetersizdir. Bu konuda hem hasta hem de hekim düzeyinde farkındalığın arttırılması için ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Aim: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disease characterized by increased levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol. High LDL cholesterol from infancy or childhood causes premature coronary heart disease (CHD). Although it is associated with significantly increased mortality, the awareness among both physicians and patients is low. Thus, diagnosis and treatment rates are low in all over the world. In this study, we aimed to detect patients with FH and determine treatment status and compliance in these patients. Additionally, we aimed to assess hypercholesterolemia associated complications and to increase the awareness of the disease.

Materials and Methods: Patients older than 18 years old and have a serum LDL cholesterol level of ≥250 mg/dL between January 2010 and December 2016 were identified from the database of Ankara Ataturk Education and Research Hospital. A survey was performed by reaching patients via phone. Demographic features, smoking status, use of alcohol, exercise and use of medication for dyslipidemia were determined. Presence of cardiovascular disease and other metabolic diseases in the patients, and cardiovascular disease and high cholesterol levels in the family were questioned. Patients with a history of coronary artery bypass grafting or coronary stent or patients who underwent coronary angiography and diagnosed to have stenosis that requires medical treatment were defined to have CHD. Patients with a history of ischemic stroke were determined to have cerebrovascular disease. Presence of stenosis in carotid artery, femoral artery or any other peripheral artery was defined as peripheral artery disease (PAD). Lipid profile, creatinin, alanine aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) and thyrotrophin (TSH) levels at the time of high LDL cholesterol were retrospectively searched and noted in patients who underwent survey. Patients with a serum TSH higher than 10 mIU/mL, patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome and patients with high ALT and AST levels were excluded from the study. Patients with serum triglyceride >400 mg/d were also excluded if LDL cholesterol had decreased after normalization of triglyceride. DUTCH lipid diagnostic criteria was used to classify patients.

Results: LDL cholesterol was higher than 250 mg/dL in 1918 measurements. When repeated measurements in the same patients were excluded, 1365 patients were identified. Phone contact was made in 573 (42.0%) patients and 442 (77.1%) of them

accepted to be included in the study. After exclusion, data of 367 patients were analyzed. There were 248 (67.6%) female and 119 (32.4%) male patients and mean age was 50.5±11.66. LDL cholesterol was ≥330 mg/dL in 50 (13.6%) and 250-329 mg/dL in 317 (86.4%) patients. Mean DUTCH score was 6.36±1.63 and 40 (10.9%) patients were classified as definite, 181 (49.3%) as probable and 146 (39.8%) as possible FH. Among patients with definite or probable FH, 84 (38.0%) had cardiovascular disease. Mean age of patients with cardiovascular disease was significantly higher than patients without cardiovascular disease (53.80±9.03 vs 47.28±12.58, p<0.001). DUTCH scores were 8.09±1.54 and 6.74±1.31 in patients with and without cardiovascular disease, respectively. Considering all patients, 42% were taking medication for dyslipidemia. Among 213 patients that were not on antilipidemic treatment, 162 (76.1%) stated that medication was never recommended previously, 30 (14.1%) had stopped medication him/herself and 21 (9.8%) had stopped medication with the advice of the physician. 49 (58.3%) definite or probable FH patients with cardiovascular disease was taking antilipidemic treatment.

Conclusion: Despite relatively high prevalance, FH is an underdiagnosed and undertreated disease. In this study, we observed that a significant proportion of patients with LDL cholesterol higher than 250 mg/dL are not taking antilipidemic drugs and other cardiovascular risk factors are not under control in these patients. In addition, rate of non-treatment by physicians was high even in patients with known cardiovascular disease. Similar with many other countries, diagnosis and treatment rates of FH patients were very low in our country. Further national studies are required to increase awareness of the disease in both physicians and patients.

Key Words: Familial hypercholesterolemia, hyperlipidemia, cardiovascular disease, coronary heart disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR viii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. LİPİT METABOLİZMASI 3
2.1.1. Diyetle Alınan Lipitlerin Sindirim, Emilim, Salgılanma ve Kullanılması. 3
2.1.2. Diyetle Alınan Lipitlerin Dokular Tarafından Kullanılması 4
2.1.3 Kolesterol 5
2.1.4. Lipoproteinler 6
2.1.5. Apolipoproteinler 7
2.1.6. Şilomikronların Metabolizması 8
2.1.7. VLDL Biyosentezi ve Metabolizması 8
2.1.8. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması 9
2.1.9. HDL Sentezi 11
2.1.10. HDL ve Apo B İçeren Lipoproteinler Arasındaki Lipit Transferi 11
2.1.11. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri .. 12
2.1.12. Kolesterolün Aterosklerozdaki Rolü: 13
2.2. Hiperlipidemiler 13
2.2.1 Hiperlipidemi Taraması 14
2.2.2 Sınıflandırma 15
2.2.3 Primer Hiperlipidemiler 16

2.3. Ailevi Hiperkolesterolemi 23
3. HASTALAR VE YÖNTEM 27
3.1. Hastalar 27
3.2. Yöntem 27
3.3 Laboratuar Ölçümler 28
3.4. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanısı 28
3.5 İstatistiksel Analiz 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ-ÖNERİLER 48
7. KAYNAKLAR 49
8. EKLER 59
ETİK KURUL YAZISI 60
9. ÖZGEÇMİŞ 61

KISALTMALAR

2-MAG : 2-monoaçil gliserol
ACAT : Kolesterol açiltransferaz
ADB : Ailevi defektif Apo B-100
ADBL : Ailevi disbetalipoproteinemi
AH : Ailevi hiperkolesterolemi
AHTG : Ailevi hipertrigliseridemi
AKHL :Ailevi kombine hiperlipidemi
ALT : Alanin aminotransferaz
AST : Aspartat aminotransferaz
Apo A : Apolipoprotein A
Apo A-I : Apolipoprotein A-I
Apo-B : Apolipoprotein B
Apo B-48 : Apolipoprotein B-48
Apo B-100 : Apolipoprotein B-100
Apo C : Apolipoprotein C
Apo C-I : Apolipoprotein C-I
Apo C-II : Apolipoprotein C-II
Apo C-III : Apolipoprotein C-III
Apo E : Apolipoprotein E
CETP : Kolesterol ester transfer protein
DNA : Deoksiribonükleik asit
DM : Diabetes mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HMG-KoA : Hidroksimetilglutaril KoA
HT : Hipertansiyon
IDL : Orta yoğunluklu lipoprotein
KAH : Koroner arter hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KC : Karaciğer
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LCAT : Lesitin kolesterol açil transferaz
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-R : Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
LDLRP : LDL reseptörü ile ilişkili protein
LDLRAP 1 : Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü adaptör protein
LDL KOLESTEROL : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LPL	: Lipoprotein lipaz
mRNA	: Mitokondriyal ribonükleik asit
NARC-1	: Nöronal apoptozis düzenleyici konvertaz1
NHLBI	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NPC1L1	: Niemann-Pick C1-benzeri1 proteini
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
ORH	: Otozomal resesif hiperkolesterolemi
PAH	: Periferik arter hastalığı
PCSK9	: Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9
PLTP	: Fosfolipit transfer protein
PPAR-α	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa
RNA	: Ribonükleik asit
S1P	: Site 1 Protease
S2P	: Site 2 Protease
SCAP	: Sterol cleavage activating protein
SRE	: Sterol düzenleyici element
SREBP	: Sterol regulatory element-binding protein (sterol düzenleyici madde bağlayıcı protein)
SVO	: Serebrovasküler olay
ŞM	: Şilomikron
TAG	: Triaçil gliserol
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
TG	: Trigliserid
TSH	: Tirotropin
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
YA	: Yağ asidi

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısı için 'Dutch Lipid Clinic' kriterleri 24
Tablo 2. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için MEDPED kriterleri. Muhtemel heterozigot ailevi hiperkolesterolemi için sırasıyla total ve LDL kolesterol seviyeleri (mg/dl) 25
Tablo 3. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için Simon Broome tanı kriterleri 25
Tablo 4.Tüm hastalarda ve LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olanlarda demografik veriler, klinik bulgular ve DUTCH skorları 32
Tablo 5. Tüm hastalarda ve LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olanlarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları 33
Tablo 6. DUTCH skoruna göre kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemi olanlarda demografik veriler ve klinik bulgular 34
Tablo 7. DUTCH skoruna göre kesin ve muhtemel ailesel hiperkolesterolemi olanlarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları 35
Tablo 8. Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastalarda demografik ve klinik bulgular 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), otosomal dominant (OD) kalıtımlı, plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yükselmesi ve erken yaşta aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi ile karakterize genetik bir bozukluktur (1). Homozigot ve heterozigot formu bulunmaktadır. Homozigot AH sıklığı 1/1.000.000 civarındadır ve daha şiddetli formudur. Bu hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri sırasıyla 650-1000 mg/dl ve >600 mg/dl seyreder. Heterozigot formun prevalansı ise 1/200-500'dür ve daha hafif klinik ile karakterizedir (2). Heterozigot hastalarda total kolesterol düzeyi 350-500 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyi 200-400 mg/dl civarında beklenir. AH'ye neden olan en sık mutasyonlar LDL reseptör gen, Apolipoprotein-B (Apo-B) 100 gen ve pro-protein konvertaz subtilin/keksin 9 (PCSK9) gen mutasyonlarıdır. Bunlar arasında en sık rastlanan LDL reseptör (LDL-R) gen mutasyonudur ve AH hastalarının %85-90'ında bu gende mutasyon olduğu gösterilmiştir. LDL-R geninde AH'ye yol açan 1700'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (2-4). Bu mutasyonlar LDL-R'de kısmi veya tam işlev kaybına neden olur. Sonuçta LDL kolesterol kandan temizlenemez ve serum LDL kolesterol düzeyi artar. Apo B geninde meydana gelen bir mutasyon LDL partiküllerinin LDL reseptöre bağlanmasını engeller ve plazma LDL kolesterol düzeyi yükselir. Apo B gen mutasyonu AH'nin %5-10'nu oluşturur. PCSK9 gen mutasyonları ise oldukça nadirdir. Buna karşın bazı hastalarda mutasyon saptanmayabilir. Bir çalışmada %18 hastada hiç bir genetik mutasyon olmadığı bildirilmiştir (5).

AH erken yaşta ateroskleroz gelişmesine, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimine ve erken yaşta ölüme yol açmaktadır. Uygun tedavi edilmediğinde kalp hastalığı kümülatif riski 60 yaşından önce erkeklerde %60, kadınlarda %30'dan fazla artmaktadır. Homozigot formda ise KAH yirmili yaşlarda hatta erken çocukluk dönemlerinde ortaya çıkar. Tedavide amaç LDL kolesterol düzeyini çocuklarda 135 mg/dl, erişkinlerde ise 100 mg/dl altına düşürmektir (6). Eşlik eden diabetes mellitus (DM) ya da KAH olması durumunda ise hedef LDL kolesterol düzeyi 70 mg/dl'nin altı olmalıdır. AH'nin erken tanısı ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite belirgin şekilde azaltılabilir (7). 20 yaşın üzerindeki tüm erişkinlerde ve

ailede erken kardiyovasküler olay veya yüksek kolesterol seviyesi olan çocuklarda 2 yaşından itibaren kolesterol için tarama önerilmektedir (8). 20 yaş üzerinde LDL

Kolesterol ≥190 mg/dl veya non-HDL kolesterol ≥220 mg/dl ise, 20 yaş altında ve çocuklarda ise LDL kolesterol≥160 mg/dL veya non-HDL kolesterol≥190 mg/dL ise AH'den şüphelenilmelidir. Buna ek olarak ailede erken yaşta kalp hastalığı (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce) ve erken yaşta ani ölüm hikayesi olanlarda, tendon ksantomu ve 45 yaşından önce korneal arkus varlığında AH taranmalıdır. AH için uluslarası standart bir tanı kriteri olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death - Erken Ölümden Korunmak İçin Erken Teşhis Koy), Birleşik Krallıkta Simon Broome ve Hollanda'da Dutch Lipid Clinic kriterleri geliştirilmiştir (9-11). Bunların arasında en sık kullanılan Dutch Lipid Clinic kriteridir ve genetik, klinik ve laboratuar özellikleri içeren birtakım paramatrelerin puanlanarak olası, muhtemel ve kesin AH tanısı konması esasına dayanır. Bu kriterlerin kullanılması ile birçok ülkede tanı oranları %1'in altında iken Hollanda'da bu oran %71 düzeylerine çıkmıştır (12).

AH tedavisinde yaşam tarzı değişikliğinden sonra medikal tedavide ilk seçenek statin grubu ilaçlardır. Maksimum dozda statin ile hedef düzeye ulaşılamaması durumunda tedaviye ezetimib eklenerek devam edilmelidir. Safra asidi bağlayan reçineler diğer tedavi seçeneğidir. Yeni tedavi seçeneği PCSK9 inhibitörleri alirocumab, evolocumab ve bococizumab ile umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir ve ülkemizde de piyasaya giren alirocumabın LDL kolesterol seviyesini diyabetik ve aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalarda önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir (13).

Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmasına rağmen AH tanısı konan hasta oranları da, uygun tedaviye ulaşan hasta sayısı da tüm dünyada oldukça düşüktür ve hastaların birçoğu hiç ilaç kullanmamaktadır. Bu çalışmada AH hastalarının hastalıkları ve olası sonuçları hakkında yeterli bilgi sahibi olup olmadıklarının ve tedaviye uyum düzeylerinin belirlenmesi ve yeterli tedavi edilen hasta oranının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ek olarak, bu hastalarda hiperkolesterolemi ilişkili komplikasyon oranları belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİT METABOLİZMASI

Lipitler, suda çözünmeyen organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Suda çözünmedikleri için genellikle ya membran lipitleri ve adipositlerde triaçilgliserol (TAG) damlacıkları halinde bulunur ya da lipoprotein partikülleri şeklinde plazmada proteinlerle birlikte taşınırlar. Lipitler vücut için ana enerji kaynağı olmakla beraber, aynı zamanda hücrede önemli bariyer görevini de üstlenirler. Lipitlerin vücutta, yağda çözünen bazı vitaminler için düzenleyici ve koenzim olarak görev almaları, prostaglandin ve steroid hormonların vücut dengesinin kontrolünde önemli roller üstlenmeleri gibi başka birçok işlevleri bulunmaktadır (14).

2.1.1. Diyetle Alınan Lipitlerin Sindirim, Emilim, Salgılanma ve Kullanılması

Lipitlerin sindirimi midede başlar. Midede aside dayanıklı 'lingual lipaz' tarafından katalize edilir. Kısa veya orta zincirli yağ asitleri (YA) içeren TAG molekülleri midede bulunan lipaz tarafından parçalanırlar. Ancak midedeki bu sindirim yeterli değildir. Duedonumda diyetle alınan lipitlerin emülsiyonu gerçekleşir. Diyetle alınan TAG, kolesterol esterleri ve fosfolipidler pankreas enzimleri tarafından yıkılırlar. TAG molekülleri, bağırsak mukozası hücrelerince sindirilemeyecek kadar büyük molekül yapısına sahiptirler. Bu yüzden bir esteraz olan pankreatik lipaz tarafından 2-monoaçil gliserol (2-MAG) ve serbest YA'ne parçalanırlar. Kolesterol esterleri, pankreatik kolesterol esteraz tarafından kolesterol ve serbest YA'ne; fosfolipidler ise pankreastan salınan ve tripsin tarafından aktifleştirilen fosfolipaz A2 tarafından gliserilfosforilkolin ve serbest YA'ne dönüştürülürler. Serbest YA, serbest kolesterol ve 2-MAG jejunumda safra tuzları ile karışarak miçeller oluştururlar. Kısa ve orta zincirli YA emilebilmek için miçel oluşumuna gerek duymadan bağırsak mukozası hücrelerinin fırçamsı kenarlarından emilirler (15). YA emildikten sonra bağırsak mukozası hücreleri içinde yağlı-açil

CoA (YA-CoA) sentetaz tarafından aktif forma dönüştürülür. Bağırsak mukozası hücrelerine alınan 2-MAG'ler, YA-CoA türevleri kullanılarak açil-transferazlar tarafından TAG'lere dönüştürülürler (14)

Apolipoprotein B-48 (Apo-B48), bağırsak mukozası hücreleri tarafından sentezlenen bir proteindir. Eğer bu protein sentezlenemezse TAG'ler hücrelerde birikir ve genetik bir bozukluk olan konjenital abetalipoproteinemi meydana gelir. Şilomikronlar (ŞM) bağırsak mukozası hücrelerinden ekzositoz yoluyla bağırsak lenf damarlarına salgılanırlar. Bu lenf damarları, torasik kanalı izler ve sol subklavian ven ile kan dolaşımına katılır (16).

2.1.2. Diyetle Alınan Lipitlerin Dokular Tarafından Kullanılması

ŞM'lar içindeki TAG'ler iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere akciğer, böbrek, kalp ve karaciğer (KC) tarafından yıkılır. ŞM'lardaki TAG'ler lipoprotein lipaz (LPL) tarafından serbest YA ve gliserole parçalanır. Bu enzim yağ ve kas hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. Salgılanan LPL periferik dokuların kapiller yataklarında endotel hücrelerinin luminal yüzeyine yerleşir (16).

1- Serbest YA; TAG'ün hidroliziyle doğrudan komşu yağ ve kas hücrelerine girebilirler; ya da hücreler tarafından alınıncaya kadar serumda albümine bağlı olarak taşınabilirler. Birçok hücre enerji üretmek amacıyla YA'ni oksitleyebilir. Yağ hücreleri, TAG molekülünü oluşturmak amacıyla serbest YA'ni tekrar esterleştirebilirler.

2- Gliserol; TAG'den salındıktan sonra sadece KC tarafından gliserol-3-fosfat (G-3-P) oluşturmak için kullanılır. Oluşan G-3-P, dihidroksi aseton fosfata oksitlenerek glikoliz ya da glikoneogenez yoluna girebilir.

3- Geri kalan ŞM bileşenleri; TAG'lerin çoğu uzaklaştırıldıktan sonra, ŞM kalıntıları (kolesterol esterleri, fosfolipidler, protein ve bir miktar TAG içerir) KC tarafından alınır ve hidroliz edilir.

2.1.3 Kolesterol

Kolesterolün büyük bir kısmı vücut tarafından sentezlenir. Günlük üretimin %20-25'i karaciğerde gerçekleşir. Ek olarak ince bağırsak, adrenal bezleri ve üreme organlarındaki sentezlenme miktarı diğer dokulara kıyasla daha fazladır. 70 kg ağırlığındaki bir kişinin vücudunda toplam 35g kolesterol vardır. Günlük dahili üretim miktarı 1 g, besin yoluyla alınan miktar ise 200-300 mg'dır. Bağırsaklara (safra ve besin yoluyla) giren 1.2-1.3 kg'nin yarısı kana geçer(17-19).

2.1.3.1 Kolesterol Biyosentezi

Kolesterol, hücre ve dokuda hidroksimetilglutatil KoA (HMG-KoA) redüktaz enziminin başlattığı mevalonat yolu adı verilen reaksiyon zinciri ile sentezlenir, asetil-KoA ve asetoasetil-KoA ile başlayan tepkimeler, skualen, lanostrol ve en son kolesterol yapısına dönüşür(19).

2.1.3.2 Kolesterolün Önemi ve Fonksiyonları

Kolesterol, steroid hormonlarının ve D vitamini öncülüdür. Ayrıca safra asitleri de kolesterolden sentezlenir. Kolesterol hücre zarlarının yapımı ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren membranlar daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar. Kolesterol, yağların sindirimine yarayan safranın sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) metabolizmasında rolü önemlidir. Aldosteron, östrojen, testosteron ve progesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolun sentezlerinde görev alır. Hücre zarının yapısına etkisi sonucunda hücre sinyal iletimine ve zardaki iyon ve proton geçirgenliğine de etki eder(19,20).

2.1.3.3. Hücre İçinde Kolesterol Düzeyinin Denetimi:

Kolesterol biyosentezi, mevcut kolesterol seviyesine bağlıdır. Besin yoluyla gelen kolesterol miktarındaki artış, üretimin azalmasına sebep olur, besinden gelen miktarın azalması da zıt sonucu doğurur. En önemli düzenleme mekanizması, hücre içinde endoplazmik retikulumdaki kolesterol miktarının SREBP1 ve 2 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*, sterol düzenleme elemanına bağlanan protein 1

ve 2) tarafından algılanması ile gerçekleşir. Hücre içi kolesterol miktarı arttığı durumlarda, SREBP1 proteini: SCAP (*SCAP- sterol cleavage activating Protein*) ve Insig 1 isimli iki proteine bağlanır. Kolesterol seviyesi azaldığı zaman Insig1, SREBP-SCAP kompleksinden ayrışır, bu kompleks Golgi aygıtına geçer ve orada S1P ve S2P (İngilizce *Site 1 Protease* ve *Site 2 Protease*) tarafından kesilir (bu iki proteaz enzimleri kolesterol seviyesi düştüğü zaman SCAP tarafından aktive olurlar). Kısalıp bir transkripsiyon faktörüne dönüşen SREBP hücre çekirdeğine girer ve orada bir takım genlerin önünde yer alan SRE'ye (*Sterol Regulatory Element*) bağlanarak bu genlerin transkripsiyonunu artırır. Bu genler arasında HMG-KoA redüktaz ve LDL-R genleri vardır. HMG-KoA redüktaz hücre içi kolesterol üretiminin artmasına neden olur, LDL-R ise kanda dolaşan LDL'in hücrelere bağlanıp taşımakta olduğu kolesterolün hücrelere verilmesini sağlar (21,22).

2-1-3.4-Kolesterolün Vücuttan Atılımı:

Kolesterol karaciğerden safra aracılığıyla atılır ve bir kısmı ince bağırsak tarafından tekrar alınır (enterohepatik siklüs). Safra kesesi içinde, konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle kristalleşebilir ve bu durumda safra taşı oluşumuna yol açabilir (19).

2.1.4. Lipoproteinler

Lipitler plazmada lipoprotein adı verilen sferoid makromoleküller içinde taşınır. Bunlar; fosfolipidleri, yağda eriyen antioksidanları ve vitaminleri içerir. Hidrofobik iç kısmında kolesterol esterleri ve hidrofilik dış yüzeyde serbest kolesterol, fosfolipid ve apolipoprotein molekülleri bulunur. Lipoproteinler birbirlerinden yoğunluk, büyüklük, elektroforetik hareketleri, içerik ve fonksiyon yönünden ayrılırlar. Klinik olarak en sık kullanılan sınıflama yoğunluklarına göre yapılan sınıflamadır. Buna göre temelde 5 tip lipoprotein vardır;

- Şilomikron
- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)
- Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL)
- Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

Esas trigliserit taşıyıcı lipoproteinler; ŞM ve VLDL'dir. Esas kolesterol taşıyıcı lipoproteinler ise LDL ve HDL'dir. IDL, fizyolojik olarak ömrü kısa lipoprotein olup eşit oranda kolesterol ve TG içerir.(**23).**

2.1.5. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan proteinler olup onların sentezindeki yapısal görevlerinin yanı sıra, enzim kofaktörü, inhibitörü ve lipoproteinlerin hücre yüzeyine bağlanmasında görev alırlar. Apolipoproteinler, lipoproteinler üzerindeki yerleşimlerine göre, integral ve periferal olmak üzere iki grupta incelenirler. İntegral proteinler (apo-B100, apo-B48) lipoprotein sentezi için mutlaka gereken yapısal elemanlar olup, fosfolipid tabakayı boylu boyunca kat ederler. Periferik proteinler (Apo-E ve C), fosfolipit tabaka yüzeyinde bulunur ve lipoprotein reseptörleri için ligand fonksiyonu görürler (24).

1- Apo-B: İnsanda Apo-B, iki farklı formda bulunur. Bunlar 2. kromozomun kısa kolundan sentezlenen Apo-B100 ve Apo-B48'dir. Bu iki form da lipoprotein sentezi ve metabolizmasında önemli role sahiptir. Apo-B48 denilmesinin sebebi apo-B geni tarafından kodlanan proteinin neredeyse yarısını oluşturmasıdır. Apo-B100, KC tarafından üretilir ve apo-B geni tarafından kodlanan bütün proteini temsil eder. Yapısal proteini olduğu VLDL, LDL ve IDL partikülleri birer molekül Apo-B100 içerir. Apo-B'nin primer yapısı, alfa ve beta helikslerden oluşan, tüm molekülü saran ve lipit bağlama bölgeleri gibi görünen, birçok hidrofobik ve amfipatik dizilerden oluşur. Apo-B100, yapısal görevinin yanı sıra, LDL-R'leri için de ligandır (14,25). Apo-B100; VLDL, LDL ve IDL için yapısal protein özelliği taşır ve sadece LDL'nin reseptörüne bağlanmasına aracılık ederek temizlenmesini sağlarken, VLDL ve IDL'nin reseptör aracılı temizlenmesinden Apo-E sorumludur. Apo-B48, sadece intestinal sistemde sentezlenen bir proteindir. ŞM'ların esas yapısal proteinidir. Her ŞM bir veya iki ApoB-48 molekülü taşır (26).

2- Apo-E: 299 aminoasitten oluşmuş 34 kd'luk bir proteindir. Plazmada; ŞM ve kalıntıları, VLDL ve IDL'nin, ayrıca "Apo-E'li HDL" veya "HDL1" olarak da adlandırılan HDL'nin küçük bir alt grubunda da bulunur. ApoE'nin büyük bir kısmı

KC'de sentezlenir. Apo-E, yapısında bulunduğu lipoproteinlerin (ŞM, VLDL ve HDL), LDL-R, ŞM kalıntı reseptörü ve LDLRP ile etkileşimine aracılık eder (14,27).

3- Apo-A: 11. kromozomda bulunan 29 kd ağırlığında bir proteindir. Gastrointestinal sistem ve KC'de sentezlenir. ŞM ve HDL'nin yapısal proteinidir. Apo-AI, HDL'nin yapısal proteini olmakla beraber serbest kolesterolün esterleşmesinden sorumlu lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonunu da sağlar. Hücrelerde HDL'ye kolesterol transferi Apo-A-I in önemli fonksiyonlarından biridir. Apo-AI, HDL üretimi için gereklidir ve genellikle antiaterojenik apoprotein olarak bilinir. Eksikliği HDL düşüklüğü, planar ksantom, korneal bulanıklık ve erken KAH gibi klinik bulgularla karakterizedir (28).

4- Apo-C: Apo-CI ve CII geni, 19. kromozom üzerinde bulunur. KC esas üretim yeri olup, Apo-CI ayrıca makrofaj ve bir miktarda da intestinal sistemden sentezlenir. Apo-C-I LCAT için aktivatör görevi üstlenmektedir. Apo-CII ise LPL enziminin kofaktörü olarak görev yapar (14).

2.1.6. Şilomikronların Metabolizması

ŞM'lar, bağırsak mukozası hücrelerinde üretilirler ve besinle alınan TAG, kolesterol ve kolesterol esterlerini ve bu hücrelerde yapılan ilave lipitleri çevre dokulara taşırlar (29). ŞM'lar apo-B48 içerir ve plazmaya ulaştığında apo-E ve apo-C'leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Apo-E, apo-B48 ile birlikte KC reseptörleri tarafından tanınır. ŞM'ların yapısındaki TAG'leri LPL enzimi yıkar. ŞM'ların aldığı bu apolipoproteinlerin kaynağı dolaşımdaki HDL kolesteroldür.

2.1.7. VLDL Biyosentezi ve Metabolizması

Endojen lipoprotein metabolizması trigliseritin KC'deki sentezini içerir. VLDL, endojen trigliseritleri ve daha az derecede kolesterol taşırlar. VLDL'deki major apolipoproteinler; Apo-B100, Apo-E ve Apo-C (I, II, III)'dir. Trigliserit, kolesterol esteri ve Apo-B100 karaciğerde VLDL sentezine girer. Serbest YA KC'de aktifleşir (açil KoA şeklinde) ve oksidasyona uğrar. Trigliserit ve kolesterol esteri ile

birleşir. Karaciğere serbest YA geçişi artması durumunda, YA oksidasyon ve depolama kapasitesi aşılır. Yağ asit metabolizmasının ara ürünleri birikir ve trigliserit formasyonunu ve insülin aktivitesine negatif etkili serin kinaz aktivitesini arttırır. İnsülin aktivitesindeki bu inhibitör etkiyi kolesterol sentezinin artışı izler. Apo-B100 asıl olarak KC'de sentezlenir. Karaciğerdeki Apo-B100 miktarı proteoliz ile düzenlenir. Yalnızca bazı Apo-B100 molekülleri VLDL'ye katılır. Diğerleri proteolitik enzimler ile yıkıma uğrar. Kolesterol esteri, Apo-B100 ile etkileştiğinde yıkıma uğramaz ve Apo-B100 üretimi artmış olur. Mitokondriyal transfer protein, trigliseritin VLDL'ye katılmasını sağlar. Apo-B100, VLDL'nin plazmaya sekresyonu için gereklidir. VLDL-trigliserit doku kapillerlerine girer. Burada LPL ve Apo C-II aracılığıyla hidrolize edilir ve serbest YA'leri serbestleşir. VLDL IDL'ye dönüşür. IDL, üzerindeki Apo E aracılığıyla KC'deki LDL reseptörüne bağlanarak alınır ve böylece dolaşımdan temizlenir. IDL hepatik lipaz ile hidrolize uğrar ve LDL meydana gelir (30).

2.1.8. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması

LDL parçacıkları kolesterol, trigliseritler, fosfolipitler ve apo-B100 ve CIII içerir. Apo-B100 bütün LDL partikülleri içinde bulunmaktadır (31).

1. Reseptör Aracılı Endositoz: LDL partikülleri çevre dokulara kolesterol sunar. Bunu hem hücre yüzeyiyle temas ettiklerinde hücrelerin membranlarına serbest kolesterolü bırakarak hem de apo-B100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar. LDL reseptörleri hücre membranlarındaki çukurlara toplanmış olan negatif yüklü glikoprotein molekülleridir. Çukurun hücre içi tarafı çukurun şeklini koruyan bir protein (klatrin) ile kaplanmıştır. Bağlanmadan sonra LDL, endositoz yoluyla bozulmamış partiküller olarak hücrenin içine alınır. LDL içeren vezikül hızla klatrin kaplanmasını kaybeder ve diğer veziküllerle birleşir. Böylece endozom olarak adlandırılan daha büyük veziküller meydana gelir.

Endozom içeriğinin pH'ı azalır, bu durum LDL'nin reseptöründen ayrılmasına imkan verir. Reseptörler daha sonra endozomun bir kenarına göçerler, oysa LDL'ler vezikülün lümeni içinde serbest olarak kalırlar. Veziküldeki

lipoproteinler lizozomal hidrolitik enzimler tarafından yıkılırlar. Bu parçalanma sonucu kolesterol, aminoasitler, YA'leri ve fosfolipitler salıverilir (16).

2. Endositozla Alınmış Kolesterolün Hücre Kolesterol İçeriği Üzerine Etkisi: Bu süreç üç basamakta meydana gelir; 1) HMG-KoA redüktaz aktivitesi de novo kolesterol sentezinin azalması için kolesterol tarafından inhibe edilir. 2) Eğer kolesterol bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için gerekli değilse HMG-KoA, kolesterol açiltransferaz (ACAT) tarafından esterleştirilir. ACAT, bir yağ asidini bir yağlı açil CoA türevinden kolesterole transfer eder ve böylece hücrede depolanabilen bir kolesterol esteri oluşur. 3) Hücre içine daha fazla LDL kolesterolün girmesini kısıtlamak amacıyla LDL geninin transkripsiyonunu azaltarak yeni LDL-R proteininin sentezi azaltılır (24).

3. Kimyasal Olarak Değişikliğe Uğramış LDL'nin Makrofaj Çöpçü Reseptörleri Tarafından Alımı:

Reseptör aracılı metabolik yola ek olarak, dolaşımdaki makrofajlar yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesine sahiptir. Çöpçü reseptör KC'de eksprese edilir, HDL bağlar. HDL'den KC'e kolesteril esteri taşınmasını kolaylaştırır. Geniş bir 'ligand' bağlama özgünlüğüne sahip bu reseptörler kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozuna aracılık edebilirler (24).

LDL-R Geninin Düzenlenmesi: LDL-R geni, 19. kromozomun kısa kolunun distal kısmında yerleşik ve 45 kb uzunluğunda olup 18 ekzondan meydana gelmektedir. LDL-R sentezi genin 5' ucundaki DNA dizisi tarafından kontrol edilir. Bu dizi yaklaşık 10 bazdan meydana gelir ve sterol düzenleyici element (SRE) olarak adlandırılır. Ayrıca diğer iki tekrar dizisi, bir transkripsiyon faktörü olan Sp1'e bağlanarak LDL-R mRNA düzeyleri üzerinde düzenleyici etki meydana getirir. Hücre içi sterol düzeyleri yükseldiğinde, LDL-R'nün mRNA transkripsiyonu olmaz. Hücrenin sterol içeriği azaldığında, hücre yüzeyine LDL-R sunumu artırılır, böylece apo-B ve E içeren lipoproteinlerin alımı artırılarak hücre içine kolesterol sunumu sağlanır. LDL-R, sterol seviyesini algılar ve hücrenin gereksinimleri doğrultusunda mRNA üretimi ve protein biyosentezini uygun şekilde düzenler (14).

LDL Reseptörü ile İlişkili Protein (LDLRP): LDL-R, yapısal olarak 4 LDL molekülüne denk gelen ve 31 ligand bağlama bölgesi olan geniş bir integral membran reseptörüdür. LDLRP, esas olarak KC parankim hücreleri, beyin ve plasentada üretilir (32). Lipoprotein metabolizması açısından bakılacak olursa, LDLRP, apo-E'den zengin lipoproteinlere yüksek ilgi gösterir ve bunların hücre içine alınmalarında rol oynar. LDLRP bu görevi yaparken her bir molekül için ligand olarak apo-E'ye ihtiyaç duyar. LDLRP, aynı zamanda hepatik lipaz ve LPL ile etkileşime girerek, ŞM kalıntılarına bağlanarak plazmadan uzaklaştırılır (33).

2.1.9. HDL Sentezi

Yeni (nascent) HDL: Apo-AI, KC ve intestinal hücrelerden lipitsiz bir protein olarak salınır. Hepatositlerin bazolateral membranındaki, enterosit ve makrofajlardaki ABCA-1 ile hareket ederek, fosfolipit ve serbest kolesterolü yapısına katarak daha kararlı yeni HDL partikülünü meydana getirir (34).

Matür HDL: HDL'nin matür HDL'ye dönüşümünde, LCAT ve kofaktörü Apo-AI aracılığıyla serbest kolesterolün esterleşmesi sonucu hidrofobik kor kısmı oluşur. HDL'ye bir sonraki kolesterolün eklenmesi makrofajlarda ve diğer periferik hücrelerde ABCG1 ve SR-BI üzerinden olur. Ayrıca TG'in LPL aracılığıyla hidrolizi sonucunda ayrılan şilomikron ve VLDL de HDL'ye katılır (35).

2.1.10. HDL ve Apo B İçeren Lipoproteinler Arasındaki Lipit Transferi

HDL deki kolesterol esterleri kolesterol ester transfer protein (CETP) ile LDL, VLDL ve IDL'ye (ApoB içeren lipoproteinlere) verilir. Bu partiküller de hepatik LDL (ApoB, E) reseptörleri tarafından tanınıp salınırlar. Bunun sonucunda kolesterol esterleri azalır fakat TG miktarında artış olur. (36).Fosfolipit transfer protein (PLTP) yapısal olarak CETP'e benzerlik gösterir ve fosfolipit üzerindeki doymamış yağ asitlerinin, Apo B içeren lipoproteinlerden HDL'ye transferinde aracılık eder (37).

2.1.11. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri

1. Lipoprotein Lipaz: İnsan LPL enzimi, yaklaşık 50 kd'luk, 448 aminoasitten oluşan bir proteindir. Yağ dokusu, iskelet ve kalp kasındaki myositler ve makrofajlardan sentezlenmekle beraber hepatositlerden sentezi yoktur. LPL sentezlendikten sonra doku kapiller endoteline ulaşır, burada heparan sülfat proteoglikan yapılarına tutunur. Dolaşımdaki VLDL ve ŞM'larda bulunan apo-CII sayesinde aktive olan LPL, bu lipoproteinlerin TG içeriklerini hidrolize eder, açığa çıkan serbest YA'leri hücre içine alınır. YA'leri yağ dokusunda TG olarak depolanır, kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır ve KC hücrelerinde VLDL yapısına girmek üzere TG sentezi için kullanılır (14).

2. Hepatik Lipaz: Hepatik lipaz yaklaşık 53 kd'luk 477 aminoasitten oluşan bir proteindir. Primer olarak bir fosfolipaz olan hepatik lipaz, aynı zamanda TG hidrolaz aktivitesine de sahiptir. KC'den adrenal, over, testis endoteline taşınarak bu organların ihtiyaç duyduğu lipitlerin sunulmasında görev yapar. Hepatik lipazın lipoprotein metabolizmasında birçok görevi vardır. Bunlar; TG ve ŞM kalıntılarının son işlemi olan yüzeyindeki fazla fosfolipitlerin hidrolizi, IDL'nin LDL'ye dönüşüm sürecini tamamlaması, HDL2'den TG ve fosfolipitleri uzaklaştırarak HDL3'e dönüşümün sağlanmasıdır (14).

3. Lesitin Kolesterol Açiltransferaz (LCAT): Plazmada HDL ile birlikte dolaşır. Serbest kolesterolün esterleşmesinde görev alır. Enzim, fosfatidil kolinden aldığı uzun zincirli YA'nin, kolesterolün 3. pozisyondaki hidroksil grubuna eklenmesini katalizler. İnsan plazmasındaki kolesterol esterlerinin büyük bölümü LCAT aktivitesiyle meydana gelmektedir. LCAT'ın en önemli substratı küçük HDL partikülüdür, daha az olarak LDL'de LCAT için substrat görevi yapar (14).

4. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP): CETP, büyük HDL partiküllerindeki kolesterol esterlerinin özellikle VLDL ve IDL'ye taşınmasında rol alırlar. CETP'in lipit metabolizmasında önemli görevi bulunmaktadır, ateroskleroza direnç veya yatkınlıkla doğrudan ilişkilidir. İnsan plazmasında anlamlı derecede

bulunan CETP enzim aktivitesi, HDL'de bulunan kolesterol esterlerini LDL'lere aktarır, bu lipoproteinler de LDL-R yoluna girerek uzaklaştırılır (38).

5. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9: PCSK9, LDL-R'lerini indirgeyen bir proteazdır ancak reseptörlerin indirgenmesi için katalitik aktivitesine gerek duymaz. Çoğunlukla KC, bağırsak ve böbrekte üretilir. Genindeki missense mutasyonların (daha çok fonksiyon kazandıran mutasyonlar) hiperkolesterolemi ve KAH ile ilişkilerinin bulunmasından sonra lipid metabolizmasındaki önemi daha da artmıştır. Farelerde PCSK9 aşırı üretiminin LDLRP'ni azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda PCSK9 eksikliği daha düşük LDL seviyeleri ve vasküler hastalıklardan korunma ile ilişkilendirilmiştir (14).

2.1.12. Kolesterolün Aterosklerozdaki Rolü:

Küçük LDL partikülleri endotelyal bariyere büyük LDL parçacıklarından 1.7 kat daha fazla geçer. Bu elektronegatif küçük LDL partikülleri pozitif yüklü intimal proteoglikanlarla etkileşir (39). Küçük LDL partiküllerinin damar duvarındaki artmış tutulması, yüzey fosfolipitlerinin ve esterlenmemiş kolesterolün reaktif oksijen türleri modifikasyonuna daha uzun bir süre olanak sağlar. Ek olarak, küçük LDL fenotipi, yüksek seviyelerde TG'ler, VLDL, IDL, düşük HDL ve HDL2 konsantrasyonları ve insülin direnci dahil olmak üzere diğer risk faktörlerinin birikmesi ile ilişkilidir. Ancak, boyutlarına bakılmaksızın tüm LDL partikülleri aterosklerotik kardiyovasküler olay riskini artırır (40).

2.2. Hiperlipidemiler

Hiperlipidemi, plazma lipoprotein konsantrasyonlarındaki artış ile karakterize durumdur. Lipoproteinlerin bir veya daha fazla grubunun; üretiminde veya dolaşıma salınımında artış veya klirensinde veya uzaklaştırılmasında azalma sonucunda meydana gelir. Bazı vakalarda iki mekanizma birlikte olabilir. Bu metabolik bozukluklar genellikle lipoprotein metabolizmasında görevli proteinlerin bozukluklarıyla alakalıdır. Plazma lipit duzeyleri, genetik ve diyetsel farklılıklara bağlı olarak, bireysel ve toplumsal farklılık göstermektedir. Aynı zamanda

kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk oluşturan düzeylerin tayininde de toplumsal farklılıklar olduğu saptanmıştır. Castelli ve arkadaşlarının yaptığı Framingham klinik calışmasında, total kolesterol duzeyinin 150 mg/dL'nin altında olması KAH açısından düşük risk grubu olarak saptanmıştır. Calışmada KAH olan hastalardan yaklaşık üçte birinin kolesterol duzeyleri 150-200 mg/dL iken, üçte ikisinin >200 mg/dL olduğu saptanmıştır (41).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMD) 2018 yılında yayımladığı klavuzda normal LDL kolesterol değeri olarak 100 mg/dl ve altını, aterosklerotik kalp hastalığı veye eşdeğeri olanlarda ise 70 mg/dl ve altını kabul edilmiştir. LDL kolesterol 130-159 mg/dl arası sınırda yüksek, 160 mg/dl ve üstü yüksek, 190 mg/dl ve üzeri ise çok yüksek olarak değerlerlendirilmiştir ve artmış ateroskleroz riskiyle ilişkilidir (42).

2.2.1 Hiperlipidemi Taraması

2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) dislipidemi taraması hakkında bir uzman görüşü yayınlamıştır (43). Buna göre:

- 2 yaşa kadar genellikle çocuklarda lipit taraması yapılmaz.
- 2 ila 8 yaş arasındaki çocuklarda erken dönem KVH için risk faktörleri varsa selektif tarama yapılmalıdır. Tarama genellikle altta yatan koşul veya risk faktörü belirlendiğinde yapılır. KVH risk faktörleri olan çocuklarda tercih edilen başlangıç tarama testi açlık lipit profilidir.
- 9 ila 11 yaş arasındaki bütün çocuklar dislipidemi taramasından geçmelidir. İlk genel taramanın ergenlikten önce yapılması önerilmektedir çünkü bu çocuklarda lipit değerlendirmesi için kararlı bir zamandır. Risk faktörleri olmayan çocuklarda, HDL kolesterol ölçümü, bu çağda tarama için tercih edilen yöntemdir.

- 12 ila 16 yaş arasında puberteyle beraber değişimler olabileceğinden bu çağda rutin tarama önerilmemektedir.
- 17 ila 21 yaş arasında ikinci bir tarama önerilmektedir. Risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan çocuklarda, HDL kolesterol testi, bu çağda tarama için tercih edilen yöntemdir.

Erişkinlerde tarama önerileri genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde 1-2 yılda bir, 50 yaş üzeri kadınlarda 1-2 yılda bir şeklindedir. KVH, DM, kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon (HT), HIV enfeksiyonu, kronik inflamatuar hastalık, genetik dislipidemilere ait klinik bulgular varlığı (ksantom, ksantelasma ve arkus kornea vb), sigara kullanımı ve obezitede ise yılda bir defa tarama önerilmektedir (44).

2.2.2 Sınıflandırma

Hiperlipidemilerin sınıflandırmasıyla ilgili birçok yaklaşım vardır. 1960'lı yıllarda Frederickson ve arkadaşları tarafından lipoproteinlerin elektroforetik mobilitesine gore dizayn edilen Fredrickson sınıflandırması, 1970'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilerek, mevcutta da kullanılan halini almıştır (45). Ancak Fredrickson sınıflandırmasının klinik açıdan eksikliği, altta yatan genetik bozukluğu ve fizyopatolojiyi yansıtmaması sebebiyle, daha sonra birçok sınıflandırma yapılmıştır. Günümüzde kullanılan ideal bir sınıflandırma olmamakla beraber artan lipid fraksiyonuna göre sınıflandırma en çok tercih edilen yöntemdir. Genetik testlerin klinik kullanımda artmasıyla özellikle primer hiperlipidemi vakalarında tercih edilen yöntemlerdendir.

En sık kullanılan sınıflandırma altta yatan hastalık veya nedene göredir ve aşağıdaki gibidir; (46)

a. Primer (Genetik, Ailesel)

b. Sekonder

1. Endokrin-Metabolik
2. Non-Endokrin

c. Sporadik

Dislipidemiler yaygın olarak, primer veya komplike bir duruma (organ yetmezliği, ilac kullanımı, vb.) sekonder dislipidemiler olarak sınıflandırılmaktadır. Primer vakalar genellikle lipoprotein metabolizmasında rol oynayan proteinlerin işleyişini bozan genetik defektler sonucu oluşur. Ancak bu iki grup arasında çakışmalar çok sıktır. Özellikle dislipidemiye genetik yatkınlığı olan ve aşırı kilo alımı, diyet değişikliği, organ yetmezliği veya ilaç kullanımı gibi durumu değiştiren etkenlerin bir arada bulunduğu hastalarda sınıflandırmada problem yaşanmaktadır.

Bu nedenle klinik pratikte dislipidemi tanısıyla incelenen hastaların tamamı sekonder nedenler yönünden araştırılmalı, saptanan sekonder nedenler ortadan kaldırılmaya veya azaltılmaya calışılmalıdır (47).

Hiperlipideminin altta yatan nedeninin bulunamadığı vakalar, klinik tabloya göre sporadik veya poligenik olarak sınıflandırılabilir. 1965'li yıllarda Lindgren ve arkadaşlarının çalışmaları elektroforez ve ultrasantrifuj tekniğinin lipoproteinlerin ayrılması ve tanımlanmasında çok etkili bir yöntem olduğunu saptamıştır (48). İlerleyen yıllarda Fredrickson ve arkadaşlarının çalışmalarıyla, elektroforetik olarak dört ayrı band oluşturan lipoproteinlerin oranına bakılarak hiperlipoproteinemilerde bir sınıflandırma yöntemi geliştirilmiştir (49). 1970' lerde DSÖ tarafından revize edilerek son halini almıştır (45).

2.2.3 Primer Hiperlipidemiler

2.2.3.1 Hiperkolesteroleminin Ön Planda Olduğu Hiperlipidemiler:

2.2.3.1.1Ailevi Hiperkolesterolemi (AH-Frederickson Tip IIa);

Ailesel hiperkolesterolemi, LDL kolesterol katabolizması için kritik olan genlerden birinin mutasyonunun neden olduğu genetik bir hastalıktır. AH'ye neden olan mutasyonlardan LDL-R mutasyonları %95'in üstünde, apo-B100 proteinindeki bozukluklar %2-11 arasında ve son olarak PCSK9 mutasyonları ise %1'in altında izlenmektedir (50).2005 yılında İngiliz Kalp Birliğinin yaptığı çalışmada 1707 AH hastasının LDL-R mutasyonları incelendiğinde, ekzon 4 ve 9'da mutasyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sırasıyla mutasyonların %19,2 ve %8,2'sini içeren 2 ekzon dışındaki ekzonlarda mutasyon saptanma oranları ortalama %4,5 (0,2-7,3) olarak bulunmuştur (51). İkinci sık görulen grup, LDL'nin reseptörüne bağlanmasına aracılık eden apo-B100 proteinindeki bozukluklardır (52). Avrupa'da yapılan çalışmalarda, en yaygın mutasyonun genin 26. ekzonunda 3500. pozisyonda bulunan arginin-glutamin aminoasit değişimi (Arg3500Gln) tespit edilmiştir. (53.). Son grup ise LDL-R fonksiyonlarını düzenlediği keşfedilen PCSK9

geni mutasyonlarıdır (54). PCSK9 mutasyonları sonucu KC'deki LDL-R seviyeleri azalır, sonuçta plazma LDL kolesterol seviyeleri yükselerek KAH'a zemin hazırlar (55).

2.2.3.1.2 Ailevi Defektif Apo B-100 (ADB);

LDL'nin reseptörüne bağlanması icin gerekli olan apo-B100 ligandındaki mutasyon sonucu gelişen, OD görece sık bir hastalıktır. LDL ve total kolesterol düzeylerinde artışa neden olarak KVH hastalıkları için risk doğurmaktadır. Fenotipik olarak AH ile benzerdir. Prevelansı beyaz ırkta 1/500-750 olarak bildirilmiştir (56,57). İzole LDL yuksekliği, tendon ksantoma, ksantelezma ve KVH gibi klinik özellikleri nedeniyle heterozigot AH ile genel olarak benzerlik göstermektedir. AH hastalarında olduğu gibi ADB hastaları da lipit elektroforezinde artmış b bandı ile karakterizedirler. Bu benzerliğe rağmen AH'den klinik ve laboratuar bulguları olarak daha hafif seyretmektedir (58). Total kolesterol ve LDL düzeyleri AH'li hastalara gore daha düşüktür ve daha ileri yaşlarda KVH geliştirmektedirler (59). Apo B'nin LDL'ye bağlanmasının bozuk olmasına karşın, apo E aracılı temizlenme sağlam olması nedeniyle bu hastalarda klinik AH vakalarına göre daha hafif seyreder. Etkilenmiş bireylerde LDL partiküllerinin reseptörlerine bağlanma yeteneğinin %4 ile %9 kadar azaldığı, bu durumun hastalardaki plazma LDL klirensini yaklaşık %50 oranında azaltarak, LDL düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (60). Tanı, klinik ve laboratuar çalışmaları ile konulur, ancak bu şekilde AH'den ayırt edilmesi olası değildir. AH fenotipi ile takip edilen vakaların %5-10 kadarında, apo-B100'un ligand bağlayıcı bölgesinde heterozigot veya homozigot mutasyon saptandığı tespit edilmiştir (61).

Kesin tanısı mutasyon analizi ile konulur ancak tedavinin AH ile aynı olması nedeniyle, araştırma calışmaları dışında mutasyon analizi şart değildir (62). İkinci kromozomun kısa kolunda yer alan (2p24-p23) ve 29 ekzondan oluşan apoB geni, 43000 baz çiftinden oluşur ve 4536 aminoasitlik bir proteini kodlar (63).

ApoB100'un, LDL-R ile ilişkisinde aminoasit dizisinde pozitif yüklü arginin ve lizinin önemi saptanmıştır. ApoB100'ün reseptöre bağlanma bölgesinin molekülün karboksil ucunda yer alması ve bu bölgedeki tek bir aminoasitlik değişikliğin LDL'nin reseptörune bağlanmasını ciddi derecede bozduğunun

gösterilmesi, bağlanma alanı olarak dikkatleri bu bölgeye cekmiştir. Avrupa'da yapılan calışmalar, en yaygın bulunan mutasyonun genin 26. Ekzonunda 3500. pozisyonda bulunan arjinin-glutamin aminoasit değişimi (R3500Q) olduğunu göstermiştir (53). Ek olarak 26. Ekzonda daha nadir başka mutasyonlar da (R3480W, R3480P, R3500L, R3531C ve H3543Y) tanımlanmıştır. Soufi ve ark. 2004'te Almanya'da yaptığı çalışmada H3543Y mutasyonunun, R3500Q mutasyonundan 4 kat daha fazla olduğunu gostermiştir (64). Bunların aksine, Eroğlu ve ark. 2008 yılında yayınladıkları calışmalarında (65), Türkiye'nin batısında yaşayan 442 hastanın, Sozen ve ark. 2004'te yaptığı calışmada da (4) 36 AH hastasının hicbirisinde R3500Q mutasyonunu saptamamışlardır. Bu veriler; apo B'nin sık görülen ve üzerinde 7000 yıl önce orta Avrupa'dan çıkıp tüm Avrupa'ya yayıldığı hipotezi kurulan R3500Q mutasyonunun, henüz Anadoluya ulaşmadığı ve mutasyonlardaki coğrafi çeşitliliğin kanıtı olarak gösterilebilir (65).

2.2.3.1.3 Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi

Otozomal resesif hiperkolesterolemi (ORH), LDL-R adaptör protein 1 (LDLRAP1) geni mutasyonuna bağlı, oldukça nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Literatürde bugüne kadar 14 farklı mutasyona sahip 36 aile bildirilmiştir. ORH 'nin klinik fenotipi LDL-R gen mutasyonlarının neden olduğu homozigot AH'den daha hafiftir. Son zamanlarda, ORH 'nin lipoprotein metabolizması, hem insanlar hem de fareler dahil olmak üzere birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Bu bulgulara dayanarak LDL-R bağımlı VLDL'nin korunmuş klirensi, statinlere ve ORH 'nin hafif fenotipine karşı cevapsızlığın altında yatan olası bir mekanizma olabilir. ORH, "resesif" olarak tarif edilmesine rağmen, birçok çalışmada, LDLRAP1 geninin heterozigot taşıyıcı statüsünün hafif hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu ve LDL-R gen mutasyonlarından kaynaklanan AH fenotipini şiddetlendirdiğini gösterilmiştir. Statinlere yanıtı iyidir (66).

2.2.3.1.4 Otozomal Dominant Hiperkolesterolemi

PCSK9, subtisilin ailesinden KC tarafından sentezlenen serin proteazdır. Nöronal apoptozis düzenleyici konvertaz1 (NARC-1) geni tarafından kodlanır. Bu

gendeki mutasyonlar oldukca nadir görulen OD hiperkolesterolemi ile sonuçlanır (54). LDL metabolizmasındaki rolü net aydınlatılamamıştır ancak mutant bireylerde aşırı sentezlendiği ve hiperkolesterolemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PCSK9 mutasyonlarının fonksiyon arttırıcı mutasyon olduğu düşünülmektedir. Fonksiyon kaybına neden olan mutasyonların Afrikan Amerikanlarda %2, beyaz Amerikanlarda %0,1 oranında görüldüğü ve bu kişilerde total ve LDL kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (67).

2.2.3.1.5 Sitosterolemi

Sitosterolemi, otosomal resesif geçiş gösteren bitkisel sterollerin gastrointestinal sistemden aşırı emilimi ile karakterize bir hastalıktır. Bitkisel sterollerin intestinal sistemden emilimini kısıtlayan ve emilen küçük bir kısmının da safraya salınmasından sorumlu olan ABC taşıma sisteminde meydana gelen mutasyonlarla meydana gelir. Plazma kolesterol düzeylerinde ciddi artış, ksantomatozis ve prematur ateroskleroz görülür. Ayırıcı tanıda AH ve serebrotendinoz ksantomatozis akılda bulundurulmalıdır. Tanı plazma likit gaz kromotografisinde sitosterol düzeylerinin artışının gösterilmesi ile konulur (68). Tedavide HMG KoA redüktaz inhibitörleri etkisizdir. Bitkisel sterollerin diyetle kısıtlanması, ezetimib gibi emilim inhibitörleri ve safra asit ekstrelerinin yeri vardır (69).

2.2.3.1.6 Poligenik Hiperkolesterolemi

LDL kolesterol yüksekliğinin erişkinlerde ve çocuklardaki en sık nedeni olup, birden çok genin çevresel faktörlerin etkisiyle oluşturduğu hiperkolesterolemi tipidir. Esas neden genetik yatkınlık zemininde yüksek yağlı diyet ve obezitedir. Diyet ile alınan yağlar KC'de aşırı VLDL sentezine neden olur, sonrasında VLDL'nin LDL'ye katabolize olmasıyla TG düzeylerinin normalken LDL düzeylerinin yüksek olduğu durum ortaya çıkar (57). Tendon ksantomatozis beklenmezken ileri yaşlarda, arkus kornea ve ksantelezma izlenebilir. Poligenik hiperkolesteroleminin genetiği yeterince anlaşılmamıştır fakat LDL metabolizmasında çoklu anormallikler söz konusudur (70). Poligenik hiperkolesterolemide tedavi yaşam tarzı değişikliğinden sonra genellikle bir statin ile başlar; statini tolere edemeyen hastalarda ezetimib,

safra asidi sekestranları, PCSK9 inhibitörü veya nikotinik asit diğer seçeneklerdir (71). LDL kolesterolün daha da düşürülmesi, bir statinin ezetimib ile birleştirilmesiyle gerçekleştirilebilir. Düşük dozda nikotinik asit (1-1.5 gram/gün) hiperkolesterolemiye ek olarak düşük HDL kolesterol olan hastalarda istenilen bir etki olan HDL kolesterolü yükseltebilir.

2.2.3.2 Hipertrigliserideminin Ön Planda Olduğu Hiperlipidemiler

2.2.3.2.1Ailevi Şilomikronemi (Frederickson TipI)

Ailevi Şilomikronemi, LPL eksikliğine bağlı şiddetli hipertrigliseridemi ve tekrarlayan pankreatit ile karakterize genetik bir hastalıktır. LPL'yi kodlayan gendeki mutasyonlar veya daha az sıklıkla, LPL fonksiyonu için gerekli olan diğer proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla meydana gelir. Klinik olarak normal değerin 10 ila 100 katı arasında değişen plazma TG düzeyleri, katı erüptif ksantomlar, artralji, nörolojik semptomlar, lipemi retinalis ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Tüm hastalar, pankreatitli veya pankreatit olmayan, normal yaşamı engelleyen ve hastanede yatışa sık neden olan tekrarlayan şiddetli abdominal ağrı ataklarına sahiptir. Diyet ve yağ tüketiminde aşırı kısıtlama dışında etkili tedavsi yoktur (72).

2.2.3.2.2 Apo CII eksikliği:

Otozomal resesif (OR) geçişli, milyonda birden daha az sıklıkla saptanan ve LPL eksikliği gibi şilomikronemi sendromları ile karakterizedir. Apo CII, LPL aktivitesi için gerekli bir kofaktör olması nedeniyle, eksikliği LPL'ın fonksiyonel eksikliğine neden olur, dolayısıyla klinik bulgular LPL eksikliği ile benzerdir. Plazma TG düzeyleri genellikle 1000 mg/dL'nin üzerindedir. Apo-CII geninde bu güne kadar 10'dan fazla mutasyonu tanımlanmıştır. Heterozigot formda hafif TG yüksekliği vardır ve pankreatit izlenmez. Tanı, apolipoprotein elektroforezinde apo-CII'nin yokluğunun gösterilmesiyle konulur. Tedavide LPL eksikliği tedavisine ek olarak pankreatit atağı sırasında apo-CII içeren plazma desteği verilebilir (73). Çocukluk çağında hiperşilomikronemi, şilomikronun yüksek, VLDL'nin normal olduğu tip I hiperlipoproteinemi tablosuyla karşımıza çıkabildiği gibi VLDL

yüksekliğinin de eşlik ettiği tip V hiperlipoproteinemi olarak da çıkabilir. İlerleyen yaş ile VLDL konsantrasyonu hepatik lipazın temizleme kapasitesini aşmaya başlayınca VLDL ve şilomikron fazlalığının bir arada bulunduğu tip V hiperlipoproteinemi tablosu meydana gelmiş olur (74).

2.2.3.2.3 Ailevi Hipertrigliseridemi (AHTG, Tip IV Hiperlipidemi):

Ailesel hipertrigliseridemi (tip IV hiperlipoproteinemi fenotipi) serum TG konsantrasyonunda orta derecede yükselmeler (200 ila 500 mg/dL) ile ilişkili OD bir bozukluktur. Yaklaşık 1/500 sıklığında görülür. Genellikle obezite, insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperürisemi eşlik eder. Ailesel hipertrigliseridemi olan hastalar, LPL geninin inaktive edici mutasyonları açısından heterozigottur ve tipik olarak düşük serum HDL-K'ye sahiptir. Yaygın LPL mutasyonları serum TG'lerini %20 ile %80 oranında artırır (75). Artmış ŞM ve VLDL partikülleri seviyesi ile karakterize olan daha ciddi TG yüksekliği ile seyreden bir durum olan Frederickson tip V sınıflaması içerisinde yer alan hiperlipidemi AHTG ile karışabilir. Trigliserit seviyeleri sıklıkla >1000 mg/dl olarak ölçülür. Şilomikronemi (Frederickson tip 1)'den farklı olarak LPL veya Apo- CII eksikliği izlenmez. Bu hastalarda erişkin dönemde sıklıkla 'eruptif ksantom'lar görülürken tip IV hipertrigliseridemide görülmez.

Akut pankreatit şeklinde başlangıç bulgusu gösterebilirler. Diğer hipertrigliseridemilerde olduğu gibi aşırı alkol alımı veya östrojen tedavisi hastalığı tetikleyebilir. AHTG tanısı koymadan önce sekonder hipertrigliseridemi nedenleri ekarte edilmelidir (24). Hipertrigliseridemi olan hastaların hangi tedaviyi gerektirdiği ve hangi tedavilerin en iyi sonuçları sağladığı konusunda veriler sınırlıdır. Spesifik olarak, hafif-orta dereceli hipertrigliseridemi olan hastalarda primer korunma için TG azalmasının etkisini değerlendiren büyük randomize çalışma yoktur (76). Tüm hastalara, pankreatit ve kardiyovasküler riski azaltmak için sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının benimsenmesi önerilmektedir. Trigliserit düzeyleri 500 mg/dL üzerinde olan hastalarda ilaç tedavisi önerilmektedir. Tedaviye fibratla başlanmaktadır. Fibratlar, mevcut tedavi secenekleri icinde etkisi en güçlü olan ajanlardır. Hem açlık hem de tokluk TG seviyelerini düşürmede etkilidirler. Yeterli

düzeyde düşüş sağlanamayan olgularda tedaviye omega-3 yağ asitleri veya niasin eklenebilmektedir (77).

2.2.3.3 Hipertrigliseridemi ile Birlikte Hiperkolestolemi

2.2.3.3.1 Ailevi Kombine Hiperlipidemi (AKHL-Frederickson Tip IIb)

Plazma LDL kolesterol ve TG seviyelerinde ılımlı artış ile birlikte azalmış HDL kolesterol seviyeleri ile karakterize OD geçişli bir hastalıktır. En sık görülen primer lipit bozukluğu olup 1/200 sıklığında görülmektedir. KAH gelişen olguların %20'sinde saptanmıştır. Ailede prematür kalp hastalığı hikâyesi tipik olarak mevcut olup, bu konuda kesin tanı için şu kriterlerden en az iki, birinci derece akrabada üç kriterden birinin bulunması gereklidir;

1) Plazma LDL kolesterol seviyesi >90th persentil,
2) Plazma LDL kolesterol ve TG seviyesi >90th persentil,
3) Plazma TG seviyesi >90th persentil.

Ailedeki olgularda farklı fenotipler görülebilir. Ksantomlar çoğunlukla görülmez. Artmış plazma Apo-B seviyeleri ve artmış LDL partikülleri tanıyı desteklemektedir. AKHL olgularında, yoğun LDL partiküllerinin (aterojenik LDL "B" paterni) artışı dikkat çekmektedir (14).

2.2.3.3.2 Ailevi Disbetalipoproteinemi (ADBL, Frederickson Tip III):

Ailevi disbetalipoproteinemi en sık iki apo E2 allelinin kalıtımından kaynaklanır(78). Prematüre KAH ve periferik vasküler hastalık yaygındır. Fiziksel bulgular, palmar kırışıkların (xanthomata palmare striatum) tuberoerüptif ksantomlarını içerir. Laboratuvar bulguları artan TG ve kolesterol konsantrasyonları ile karakterizedir. Lipoprotein üretimini artıran veya lipoprotein yıkımını bozan ek genetik veya kazanılmış bir faktör tipik olarak tam klinik ekspresyon için gereklidir; örnekler arasında DM, hipotiroidizm, obezite ve gut bulunmaktadır (79). Tanısında LP elektroforezinde kalıntı lipoproteinleri içeren geniş beta bandı görülür. VLDL'nin direk ölçümü tanıda önemli olup VLDL/total TG oranının >0,30 olması tanıyı destekler. Apo-E2 homozigotluğunu belirlemek için Apo-E2 geni tiplemesi yapılması klinik ve laboratuar olarak konulan tanıyı destekler. Erişkin

dönemde semptomatik ateroskleroz gelişimini önlemek için, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, nikotinik asit ve fibrik asit türevleri ile birlikte düşük yağlı diyet tedavisi kullanılmalıdır (24).

2.2.3.3.3 Hepatik Lipaz Eksikliği

Plazmada hepatik lipaz aktivitesinin yokluğu ile karakterize, OR geçişli bir hastalıktır. VLDL kalıntıları ya apo B/E (LDL) ya da kalan reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenebilir ya da LDL parçacıklarını oluşturmak için hepatik lipaz tarafından yeniden modellenebilir (80). Artmış plazma kolesterol (250-1500 mg/dL) ve TG (395-8200 mg/dL) düzeyleri, palmar, tuboeruptif ksantom ve erken arkus kornea gelişimi ile karakterizedir. b-VLDL düzeyi artmıştır ancak ailevi disbetalipoproteineminin aksine VLDL/TG oranı 0,3'un altındadır. Plazma HDL düzeyi normal veya hafif artmış, TG 3-5 kat artmıştır. Tanı plazma hepatik lipaz aktivitesinin tayini veya mutasyonun gösterilmesi ile konulur. Diyetle yağ ve kolesterol kısıtlaması faydalıdır. Fenofibratlar, LPL aktivitesini arttırma aracılığıyla VLDL ve IDL katabolizmasını arttırarak etki edebilir (62).

2.3. Ailevi Hiperkolesterolemi

Ailevi hiperkolesterolemi, artmış LDL kolesterol konsantrasyonları nedeniyle KAH'nın sık görüldüğü bir hastalıktır (50). Göreceli olarak sık görülen bir hastalık olmasına rağmen tanı oranları düşüktür ve genellikle KAH geçirdikten sonra tanı almaktadır (81). Klinik fenotip, hastanın mutasyon açısından homozigot veya heterozigot olmasına göre değişmektedir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada tedavi edilmemiş LDL kolesterol herhangi bir seviyesinde, heterozigot AH'li hastalar için prognoz, olmayanlardan daha kötüdür. LDL kolesterol ≥190 mg/dL olan 1386 hasta LDL kolesterol <130 mg/dL olan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KAH için 22 kat artmış risk bulunmuştur (82). Yine 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada akut koroner sendrom geçirmiş ve yüksek doz statin tedavisi almış heterozigot AH hastalarında, bir yıl içinde ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü riski, AH'si olmayan kişilere göre yaklaşık üç kat daha yüksek saptanmıştır (83). Fizik muayenede hastalarda arkus kornea ve tendon ksantomları görülebilmektedir.

Tendon ksantomları patognomonik olmakla beraber hastaların yarısından azında görülmektedir. Arkus kornea da 45 yaşından önce görülürse tanı koydurur ancak özgün bulgu olmayıp genç hastalarda görüldüğü zaman tanıda akla gelmelidir (84). AH'nin klinik tanısında kabul görmüş uluslararası bir tanı kriteri dizisi yoktur. En sık kullanılan ve istatistik-genetik olarak kabul gören tanı kriteri dizileri Hollanda'daki DUTCH Lipid Clinic kriterleri (Tablo-1), Amerika Birleşik Devletlerinde MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death- Erken Ölümden Korunmak İçin Erken Teşhis Koy) (Tablo-2) ve İngiltere'de UK Simon Broome tanı kriterleridir. (Tablo-3)

Tablo 1. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısı için 'Dutch Lipid Clinic' kriterleri

	Puan
Aile Hikayesi	
Birinci derece akrabada erken (erkek<55 yaş, kadın<65 yaş) koroner veya vasküler hastalık ve/veya LDL kolesterol> 95. persentil	**1**
Birinci derece akrabada tendon ksantomları veya arkus kornea olması veya <18 yaş çocuklarında LDL kolesterol>95. persentil	**2**
Klinik hikaye	
Hastada erken (erkek<55 yaş, kadın< 60 yaş) koroner arter hastalığı	**2**
Hastada erken (erkek<55 yaş, kadın<60 yaş) serebral veya periferik vasküler hastalık	**1**
Fizik muayene	
Tendon ksantoması	**6**
<45 yaş arkus kornea	**4**
Laboratuvar analizi	
LDL kolesterol >330 mg/dl	**8**
LDL kolesterol 250-329 mg/dl	**5**
LDL kolesterol 190-249 mg/dl	**3**
LDL kolesterol 155-189 mg/dl	**1**
DNA analizi	
LDL reseptör geninde fonksiyonel mutasyon	**8**

Toplam puan >8 ise kesin, 6-8 ise muhtemel, 3-5 ise olası ailevi hiperkolesterolemi tanısı konur

Tablo 2. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için MEDPED kriterleri. Muhtemel heterozigot ailevi hiperkolesterolemi için sırasıyla total ve LDL kolesterol seviyeleri (mg/dl)

Yaş (yıl)	HeAH olan 1. derece akraba	HeAH olan 2. derece akraba	HeAH olan 3. derece akraba	Genel popülasyon
<20	220/155	230/165	240/170	270/200
20-29	240/170	250/180	260/185	290/220
30-39	270/190	280/220	290/210	340/240
≥40	290/205	300/215	310/225	360/260

HeAH: Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi.

Tablo 3. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için Simon Broome tanı kriterleri

Kriter	**Açıklama**
A	Yetişkinlerde 290 mg/dl üzerinde toplam kolesterol konsantrasyonu veya 16 yaşından küçük çocuklarda toplam kolesterol konsantrasyonu 259 mg/dL üzerinde veya LDL kolesterol düzeyi, yetişkinlerde 189 mg/dL üzerinde veya çocuklarda 155 mg/dL üzerinde
B	Hastada ya da birinci derece akrabadaki tendon ksantomlar
C	*LDLR, PCSK9* veya *APOB* genindeki mutasyon saptanması
D	İkinci derece akrabasında 50 yaşından önce veya ilk derece akrabasında 60 yaşından önce miyokart enfarktüsü öyküsü olması
E	Birinci veya ikinci derece akrabadaki toplam kolesterol konsantrasyonunun 290 mg/dL üzerinde aile öyküsü olması

Kesin AH: A+B ya da C
Muhtemel AH:A+D ya da A+E

AH için tüm topluma tarama önerilmemektedir. Ancak AH tanısı alan kişilerin yakınlarına tarama önerilmektedir (2). Aşağıdaki belirtilen durumlarda AH'den şüphelenilir ve tarama yapılır;

• 20 yaş üstü kişilerde LDL kolesterol ≥190 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol ≥220 mg/dl olması,

• Çocuklarda ve 20 yaşın altındaki bireylerde LDL kolesterol ≥160 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol ≥190 mg/dl olması,
• Herhangi bir zamanda tendon ksantomları saptanması, 45 yaşından önce arkus kornea saptanması, 20 yaşından önce tüberöz ksantoma veya ksantalezma olması.

Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde en önemli amaç erken dönemde LDL kolesterol seviyesini düşürerek hastaları KVH'tan korumaktır. AH olan hastalar risk değerlendirmesi yapılmadan doğrudan yüksek riskli olarak kabul edilir ve hayat boyu sürecek düzenli takibe alınır. AH tanısı konulmuş hastaların tedavisi diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve sigarayı bıraktırma gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte lipid düşürücü ilaçların kullanımını içerir.

Ateroskleroz gelişmeden önce başlanan yoğun antihiperlipidemik tedavi ile bu hastaların yaşam süreleri 10-30 yıl arttırılabilmektedir (85).Statinler, bu hastalarda LDL kolesterol düzeylerini hedef değerlere düşürmek için tek başına yeterli olmasa da kardiyovasküler olay gelişimini önlemeleri veya geciktirmeleri nedeniyle tanıda tolere edilebilen en yüksek dozda başlanmalıdır (86). Tedavinin ikinci basamağı statin tedavisine kolesterol emilim inhibitörü ezetimib eklemektir. Sonrasında diğer geleneksel lipid düşürücü tedaviler eklenebilir (87). Ancak özellikle homozigot hastaların büyük kısmında tedavide başarıya ulaşılamamaktadır. Mümkünse lipid afarezine ulaşabilen hastalara erken dönemde afarez önerilmektedir (69).

Yeni kullanılan tedavilerden PCSK9 inhibitörleri, Apo B sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (mipomersen) ve Apo-B'nin VLDL ve ŞM'lara aktarılması engelleyen mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) inhibitörü lomitapide yer almaktadır (2). Ülkemizde bir PCSK9 inhibitörü olan alirokumab kullanıma girmiştir ancak henüz gerçek yaşam verileri yayımlanmamıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2010 ve Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve serum LDL kolesterol düzeyi ≥250 mg/dL ve üzerinde olan hastalar hastanenin bilgi işlem biriminden destek alınarak tespit edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar alındı. Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk EAH Etik Komitesi'nden onay alındı. 1 Mart 2017 ile 1 Eylül 2017 tarihleri arasında hastalara sistemde kayıtlı olan telefonları aranarak ulaşıldı ve konuşmayı kabul edenlere anket uygulandı (Form-1).

3.2. Yöntem

Anket ile hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sigara ve alkol kullanımı ve egzersiz durumu soruldu. Ayrıca hastaların kolesterol yükseklikleri ile ilgili bilgi sahibi olup olmadıkları ve daha önce veya mevcut durumda tedavi alıp almadıkları araştırıldı. Kalp damar hastalığı varlığı, diğer metabolik hastalıklar, ailede kalp damar hastalığı veya kolesterol yüksekliği diğer sorgulanan durumlardı. Hastaların anne ve babaları arasında akrabalık olup olmadığı belirlendi. Hastalara eşlik eden hastalıkları olup olmadığı soruldu ve eşlik eden hastalıklar DM, HT, hipotiroidi ve diğer (KBH, hipertiroidi, romatolojik hastalıklar, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, vb) olarak sınıflandırıldı. Koroner bypass ameliyatı olan, enfarktüs geçiren, koroner stentli ya da koroner anjiografi yapılıp medikal tedavi gerektirecek tıkanıklık saptanan hastalar KAH olarak kabul edildi. İskemik inme geçiren hastalar serebrovasküler olay (SVO) var olarak değerlendirildi, hemorajik inmeler dışlandı. Karotis arterde, femoral arterde ya da başka periferik arterde stenoz saptanması periferik arter hastalığı (PAH) olarak değerlendirildi. Hastalara bu tanımlamalar telefonda yapıldı ve cevaplarına göre eşlik eden durum tespit edildi. 1. derece akraba ile kast edilen anne, baba ve kardeşlerdi.

Telefonla anket uygulanan hastaların LDL kolesterol yüksekliği saptandığı zamanki kan tetkikleri retrospektif olarak incelendi ve total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG değerleri yanında kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve tirotropin (TSH) değerleri not edildi. LDL kolesterol yüksekliği ile eş zamanlı olarak TSH değeri 10 mIU/mL ve üzerinde olan, glomerülonefrit ve nefrotik sendromu olan, ALT ve AST yüksekliği olup bu değerlerin düzelmesi sonrası LDL kolesterol yüksekliği devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak LDL kolesterol yüksekliği ile birlikte TG değeri >400 mg/dL olan ve TG değerleri kontrol altına alındıktan sonra LDL kolesterol yüksekliğinin devam etmediği görülen hastalar da çalışmadan çıkarıldı.

3.3 Laboratuar Ölçümler

Total kolesterol, LDL kolesterol, TG ve HDL kolesterol enzimatik, kolorimetrik yöntemiyle ve Roche firmasının klasik kiti kullanılarak ölçüldü. Normal değerler total kolesterol için 50-200 mg/dl, TG için 0-200 mg/dl, LDL kolesterol için 0-130 mg/dl, HDL kolesterol için erkeklerde 35-55 mg/dl, kadınlarda 45-65 mg/dl idi. VLDL için ölçüm yapılmadı, TG düzeyinin 5'e bölünmesi ile elde edildi. LDL kolesterol konsantrasyonu Friedewald formülüne göre hesaplandı. Bu formüle göre:

LDL kolesterol (mg/dL)= Total kolesterol (mg/dL) – [HDL kolesterol (mg/dL) +Trigliserid (mg/dL)/5]

TSH ölçümü elektrokemilüminesans immünolojik yöntem ile yapıldı (Immulite 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA and UniCel DXI 800, Beckman Coulter, Brea, CA) ve normal sınırlar 0.4–4 μIU/mL idi.

3.4. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanısı

Hastalara klinik ve laboratuar verileri kullanılarak DUTCH lipid skoru uygulandı. Buna göre hastalar kesin, muhtemel ve olası ailevi hiperkolesterolemi olarak ayrıldı. 8 puan üzeri kesin, 6-8 puan arası muhtemel 3-5 puan arası ise olası ailevi hiperkolesterolemi hastası kabul edildi. Çalışmamızda genetik analiz

yapılmadı. LDL kolesterol ≥330 mg/dL olan ve 250-329 mg/dL olan hastaların demografik, klinik ve laboratuar bulguları karşılaştırıldı. Daha sonra DUTCH lipid skoruna göre olası AH tanısı konulan hastalar çıkarılarak kesin ve muhtemel AH olan hastaların verileri ayrıca değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Ek olarak hastalar kardiyovasküler hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak, ve hiperlipidemi tedavisi alanlar ve almayanlar olarak ayrıldı, demografik ve klinik verileri, risk faktörleri ve tedavi durumları karşılaştırıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp, 2012) kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov test ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik için devamlı değişkenlerde ortalama±standart sapma, kategorik değişkenlerde n ve % kullanıldı. İki bağımsız değişken arasındaki parametrik değişkenler Student's t-test, nonparametrik değişkenler Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında 1918 ölçümde LDL kolesterol düzeyinin 250 mg/dL veya üzerinde olduğu görüldü. Aynı hastadaki ölçümler çıkarıldığında 1365 hasta belirlendi. Bu hastaların 573'üne (%42.0) telefonla ulaşıldı. Telefonla ulaşılan hastaların da 442'si (%77.1) görüşmeyi ve bilgi vermeyi kabul ederken, 131'i (%22.9) görüşmeyi kabul etmedi. LDL kolesterol düzeyi ≥330 mg/dL olan 177 hastadan 73'üne (%41.2) telefonla ulaşıldı, bunların da 65'i (%89.0) konuşmayı kabul etti. LDL kolesterol 250-329 mg/dL arasında olan 1188 hastanın 500'üne (42.1%) telefonla ulaşıldı, bunların da 377'si (75.4%) görüşmeyi kabul etti, 123 (%24.6) hasta kabul etmedi. LDL kolesterol≥330 mg/dL olan ve 250-329 mg/dL arasında olan hastalarda telefonla ulaşma oranı benzerken (p=0.832), LDL kolesterol≥330 mg/dL olanlarda konuşmayı kabul edenlerin oranı anlamlı şekilde yüksekti (%89.0 ve %75.4, p=0.010).

LDL kolesterol yüksekliği ile eş zamanlı bakılan serum TSH>10 mIU/mL olan 67 hasta, glomerulonefrit ve nefrotik sendromu olan 5 hasta ve ALT ve AST yüksekliği olup bu değerlerin düzelmesi sonrası LDL kolesterol yüksekliği devam etmeyen 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. 2 hastada LDL kolesterol yüksekliğinin TG>400 mg/dL iken saptandığı ve TG değerleri kontrol altına alındıktan sonra LDL kolesterol yüksekliğinin devam etmediği görüldüğü için çalışmadan çıkarıldı. Buna göre çalışmada 367 hastanın verileri analiz edildi.

Hastaların 248'i (%67.6) kadın, 119'u (%32.4) erkekti ve ortalama yaş 50.52±11.66 idi. Anne baba arasında akraba evliliği oranı %12 bulundu. Çalışmaya alınan hastaların lipid değerleri, klinik özellikleri ve DUTCH skorları tablo 4'de verilmiştir. Ortalama DUTCH skoru 6.36±1.63 idi ve 40 (%10.9) hasta kesin, 181 (%49.3) hasta muhtemel, 146 (%39.8) hasta olası AH olarak değerlendirildi. Hastaların 73'ünde (%19.9) KAH vardı ve ortalama koroner olay yaşı 48.12±9.27 bulundu. 1. derece akrabalarda KAH varlığı 191 (%52.0), LDL kolesterol yüksekliği varlığı 79 (%21.5) hastada belirlendi. 21 (%5.7) hastada PAH veya SVO vardı. 3 (%0.8) hasta tendon ksantom olduğunu ifade etti.

LDL Kolesterol ≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olan hastaların karşılaştırılması

Hastaların 50'sinde (%13.6) LDL kolesterol≥330 mg/dL iken 317'sinde (%86.4) 250-329 mg/dL idi. LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olan hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımının benzer olduğu, LDL kolesterol≥330 mg/dL olanlarda ortalama yaşın daha düşük, akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0.008 ve p=0.019) (Tablo 4). HDL kolesterol her iki grupta benzerken, total kolesterol ve TG, LDL kolesterol≥330 mg/dL olan grupta daha yüksekti. Gruplar arasında KAH, PAH/SVO ve 1. derece akrabalarda KAH varlığı açısından fark yokken, LDL kolesterol≥330 mg/dL olan grupta 1. derece akrabalarda bilinen LDL kolesterol yüksekliği %32, LDL kolesterol 250-329 mg/dL olan grupta %19.9 idi (p=0.022). Ortalama DUTCH skoru LDL kolesterol≥330 mg/dL olan grupta anlamlı şekilde yüksekti (9.18±1.12 ve 5.91±1.20, p<0.001). LDL kolesterol≥330 mg/dL olan hastaların 35'ine (%70.0) kesin, 15'ine (%30) muhtemel AH tanısı konurken, LDL kolesterol 250-329 mg/dL olan hastaların 5'inde (%1.6) kesin, 166'sında (%52.4) muhtemel AH tanısı kondu.

Tablo 4.Tüm hastalarda ve LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olanlarda demografik veriler, klinik bulgular ve DUTCH skorları

	Tüm hastalar (n=367)	**LDL≥330 mg/dl (n=50)**	**LDL 250-329 mg/dl (n=317)**	**p**
Cinsiyet				
Kadın	248 (%67,6)	34 (%68,0)	214 (%67,5)	0,945
Erkek	119(%32,4)	16 (%32,0)	103 (%32,5)	
Yaş	50,52±11,66	46,44±13,14	51,16±11,29	**0,008**
Akraba evliliği	44 (%12,0)	11 (%22,0)	33 (%10,4)	**0,019**
Total kolesterol (mg/dL)	382,52±76,90	508,70±138,16	362,62±31,21	**<0,001**
LDL kolesterol (mg/dL)	291,40±63,43	408,52±106,07	272,93±20,06	**<0,001**
HDL kolesterol (mg/dL)	52,30±17,03	51,09±23,18	52,49±15,89	0,589
Trigliserid (mg/dL)	204,56±153,17	264,55±265,06	195,09±124,99	**0,003**
KAH				
Var	73 (%19,9)	13 (%26,0)	60 (%18,9)	0,244
Yok	294 (%80,1)	37 (%74,0)	257 (%81,1)	
Koroner olay yaşı (n=73)	48,12±9,27	47,38±9,05	48,28±9,39	0,755
PAH/SVO				
Var	21 (%5,7)	4 (%8,0)	17 (%5,4)	0,456
Yok	346 (%94,3)	46 (%92,0)	300 (%94,6)	
Tendon ksantom				
Var	3 (%0,8)	0(%0)	3 (%0,9)	0,490
Yok	364 (%99,2)	50(%100)	314 (%99,1)	
1. derece akrabada KAH	191 (%52,0)	26 (%52,0)	165 (%47,9)	
Var	176 (%48,0)	24 (%48,0)	152 (%52,1)	0,995
Yok				
1. derece akrabada KAH yaşı	52,31±11,7	50,58±10,97	52,59±11,80	0,416
1. derece akrabada LDL yüksekliği				
Var	79 (%21,5)	16 (%32,0)	63 (%19,9)	
Yok	211 (%57,5)	30 (%60,0)	181 (%57,1)	**0,022**
Bilinmiyor	77 (%21,0)	4 (%8,0)	73 (%23,0)	
DUTCH skoru	6,36±1,63	9,18±1,12	5,91±1,20	**<0,001**
DUTCH kategori				
Kesin	40 (%10,9)	35 (%70,0)	5 (%1,6)	
Muhtemel	181 (%49,3)	15 (%30,0)	166 (%52,4)	**<0,001**
Olası	146 (%39,8)	0 (%0)	146 (%46,1)	

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein KAH: Koroner arter hastalığı, PAH: Perfierik arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

Hastalarda KVH için risk oluşturabilecek diğer durumlara ve hiperlipidemiye yönelik tedavi alma durumlarına bakıldı. Hastaların %55'i daha önce sigara kullanmamışken, %18.0'ı daha önce kullanıp bırakmış, %27'si ise aktif kullanıcı idi (Tablo 5). Düzenli alkol kullanma oranı %3.5 olarak bulundu. Hastaların %28.9'u egzersiz yapmazken, %33.5'i ara sıra egzersiz yaptığını, %37.6'sı düzenli egzersiz

yaptığını ifade etti. Hastaların 154'ünde (%48.6) herhangi bir eşlik eden hastalık yok iken DM %19.3, HT %21.8 ve hipotirodi %11.2 oranında bulundu. Hiperlipidemiye yönelik tedavi alan hastaların sayısı 154 (%42.0) idi ve tedavi almayanların %76.2'si daha önce tedavi önerilmediğini belirtti. Sigara ve alkol kullanma durumu, egzersiz ve ek hastalıklar açısından LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olan hastalar arasında fark yoktu. LDL kolesterol≥330 mg/dL olan grupta tedavi almama oranı %46.0, 250-329 mg/dL olan grupta %59.9 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.063). Tedavi almama nedenleri her iki grupta benzerdi.

Tablo 5. Tüm hastalarda ve LDL kolesterol≥330 mg/dL ve 250-329 mg/dL olanlarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları

	Tüm hastalar (n=367)	**LDL≥330 mg/dL (n=50)**	**LDL 250-329 mg/dL (n=317)**	**p**
Sigara				
Hiç içmemiş	202 (%55,0)	27 (%54,0)	175 (%55,2)	
Daha önce içmiş	66 (%18,0)	6 (%12,0)	60 (%18,9)	0,329
Aktif içici	99 (%27,0)	17 (%34,0)	82 (%25,9)	
Alkol				
Kullanmıyor	307 (%83,7)	39 (%78,0)	268 (%84,5)	
Sosyal içici	47 (%12,8)	8 (%16,0)	39 (%12,3)	0,434
Düzenli kullanıyor	13 (%3,5)	3 (%6,0)	10 (%3,2)	
Egzersiz				
Düzenli	138 (%37,6)	23 (%46,0)	115 (%36,3)	
Ara sıra	123 (%33,5)	15 (%30,0)	108 (%34,1)	0,411
Yapmıyor	106 (%28,9)	12 (%24,0)	94 (%29,7)	
Ek hastalık				
Yok	154 (%48,6)	28 (%56,0)	154 (%48,6)	0,329
DM	71 (%19,3)	10 (%20,0)	61 (%19,2)	0,900
HT	80 (%21,8)	9(%18,0)	71 (%22,4)	0,484
Hipotiroidi	41 (%11,2)	2 (%4,0)	39 (%12,3)	0,083
Diğer	29 (%7,9)	6 (%12,0)	23 (%7,3)	0,248
Tedavi				
Alıyor	154 (%42,0)	27 (%54,0)	127 (%40,1)	0,063
Almıyor	213(%58,0)	23 (%46,0)	190 (%59,9)	
Aldığı tedavi				
Statin	151 (%98,1)	26 (%96,3)	125 (%98,4)	0,467
Fibrat	3 (%1,9)	1 (%3,7)	2 (%1,6)	
Tedavi almama nedeni				
Hiç önerilmemiş	163 (%76,2)	19 (%79,2)	144 (%75,8)	
Kendisi kesmiş	30 (%14,0)	3 (%12,5)	27 (%14,2)	0,934
Doktor kesmiş	21 (%9,8)	2 (%8,3)	19 (%10,0)	

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

Kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastaların verileri ve karşılaştırması

DUTCH skorlamasına göre olası AH olan hastalar analizden çıkarılarak kesin ve muhtemel AH tanısı alan hastalar değerlendirildi. Kesin AH olan hastaların yaş ortalaması 46.40±12.40 iken muhtemel AH olanlarda 50.50±11.54 idi (p=0.046) (Tablo 6). Gruplar cinsiyet dağılımı ve akraba evliliği açısından benzer bulundu. Total kolesterol ve LDL kolesterol kesin AH olanlarda anlamlı şekilde yüksekken, HDL ve TG her iki grupta benzerdi. KAH varlığı, ortalama koroner olay yaşı, PAH veya SVO, 1. derece akrabalarda KAH ve koroner olay yaşı açısından gruplar arasında fark yoktu. Tendom ksantomu olan 3 hasta da kesin AH grubunda idi. 1. derece akrabalarda LDL yüksekliği açısından gruplar arasında fark vardı (p=0.034). DUTCH skoru kesin AH grubunda anlamlı şekilde yüksekti (p<0.001).

Tablo 6. DUTCH skoruna göre kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemi olanlarda demografik veriler ve klinik bulgular

	Toplam (n=221)	**Kesin (n=40)**	**Muhtemel (n=181)**	**p**
Cinsiyet				
Kadın	142 (%64,3)	30 (%75,0)	112 (%78,9)	0,117
Erkek	79 (%35,7)	10 (%25,0)	69 (%38,1)	
Yaş	49,76±11,78	46,40±12,40	50,50±11,54	**0,046**
Akraba evliliği	30 (%13,6)	7 (%17,5)	23 (%12,7)	0,423
Total kolesterol (mg/dL)	396,71±93,78	473,50±113,05	379,74±79,88	**<0,001**
LDL kolesterol (mg/dL)	305,53±77,11	385,44±104,36	288,87±56,35	**<0,001**
HDL kolesterol (mg/dL)	50,77±17,52	51,49±22,02	50,61±16,44	0,772
Trigliserid (mg/dL)	208,89±177,31	206,80±197,45	209,35±173,13	0,935
KAH				
Var	70 (%31,7)	15 (%37,5)	55 (%30,4)	0,381
Yok	151 (%68,3)	25 (%62,5)	126 (%69,6)	
Koroner olay yaş	47,64±9,02	47,13±8,66	47,78±9,20	0,807
PAH-SVO				
Var	21 (%9,5)	7 (%17,5)	14 (%7,7)	0,057
Yok	200 (%90,5)	33 (%82,5)	167 (%92,3)	
Tendon ksantom				
Var	3 (%1,4)	3 (%7,5)	0(%0)	**<0,001**
Yok	218 (%98,6)	37 (%92,5)	181(%100)	
1. derece akrabada KAH				
Var	161 (%72,9)	27 (%67,5)	134 (%74,0)	0,400
Yok	60 (%27,1)	13 (%32,5)	47 (%26,0)	
1. derece akrabada KAH yaş	49,16±9,66	48,85±8,24	49,22±9,96	0,856
1. derece akrabada LDL yüksekliği				
Var	79 (%35,7)	18 (%45,0)	61 (%33,7)	
Yok	77 (%34,8)	17 (%42,5)	60 (%33,1)	**0,034**
Bilinmiyor	65 (%29,4)	5 (%12,5)	60 (%33,1)	
DUTCH skoru	7,26±1,55	9,85±1,17	6,69±0,90	**<0,001**

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein KAH: Koroner arter hastalığı, PAH: Periferik arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

DUTCH skoruna göre kesin ve muhtemel AH olanlarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları tablo 7'de sunulmuştur. Bu hastalarda risk faktörleri birlikte değerlendirildiğinde %47.1'inin önceden veya halen aktif olarak sigara içtiği öğrenildi. Alkol kullanımı %19.9 olarak saptandı. Düzenli egzersiz yapma oranı %36.7 idi. En sık eşlik eden ek hastalık %23.1 ile DM olup, bunu %22.2 ile HT takip etmekteydi. Kesin ve muhtemel AH'si olan hastalar karşılaştırıldığında sigara içme, alkol kullanımı, egzersiz yapma ve eşlik eden hastalık oranları benzer bulundu. Dislipidemiye yönelik tedavi alma oranı %45.7 olarak saptandı. Tedavi alan hastaların %97'si statin kullanmaktaydı. Tedavi almayan hastalara ise neden tedavi almadıkları sorulduğunda 98'i (%81.7) hiç önerilmediğini, 16'sı (%13.3) başlanan tedaviyi kendisinin kestiğini, 6'sı (%5.0) ise tedavinin hekim tarafından kesildiğini belirtti. Kesin AH grubunda tedavi alma oranı %55, olası AH grubunda %43.6 idi (p=0.192). Kullanılan tedavi ve tedavi almama nedeni kesin ve muhtemel AH gruplarında benzerdi.

Tablo 7. DUTCH skoruna göre kesin ve muhtemel ailesel hiperkolesterolemi olanlarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları

	Toplam (n=221)	**Kesin (n=40)**	**Muhtemel (n=181)**	**p**
Sigara				
Hiç içmemiş	117 (%52,9)	20 (%50)	97 (%53,6)	
Daha önce içmiş	42 (%19,0)	5 (%12,5)	37 (%20,4)	0,257
Aktif içici	62 (%28,1)	15 (%37,5)	47 (%26,0)	
Alkol				
Kullanmıyor	177 (%80,1)	33 (%82,5)	144 (%79,6)	
Sosyal içici	35 (%15,8)	6 (%15,0)	29 (%16,0)	0,838
Düzenli	9 (%4,1)	1 (%2,5)	8 (%4,4)	
Egzersiz				
Düzenli	81 (%36,7)	10 (%25)	66 (%36,5)	0,707
Ara sıra	73 (%33,0)	15 (%37,5)	58 (%32,0)	
Yapmıyor	67 (%30,3)	15 (%37,5)	57 (%31,5)	
Ek hastalık				
Yok	109 (%49,3)	21 (%52,5)	88 (%48,6)	0,657
DM	51 (%23,1)	7 (%17,5)	44 (%24,3)	0,355
HT	49 (%22,2)	8 (%20,0)	41(%22,7)	0,715
Hipotiroidi	18 (%8,1)	2 (%5,0)	16 (%8,8)	0,422
Diğer	18 (%8,1)	6 (%15,0)	12 (%6,6)	0,080
Tedavi				
Alıyor	101 (%45,7)	22 (%55,0)	79 (%43,6)	0,192
Almıyor	120 (%54,3)	18 (%45,0)	102 (%56,4)	
Aldığı tedavi				
Statin	98 (%97,0)	22 (%100)	76 (%96,2)	0,353
Fibrat	3(%3)	0 (%0)	3 (%3,8)	
Neden almıyor				
Hiç önerilmemiş	98 (%81,7)	15 (%83,3)	83 (%81,4)	
Kendisi kesmiş	16 (%13,3)	2 (%11,1)	14 (%13,7)	0,952
Doktor kesmiş	6 (%5,0)	1 (%5,6)	5 (%4,9)	

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

Kardiyovasküler Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Kesin veya muhtemel AH'li hastalardan kardiyovasküler hastalığı (KAH veya PAH veya SVO) olan ve olmayanların demografik ve klinik bulguları karşılaştırıldı (Tablo 8). 84 (%38.0) hastada kardiyovasküler hastalık varken 137 (%62.0) hastada yoktu. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda yaş ortalaması olmayan hastalardan anlamlı şekilde yüksekti (53.80±9.03 ve 47.28±12.58, p<0.001). Gruplar arasında cinsiyet dağlımı, lipid değerleri, 1. derece akrabalarda KAH veya LDL kolesterol yüksekliği açısından fark yoktu. DUTCH skoru kardiyovasküler hastalığı olanlarda 8.09±1.54 iken olmayanlarda 6.74±1.31 bulundu (p<0.001). Kesin AH oranı kardiyovasküler hastalığı olanlarda (%21.4) olmayanlara (%16.1) göre yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.314).

Tablo 8. Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastalarda demografik ve klinik bulgular

	Kardiyovasküler hastalık var (n=84)	**Kardiyovasküler hastalık yok (n=137)**	**p**
Cinsiyet			
Kadın	48 (%57,1)	94 (%68,6)	0,084
Erkek	36 (%42,9)	43 (%31,4)	
Yaş	53,80±9,03	47,28±12,58	**<0,001**
Total kolesterol (mg/dL)	393,29±82,00	398,80±11,056	0,672
LDL kolesterol (mg/dL)	302,47±76,48	307,40±77,72	0,645
HDL kolesterol (mg/dL)	50,05±17,85	51,20±17,37	0,636
Trigliserid (mg/dL)	209,65±126,65	208,42±202,64	0,960
LDL			
≥330 mg/L	15 (%17,9)	35 (%25,5)	0,185
250-330 mg/dL	69 (%82,1)	102 (%74,5)	
1. derece akrabada KAH			
Var	55 (%65,5)	106 (%77,4)	0,054
Yok	29 (%34,5)	31 (%22,6)	
1. derece akrabada LDL yüksekliği	28 (%33,3)	51 (%37,2)	
Var	25 (%29,8)	52 (%38,0)	0,149
Yok	31 (%36,9)	34 (%24,8)	
Bilinmiyor			
DUTCH skoru	8,09±1,54	6,74±1,31	**<0,001**
DUTCH kategori			
Kesin	18 (%21,4)	22 (%16,1)	0,314
Muhtemel	66 (%78,6)	115 (%83,9)	

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein KAH: Koroner arter hastalığı

Kardiyovasküler hastalığı olanların %39.3'ü, olmayanların %61.3'ü hiç sigara kullanmamıştı (p=0.001) (Tablo 9). Alkol kullanımı kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti (%22.6 ve %18.3, p=0.008). Gruplar arasında egzersiz durumu açısından fark yoktu ve kardiyovasküler hastalığı olanların %38.1'i, olmayanların %25.5'i düzenli egzersiz yapmaktaydı. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda DM ve HT varlığı anlamlı şekilde yüksekti. Kardiyovasküler hastalığı olanların %58.3'ü, olmayanların %38'i dislipidemi tedavisi almaktaydı (p=0.003) ve kullanılan tedavi her iki grupta ağırlıklı olarak statin idi. Kardiyovasküler hastalığı olanların 27'si (%77.1) hiç dislipidemi tedavisi önerilmediğini, 5'i (%14.3) kendisinin tedaviyi kestiğini, 3'ü (%8.6) ise doktoru tarafından kesildiğini belirtirken, kardiyovasküler hastalığı olmayanların 71'i (%83.5) tedavi önerilmediğini, 11'i (%12.9) kendisinin tedaviyi kestiğini, 3'ü (%3.5) doktoru tarafından kesildiğini belirtti (p=0.492).

Tablo 9: Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastalarda ek risk faktörleri ve tedavi durumları

	Kardiyovasküler hastalık var (n=84)	**Kardiyovasküler hastalık yok (n=137)**	**p**
Sigara			
Hiç içmemiş	33 (%39,3)	84 (%61,3)	**0,001**
Daha önce içmiş	25 (%29,8)	17 (%12,4)	
Aktif içici	26 (%31,0)	36 (%26,3)	
Alkol			
Kullanmıyor	65 (%77,4)	112 (%81,8)	**0,008**
Sosyal içici	19 (%22,6)	16 (%11,7)	
Düzenli	0 (%0)	9 (%6,6)	
Egzersiz			
Düzenli	32 (%38,1)	35 (%25,5)	0,077
Ara sıra	28 (%33,3)	45 (%32,8)	
Yapmıyor	24 (%28,6)	57 (%41,6)	
Ek hastalık			
Yok	29 (%34,5)	80 (%58,4)	**0,001**
DM	36 (%42,9)	15 (%10,9)	**<0,001**
HT	26 (%31,0)	23 (%16,8)	**0,014**
Hipotiroidi	6 (%7,1)	12 (%8,8)	0,670
Diğer	5 (%6,0)	13 (%9,5)	0,351
Tedavi			
Alıyor	49 (%58,3)	52 (%38,0)	**0,003**
Almıyor	35 (%41,7)	85 (%62,0)	
Aldığı tedavi			
Statin	47 (%95,9)	51 (%98,1)	0,523
Fibrat	2 (%4,1)	1(%1,9)	
Neden almıyor			
Hiç önerilmemiş	27 (%77,1)	71 (%83,5)	
Kendisi kesmiş	5 (%14,3)	11 (%12,9)	0,492
Doktor kesmiş	3 (%8,6)	3 (%3,5)	

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan kesin veya muhtemel AH'li hastalar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı (Tablo 10). Akraba evliliği, total kolesterol, LDL kolesterol, TG ve LDL kolesterol≥330 mg/dL olan hasta oranı benzerdi. Tedavi alan grupta HDLkolesterol almayan gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0.040). Tedavi alanların %64.3'ünde, almayanların %20.8'inde KAH vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. PAH veya SVO varlığı, 1. derece akrabalarda KAH veya LDL yüksekliği gruplar arasında benzer bulundu. DUTCH skoru tedavi alanlarda 7,60±1,56 iken almayanlarda 6,97±1,48 idi (p=0.002) ve DUTCH skoruna göre kesin AH'li hasta oranı açısından fark saptanmadı.

Tablo 10: Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastalarda demografik ve klinik bulgular ve DUTCH skoru

	Tedavi alanlar (n=101)	**Tedavi almayanlar (n=120)**	**p**
Cinsiyet			
Kadın	62 (%61,4)	80 (%66,7)	0,415
Erkek	39 (%38,6)	40 (%33,7)	
Yaş	50,12±12,00	49,45±11,63	0,675
Akraba evliliği	14 (%13,9)	16 (%13,3)	0,909
Total kolesterol (mg/dL)	405,40±107,04	389,40±80,71	0,207
LDL kolesterol (mg/dL)	314,68±83,82	297,82±70,41	0,106
HDL kolesterol (mg/dL)	48,14±15,94	52,98±18,53	**0,040**
Trigliserid (mg/dL)	221,80±211,97	198,03±141,78	0,322
LDL≥330 mg/dL	28 (%27,7)	22 (%18,3)	0,097
LDL 250-300 mg/dL	73 (%72,3)	98 (%81,7)	
KAH			
Var	45 (%64,3)	25 (%20,8)	**<0,001**
Yok	56 (%55,4)	95(%79,2)	
Koroner olay yaş	48,44±9,45	46,20±8,18	0,322
PAH-SVO			
Var	7 (%6,9)	14 (%11,7)	0,232
Yok	94 (%93,1)	106 (%88,3)	
1. derece akrabada KAH			
Var	74 (%73,3)	87 (%72,5)	0,898
Yok	27 (%26,7)	23 (%27,5)	
1. derece akrabada KAH yaş	49,08±9,08	49,23±10,18	0,923
1. derece akrabada LDL kolesterol yüksekliği			
Var	39 (%38,6)	40 (%33,3)	
Yok	34 (%33,7)	43 (%35,8)	0,711
Bilinmiyor	28 (%27,7)	37 (%30,8)	
DUTCH skoru	7,60±1,56	6,97±1,48	**0,002**
DUTCH kategori			
Kesin	22 (%21,8)	18 (%15,0)	0,192
Muhtemel	79 (%78,2)	102 (%85,0)	

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein KAH: Koroner arter hastalığı, PAH: Perfierik arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan kesin veya muhtemel AH'li hastalarda KVH için risk faktörü olan sigara içme, alkol kullanma, egzersiz ve ek hastalık benzer bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemili hastalarda ek risk faktörleri

	Tedavi alanlar (n=101)	**Tedavi almayanlar (n=120)**	**p**
Sigara			
Hiç içmemiş	50 (%49,5)	67 (%55,8)	
Daha önce içmiş	24 (%23,8)	18 (%15,0)	0,253
Aktif içici	27 (%26,7)	35 (%29,2)	
Alkol			
Kullanmıyor	83 (%82,2)	94 (%78,3)	0,680
Sosyal içici	15 (%14,9)	20 (%16,7)	
Düzenli	3 (%3,0)	6 (%5,0)	
Egzersiz			
Düzenli	36 (%35,6)	45 (%37,5)	0,550
Ara sıra	37 (%36,6)	36 (%30,0)	
Yapmıyor	28 (%27,7)	39 8%32,5)	
Ek hastalık			
Yok	51 (%50,5)	58 (%48,3)	0,749
DM	29 (%28,7)	22 (%18,3)	0,068
HT	25 (%24,8)	24 (%20,0)	0,397
Hipotiroidi	10 (%9,9)	8 (%6,7)	0,381
Diğer	2 (%2,0)	16 (%13,3)	**0,002**

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

5. TARTIŞMA

Bu çalışma AH sıklığını, bu hastalardaki ek risk faktörlerini, hastaların hastalıkları hakkındaki farkındalığını ve tedavi alma oranlarını belirlemek amacıyla yapıldı. Hem hastalarda hem de hekimlerde AH farkındalığının arttırılması bir diğer amaçtı. Hastalarla görüşme sonrasında DUTCH lipid kriterlerine göre puanları hesaplandı ve kesin ve muhtemel AH tanısı alan hastalara hastalıkları hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan hastalarda ortalama LDL kolesterol düzeyi 291.40±63.43 mg/dL olarak saptandı. Hastalarda bu düzeyde kolesterol yüksekliği olmasına rağmen tedavi alma oranı %42.0 idi. Bununla beraber ek risk faktörü olarak hastaların %45.0'ının önceden veya halen aktif olarak sigara içtiği, %16.3'ünün ise alkol kullandığı tespit edildi. Düzenli egzersiz yapma oranı ise %37.6 olarak saptandı. LDL kolesterol düzeyi 330 mg/dL ve üzerinde olan 50 hasta tespit edildi. DUTCH skorlaması uygulandığında 40 hastanın kesin, 181 hastanın muhtemel AH olduğu görüldü. Kesin veya muhtemel AH hastalarda ortalama yaş 49.76±11.78 olmasına rağmen KAH sıklığı %31.7, tedavi alma oranı ise oldukça düşük (%45.7) bulundu.

Ailesel hiperkolesterolemi sıklığı net bilinmemekle birlikte heterezigot AH sıklığının etnik özelliklere göre değiştiği ve 1/200-500 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte hastaların çoğunun tanı almadığı düşünülmektedir. Dünyada 200 ülkenin birçoğunun verilerine dahi ulaşılamamış olup ülkelerin önemli bir kısmında tanı oranlarının %1'in altında olduğu düşünülmektedir. Ancak Hollanda'da DUTCH lipid kriterleri kullanımı ile vakaların %71 oranında yakalandığı görülmektedir. Hastaların tanı oranlarının %10'un üzerinde olduğu ülkeler Norveç, İzlanda, İsviçre ve Birleşik Krallık olarak bildirilmiştir. Avrupa Ateroskleroz Derneği verilerine göre tüm dünyada 2013 itibari ile 14-34 milyon AH'li hasta bulunmaktadır (12). Amerika'da yapılan ve 131.000 kişinin lipid değerlerinin incelendiği bir veritabanı çalışmasında 32 hastada kesin, 391 hastada muhtemel AH saptanmış ve prevalans %0.32 (1/310) olarak belirlenmiştir (88). Buna rağmen Amerika'da hastaların %10'undan daha azının tanı aldığı düşünülmektedir. Çoğu çalışma hastaların tanı oranlarının çok az olduğunu desteklemektedir. (12,89). Birleşik Krallık'ta AH hastalarının %25'inden azı tanı almaktadır (90). Benn ve arkadaşlarının Danimarka'da 2012 yılında yaptığı geniş toplum temelli çalışmada hastalığın tahmin

edilenden de sık görüldüğü belirtilmiş ve kesin AH hasta oranı %0.20 (1/504), kesin/muhtemel AH oranı %0.73 (1/137) olarak saptanmıştır (91). Ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi tanı oranları net bilinmemektedir ancak Haymana ve arkadaşlarının hastane kayıtlarını incelediği veDUTCH lipid kriterlerini kullandığı çalışmada 65.320 LDL kolesterol ölçümü içerisinde 395 (%0.6) hastada 250 mg/dl ve üzerinde kolesterol yüksekliği saptanmış, bunların 98'i sekonder hiperkolesterolemi yapabilecek nedenler olduğundan çalışmadan çıkarıldıktan sonra 147 hastada telefonla görüşme yapılabilmiştir (92). Bu hastalara DUTCH kriterleri uygulandığında %18.4'ünde kesin, %66.0'ında muhtemel ve %15.6'sında olası AH saptanmıştır. Ancak bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi genetik test yapılmamıştır ve hastalara telefonla anket uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda 7 yıllık bir süreç içerisinde 1918 ölçümde LDL kolesterol 250 mg/dl ve üzerinde olduğu görüldü mükerrer ölçümler çıkarıldığında 1365 hasta belirlendi. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra telefonla görüşme yapılabilen 367 hastadan %10.9'unda kesin, %49.3'ünde muhtemel ve %39.8'inde olası AH vardı. Ancak DUTCH lipid kriterleri içerisinde tendon ksantomları ve korneal arkus gibi fizik muayene bulguları ve genetik analiz sonucu da yer almaktadır. Çalışmamız retrospektif olduğundan ve hastalara telefonla ulaşıldığı için hastalar muayene edilememiş ve genetik analiz yapılmamıştır. Bu kriterlerin de değerlendirilmesi mümkün olsa idi AH oranının daha yüksek olacağı düşünülebilir.

Ülkemizde akraba evliliği oranlarının fazla olması (%23) hastalık prevalansının diğer ülkelere göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir (93). Çalışmamızda birinci derece akrabada KAH varlığı kesin veya muhtemel AH tanısı alan grupta %52 olarak saptanmıştır. Benn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %9 olarak saptanmıştır. Bu durum ülkemizde hastaneye elektif başvuru sıklığının az olmasından dolayı hastaların geç tanı alması ile açıklanabilir. Çalışmamızda tüm hastalar alındığında birinci derece akrabada LDL kolesterol yüksekliği %21.5, kesin veya muhtemel AH hastaları alındığında %35.7 saptanmıştır. Bu durum Benn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %50 olarak saptanmıştır (91). Bu farklılık kayıtların yetersiz olması ve hastaneye başvuru oranlarındakidüşüklükten kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca hastaların ve yakınlarının AH ve önemi konusundaki farkındalığının düşük olması ailedeki diğer bireylerin lipid durumu hakkındaki bilginin eksik olmasına neden olmuş olabilir.

Ailesel hiperkolesterolemi için birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de düzenli tarama programı bulunmamaktadır. Bunun neticesinde tanı oranları da yukarıda belirttiğimiz gibi düşük seyretmektedir. Marks ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan maliyet etkinlik araştırmasında en uygun taramanın AH saptanan kişilerin aile bireylerini taramak olduğu bildirilmiştir (94). DNA tabanlı kaskad taraması kullanılarak yapılan Hollanda araştırması, tarama sonrası 1 yılda etkilenen bireylerde lipid düşürücü tedavinin kullanımında belirgin bir artış olduğunu göstermiştir (95). İngiltere'de yapılan bir çalışmada da, bir lipid polikliniğine başvuran "kesin" AH hastalarının 200 birinci derece akrabasında kaskad taraması yapılmış ve 121'inde (%60) AH saptanmıştır (96). Yeni tanı alan vakaların, indeks vakalardan daha genç oldukları ve genel olarak klinik aşikar ateroskleroz geliştirmeden saptandıkları belirtilmiştir. Yazarlar, standart risk faktörlerine göre dislipidemi taraması yapılmış olsaydı, yeni tanı alanların çoğunun belirlenemeyeceğini vurgulamışlardır. Bu bulgular, DNA ya da lipit kriterleri ile kaskad taramasının mümkün olduğunu ve daha önce teşhis edilmemiş AH vakalarının tanımlanmasını ve tedavisini sağladığını işaret etmektedir (97). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki en uygun tarama metodu AH saptanan kişilerin birinci derece yakınlarını taramak ve yeni vaka buldukça onların da birinci derece yakınlarını taramaktır (84).

Ailesel hiperkolesterolemi erken yaşta KAH, ateroskleroz ve erken ölümle sonuçlanan önemli bir genetik hastalıktır. Tedavi almayan hastalarda yaşam boyu KAH riskinin genel popülasyona oranla 20 kat fazla olduğu ve yaşam beklentisinin belirgin şekilde azaldığı bilinmektedir (92,98,99). Heterozigot hastalar tedavi edilmezlerse tipik olarak erkekler 55, kadınlar 60 yaşından önce KAH geliştirir. Homozigot hastalarda ise tedavi almadıkları takdirde çok daha erken KAH gelişir ve çoğunlukla 20 yaşından önce kaybedilirler (12). LDL kolesterol ≥190 mg/dL olan 1386 hasta LDL kolesterol <130 mg/dL olan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KAH için 22 kat artmış risk bulunmuştur (82). Yapılan bir çalışmada, tedavi edilmemiş LDL kolesterol, heterozigot AH'li hastalarda, AH'si olmayanlara göre daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise akut koroner sendrom geçirmiş ve yüksek doz statin tedavisi almış heterozigot AH hastalarında, bir yıl içinde ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü riski, AH'si olmayan kişilere göre yaklaşık üç kat daha yüksek

saptanmıştır (83). 2012 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada AH'li hastaların %28'inde KAH olduğu saptanmış ve lipid düşürücü tedavi almayanlarda KAH sıklığı 13.2 kat artmış bulunmuştur (91). Ek olarak hastaların %50'sinin birinci derece akrabalarında LDL kolesterol yüksekliği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da AH hastalarında KAH sıklığı %38, ailede erken KAH sıklığı %45 saptanmıştır (100). Bu çalışmada, KAH sıklığı erkeklerde %47 iken kadınlarda %30 olarak bildirilmiş ve bu oranların aynı popülasyondaki kişilere göre 5-7 kat daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur ve benzer şekilde çalışmamızda kesin veya muhtemel AH saptadığımız 221 hastanın 70'inde (%31.7) KAH, ayrıca %72.9'unda birinci derece yakınlarında KAH saptanmış, bunların KAH geçirme yaş ortalaması da 49.16±9.66 olarak bulunmuştur. Bu durum AH tanısı alan hastaların birinci derece yakınlarında da muhtemelen AH hastalığı olduğu ve erken yaşta KAH geçirdiğini düşündürmektedir. Hastalarımızın yaş ortalaması 49.76±11.78 olmasına rağmen KAH sıklığının bu denli yüksek olması AH hastalığının ciddiyetini bir kez daha gün yüzüne çıkarmaktadır. Ülkemizde Onat ve arkadaşları tarafından yapılmış olan TEKHARF çalışmasında Türkiye genelinde KAH prevalansı %3.8 olarak saptanmıştır. Yaşa göre bakıldığında ise 40-49 yaş arasında bu oran %4.4 iken, 50-59 yaş arasında %13.3 olarak saptanmıştır (101). Benzer yaş grubunda KAH sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber MONİCA çalışmasında gösterilmiştir ki 35-64 yaş erkeklerde yaşa göre düzeltilmiş koroner olay insidansı Çin'de yüzbinde 81 iken, İspanya'da yüzbinde 210, Birleşik Krallık'ta ise yüzbinde 777'dir (102). Yüksek KVH sıklığına karşın AH'li hastalarda uygun tedavi ile LDL kolesterol düşürüldüğünde KAH riskinin ve tüm nedenlerden ölümün belirgin şekilde azaldığı bilinmektedir (12). 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmada ateroskleroz gelişmeden önce başlanan yoğun antihiperlipidemik tedavi ile bu hastaların yaşam sürelerinin 10-30 yıl arttırılabileceği gösterilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda hiperlipidemi ile beraber diğer risk faktörleri incelendiğinde kesin veya muhtemel AH hastalarının her üçünden birinin halen aktif sigara içicisi olduğu saptandı. Düzenli alkol kullanımı ise %4.1 olarak bulundu. Buna karşılık hastalarımızda düzenli egzersiz yapma oranı düşüktü ve ortalama her üç hastadan birinin düzenli egzersiz yaptığı öğrenildi. Ayrıca hastaların yarısında kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilecek ek hastalık vardı. Bu sonuçlara göre yüksek oranda yaşam tarzı değişikliği gerektirecek hastalıkların başında olmasına

rağmen hastalarımızda yaşam tarzı değişikliği de istenen düzeyde değildi. Amerika'da yapılan CASCADE-FH çalışmasında da hastaların %61'inde en az bir, %23'ünde iki veya daha fazla modifiye edilebilir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olduğu (DM, sigara, HT veya düşük HDL kolesterol) gösterilmiştir (100). Kanada'da ise AH hastalarında en sık HT (%25.5) olmak üzere yaklaşık üçte birinde ek KVH risk faktörü saptanmıştır (103).

Hastalarımızda yaşam tarzı değişikliği istenen seviyede olmamakla beraber tedavi alma adına da sonuçlar istenen düzeyde saptanmadı. Çalışmaya alınan 367 hastada tedavi alma oranı %42.0 saptandı. Kesin veya muhtemel AH hastalarında lipid düşürücü tedavi alma oranı %45.7 olarak tespit edildi. Kesin AH tanısı alan 40 hastanın 22 tanesi (%55) antilipidemik tedavi almaktaydı ve tedavi alanların hepsi statin kullanmaktaydı. Muhtemel AH tanısı alan 181 hastanın ise 102 tanesi (%56.4) hiçbir tedavi almamaktaydı. 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada hastaların LDL kolesterol yüksekliklerinin farkında olma oranları %80'in üzerinde olmasına rağmen statin kullanım oranları %52.3 olarak saptanmıştır (104). Bu çalışmada ciddi hiperkolesterolemisi olan hastalarda statin kullanımı ilerleyen yıllarda artsa da bu artış genel popülasyondan farklı bulunmamıştır. Ülkemizde Haymana ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da hastaların %93.9'u yüksek LDL kolesterol seviyelerinin farkında olmalarına rağmen sadece yarısının lipid düşürücü tedavi aldığı bildirilmiştir (92). deGoma ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların yoğun tedavi alma oranları %42, orta düzeyde alma oranları %33, hiç tedavi almama oranları ise %25 olarak saptanmıştır. Tedavi alanlarda ise hedefe ulaşma oranı sadece %25 olarak saptanmıştır (100). 2017'de yayımlanan ve Kanada'da 339 AH hastasının alındığı takip çalışmasında başlangıçta hastaların %64.3'ü herhangi bir lipid düşürücü tedavi almazken , 3 yıllık takip sonunda bu oranın %15.3'e düştüğü bildirilmiştir (103). Amerika'da ise kesin veya muhtemel AH'li hastalarda tedavi alma oranı literatüre göre biraz daha yüksek saptanmış, hastaların %70'inin tedavi aldığı ve %80'inin tedavi hedefine ulaştığı bildirilmiştir (88). Bununla birlikte kardiyovasküler hastalığı olanların sadece %22'sinde LDL kolesterolün hedef değer olan 70 mg/dL altında olduğu belirtilmiştir. Çin'de 2014 yılında Shi ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada 44 AH hastasının 10'unun kolesterol seviyesinin yüksek olduğunun farkında olduğu ve bunlardan sadece 7'sinin tedavi aldığı görülmüştür. Hastaların hiçbiri hedeflenen kolesterol

düzeyi olan 100 mmol/l düzeyine ulaşamamıştır (105). Çalışmamızda takip verisi olmadığından tedavi alanlarda LDL kolesterol seviyeleri ve hedef LDL kolesterol seviyesine ulaşma oranları hakkında yorum yapılamadı. Benn ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da tüm hasta gruplarında kolesterol düşürücü tedavi alma oranları %11 iken kesin AH tanısı alan grupta bile tedavi alma oranları ancak %57' ye kadar ulaşmıştır. Yine bu çalışmada KAH olan 84 olgu ve 604 muhtemel AH hastasının hiçbir lipid düşürücü tedavi almadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalık saptanan 84 hastadan 35'i (%41.7) hiçbir tedavi almamaktaydı (91). Genel olarak tüm dünyada AH hastalarının yeterli şekilde tedavi edilemediği söylenebilir. Bununla birlikte 1994 yılında Hollanda'da başlatılan tarama programı ile başlangıçta %39 olan tedavi alma oranının birinci yıl sonunda %93'e çıktığı görülmüştür (95).

Yakın zamanda yayımlanan ve 1999-2014 yılları arasında ciddi dislipidemisi olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ileri yaş, sağlık güvencesi varlığı, diyabet, hipertansiyon varlığı ve aterosklerotik KVH öyküsü daha yüksek statin kullanımı ile ilişkili saptanmıştır (104). Çalışmamızda antilipidemik tedavi alan ve almayan kesin veya muhtemel AH'li hastaları karşılaştırdığımızda yaş, cinsiyet, LDL kolesterol seviyesinin, DM ve HT varlığının benzer olduğunu, fakat tedavi alanlarda KAH varlığının ve DUTCH skorunun daha yüksek olduğunu gördük.

Çalışmamızda hastalara neden tedavi almadığı sorulduğunda %81.3'ü doktoru tarafından hiç önerilmediğini söyledi. Bu durum hekimler tarafından da hastalığın yeterli düzeyde bilinmemesinden veya gerekli önemin verilmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu hastaların lipid değerlerinin hangi kliniklerde değerlendirildiği bilinmemektedir. Kardiyoloji, iç hastalıkları, nöroloji, kalp damar cerrahisi gibi kardiyovasküler hastalıklarla direk ilişkili bölümler dışındaki kliniklerde değerlendirilmiş hastalarda lipid değerlerinin önemi üzerinde durulmamış veya hastaya ilgili branşlara başvurması gerektiği söylenmesine rağmen hasta başvurmamış olabilir. Yapılan bir çalışmada doktorların MedPed programını bilme oranları %14.6, DUTCH lipid kriterlerini bilme oranı %15.6 ve Simon Broome kriterlerini bilme oranları ise %19.7 olarak saptanmıştır (106). Araştırmaya katılan doktorların %68.7'si AH'ye aşina olduklarını belirtmesine rağmen sadece %7.1'inin kabul edilebilir derecede bilgiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca doktorların

%25.9'unun AH hastaları için kaskad taramasının farkında olduğu, çoğunun hastaları özel sevk edebilecekleri merkezlerin farkında olmadığı ve yeni çıkan lipid ilaçlarını da bilmediği saptanmıştır. Avusturya'da yapılmış olan bir çalışmada ise doktorların AH hakkında bilgileri genel anlamda %60 iken, her üç doktordan sadece birinin ulusal programın farkında olduğu görülmüştür (107). Japonya, Güney Kore ve Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada ise doktorların %70'i AH'ye aşina olduklarını belirtse de yine %70'i tedavi olmayan hastalarda KAH riskini olduğundan düşük tahmin etmiştir (108). Başka bir çalışmada ise aile hekimlerinin %40.6'sının AH tanı ve tedavi rehberlerinden haberdar olduğu görülmüş, %71.4'ü hastalığı doğru tanımlamış, %34.6'sı tipik lipid profilini belirtmiştir (109). Buna karşın kaskad taraması farkındalığı %24.8, KAH farkındalığı %13.5'de kalmıştır. İngiltere'de yapılmış olan bir çalışmada ise pratisyen hekimler tarafından %90'dan daha fazla oranda lipid profili istenmesine rağmen hastaların %25'den daha azının teşhis aldığı görülmüştür. Sorulara yanıt veren doktorların yarısından azı AH'ye aşina olduklarını belirtmiştir. Çalışmaya katılan doktorlar arasında tedavi edilmeyen AH hastalarında kalp hastalığının ciddiyetinin bilinme oranı %14 bulunmuştur (110). Bu çalışmaların birçoğunda hekimlerin önemli bir bölümü yüksek lipid değerleri saptandığında laboratuar raporlarında veya bilişim sisteminde uyarılar olmasının veya telefonla uyarı almanın hastaları belirlemek için faydalı olacağını belirtmiştir.

Çalışmamızda tedavi almayan hastaların %13.3'ü kendisinin tedaviyi bıraktığını, yüzde %5'i ise doktoru tarafından kesildiğini söyledi. Hastaların ifadelerine göre doktorlar yan etki veya daha nadir olarak ilaca belirli süre ara verilme isteği nedeniyle tedaviyi kesmişti. Hastaların tedaviyi kendisinin bırakmak istemesinde ise en önemli etkenin medyadan yanlış bilgilendirme olduğu düşünülmektedir. Nitekim ülkemizde yapılan bir çalışmada tedavi almayan AH hastalarının %43.1'inin daha önce hiç tedavi almadığı, %56.9'unun ise tedavi alıp bıraktığı bildirilmiştir (92). Tedavi bırakma nedenleri sorulduğunda ise %46.3'ü yan etki nedeniyle, %17.1'i medyanın etkisi ile %9.8'i ise hekimlerinin önerisi ile kestiğini belirtmiştir. Çalışmamızda daha önce hiperlipidemi tedavisi alıp kesen hastalara kendisinin mi hekiminin mi tedaviyi kestiği soruldu fakat nedeni sorulmadı. Bununla birlikte telefon görüşmesi esnasında hastaları başta televizyon olmak üzere gazete, radyo, internet gibi iletişim araçlarından edindikleri duyumlarla tedavilerini bıraktıklarını belirtti bu da büyük oranda medyadan etkilendiklerini düşündürmektedir. Ek olarak, bazı hastalar bitkisel ürünlerle doğal yoldan tedavinin

daha başarılı olacağına veya bu tedavilerin aslında gereksiz olduğuna inandıklarını ve ilaçların ilaç firmalarının çıkarcı yönlendirmelerle verildiğini düşündüklerini belirtti. Bunların dışında ülkemizde hastaların ilaca ulaşmalarındaki zorluk statin kullanmamalarına katkıda bulunabilir. Nitekim ülkemizde statin grubu ilaçlar tüm hekimlerce reçete edilebilse de sadece uzman hekimlerce rapor çıkarılması mümkündür. Ayrıca statinlerin yüksek dozları için rapor ve reçete yetkisi belirli uzmanlık dallarına verilmiştir. Bu durum belirli branşlardaki hekimlerin bu ilaçlardan uzak kalmalarına ve hastaların özellikle yüksek doz kullanmaları gerektiğinde reçete ettirmekte zorluk yaşamalarına neden olmaktadır.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar vardır. En önemlisi bir anket çalışması olduğu için verilerin önemli bir kısmı hastaların beyanları ile elde edilmiştir. İkinci olarak lipid parametreleri ve diğer kan sonuçları laboratuar tetkiklerinden elde edildiğinden kan örneklerinin 8-10 saatlik açlık sonrası alınıp alınmadığı bilinmemektedir. Çalışmamız tek merkezde yapıldığı için sonuçları tüm Türkiye popülasyonuna genellemek doğru olmayacaktır. Ayrıca, hastanemiz bir üçüncü basamak referans merkezi olduğundan bilinen dislipidemisi veya dislipidemi ilişkili hastalığı olan hastalar başka merkezlere oranla daha sık başvuruyor olabilir. AH tanısında önemli bir yeri olan genetik analiz yapılmamıştır. Ancak genetik test tanı için mutlaka gerekli bir yöntem değildir ve DUTCH skorlamasında kullanılan kriterlerden sadece bir tanesidir (84). deGoma ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli bir çalışmada genetik analiz hastaların %3'ünde yapılmıştır (100). Ek olarak AH'ye neden olduğu bilinen birçok genetik mutasyon vardır ve hastaların %20-30'unda herhangi bir genetik bozukluk saptanmamaktadır (84,111). Hastalar muayene edilmediği için DUTCH skorundaki fizik muayene bulguları eksik değerlendirilmiş olabilir. Muayene kriterlerinin de eklenmesi hastalarda daha yüksek DUTCH skoruna ve daha fazla sayıda hastada kesin veya muhtemel AH tanısı konmasına neden olabilir. Son olarak çalışma dizaynında retrospektif olarak LDL kolesterol 250 mg/dl ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden tedavi alan ve bu nedenle LDL kolesterol seviyesi 250 mg/dl'nin altında olan AH hastalar tespit edilememiş olabilir. Genetik test yapılamaması, fizik muayene bulgularının yeterince kullanılamaması ve tedavi alan AH hastalarının tespit edilememiş olması gerçekte çalışmamızdaki sonuçlardan daha fazla oranda AH hastası olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ-ÖNERİLER

Ailesel hiperkolesterolemi toplumda sık görülen fakat yeterli düzeyde tanı almayan ve tedavi oranları düşük bir hastalıktır. Bu çalışma ile AH'li hastaların klinik özelliklerini belirlemeyi ve hem hastalarda hem hekimlerde farkındalığı arttırmayı amaçladık. Çalışmamızda LDL kolesterol 250 mg/dL ve üzerinde olan hastaların önemli bir kısmının tedavi almadığı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de yeterince kontrol edilmediğini saptadık. Ayrıca kesin veya muhtemel AH'li hastalarda %31.7 oranında KAH olduğunu, bu hastaların LDL kolesterol seviyeleri 250 mg/dL üzerinde olmasına rağmen %54.3'ünün antilipidemik tedavi almadıklarını gördük. Tedavi almayan hastaların büyük bir kısmı tedavi almama nedeni olarak daha önce önerilmediğini belirtirken, %18.3'ü farklı nedenlerle kendisinin tedaviyi kestiğini belirtti. Ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi AH hastaları yeterince tanı almamakta ve uygun ve yeterli şekilde tedavi edilmemektedir. Bu konuda hem hasta hem de hekim düzeyinde farkındalığın arttırılması için ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneriler

1. Birinci basamak aile hekimleri başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının AH ile ilgili farkındalığını artırmak için çalışmalar yapılmalıdır. Bu amaçla bilimsel kongrelerde, kurum içi eğitimlerde bu hastalığa yer verilebilir, broşürler hazırlanarak dağıtılabilir.
2. Ailesel hiperkolesterolemi için ulusal tarama programı geliştirilmelidir. Ülkemiz şartlarına en uygun tarama yöntemi belirlenerek hekimler tarafından benimsenmesi sağlanmalıdır.
3. LDL kolesterol seviyesi belirli bir değerin üzerinde saptandığında laboratuar tarafından hastanın hekimini uyaracak bir sistem geliştirilebilir.
4. Ailesel hiperkolesterolemili hastalar dahil olmak üzere dislipidemisi olan hastaların tanı, tedavi ve takibi için ulusal rehber hazırlanması bu hastaların daha erken dönemde tanı almalarını ve uygun şekilde tedavi edilmelerini sağlayabilir.
5. Ülkemizde statinlerin rapor edilmesi ve reçetelenmesi ile ilgili bir takım kısıtlılıklar vardır. Bunların gözden geçirilmesi, mümkünse AH hastaları için esnetilmesi önerilir.
6. Hiperlipidemi ve tedavisi ile ilgili basın yoluyla oluşan bilgi kirliliğinin önüne geçmek ve halkın doğru bilgilendirilmesini sağlamak için eğitimler, programlar geliştirilmelidir. Bu şekilde hastaların tedaviye uyumu arttırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Soutar AK, Naoumova RP, Mechanism of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:214-225
2. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. European Heart Journal 2013;34:962-71.
3. Raal FJ, Santos RDI.: Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis 2012;223:262-8.
4. Sozen MM, Whittall R, Oner C, Tokatlı A, Kalkanoglu SH, Dursun A, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Turkish patients. Atherosclerosis 2005;180:63-71
5. Marduel M, Carria A, Sassolas A, Devillers M, Carreau V, Di Fillippo M, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. Hum Mutat 2010;31:E1811-24.
6. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, et all, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of duslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1681
7. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Actvity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2006;114:2710-38.
8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid

Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Manag Care Pharm 2013;19:139-49

9. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwing EH, et al. Diagnosis heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993;72:171-6
10. Risf of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ 1991;303:893-6
11. Civeria F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173:55-68
12. Børge G. Nordestgaard, M. John Chapman, Steve E. Humphries, Henry N. Ginsberg, Luis Masana, et all Familial Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. European Heart Journal. 2013;34:3478-3490
13. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL, PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: Promises and emerging challenges. Vascul Pharmacol 2014; pii:1537-1891(14)00107-4
14. Semenkovich CF, Goldberg AC, Goldberg IJ. Disorders of lipid metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds), Williams Textbook of Endocrinology (12th ed), Elsevier-Saunders Press, Philadelphia, 2011, pp: 1633-1674
15. Cohen H, Shamir R. Lipid disorders in children and adolescents. In: Lifshitz F (ed.), Pediatric Endocrinology (5th ed), Informa Healthcare Press, New York, 2007, pp: 279-290
16. Havel RJ, Kane JP. Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins.In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8th ed), McGraw-Hill Press, New York, 2001, pp: 2705-2716
17. Oğuz A. Plazma lipoprotein ve ölçüm yöntemleri. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul 30-41,2002
18. Goldstein JL, Brown M. How LDL receptor influence cholesterol and atherosclerosis. Scientific american 251: 52-60,1984

19. Mayes PA. Cholesterol synthesis, transport and excretion.Harper's Biochemistry.edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp 249-261,1990
20. Davis CG, Goldstein JL, Südhof TC et al. Acid-dependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth factor homology region. Natute 326:760-765,1987
21. Mabrouk GM et all: Acute hormonal Control of acetyl CoA carboxylase. J Biol Chem 265:6330. 1994
22. Engström G, Hedblad BO, Stavenow L et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensiive plasma proteins. Circulation 110:27-31,2004
23. Hussain MM, Fatma S, Pan X, Iqbal J. Intestinal lipoprotein assembly. Curr Opin Lipidol 2005; 16:281-285
24. Neal WA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed), Elsevier-Saunders Press, Philadelphia, 2007, pp: 580-592
25. Yang CY, Gu ZW, Weng SA, et al. Structure of apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins. Atherosclerosis 1989; 9(1): 96-108
26. Kane, J. P. 1983. Apoprotein B: structural and metabolic heterogeneity. Annu. Rev. Physiol. 45 637-650
27. Assmann, G. 1982. Lipid Metabolism and Atherosclerosis. F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, Germany
28. Pennacchio LA. Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Twoindependent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. Hum Mol Genet 2002; 11(24): 3031-3038
29. Windmueller, H. G., P. N. Herbert, and R. 1. Levy. 1973. Biosynthesis of lymph and plasma lipoprotein apoproteins by isolated perfused rat liver and intestine. J. Lipid Res. 14: 215-223
30. L.P. Sorensen, L.C. Gormsen, S. Nielsen VLDL–TG kinetics: a dual isotope study for quantifying VLDL–TG pool size, production rates, and fractional oxidation in humans Am J Physiol Endocrinol Metab, 297 (2009), pp. E1324-E1330
31. Skålén K, Gustafsson M, Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002;417(6890):750

32. Willnow TE. The low-density lipoprotein receptor gene family: multiple roles inlipid metabolism. J Mol Med 1999; 77(3): 306-315
33. Hoeg, J. M., Metabolism of low-density lipoproteins by cultured hepatocytes from normal and homozygous familial hypercholesterolemic subjects (1985) Science 227, 759-761
34. Mooradian A.D., Haas M.J., Wong N.C. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. Diabetes. 2004;53:513–520
35. Lewis G.F., Rader D.J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circ. Res. 2005;96:1221–1232
36. G.Hergenç, Yüksek Dansiteli Lipoprotein Ailesi ,Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28: 190-197
37. Rodrıguez- Oquendo A, Kwiterovich PO. Dyslipidaemias. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases, 5th Ed, Germany: Springer, 2011:439-460
38. Serdyuk A. P., and R. E. Morton. 1999. Lipid transfer inhibitor protein defines the participation of lipoproteins in lipid transfer reactions: CETP has no preference for cholesteryl esters in HDL versus LDL. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19 718–726
39. Hurt-Camejo E, Olsson U, Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(6):1011
40. Austin MA, King MC , Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk.Circulation. 1990;82(2):495
41. Castelli, W.P., Making practical sense of clinical trial data in decreasing cardiovascular risk. Am J Cardiol, 2001. 88(4A): p. 16F-20F
42. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018 p:15-16
43. Pediatric dyslipidemia screening guidelines from the 2011 Expert Panel Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents
44. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018 p:16-17
45. Beaumont, J.L., et al., Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull World Health Organ, 1970. 43(6): p. 891-915

46. Kronenberg, H. and R.H. Williams, Williams textbook of endocrinology. Mahley, Weisgraber, Bersot. Disorders of lipid metabolism. 11th ed. 2008, Philadelphia: Saunders/Elsevier. 1589-1653
47. Hachem, S.B. and A.D. Mooradian, Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. Drugs, 2006. 66(15): p. 1949-69
48. Lindgren, F.T., et al., A computer analysis of human serum lipoprotein spectra. Ann N Y Acad Sci, 1965. 126(2): p. 816-40
49. Fredrickson, D.S., R.I. Levy, and R.S. Lees, Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med, 1967. 276(4): p. 215-25 contd
50. Benn M, Watts GF, Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. Eur Heart J. 2016;37(17):1384
51. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locusspecific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. Hum Mutat 2005; 26(2): 63-68
52. Varret, M., et al., Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clin Genet, 2008. 73(1): p. 1-13
53. Myant NB, Forbes SA, Day IN, Gallagher J. Estimation of the age of the ancestral arginine3500>glutamine mutation in human apoB-100. Genomics 1997; 45(1): 78- 87
54. Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res, 2009. 50 Suppl: p. S172-7
55. Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypercholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 1094-1100
56. Innerarity, T.L., et al., Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res, 1990. 31(8): p. 1337-49
57. Durrington, P., Dyslipidaemia, in Lancet. 2003. p. 717-31
58. Miserez, A.R. and U. Keller, Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. 15(10): p. 1719- 29

59. Rader, D.J., J. Cohen, and H.H. Hobbs, Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest, 2003. 111(12): p. 1795- 803
60. Arnold, K.S., et al., Isolation of allele-specific, receptor-binding-defective low density lipoproteins from familial defective apolipoprotein B-100 subjects. J Lipid Res, 1994. 35(8): p. 1469-76
61. Civeira, F., Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 2004. 173(1): p. 55-68
62. Kliegman, R. and W.E. Nelson, Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. 2007, Philadelphia: Saunders. lii, p.3147
63. Blackhart, B.D., et al., Structure of the human apolipoprotein B gene. J Biol Chem, 1986. 261(33): p. 15364-7
64. Soufi, M., et al., A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. Atherosclerosis, 2004. 174(1): p. 11-6
65. Eroglu, Z., et al., Absence of apolipoprotein B-3500 mutation in Turkish patients with coronary and cerebrovascular atherosclerosis. Anadolu Kardiyol Derg, 2008. 8(1): p. 7-9
66. Tada H. Kawashiri MA, Autosomal recessive hypercholesterolemia: a mild phenotype of familial hypercholesterolemia: insight from the kinetic study using stable isotope and animal studies,Journal of Atherosclerosis and Trombosis,2015;22(1):1-9
67. Cohen, J., et al., Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet, 2005. 37(2): p. 161-5
68. Gregg RE, Connor WE, Lin DS, Brewer HB Jr. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis. J Clin Invest. 1986;77(6):1864
69. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society Eur Heart J. 2014 Aug;35(32):2146-57. Epub 2014 Jul 22
70. Wang J, Dron JS, Ban MR, Robinson JF, Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2439. Epub 2016 Oct 20

71. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. Arch Intern Med. 1994;154(14):1586
72. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med. 2014;371(23):2200
73. Scriver, C.R., The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. 1995, New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 3 v. (xxxvi, 4605, p. I-93
74. Demant, T., et al., Metabolism of apoB-100-containing lipoproteins in familial hyperchylomicronemia. J Lipid Res, 1993. 34(1): p. 147-56
75. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. Circulation. 1999;99(22):2901
76. Lederle FA, Bloomfield HE, Drug treatment of asymptomatic hypertriglyceridemia to prevent pancreatitis: where is the evidence? Ann Intern Med. 2012 Nov;157(9):662-4
77. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018 p:86-87
78. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. J Lipid Res. 1999;40(11):1933
79. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. Ann Intern Med. 1994;120(12):1026
80. Tahvanainen E, Syvanne M, Frick MH, Association of variation in hepatic lipase activity with promoter variation in the hepatic lipase gene. The LOCAT Study Invsestigators. J Clin Invest. 1998;101(5):956
81. Watts GF, Gidding S,Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation, Int J Cardiol 2014; 171:309–325
82. Khera AV, Won HH add all ,Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia., J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578. Epub 2016 Apr 3
83. Nanchen D, Gencer B Prognosis of Patients With Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2016;134(10):698

84. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin- Lipidol 2011;S:1-8
85. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. Atherosclerosis 2010;209:189-94
86. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation 2011;124:2202-7
87. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002;105:2469–75
88. Safarova MS, Liu HKullo IJ. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. J Clin Lipidol. 2016 Sep-Oct;10(5):1230-9
89. Zahid S. Ahmad, Rolf L. Andersen, US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry, J Clin Lipidol. Author manuscript; available in PMC 2017 April 05
90. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ. 2000 Jul 15;321(7254):148
91. Benn M., Gerald F. Watts, Anne Tybjaerg-Hansen, Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication, J Clin Endocrinol Metab, November 2012, 97(11):3956–3964
92. Haymana C., Berlik H., Güneş Y., Identifying undiagnosed or undertreated patients with familial hypercholesterolemia from the laboratory records of a tertiary medical center. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017; 45(8): 731-738
93. Kayıkçıoğlu M., M.D., Tokgözoğlu L., M.D., The rationale and design of the national familial hypercholesterolemia registries in Turkey: A-HIT1 and A-HIT2 studies, Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(3):261–267

94. Marks D., Wonderling D., Thorogood M., ,Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia, bmj.com 2002;324:1303
95. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001;357:165–8
96. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. BMJ. 2000;321:1497–500
97. Maurice J. O'Kane · Ian B. Menown · Ian Graham, The Detection of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Ireland, Adv Ther (2012) 29(5):456-463. DOI 10.1007/s12325-012-0021-0
98. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–97
99. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. JAMA 1990;264:3018 24
100. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States Data From the CASCADE-FH Registry, Circ CardiovascGenet. 2016;9:240-249. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001381
101. Dr.Onat A. ve ark, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri(TEKHARF), 2017
102. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353:1547-57
103. Brunham LR, Cermakova L et all, Contemporary Trends in the Management and Outcomes of Patients With Familial Hypercholesterolemia in Canada:

A Prospective Observational Study Canadian Journal of Cardiology 2017;33:385-392

104. Bucholz EM, Rodday AM, Kolor K,Prevalence and Predictors of Cholesterol Screening, Awareness, and Statin Treatment Among US Adults With Familial Hypercholesterolemia or Other Forms of Severe Dyslipidemia (1999-2014), Circulation. 2018 May 22;137(21):2218-2230

105. Zumin Shi, Baojun Yuan, Dong Zhao, Familial hypercholesterolemia in China: Prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.165

106. Batais MA., Almigbal TH., Abdulhak AAB., Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia in Saudi Arabia: Is there a gap?, PLoS ONE 12(8): e0183494.

107. Damon A. Bell, Jacquie Garton-Smith, Alistair Vickery, Familial Hypercholesterolaemia in Primary Care: Knowledge and Practices among General Practitioners in Western Australia, Heart, Lung and Circulation (2014) 23, 309–313

108. Pang J., PhD, Sullivan D., MD, Harada-Shiba M., MD, PhD, Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: A pilot study, Journal of Clinical Lipidology 2015;9:42–48

109. Rangarajan N., Balasubramanian S., Jing Pang, Knowledge and Awareness of Familial Hypercholesterolaemia among Registered Medical Practitioners in Tamil Nadu: Are They Suboptimal?, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 May, Vol-10(5): OC52-OC56

110. Kwok S., Pang J., Adam S., An online questionnaire survey of UK general practitioners' knowledge and management of familial hypercholesterolaemia, BMJ Open 2016;6:e012691. Humphries SE, Norbury G et all, What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? Curr Opin Lipidol 2008;19:362-368

8. EKLER

Form-1

AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ TARAMA

AD-SOYAD:
TELEFON:
TELEFONLA ULAŞILDI MI: 1. EVET 2.HAYIR
KONUŞMAYI KABUL ETTİ: 1. EVET 2. HAYIR
KENDİSİNDE KORONER OLAY: 1. YOK 2. ANJİO YAPILMIŞ 3. STENTLİ 4. MI 5. BY-PASS 6. DİĞER
KORONER OLAY YAŞI:
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI: 1. YOK 2. KAROTİSTE VAR 3. FEMORALDE VAR 4. BAŞKA YERDE VAR
KORONER OLAY 1.DERECE AKRABA: 1. YOK 2. VAR
KORONER OLAY KİMDE: 1. ANNE 2. BABA 3. KARDEŞ 4. ÇOCUK
KORONER OLAY YAŞI 1.DERECE AKRABA:
KORONER OLAY 2.DERECE AKRABA: 1. YOK 2. VAR
KORONER OLAY YAŞI 2.DERECE AKRABA:
KENDİSİNDE TENDON KSANTOMU: 1. YOK 2. VAR
KENDİSİNDE ARKUS KORNEA: 1. YOK 2. VAR
BİRİNCİ YA DA İKİNCİ DERECE AKRABADA TENDON KSANTOMU: 1. YOK 2. VAR
BİRİNCİ YA DA İKİNCİ DERECE AKRABADA ARKUS KORNEA: 1. YOK 2. VAR
BİRİNCİ DERECE AKRABADA LDL KLDL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ: 1. YOK 2. VAR 3. BİLİNMİYOR
AKRABA EVLİLİĞİ: 1. YOK 2.VAR
SİGARA: 1. HİÇ İÇMEMİŞ 2. KULLANIP BIRAKMIŞ 3.AKTİF İÇİCİ
SİGARA PAKET/YIL:
ALKOL: 1. HİÇ KULLANMAMIŞ 2. SOSYAL İÇİCİ 3. DÜZENLİ ALKOL KULLANIMI VAR
ANTİ LİPİDEMİK TEDAVİ ALIYOR MU? 1. ALMIYOR 2. FENOFİBRAT 3. GEMFİBROZİL 4.NİASİN 5.STATİN 6. BİLMİYOR
NEDEN İLAÇ ALMIYOR? 1. DOKTOR KESMİŞ 2. KENDİSİ BIRAKMIŞ 3. KİMSE ÖNERMEMİŞ
EGZERSİZ: 1. HİÇ YAPMIYOR 2. ARA SIRA YAPIYOR 3. DÜZENLİ YAPIYOR
AFAREZ YAPILMIŞ MI? 1. HİÇ YAPILMAMIŞ 2. ÖNCEDEN YAPILMIŞ 3. AKTİF YAPILIYOR
EK HASTALIK: 1. YOK 2. HİPERTANSİYON 3. TİP-2 DM 4. TİP-1 DM 5. MALİGNİTE 6. HİPOTİROİDİ 7. HİPERTİROİDİ 8. DİĞER: