



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER AİLESEL HİPERLİPİDEMİ TANILI ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE
BUNLARIN MUTASYON ANALİZİ SONUÇLARIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. İrem KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Neslihan ÖNENLİ MUNGAN

ADANA - 2015

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık tezimin her aşamasında, emeğini ve vaktini esirgmeden, sabırla yol gösteren, hem mesleki hem de insani özellikleriyle çok değerli hocam Prof. Dr. H. Neslihan Önenli Mungan'a, uzmanlık eğitimim süresince, çok kıymetli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmama değerli bilgileriyle katkıda bulunan hocam Prof. Dr. Ali Kemal Topaloğlu'na, hastalarımın biyokimyasal verileriyle ilgili katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Tamer İnal'a, tezimin istatistiksel analiz aşamasında sabır ve titizlikle uğraşan Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na, genetik mutasyonların analizinde özveriyle çalışan Doç. Dr. Serdar Ceylaner ve ekibine teşekkür ederim.

Benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili ablalarım Uzm. Dr. Deniz Kör, Uzm. Dr. Berna Şeker Yılmaz ve Uzm. Dr. Fatma Derya Bulut'a ve eğitimime katkıda bulunan pediatri ailesinin tüm yan dal asistanlarına, yoğun eğitim sürecimde birlikte yürüdüğüm, birçok güzel anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda hasta bilgilerine ulaşmam konusunda her zaman yardımcı olan metabolizma sekreterleri ve çocuk metabolizma ailesine, kardiyoloji bölümü takibinde olan hastaların bilgisine ulaşmam konusunda yardımcı olan kardiyoloji ekibine, asistanlık sürecinin yorucu çalışma koşullarında birlikte görev yaptığım pediatriğin tüm hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, sahip olmakla kendimi ayrıcalıklı hissettiğim aileme, kollarında her zaman huzur bulduğum, bugünlere gelmemde tarifsiz emek sarf eden canım anneme, hekimlik mesleğinde özveriyi henüz bu mesleğe adım atmamışken daha çocukluk yıllarımda kendisinden öğrendiğim, gurur duyduğum canım babam Prof. Dr. Yalçın Kekeç'e, doğduğum günden beri en yakın dostum, sırdaşım olan canım ablama sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri sevgisini hep hissettiğim hayat arkadaşım, eşim Dr. Kuntay Kaplan'a ve varlığının anlamını kelimelerle ifade edemeyeceğim, en büyük mutluluk kaynağımız, biricik oğlumuz Kaan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İrem KAPLAN - Adana, 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	XI
ABSTRACT and KEY WORDS	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lipit Metabolizması	3
2.1.1. Kolesterol	3
2.1.2. Trigliserit.....	3
2.1.3. Lipoproteinler.....	4
2.1.4. Apolipoproteinler	4
2.1.5. Eksojen Lipoprotein Metabolizması	4
2.1.6. Endojen Lipoprotein Metabolizması.....	6
2.1.6.1. VLDL Biyosentezi.....	6
2.1.6.2. VLDL Sekresyon ve Metabolizması	6
2.1.6.3. LDL Bağlanması.....	6
2.1.6.4. Ters Kolesterol Transportu ve HDL	8
2.1.6.4.1. HDL Sentezi	8
2.1.6.4.2. HDL ve Apo B İçeren Lipoproteinler Arasındaki Lipit Transferi.....	8
2.1.6.4.3. Ters Kolesterol Transportu.....	9
2.2. Lipit Metabolizması Bozuklukları	10
2.2.1. Eksojen Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları.....	10
2.2.1.1. Lipoprotein Lipaz Eksikliği.....	10
2.2.1.2. Apo C-II Eksikliği	11
2.2.2. Endojen Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları	12
2.2.2.1. VLDL Aşırı Üretimi İle Giden Bozukluklar	12

2.2.2.1.1. Familial Hipertrigliseridemi	12
2.2.2.1.2. Familial Kombine Hiperlipidemi ve Küçük Yoğun LDL Sendromları	13
2.2.2.1.3. Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği: Wolman Hastalığı ve Kolesterol Ester Depo Hastalığı	14
2.2.2.2. LDL Yıkım Bozuklukları	16
2.2.2.2.1. Familial Hiperkolesterolemi	16
2.2.2.2.2. Familial Ligand Defektif Apo B.....	20
2.2.2.2.3. Heterozigot FH3	20
2.2.2.2.4. Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi (ARH)	21
2.2.2.2.5. Sitosterolemi.....	21
2.2.2.2.6. Kolesterol 7 α -Hidroksilaz Eksikliği.....	22
2.2.2.3. Endojen ve Eksojen Lipoprotein Transport Defektleri.....	23
2.2.2.3.1. Disbetalipoproteinemi (Tip III Hiperlipoproteinemi) .	23
2.2.2.3.2. Hepatik Lipaz Eksikliği.....	23
2.3. Dislipidemi Tedavisi	24
2.3.1. Diyet, Kilo Kaybı ve Egzersiz	25
2.3.2. Tedavide Hedefler.....	25
2.3.3. LDL Düzeyini Azaltan İlaçlar.....	26
2.3.3.1. Statin Grubu İlaçlar.....	26
2.3.3.2. Safra Asit Bağlayıcı Reçineler.....	27
2.3.3.3. Kolesterol Emilim İnhibitörleri	28
2.3.3.4. Niasin.....	28
2.3.3.5. Anti-sense Oligonükleotidler.....	29
2.3.3.6. PCSK9 İnhibitörleri	29
2.3.3.7. Kolesterol Ester Transfer Protein İnhibitörleri	29
2.3.4. Trigliserit Düzeyini Azaltan İlaçlar	30
2.3.4.1. Fibrik Asit Derivelere.....	30
2.3.4.2. Omega-3 Yağ Asitleri.....	30
2.3.5. Kombine Tedavi.....	31
2.3.6. LDL Aferez Tedavisi	32
2.3.6.1. LDL Aferez Yöntemleri	33

2.3.6.1.1. Kan Hücrelerinin Ayrılıp Hastaya Tekrar Verilmesi ve Plazmanın LDL'den Arındırılması Yöntemleri.....	33
2.3.6.1.2. Kan Hücresel Elemanlarının Ayrılmadan, Tam Kan Kullanılarak Plazmadan LDL Uzaklaştırılması Yöntemleri	34
2.3.6.2. Biyokimyasal Etkinlik	36
2.3.6.3. Biyokimyasal Hedefler	36
2.3.6.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	37
2.3.6.5. Enflamasyon Sürecine Etkileri	37
2.3.6.6. Deri Bulgularına (Ksantom) Etkileri	37
2.3.6.7. Hematolojik ve Hemostatik Etkileri	37
2.3.6.8. Lipoprotein a'ya Yönelik Aferez.....	38
2.3.6.9. Aferez Tedavisinin Yan Etkileri.....	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme Koşulları	40
3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	40
3.2.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy Geçmişleri Yönünden İncelenmesi	40
3.2.2. Fizik Muayene Bulguları	40
3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları.....	41
3.2.4. Kardiyolojik Değerlendirme	42
3.2.5. Aile Ölçümleri.....	42
3.2.6. Genetik Çalışma.....	42
3.2.7. Uygulanan Tedavi Yöntemleri.....	46
3.2.8. Verilerin Kaydedilmesi	47
3.2.9. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	53
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	53
4.2. Hastaların Başvuru Bulguları, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri	55
4.3. Hipertrigliseridemili Hastaların Değerlendirilmesi.....	58
4.3.1. Hipertrigliseridemili Hastaların Klinik Özellikleri	58

4.3.2. Hipertrigliseridemi Hastalarında Uygulanan Tedavi ve Yan Etkileri, Gözlenen Komplikasyonlar	59
4.3.3. Hipertrigliseridemi Hastalarının Laboratuvar Bulguları	62
4.3.4. Hipertrigliseridemi Hastalarında Eski ve Yeni Mutasyonların Karşılaştırılması.....	63
4.3.5. Hipertrigliseridemi Hastalarının Genetik Açından Değerlendirilmesi	66
4.4. Hiperkolesterolemili Hastaların Değerlendirilmesi	72
4.4.1. Hiperkolesterolemili Hastaların Klinik Özellikleri.....	72
4.4.2. Hiperkolesterolemili Hastaların Kardiyolojik Açından Değerlendirilmesi	73
4.4.3. Hiperkolesterolemi Hastalarında Uygulanan Tedavi ve Yan Etkiler ve Gözlenen Komplikasyonlar	74
4.4.4. Hiperkolesterolemi Hastalarının Laboratuvar Bulguları.....	77
4.4.5. Hiperkolesterolemi Hastalarında Eski ve Yeni Mutasyonların Karşılaştırılması.....	81
4.4.6. Hiperkolesterolemi Hastalarının Genetik Açından Değerlendirilmesi	83
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	89
KAYNAKLAR	104
ÖZGEÇMİŞ	111
EKLER.....	112
Ek 1: Aydınlatılmış Onam Formu.....	112
Ek 2: Etik Kurul Onayı	113

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Çocuk ve Adölesanlarda Normal Plazma Lipit ve Lipoprotein Düzeyleri ⁵	9
Tablo 2. Hiperlipidemide Lipoprotein Fenotipleri	10
Tablo 3. Erişkinlerde Plazma Trigliserit Düzeyleri	11
Tablo 4. Ailevi Hiperkolesterolemi Klinik Tanısı için ABD: MEDPED Kriterleri ²⁸	17
Tablo 5. Birleşik Krallık “Simon Broome Registry” Kriterleri ²⁹	17
Tablo 6. Hollanda “Dutch Lipid Clinic” Kriterleri ³⁰	17
Tablo 7. LDL Aktivitesinde Defekte ve Belirgin Hiperkolesterolemiye Neden Olan Bozukluklar	22
Tablo 8. Çocuklarda Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları ⁵	24
Tablo 9. Lipit Azaltıcı Farmakoterapide Tedaviye Başlama ve Hedef Değerler için NCEP-ATP Rehberi [ABD ulusal sağlık ilkeleri, erişkinlerde yüksek kan kolesterol araştırma, değerlendirme ve tedavi (erişkin tedavi panel III)]	26
Tablo 10. Farklı İlaç Kategorilerinin Plazma Lipit ve Lipoprotein Seviyelerine Etkileri ⁵⁵	30
Tablo 11. LDL Aferez Rehberi ⁵⁶	32
Tablo 12. Farklı Aferez Yöntemlerinin Karşılaştırılması (1 plazma hacmi kullanılarak elde edilen % azalma oranları) ⁶⁵	35
Tablo 13. LDL Aferezi İşlemindeki Biyokimyasal Hedefler ⁷¹	36
Tablo 14. Lipid Aferezi Tedavisinin Yan Etkileri ⁸¹	39
Tablo 15. Hastaların Gruplara Göre Demografik Özellikleri	55
Tablo 16. Hastaların Gruplara göre Başvuru Semptomu	55
Tablo 17. Hastaların Gruplara göre Özgeçmiş Özellikleri	56
Tablo 18. Hipertrigliseridemi Hastalarının Fizik Muayene Bulguları	59
Tablo 19. Hipertrigliseridemi Hastalarında Defektif Genlere göre Takip Süresinde Uygulanan Tedaviler	60
Tablo 20. Hipertrigliseridemi Hastalarının Aferez Tedavisi Alma Durumları	60
Tablo 21. Hipertrigliseridemi Hastalarında Gözlenen Tedavi Yan Etkileri	61
Tablo 22. Hipertrigliseridemi Hastalarında Takip Sırasında Görülen Komplikasyonlar	61
Tablo 23. Hipertrigliseridemi Hastalarının Tedaviye Uyum Parametreleri	61
Tablo 24. Hipertrigliseridemi Grubundaki Hastaların Mutasyon Saptanan Genlere göre Yaş ve Tanı Yaşı Yönünden Karşılaştırılması	62
Tablo 25. Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Trigliserit, VLDL ve AST, ALT Değerlerinin Zamana göre Değişimi	63
Tablo 26. Hipertrigliseridemi Hastalarının Cinsiyet ve Soygeçmiş Özellikleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Değerlendirilmesi	64
Tablo 27. Hipertrigliseridemi Grubunun Trigliserit, VLDL, AST, ALT Değerleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Karşılaştırılması	65
Tablo 28. Hipertrigliseridemi Hasta Listesi	66
Tablo 29. Hiperkolesterolemi Hastalarının Fizik Muayene Bulguları	73
Tablo 30. Hastaların Gruplara göre Kardiyolojik Açidan Değerlendirilmesi	74
Tablo 31. Hiperkolesterolemi Hastalarında Mutasyon Saptanan Genlere göre Takip Süresinde Uygulanan Tedaviler	75
Tablo 32. Hiperkolesterolemi Hastalarında Gözlenen Tedavi Yan Etkileri	75
Tablo 33. Hiperkolesterolemi Hastalarında Takip Sırasında Görülen Komplikasyonlar	76
Tablo 34. Hiperkolesterolemi Hastalarında Tedaviye Uyum Parametreleri	76
Tablo 35. Hiperkolesterolemi Grubundaki Hastaların Mutasyon Saptanan Genlere göre Yaş ve Tanı Yaşı Yönünden Karşılaştırılması	77
Tablo 36. Hiperkolesterolemi Grubunun Genlere göre, Total Kolesterol, LDL ve AST, ALT Değerlerinin Zamana göre Değişimi	78
Tablo 37. Hiperkolesterolemi Hastalarının Cinsiyet ve Soygeçmiş Özellikleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Değerlendirilmesi	82

Tablo 38. Hiperkolesterolemi Grubunun Total kolesterol, LDL, AST, ALT Değerleri	
Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Karşılaştırılması.....	82
Tablo 39. Hiperkolesterolemi Hasta Listesi.....	83
Tablo 40. Aferez Tedavisi Uygulanan Hastaların Genetik Mutasyonları.....	84
Tablo 41. Aferez Tedavisi Uygulanan Hastaların Total Kolesterol ve LDL Düzeylerinin	
Zamana Göre Değişimi.....	85
Tablo 42. Aferez Tedavisi Uygulanan Hiperkolesterolemi Hastalarının Genlere göre Total	
Kolesterol ve LDL Düzeylerinin Zamana göre Değişimi.....	87



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Kolesterolün Yapısı.....	3
Şekil 2.	Trigliseridin Yapısı	4
Şekil 3.	Eksojen Lipoprotein Metabolizması ⁵	5
Şekil 4.	Endojen Lipoprotein Metabolizması ⁵	7
Şekil 5.	Eksojen ve Endojen Lipoprotein Metabolizması ve İlaçların Etki Ettiği Basamaklar ³	31
Şekil 6.	Form 1.....	48
Şekil 7.	Form 2.....	49
Şekil 8.	Form 3.....	50
Şekil 9.	Form 4.....	51
Şekil 10.	Hipertrigliseridemi hasta grubunda mutasyon saptanan genler	53
Şekil 11.	Hiperkolesterolemi hasta grubunda mutasyon saptanan genler	54
Şekil 12.	Hastalarımızdan bir tanesinin lipemik serum örneği	56
Şekil 13.	Hipertrigliseridemi tanılı 1 numaralı ailenin soyağacı	58
Şekil 14.	Hiperkolesterolemi tanılı 8 numaralı ailenin soyağacı	58
Şekil 15.	LPL geninde c.898G>C mutasyonu.....	67
Şekil 16.	LPL geninde c.560 C>G mutasyonu.....	68
Şekil 17.	LPL geninde c.194_197delCTAC mutasyonu.....	68
Şekil 18.	LPL geninde c.679G>T mutasyonu	69
Şekil 19.	Apo A-V geninde c.427del C mutasyonu.....	69
Şekil 20.	Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Trigliserit Düzeylerindeki Değişim	71
Şekil 21.	Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre VLDL Düzeylerindeki Değişim	71
Şekil 22.	Familiyal hiperkolesterolemi tanılı hastada gözlenen dizlerde ksantom.....	72
Şekil 23.	Familiyal hiperkolesterolemili hastada gözlenen korneal arkus.....	72
Şekil 24.	LDLR geninde c.2440C>T mutasyonu	79
Şekil 25.	LDLR geninde c.640_641insT mutasyonu	79
Şekil 26.	LDLR geninde c.1109A>G mutasyonu	80
Şekil 27.	LDLR geninde c.1733T>G mutasyonu.....	80
Şekil 28.	Familiyal hiperkolesterolemi tanılı aferez tedavisi uygulanan bir hastanın zamana göre LDL düzeylerindeki değişim	86
Şekil 29.	Hiperkolesterolemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Total Kolesterol Düzeylerindeki Değişim	88
Şekil 30.	Hiperkolesterolemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre LDL Kolesterol Düzeylerindeki Değişim	88

KISALTMALAR LİSTESİ

ABCA-1	: ATP bağlayıcı protein
ABCG1	: ATP-binding cassette half-transporter G1
ABCG5	: ATP-binding cassette half-transporter G5
ABCG8	: ATP-binding cassette half-transporter G8
ACC-AHA	: Amerika Kardiyoloji Üniversitesi-Amerikan Kalp Derneği
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AH	: Ailevi hiperkolesterolemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
Apo A-I	: Apolipoprotein A-I
Apo A-IV	: Apolipoprotein A-IV
Apo A-V	: Apolipoprotein A-V
Apo B-48	: Apolipoprotein B-48
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
Apo C-I	: Apolipoprotein C-I
Apo C-II	: Apolipoprotein C-II
Apo C-III	: Apolipoprotein C-III
Apo E	: Apolipoprotein E
ARH	: Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi
ASP	: Açılasyon uyarıcı protein
AST	: Aspartat aminotransferaz
BNP	: B tip natriüretik peptid
CESD	: Kolesterol ester depo hastalığı
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CK	: Kreatin kinaz
CRP	: C reaktif protein
DALI	: Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon
DFPP	: Çift filtrasyon plazmaferez
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diyabetes mellitus

DTR	: Derin tendon refleksleri
EKG	: Elektrokardiyografi
FCHL	: Familial kombine hiperlipidemi
GPIHBP1	: Glikozilfosfatidilinositol bağlı yüksek dansiteli lipoprotein bağlayıcı protein 1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HELP	: Heparinle ekstrakorporeal LDL presipitasyonu
HiperapoB	: Hiper apo betalipoproteinemi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HMG-KoA	: Hidroksimetilglutaril KoA
IA	: İmmünadsorbsiyon
IBAT	: İntestinal bile acid transporter (intestinal safra asit taşıyıcısı)
IDL	: Orta dansiteli lipoprotein
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAL	: Lizozomal asit lipaz
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDLR	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
LDLRAP 1	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü adaptör protein
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LIP1	: Lipaz 1
LPL	: Lipoprotein lipaz
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MCT	: Orta zincirli trigliserit
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz 9
mRNA	: Mitokondriyal ribonükleik asit
NPC1L1	: Niemann-Pick C1-benzeri1 proteini
OD	: Otozomal dominant
OKS	: Oral kontraseptif
OR	: Otozomal resesif

PAH	: Periferik arter hastalığı
PAI-1	: Plazminojen aktivatörü inhibitörü-1
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma protein A
PCSK9	: Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9
PHLA	: Postheparin lipolitik aktivite testi
PLTP	: Fosfolipit transfer protein
PPAR-α	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa
RNA	: Ribonükleik asit
SREBP	: Sterol regulatory element-binding protein (sterol düzenleyici madde bağlayıcı protein)
SR-BI	: Scavenger reseptör klas B tip I
sVCAM	: Çözünebilir vasküler hücre adezyon molekülü
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VLDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

ÖZET

Primer Ailesel Hiperlipidemi Tanılı Çocuk ve Adölesanlarda Demografik, Klinik Özellikler ve Bunların Mutasyon Analizi Sonuçlarıyla İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada primer ailesel hiperlipidemi tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler yönünden araştırılması, genetik mutasyonlarının incelenmesi ve genotip-fenotip ilişkisi kurulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinde primer ailesel hiperlipidemi tanısıyla takibe alınan ve bu çalışmanın yapıldığı Nisan 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında poliklinik takibine gelen, çocuk ve adölesan 80 hastanın demografik özellikleri, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar verileri ve aldıkları tedaviler incelendi. Ayrıca hastalıktan sorumlu LDLR, LDLRAP1, Apo B, PCSK9, ABCG5, ABCG8, LPL, Apo C-II, Apo A-V, RP1, LIP1 genleri için mutasyon analizleri yapıldı.

Bulgular: Toplam 80 hastanın 42'si (% 52,5) kız, 38'i (% 47,5) erkekti. 30 hipertrigliseridemili hastada en sık olarak LPL geninde olmak üzere RP1, Apo C-II ve Apo A-V genlerinde mutasyon saptandı. 50 hiperkolesterolemili hastada ise en sık LDLR, ikinci sıklıkta ise LDLRAP1 geninde olmak üzere iki farklı gende mutasyon saptandı. Bu çalışmayla LPL geninde 5 yeni mutasyon, Apo A-V'te 1 ve LDLR geninde 4 yeni mutasyon tanımlandı. Familial hipertrigliseridemili hastalarda en sık olarak LPL geninde c.557G>A ve c.953A>G mutasyonları birleşik heterozigot olarak bulundu. Familial hiperkolesterolemili hasta grubumuzda literatürle benzer şekilde en sık mutasyon saptanan gen LDLR olarak bulunmuştur. En sık saptadığımız mutasyon ise LDLRAP1 geninde tanımlanan c.406C>T olarak gözlemlendi.

Sonuç: Primer ailesel hiperlipidemiler plazma lipit düzeylerindeki farklılıklara göre değişik klinik tablolara yol açan genetik geçişli metabolik bozukluklardır. Familial hipertrigliseridemili hastalar rastlantısal olarak lipemik serum saptanması, karın ağrısı, hepatosplenomegali gibi bulgularla daha erken dönemde tanı almaktadırlar. Familial hiperkolesterolemi tanısının kardiyovasküler etkilenimi azaltmak, sağ kalımı arttırmak için erken çocukluk döneminde konulması önemlidir. Farklı genetik mutasyonlar hastalığın klinik tablosuna değişen derecelerde etkide bulunabilir. Bu çalışma, ülkemizde primer ailesel hiperlipidemili çocuk ve adölesanlarda şu ana kadar yapılan en geniş kapsamlı ve en fazla genin incelendiği araştırmadır.

Anahtar Kelimeler: Familial hiperlipidemi, LDLR, LDLRAP1, LPL

ABSTRACT

The Relationship Between Demographical, Clinical Properties and Their Mutation Analysis Results Between Children and Adolescents With the Diagnoses of Primary Familial Hyperlipidemia

Objective: In this study; to investigate the demographical, clinical properties and the treatments used, to examine genetic mutations and to obtain a genotype-phenotype relation in patients with the diagnoses of primary familial hyperlipidemia were intended.

Material and Method: The demographical features, personal and familial characteristics, clinical findings and laboratory results were reviewed in eighty children and adolescents who were followed with the diagnoses of primary familial hyperlipidemia during the study period of April 2014 - October 2015 in Çukurova University Pediatric Metabolism and Nutrition Department. Also, the genetic mutations responsible for the disease were investigated. Mutation analysis were performed for the genes LDLR, LDLRAP1, Apo B, PCSK9, ABCG5, ABCG8, LPL, Apo C-II, Apo A-V, RP1, LIP1.

Results: Forty-two of all 80 patients (% 52,5) were females and 38 of them (% 47,5) were males. From 30 of the patients with hypertriglyceridemia, mostly LPL gene and RP1, Apo c-II and Apo A-V gene mutations were detected. However, from 50 of the patients with hypercholesterolemia mostly had a mutation in LDLR and LDLRAP1 genes. With this study, 5 new mutations in LPL gene, 1 new mutation in Apo A-V gene and 4 new mutations in LDLR gene were defined. In patients with familial hypertriglyceridemia the mutations of 557G>A and c.953A>G in LPL gene were found to be compound heterozygous mostly. LDLR gene is found to be mostly responsible gene in the familial hypercholesterolemia group, which is consistent with the literature. The most common mutation was c.406C>T which is defined in LDLRAP1 gene.

Conclusion: Primary familial hyperlipidemias are metabolic disorders which cause different clinical conditions based on the differences between plasma lipid levels. Detection of random findings like lipemic serum, abdominal pain, hepatosplenomegaly are detected as earlier symptoms in patients with familial hypertriglyceridemia. It is crucial to diagnose familial hypercholesterolemia in earlier childhood period to decrease the cardiovascular effects and to increase the survival rate. Different genetic mutations might have variable influences on the clinical course of the disease. This study is the most comprehensive study examining a large number of genes in our country among children and adolescents who have primary familial hyperlipidemia.

Key Words: Familial hyperlipidemia, LDLR, LDLRAP1, LPL.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lipit metabolizma bozuklukları çocuk ve adölesanlarda lipoproteinlerin sentezinde veya plazmaya salınmasında artış ya da dolaşımdan temizlenmesinde azalma sonucu oluşabilmektedir. Plazmada yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek non-HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile karakterize bozukluklardır. Plazmada seviyesi anormal olan lipoproteine bakılarak yapılan Fredrickson Sınıflandırması'na göre hastalar tip-I, tip-IIa, tip-IIb, tip III, tip-IV ve tip-V hiperlipoproteinemi olarak gruplara ayrılabilir.

Familiyal LPL eksikliği nadir görülen, otozomal resesif (OR) kalıtılan LPL genindeki mutasyonlara bağlı olarak oluşan bir durumdur. Yaşamın ilk aylarında 5000-10000 mg/dl arasında değişen trigliserit ve 500-1000 mg/dl arasında değişen total kolesterol değerleriyle bulgu verirler. Bu bozukluğu akla getiren bulgular; kolik tarzında karın ağrısı, hematokrit tüpünün üst tarafında biriken kremi plazma görünümü, hepatosplenomegali ve erüptif ksantomların varlığıdır. Karın ağrısı ve şilomikronların masif yükselmesine bağlı hayatı tehdit edici bir komplikasyon olarak pankreatit görülebilir. Prematür ateroskleroz çok nadirdir, çünkü şilomikronlar vasküler endotelden geçemeyecek kadar büyüktür. Tedavide yağdan fakir diyet (kalorinin % 10-15'i yağdan sağlanacak şekilde) uygulanır.¹ Lipit düşürücü ilaçlar etkili değildir.

Belirgin hipertrigliseridemi (>1000 mg/dl) LPL'in kofaktörü olan Apo C-II eksikliğinde de görülebilir. Etkilenen homozigot bireyler 500-10000 mg/dl arasında değişen çok yüksek trigliserit değerlerine sahiptir. Kremi plazma görünümü veya tekrarlayan pankreatit ataklarıyla karşımıza çıkabilirler. Tip V lipoprotein fenotipi görülür (Şilomikronlar ve VLDL yüksektir). Erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis görülebilse de prematür ateroskleroz beklenmez.

Familiyal hipertrigliseridemili hastalar sıklıkla yüksek trigliserit düzeyleri ile birlikte normal LDL kolesterol düzeyleri (tip IV lipoprotein fenotipi) ile seyreder. Bu hastalık Apo A-V ve lipaz 1 genindeki (LIP1) mutasyonlarla ve RP1 genindeki polimorfizmlerle ilişkili olabilir.² Nadiren tip V lipoprotein fenotipi de görülebilir. Tedavinin temeli diyet ve kilo kontrolüne dayanır. Trigliserit düzeyi >400 mg/dl sebat eden hastalarda fibrik asit deriveleri, niasin veya omega-3 yağ asitleri, trigliserit düzeyini % 50'ye kadar azaltabilir.

Familyal hiperkolesterolemi doğumda veya erken çocukluk çağında bulgu verir.³ Prematür koroner arter hastalığı ile belirgin ilişkilidir. Yaşamın ikinci dekadında hayatı tehdit eden supralavvüler aort stenozu gelişebilir. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol düzeyleri 650-1000 mg/dl arasında ve LDL kolesterol düzeyleri >600 mg/dl olarak seyreder.⁴ Familyal hiperkolesterolemili homozigot bireylerin çoğunda 5 yaşında el ve ayak parmak aralarında, diz ve dirseklerde yüzeysel ksantomlar gelişir. Ksantelezma göz kapağı çevresindeki lipit birikimleridir. Lipit birikimi korneada da olur ve erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus ailevi hiperkolesterolemi için patognomoniktir.⁵⁻⁶

Otozomal resesif hiperkolesterolemiden sorumlu olan ARH geni LDLRAP1 proteinini kodlamaktadır, üzerinde LDLR bağlayıcı alan bulunan bu protein LDLR aracılı endositoz için gereklidir. ARH geninde mutasyon sonucunda hepatik LDLR aktivitesi ve plazma LDLR klerensi azalır, LDL-K seviyeleri artar.⁷ Otozomal resesif hiperkolesterolemi nadir görülen bir hastalık olup LDL kolesterol seviyeleri heterozigot familyal hiperkolesterolemi ile homozigot familyal hiperkolesterolemi arasında bir değerdedir.⁸ Hastalarda genellikle büyük tuberöz ksantomlar gözlenir. Sıklıkla koroner arter hastalığı homozigot familyal hiperkolesterolemili hastalara göre daha geç ortaya çıkar.

Bu çalışma ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinde primer ailesel hiperlipidemi tanısıyla takibe alınan 80 hastanın demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve genetik analizlerinin incelenmesi amaçlandı. Hastalarda familyal hiperlipidemiden sorumlu olabilecek LDLR, LDLRAP1, Apo B, PCSK9, ABCG5, ABCG8, LPL, Apo C-II, Apo A-V, RP1, LIP1 genleri için mutasyon analizi yapılarak bu genlerin görülme sıklığının belirlenmesi ve fenotipe etkisinin araştırılması hedeflendi.

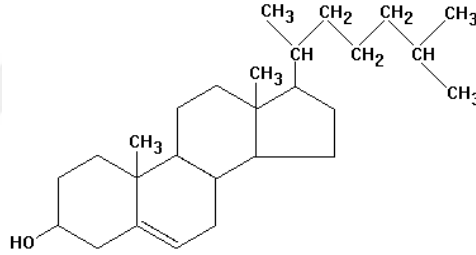
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipit Metabolizması

Lipoprotein metabolizma bozuklukları plazma lipit ve lipoproteinlerinin biyokimyasal ölçümü ile tanı alır. En önemli plazma lipitleri kolesterol ve trigliserittir.

2.1.1. Kolesterol

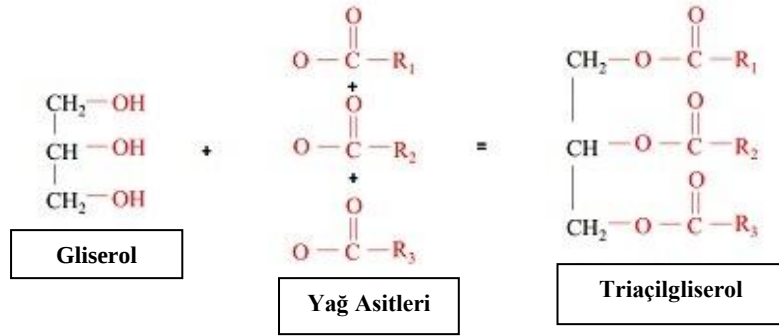
Hücre membranının bir komponentidir, steroid hormon, vitamin D ve oksisterol ve safra asitlerinin prekürsörüdür. Sterol metabolizmasındaki nükleer hormon reseptör aktivatörüdür. Nöronal sinyal moleküllerinin aktivasyonu için kolesterole ihtiyaç vardır. Dolaşımdaki kolesterolün % 80'i karaciğer ve ekstrahepatik dokulardan endojen sentez yoluyla elde edilir.



Şekil 1. Kolesterolün Yapısı

2.1.2. Trigliserit

Gliserol omurgasına ester bağı ile bağlanmış üç serbest yağ asidinden oluşur. Trigliserit intestinal hücreler ve karaciğerde sentez edilir, plazmaya salınır ve endotelial dokudaki lipolizden sonra periferik hücrelere beta-oksidasyon için gerekli olan ve depolanacak olan serbest yağ asitleri oluşur.



Şekil 2. Trigliseridin Yapısı

2.1.3. Lipoproteinler

Lipitler plazmaya 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.⁹ Lipoproteinler birbirlerinden dansite, büyüklük, elektroforetik hareketleri, içerik ve fonksiyon yönünden ayrılırlar. Esas trigliserit taşıyıcı lipoproteinler; şilomikron ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein)'dir. Esas kolesterol taşıyıcı lipoproteinler ise LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'dir. IDL (orta dansiteli lipoprotein); fizyolojik olarak kısa ömürlü bir lipoprotein olup eşit oranda kolesterol ve trigliserit içerir.

2.1.4. Apolipoproteinler

Görevleri; plazma lipoproteinlerine yapısal stabilite ve çözünübilirlik sağlamaktır. Ayrıca reseptör ligandları ve anahtar enzimlerin aktivatörü olarak da yardım eder. VLDL, IDL, LDL 'deki Apo B-100 karaciğerde, şilomikron ve şilomikron kalıntılarındaki Apo B-48 ise ince bağırsakta sentezlenir. Apo B-100 ve Apo B-48 Apo B gen ürünleridir. Diğer lipoproteinler; lipoprotein lipaz (LPL) enziminin kofaktörü olan Apo C-II ve reseptör aracılı endositoz ligandı olan Apo E ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin aktivatörü olan Apo A-I'dir.

2.1.5. Eksojen Lipoprotein Metabolizması

Diyetten elde edilen yağlar eksojen lipoprotein metabolizması sonucunda intestinal dokudan karaciğer, kas ve adipoz dokuya transfer edilir. Diyetle alınan yağlar,

2.1.6. Endojen Lipoprotein Metabolizması

2.1.6.1. VLDL Biyosentezi

Endojen lipoprotein metabolizması trigliseritin karaciğerdeki sentezini içerir. Plazma trigliseritlerinin çoğu VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ile taşınır. VLDL'deki major apolipoproteinler; Apo B-100, Apo E ve Apo C (I, II, III)'dir. Trigliserit, kolesterol esteri ve Apo B-100 karaciğerde VLDL sentezine girer. Serbest yağ asidi karaciğerde aktive olur (açıl KoA şeklinde) ve oksidasyona uğrar. Trigliserit ve kolesterol esteri ile birleşir. Karaciğere serbest yağ asidi geçişi artması durumunda, yağ asidi oksidasyon ve depolama kapasitesi aşılar. Yağ asit metabolizmasının ara ürünleri birikir ve trigliserit formasyonunu ve insülin aktivitesine negatif etkili serin kinaz aktivitesini artırır. İnsülin aktivitesindeki bu inhibitör etki kolesterol sentezini artırır.¹¹

Apo B-100 esas olarak karaciğerde sentezlenir. Karaciğerdeki Apo B-100 miktarı proteoliz ile düzenlenir. Yalnızca bazı Apo B-100 molekülleri VLDL'ye katılır. Geri kalanlar proteolitik enzimler ile yıkılır. Kolesterol esteri, Apo B-100 ile etkileştiğinde yıkıma uğramaz ve Apo B-100 üretimi artmış olur. Mitokondriyal transfer protein, trigliseritin VLDL'ye katılmasını sağlar.

2.1.6.2. VLDL Sekresyon ve Metabolizması

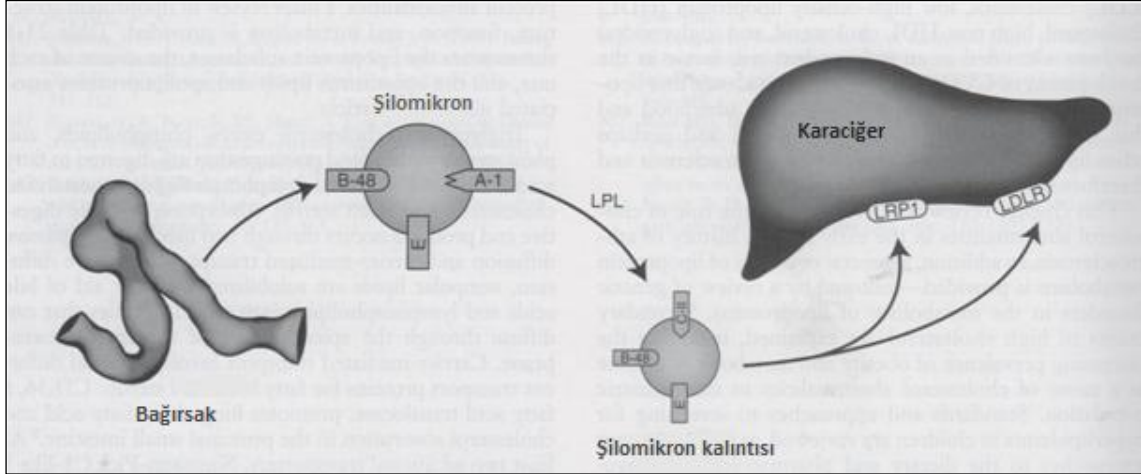
Apo B-100, VLDL'nin plazmaya sekresyonu için gereklidir. VLDL-trigliserit doku kapillerlerine girer. Burada LPL ve Apo C-II aracılığıyla hidrolize edilir ve serbest yağ asitleri serbestleşir. VLDL IDL'ye dönüşür. IDL, üzerindeki Apo E aracılığıyla karaciğerdeki LDL reseptörüne bağlanarak alınır ve bu şekilde dolaşımdan temizlenir. IDL hepatik lipaz ile hidrolize uğrar ve LDL oluşur.

2.1.6.3. LDL Bağlanması

LDL reseptör yolağı Goldstein ve Brown tarafından keşfedildi.¹³ Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDLR) endoplazmik retikulumda sentezlenir. Endoplazmik retikulum ve golgide glikozilasyona uğradıktan sonra, LDLR'nin kltrin kaplı kanallarına yönelir ve LDLR'nin ligand bağlayıcı kısmı Apo B-100'e sunulur. Bu reseptör ligand kompleksi endositozla alınır ve ARH (otozomal resesif hiperkolesterolemi) adı verilen adaptör protein aracılığıyla⁸ endozomlara iletilir.

LDL'deki Apo B-100 ve trigliseritteki Apo E ligandı LDLR'e yüksek afinite ile bağlanır, böylece hücre içine alınır ve metabolize olur.

Endozomlardaki asidik ortamda LDL, LDLR'den ayrılır ve LDLR hücre yüzeyine geri döner.¹³ Serbestleşen LDL ise lizozomlarda parçalanır.⁸



Şekil 4. Endojen Lipoprotein Metabolizması¹²

LDL'deki Apo B-100, lizozomlarda proteolize uğrar ve kolesterol esteri serbest kolesterol ve serbest yağ asidine ayrışır. LDL'den gelen serbest kolesterol HMG-KoA redüktaz ve sterol düzenleyici madde-bağlayıcı protein (SREBP) yolağını inhibe eden LDLR aktivitesi ile azalır. Kolesterol, endoplazmik retikulumdan SREBP'nin proteolitik salınımını düzenler.¹²⁻¹⁴

LDL; LDLR üzerinden, membran sentezinde ve steroid ve seks hormon sentezinde prekürsör olan kolesterolü ekstrahepatik parankimal dokulara sağlar. Ayrıca SR-A, CD36, scavenger reseptör klas B tip-1 (SR-B1) gibi scavenger reseptörleri ile LDLR mekanizmasından farklı bir yoldan modifiye edilir. Scavenger reseptörleri intraselüler kolesterol düzeyi ile düzenlenmez. Periferik dokularda, örneğin makrofajlarda, fazla kolesterol plazma membranında birikir ve açıl KoA kolesterol açıl transferaz enzimi ile kolesterol esterlerine dönüşür. Sitoplazmik lipit zerrecikleri oluşur ve hücreler aterogenezin erken evresi olan köpük hücrelerine dönüşür. LDL'nin ateroskleroza önlemede ve insanlarda normal kolesterol homeostazını sağlamada

optimal seviyesi bilinmemektedir. Doğumda LDL kolesterol seviyesi 30 mg/dl civarındadır. Doğumdan sonra LDL seviyesi <100 mg/dl ise, LDL LDLR yolağı üzerinden fazlaca uzaklaştırılıyordur. Batılı toplumlarda LDL kolesterol sıklıkla >100 mg/dl'dir. Yüksek LDL kolesterol, scavenger yolağı aracılığıyla daha fazla miktarda uzaklaştırılır.¹¹

Her ne kadar endojen ve eksojen yollar birbirinden ayrı olsa da dengesizlik durumunda biri diğerine anormal etkiye bulunmaktadır. LPL aktivitesinde azalma veya Apo C-II azlığı, Apo C-III ve Apo C-I artışı hipertrigliseridemiye ve şilomikron ile VLDL'den gelen kalıntıların birikimine yol açabilir.

2.1.6.4. Ters Kolesterol Transportu ve HDL

Serbest kolesterolün ekstrahepatik dokulardan lipitten fakir Apo A-I olarak taşınması, ATP bağlayıcı kaset protein (ABCA-1) aracılığıyla veya ABCG1 ya da SR-BI yoluyla hücre membranından geçerek matür HDL partikülüne bağlanması ve kullanıldıktan sonra karaciğere transfer yolunu kapsar.¹⁴⁻¹⁵

2.1.6.4.1. HDL Sentezi

Nonsent HDL: Apo A-I karaciğer 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 stabil nonsent HDL partikülünü oluşturur.¹⁴⁻¹⁵

Matür HDL: HDL'nin matür HDL'ye dönüşümünde, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve kofaktörü Apo A-I 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 HDL'ye trigliseritin LPL aracılığıyla hidrolizi sonucunda ayrılan şilomikron ve VLDL de katılır.

2.1.6.4.2. HDL ve Apo B İçeren Lipoproteinler Arasındaki Lipit Transferi

Kolesterol esteri, CETP (kolesterol ester transfer protein) aracılı bir reaksiyon ile HDL'den trigliseritten zengin lipoproteinlere transfer edilir. Bu reaksiyon sonucunda HDL'den gelen kolesterol esteri sayesinde trigliseritten zengin lipoproteinlerden

trigliserit sentezlenir.¹⁶ Bu değişim kolesterol esterlerini tüketir fakat trigliseridi zenginleştirir.¹⁵ Fosfolipit transfer protein (PLTP) yapısal olarak CETP'e benzer ve fosfolipit üzerindeki doymamış yağ asitlerinin, Apo B içeren lipoproteinlerden HDL'ye transferine aracılık eder.¹¹

2.1.6.4.3. Ters Kolesterol Transportu

HDL'deki kolesterol esteri karaciğere iki mekanizma ile geri transport edilebilir. Kolesterol esteri; HDL'den CETP aracılığıyla Apo B içeren lipoproteinlere aktarılabilir. Bunlar daha sonra LDLR aracılığıyla temizlenir. Kolesterol esteri, HDL reseptörü olarak da adlandırılan SR-BI aracılığıyla karaciğere direkt alınabilir.¹⁷ SR-BI diğer majör lipoproteinlere de bağlanabilir. Kolesterol esteri karaciğere alındıktan sonra serbest kolesterol ve yağ asidine hidrolize olur. Serbest kolesterol direkt safraya salınabilir ya da 27- α -hidroksilaz ile safra asitlerine dönüştürülebilir. Her iki yolak ile de steroller periferel dokulardan ve plazmadan geçerek hepatositlere ulaşır. Ters kolesterol transportu; HDL'nin ve Apo A-I'in ateroskleroza karşı koruyucu etkisini gösterir. Aksine, bu süreci engelleyen faktörler, örneğin disfonksiyonel HDL, ateroskleroza zemin hazırlar. HDL ters kolesterol transportuna katılması yanında antioksidan, antienflamatuar ve antitrombotik etkilerinden ötürü de kardiyoprotektif olabilir. HDL, LDL'nin oksidasyonunu engeller, bu durum Apo A-I, platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz ve paraoksonaz¹⁵⁻¹⁶ gibi HDL üzerindeki moleküllerin etkisi ile olabilir. En fazla kardiyoprotektif HDL alt grubu olduğu düşünölen büyük HDL2'nin birikiminin bu etkisi, hiperlipidemiye negatif etkili olan östrojen tarafından kolaylaştırılır. Buna ters olarak progesteron ve androjenler hiperlipidemiye pozitif etki eden küçük HDL3 üretiminin artışına neden olur.¹¹

Tablo 1. Çocuk ve Adölesanlarda Normal Plazma Lipit ve Lipoprotein Düzeyleri¹²

Lipit	Düşük Değer (mg/dl)	Kabul Edilebilir Değer (mg/dl)	Sınır Değer (mg/dl)	Yüksek Değer (mg/dl)
Total kolesterol	-	<170	170-199	≥200
LDL	-	<110	110-129	≥130
Non-HDL kolesterol	-	<120	120-144	≥145
Apolipoprotein B	-	<90	90-109	≥110
Trigliserit				
0-9 yaş		<75	75-99	≥100
10-19 yaş		<90	90-129	≥130
HDL kolesterol	<40	>45	40-45	
Apolipoprotein A-1	<115	>120	115-120	-

Tablo 2. Hiperlipidemide Lipoprotein Fenotipleri

Lipoprotein Fenotipi	Yüksek Lipoprotein
Tip I	Şilomikronlar
Tip II-a	LDL
Tip II-b	LDL, VLDL
Tip III	Kolesterolden zengin IDL
Tip IV	VLDL
Tip V	Şilomikron, VLDL

2.2. Lipit Metabolizması Bozuklukları

2.2.1. Eksojen Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları

Eksojen lipoprotein metabolizmasının iki klasik bozukluğu; LPL eksikliği ve LPL'in kofaktörü olan Apo C-II eksikliğidir. Her ikisinde de şilomikronların temizlenmesi azalmıştır. Şilomikron katabolizmasını içeren yeni tanımlanmış bozukluklar; homozigot Apo A-V mutasyonları, glikozilfosfatidilinositol bağlı yüksek dansiteli lipoprotein bağlayıcı protein1 eksikliği (GPIHBP1) ve hücre yüzey proteinin Caveolin-1'de görülen çerçeve kayması mutasyonlarıdır.²

2.2.1.1. Lipoprotein Lipaz Eksikliği

Familiyal LPL eksikliği nadir görülen, otozomal resesif (OR) kalıtılan, 1/1000000 sıklığında görülen ve LPL genindeki çok sayıda mutasyona bağlı oluşan bir durumdur.² Klasik LPL eksikliği olan hastalar yaşamın ilk aylarında 5000-10000 mg/dl arasında değişen trigliserit ve 500-1000 mg/dl arasında değişen total kolesterol değerleriyle bulgu verirler. Bu bozukluğu akla getiren bulgular; kolik tarzında karın ağrısı, hematokrit tüpünün üst tarafında biriken kremsi plazma görünümü, hepatosplenomegali ve erüptif ksantomların varlığıdır. Genellikle tip I'de sadece şilomikronlar artarken, tip V'te şilomikronlar ve VLDL birlikte artar. Geç çocukluk çağında lipemia retinalis, karın ağrısı ve şilomikronların masif yükselmesine bağlı hayatı tehdit edici bir komplikasyon olarak pankreatit görülebilir. Prematür ateroskleroz çok nadirdir, çünkü şilomikronlar vasküler endotelden geçemeyecek kadar büyüktür.

Şilomikronlar belirgin derecede yükseldiğinde su ile yer değiştirip plazma bileşenlerinde yapay bir düşüşe neden olabilir, örneğin plazma trigliserit düzeyindeki her 1000 mg/dl artış serum sodyumunda 2-4 meq/L'lik bir düşüşe neden olur.¹¹

Bu hastaların anne ve babaları orta dereceli hipertrigliseridemik veya normal olabilirler.

Tedavide yağdan fakir diyet (kalorinin % 10-15'i yağdan sağlanacak şekilde) uygulanır.¹ Lipit düşürücü ilaçlar etkili değildir.

Etkilenen infantlara emilim için şilomikronlara ihtiyaç duymayan MCT (orta zincirli trigliserit)'den zengin özel formulalar verilebilir. MCT hem diyetin tolere edilebilirliğini artırır hem de çok düşük yağlı bu diyetlere kalori desteği sağlar. MCT ve omega-3 yağ asitleri muhtemelen açlık plazma trigliserit düzeyini normal değerlere yaklaştırmaktadır. Bu infantlar kalorinin en az % 1'ini esansiyel yağ asitleri ve linoleik asitten almalıdır.

2.2.1.2. Apo C-II Eksikliği

Belirgin hipertrigliseridemi (>1000 mg/dl) LPL'in kofaktörü olan Apo C-II eksikliğinde de görülebilir. Etkilenen homozigot bireyler 500-10000 mg/dl arasında değişen çok yüksek trigliserit değerlerine sahiptir. Erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir ve kremi plazma görünümü veya tekrarlayan pankreatit ataklarıyla karşımıza çıkabilirler. Tip V lipoprotein fenotipi görülür (Şilomikronlar ve VLDL yüksektir). Erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis görülebilsede de prematür ateroskleroz beklenmez. Postheparin lipolitik aktivite testi (PHLA) çok düşük LPL aktivitesini gösterir. Normal plazmaya Apo C-II ilavesi testi normale getirir. ELISA ile bakılan Apo C-II düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. Heterozigot taşıyıcılarda normal plazma lipit düzeyleri ile birlikte % 50'ye kadar azalan Apo C-II düzeyleri saptanır.¹¹

Düşük yağlı diyet ile tedavi edilir.

Tablo 3. Erişkinlerde Plazma Trigliserit Düzeyleri

Trigliserit Düzeyi		Kategori
(mg/dl)	(mmol/L)	
<150	<1,71	Normal
150-199	1,71-2,67	Sınır Değer
200-399	2,28-4,55	Yüksek
400-999	4,56-11,39	Aşırı Yüksek
1000<	11,4<	Çok Aşırı Yüksek

2.2.2. Endojen Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları

Bu grup bozukluklar fazlasıyla heterojendir. Örneğin; bazı hastalarda artmış trigliserit sentezi varken, Apo B sentezi bununla orantılı olarak artmamıştır (familial hipertrigliseridemi), ancak diğer bir grup hastada hem trigliserit hem Apo B üretimi artar ve VLDL, IDL ve VLDL yüksekliğine neden olur (familial kombine hiperlipidemi).

2.2.2.1. VLDL Aşırı Üretimi İle Giden Bozukluklar

2.2.2.1.1. Familial Hipertrigliseridemi

Familial hipertrigliseridemili hastalar sıklıkla yüksek trigliserit düzeyleri ile birlikte normal LDL kolesterol düzeyleri (tip IV lipoprotein fenotipi) ile seyreder. Bu hastalık Apo A-V ve lipaz 1 genindeki (LIP1) mutasyonlarla ve RP1 genindeki polimorfizmlerle ilişkili olabilir.²

Çocuklarda azalmış penetranla birlikte (otozomal dominant) OD seyirlidir. Tanı; 1. derece akrabalarından en az birinde benzer tip IV lipoprotein fenotipinin olduğunun gösterilmesiyle doğrulanır. VLDL düzeyleri artarak belirgin hipertrigliseridemiyle birlikte hiperkolesterolemiye de yol açar. Nadiren tip V lipoprotein fenotipi de görülebilir. Familial hipertrigliseridemide nadir görülen tip V lipoprotein fenotipi genelde obezite ve tip II diyabetes mellitusun etkisine bağlıdır. LDL kolesterol ve Apo B düzeyleri normal ve normale yakınken, trigliserit düzeyleri 500 mg/dl'yi geçebilir.

Familial hipertrigliseridemi hastalarında sıklıkla hiperürisemi, glukoz intoleransı, obezite ve periferik vasküler hastalık mevcutken, prematür koroner arter hastalığı aile öyküsü genellikle saptanmaz. Pankreatit nadiren tip V fenotipi ile seyreden hastalarda görülür.

Familial hipertrigliseridemideki metabolik defekt; artmış hepatik trigliserit üretimine karşı artmayan Apo B-100 üretimidir. Bu da LPL ve Apo C-II tarafından parçalanamayan çok büyük VLDL partiküllerinin artmış sekresyonuyla sonuçlanır.¹¹

Tedavinin temeli diyet ve kilo kontrolüne dayanır. Trigliserit düzeyi >400 mg/dl sebat eden hastalarda fibrik asit deriveleri, niasin veya omega-3 yağ asitleri, trigliserit düzeyini % 50'ye kadar azaltabilir.

2.2.2.1.2. Familyal Kombine Hiperlipidemi ve Küçük Yoğun LDL Sendromları

A. Klinik Bulgular

FCHL (familyal kombine hiperlipidemi) hastaları sadece yüksek LDL kolesterol düzeyleri (tip II-a lipoprotein fenotipi), normal LDL-yüksek trigliserit (tip IV lipoprotein fenotipi) veya hem LDL hem de TG artışı (tip II-b lipoprotein fenotipi) ile seyredebilir. FCHL tanısı bunlarda birinin varlığıyla veya tercihen 1. derece aile bireylerinden birinde probanttan farklı bir lipoprotein fenotipi bulunmasıyla doğrulanır. FCHL'nin diğer karakteristik bulgusu küçük yoğun LDL partiküllerinin artışıdır. Bu da FCHL'yi hiperapobetalipoproteinemi, LDL subgrup patern B ve familyal dislipidemik hipertansiyon gibi diğer hastalıklarla ilişkilendirir. FCHL'li hastalarda hipertansiyona ilave olarak küçük yoğun LDL sendromları hiperinsülinizm, glukoz intoleransı, düşük HDL seviyeleri ve artmış visseral obezite ile ilişkili bulgular olabilir (sendrom X veya metabolik sendrom).¹¹

Klinik çerçeveden bakıldığında; diğer küçük yoğun LDL sendromları prematür koroner arter hastalığı ile en sık ilişkili dislipidemiler olup prematür koroner arter hastalığı olan ailelerde mutlaka akla gelmelidir.

B. Metabolik Bozukluk

FCHL ve hiperapo-B (hiperapobetalipoproteinemi) hastalarında tanımlanan üç metabolik defekt mevcuttur;¹⁸⁻¹⁹

- 1- Karaciğerde VLDL ve Apo B-100'ün aşırı üretimi
- 2- Şilomikron ve şilomikron atıklarının yavaş temizlenmesi
- 3- Aşırı artmış serbest yağ asit düzeyleri

FCHL ve hiperapo-B hastalarında anormal serbest yağ asidi metabolizması primer defekti işaret eder. Postprandiyal olarak bağırsaktan taşınan trigliseritten zengin lipoprotein metabolizması bozulmuştur. Adipozitlerde insülin tarafından azaltılan hormon duyarlı lipaz inhibisyonu plazma serbest yağ asitlerinde artışa neden olur. Yağ asitleri ve glukoz kasta oksidatif enerji kaynağı olarak birbirleriyle yarışır ve artan yağ asidi konsantrasyonu kasa glukoz geri alımını azaltarak insülin direncine yol açar. Sonuçta serbest yağ asitleri trigliserit ve Apo B'nin hepatik aşırı üretimine neden olur.

Hiperapo-B hastalarının adipozitlerindeki hücrel bir defekt sonucunda, düşük molekül ağırlıklı temel bir protein olan açılasyon uyarıcı protein (ASP) aracılı olarak normal şartlarda gerçekleşmesi gereken serbest yağ asidi ile trigliserit birleşmesi engellenir.²⁰ Şilomikronlardaki aktif bileşen insan adipozitlerindeki ASP'nin artışına yol açarak tiroksin ve retinol bağlayan transtretin olarak açığa çıkar.²⁰⁻²¹ Retinoik asit bağımlı olan peroksizom proliferatör aktivatör reseptörleri de artar. Fosforilasyon ve sinyal üretiminde rol oynayan temel bir proteindeki bu defekt hiperapo-B ve prematür koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların bir kısmında görülür.²²

C. Genetik

FCHL ve diğer küçük yoğun LDL sendromlarındaki genetik defekt tam olarak bilinmemektedir. Genetik heterojenite ile birlikte pek çok genin etkisi sorumludur.¹⁸⁻²³

D. Tedavi ve Prognoz

FCHL ve hiperapoB'nin tedavisi total yağ içeriği, doymuş yağ oranı, trans yağ içeriği ve kolesterolü azaltılmış diyet ile başlar. Bu da postprandiyal şilomikron ve şilomikron atıklarının (aterojenik olduğu düşünülen) yıkımını azaltır. İdeal vücut ağırlığına düşüş insülin duyarlılığını arttırırken, VLDL'nin aşırı üretimini azaltır. Düzenli aerobik egzersiz de önemlidir. İki grup ilaç; fibratlar ve niasin trigliseridi azaltıp HDL'yi arttırırken, küçük yoğun LDL partiküllerini de normal boyutlu LDL partiküllerine dönüştürür. HMG-KoA (hidroksimetilglutaril KoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) LDL kolesterolü düşürmede ve aterosjenik LDL partiküllerinin sayısını arttırmada çok etkiliyken HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerindeki etkileri azdır. FCHL hastalarının çoğunda statinlerin, niasin veya fibratlarla kombinasyonu optimal lipoprotein profilini elde etmede en iyi çözümdür.¹⁷

2.2.2.1.3. Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği: Wolman Hastalığı ve Kolesterol Ester Depo Hastalığı

A. Klinik Bulgular

Tarihsel olarak Wolman hastalığı beklenen yaşam süresi bir yıldan kısa olan fatal bir hastalıktır.²⁴ Klinik bulgular yaşamın ilk haftalarında kusma, abdominal distansiyon, sulu gaita, ciddi anemi ve büyüme geriliğiyle başlar. Hepatosplenomegali

değişken olmakla birlikte masif boyutlara ulaşabilir. Adrenal gland kalsifikasyonu tipik bir bulgudur. Vakuollü lenfositler ve kemik iliğindeki köpük hücreler hemen her hastada görülebilen bir bulgudur.

Wolman hastalığının aksine kolesterol ester depo hastalığı (CESD) daha hafif bir fenotiple karakterizedir.²⁵ Temel ve bazen tek bulgu hepatomegali olup, doğumda veya yaşamın ilk haftalarında saptanır, zamanla artar ve hepatik fibroze ilerler. Tekrarlayan karın ağrısı sıktır. Akut veya kronik karaciğer yetmezliği ve sarılık görülebilir. CESD tanısıyla izlenen hastalar uzun yıllar yaşayabilir.²⁵ Bazı hastalarda prematür ateroskleroz görülebilir.

B. Metabolik Bozukluk

Hem Wolman hastalığı hem de CESD lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliğine bağlı ortaya çıkar. LAL, LDL-derive kolesterol esterlerini serbest kolesterole hidrolize eden önemli bir lizozomal enzimdir. İntraselüler serbest kolesterol düzeyleri kolesterol sentezinde ve LDLR aktivitesinin düzenlenmesinde önemlidir. LAL eksikliğinde kolesterol esterleri lizozomlarda hidrolize edilemez ve serbest kolesterol oluşamaz. İntraselüler düşük serbest kolesterol düzeylerine yanıt olarak, hücre kolesterol ve Apo B içeren lipoprotein sentezine devam eder.

Wolman hastalığı ve CESD 10. kromozom üzerindeki LAL genindeki mutasyonlara bağlı olarak otozomal resesif (OR) kalıtılır. Tanı enzim düzeyi ve moleküler yöntemlerle konur.

C. Tedavi

Lovastatin hem kolesterol sentez hızını hem de Apo B içeren lipoproteinlerin sentezini azaltarak total kolesterol, LDL ve TG (trigliserit)'de belirgin düşüşe neden olur.²⁵ Wolman hastalığı olan infantlarda son organ hasarı olmadan LAL aktivitesini normale getiren HLA uyumsuz umbilikal kord kök hücre nakline²⁶ veya hematopoetik hücre transplantasyonuna yanıt verir. Lizozomal asit lipaz eksikliğinde enzim replasman tedavisi de uygulanan yöntemler arasındadır. Bu yöntemde rekombinant insan lizozomal asit lipazı olan sebelipaz alfa kullanılmaktadır.²⁷

2.2.2.2. LDL Yıkım Bozuklukları

Bu bozukluklar LDL ve total kolesterolde belirgin yükseklikle seyreder. Ciddi hiperkolesterolemi yapan altı monogenik hastalık bulunmaktadır;

- Familial hiperkolesterolemi
- Familial ligand defektif Apo B-100
- Heterozigot familial hiperkolesterolemi tip 3 (FH3)
- Otozomal resesif hiperkolesterolemi
- Kolesterol 7 α -hidroksilaz eksikliği

Altta yatan moleküler defekt farklı olsa da sonuçta LDLR aktivitesi azalır ve LDL kolesterol düzeyi artar.

2.2.2.2.1. Familial Hiperkolesterolemi

A. Klinik Bulgular

Heterozigotlarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde 2-3 kat artışa neden olan otozomal kodominant bir bozukluktur.⁸ Familial hiperkolesterolemi doğumda veya erken çocukluk çağında bulgu verir.³ Prematür koroner arter hastalığı ile belirgin ilişkili olup, 50 yaşında tedavi edilemeyen erkeklerin yaklaşık yarısı, etkilenen kadınların % 25'inde koroner arter hastalığı görülür. Heterozigotlarda erişkin yaşlarda genelde aşil tendonunda veya ellerin ekstansör tendonlarında ksantomlar görülür. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol düzeyleri 650-1000 mg/dl arasında ve LDL kolesterol düzeyleri >600 mg/dl olarak seyreder.⁴ Bu hastalarda azalmış HDL kolesterol ve normal trigliserit düzeylerine rastlanır. Plazma lipoprotein a düzeyleri de sıklıkla yükselmiştir. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgularında ciddi kardiyovasküler olaylar yirmili yaşlarda hatta erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.²⁸ Yaşamın ikinci dekadında hayatı tehdit eden supravavüler aort stenozu gelişebilir. Familial hiperkolesterolemili homozigot bireylerin çoğunda 5 yaşında el ve ayak parmak aralarında, diz ve dirseklerde yüzeysel ksantomlar gelişir. Ksantelezma göz kapağı çevresindeki lipid birikimleridir. Lipid birikimi korneada da olur ve erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus ailevi hiperkolesterolemi için patognomoniktir ve 3-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.⁵⁻⁶ Korneal arkus eğer 45 yaşından önce meydana gelirse ailevi hiperkolesterolemi için tanı koydurucudur. Ne ksantelezma ne de tüberöz ksantom

ailevi hiperkolesterolemiye özgü değildir, ancak genç hastalarda görülürse bu tanı akla gelmelidir.⁴ Buna karşılık bu fiziksel bulgulardan herhangi birinin görülmemesi tanıyı dışlamaz. Ailevi hiperkolesteroleminin klinik tanısında kabul edilmiş uluslararası bir tanı kriteri dizisi yoktur. En sık kullanılan tanı kriteri dizileri Amerika Birleşik Devletlerinde MEDPED (Erken Ölümden Korunmak için Erken Teşhis Koy) (Tablo 4)²⁹, Birleşik Krallık'taki UK Simon Broome (Tablo 5)³⁰ ve Hollanda'daki Dutch Lipid Clinic (Tablo 6)³¹ kriterleridir.

Tablo 4. Ailevi Hiperkolesterolemi Klinik Tanısı için ABD: MEDPED Kriterleri²⁹

Total Kolesterol/LDL kolesterol Düzeyleri				
Yaş (Yıl)	Birinci Derece Akrabada (mg/dl)	İkinci Derece Akrabada (mg/dl)	Üçüncü Derece Akrabada (mg/dl)	Normal Populasyonda (mg/dl)
<18	220/155	230/165	240/170	270/200
20	240/170	250/180	260/185	290/220
30	270/190	280/200	290/210	340/240
40+	290/205	300/215	310/225	360/260

Tablo 5. Birleşik Krallık "Simon Broome Registry" Kriterleri³⁰

Total Kolesterol/LDL kolesterol Düzeyleri	Artı	Risk
Erişkin: >290/190 mg/dl	DNA Mutasyonu	Kesin AH
Çocuk: >260/155 mg/dl	Hastada veya birinci/ikinci derece akrabasında tendon ksantomları	Kesin AH
	İkinci derece akrabada <50 yaş veya birinci derece akrabada <60 yaş miyokart enfarktüsü için aile öyküsü veya erişkin birinci veya ikinci derece akrabada >290 mg/dl TK veya çocuk ya da <16 yaş 260 (155) mg/dl TK için aile öyküsü	Olası AH

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, AH: Ailevi hiperkolesterolemi, TK: Total kolesterol

Tablo 6. Hollanda "Dutch Lipid Clinic" Kriterleri³¹

Puan	Özellik	Risk
1 puan	Birinci derece akrabada erken başlangıçlı KVKH veya >95 persentilde LDL-K düzeyi veya erken başlangıçlı PAH veya SVH veya 155-189 mg/dl LDL-K düzeyi	
2 puan	Birinci derece akrabada tendinöz ksantom veya korneal arkus veya <18 yaş birinci derece akrabada >95 persentilde LDL-K düzeyi veya KAH öyküsü	
3 puan	190-249 mg/dl arasında LDL-K düzeyi	Olası AH (3-5 puan)
4 puan	<45 yaş altı hastada korneal arkus	
5 puan	250-329 mg/dl arasında LDL-K düzeyi	
6 puan	Tendon ksantomu	Muhtemel AH (6-7 puan)
8 puan	>330 mg/dl LDL-K düzeyi veya LDLR geninde fonksiyonel mutasyon	Kesin AH (≥ 8 puan)

AH: Ailevi hiperkolesterolemi, KVKH: Kardiyovasküler hastalık, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, PAH: periferik arter hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, KAH: Koroner arter hastalığı, LDLR: LDL reseptörü

B. Metabolik Bozukluk ve Genetik

Familiyal hiperkolesterolemi dünyada 1/500 sıklıkla en sık görülen doğuştan metabolizma hastalıklarından biridir.⁸ Bazı popülasyonlarda daha sık görülür; Afrikalılar, Hristiyan Lübnanlılar, Finliler ve Kanada'lı Fransızlar. LDLR genindeki 900'den fazla farklı mutasyona bağlı ortaya çıkar.⁸ LDLR geninde iki mutant allel taşıyan homozigot ailevi hiperkolesterolemili yaklaşık 1/1000000 çocukta, LDL kolesterol düzeyinde 4-8 kat artış söz konusudur. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi kendi içinde LDL-R aktivitesine göre reseptör-negatif (LDL-R aktivitesi normalin $\leq$ % 2'si) ve reseptör-defektif (LDL-R aktivitesi normalin % 2-25'i) olmak üzere ikiye ayrılır.³² Birleşik heterozigot olgular gerçek homozigot olgulardan daha sıktır. Mutant alleller; LDLR proteini üretemezler (null alleller) ve endoplazmik retikulum ve golgi arasında defektif transporta, LDL'yi normal olarak bağlamayan protein üretimine ve LDL'yi bağlayabilen ama internalize edememeye bağlı, LDLR'nin tekrar hücre yüzeyine dönüş defektine neden olabilirler.⁸

Ailesel hiperkolesterolemi, LDL kolesterol düzeylerini belirleyen LDL-R, apolipoprotein B (Apo B), pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) veya nadiren LDLR adaptör protein (LDLRAP 1) proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir.³³ Bir Fransız kohortundaki araştırmaya göre her bir genin hastalığa ilgili katılım oranları LDL-R geni için % 73,9'dur, Apo B geni için % 6,6 ve PCSK9 geni için ise % 0,7'dir.³⁴ Hastaların % 18'inde ise hiçbir genetik mutasyon bulunamamıştır. Bu da hastalıkla ilgili hala bilinmeyen genetik mutasyonların olduğunu göstermektedir.³²

Apo B patojenik varyantı sonucu oluşan heterozigot ailesel hiperkolesteroleminin, LDLR veya PCSK9 mutasyonu sonucunda oluşan forma göre daha hafif klinik tablo oluşturduğu gözlenmiştir.³⁴ Genotiplere göre ortalama LDL kolesterol seviyelerinin sırası; heterozigot ailesel hiperkolesterolemi < çift heterozigot (LDLR+PCSK9'da fonksiyon arttırıcı mutasyon ya da Apo B mutasyonu) < homozigot Apo B veya PCSK9'da fonksiyon arttırıcı mutasyon < homozigot LDLRAP1 veya LDLR-defektif mutasyon < birleşik heterozigot LDLR-defektif + LDLR-negatif mutasyon < homozigot LDLR-negatif mutasyon şeklindedir.³⁵

C. Tedavi

Diyette kolesterol emilimini azaltan bitki sterol ve stanollerinin eklenmesi önerilir. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi tedavi başarısına katkıda bulunur. Başlangıç farmakolojik tedavisi için çocuk hastalarda statin grubu ilaçlar tercih edilir.

Çocuklarda statin tedavisine başlamak için önerilen kolesterol değerleri:³⁴

- LDL kolesterol seviyesi ≥ 190 mg/dl ($\geq 4,9$ mmol/L)
- LDL kolesterol seviyesi ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/L) ve en az iki risk faktörü varlığı
- LDL kolesterol seviyesi >130 mg/dl ve diyabetes mellitus birlikteliği

Risk Faktörleri:

- Klinik olarak kanıtlanmış koroner kalp hasarlığı ya da diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığı
- Diyabetes mellitus ya da metabolik sendrom
- Ailede koroner arter hastalığı varlığı (erkeklerde <45 yaş, kadınlarda <55 yaş)
- Sigara içme
- İki ya da daha fazla koroner arter hastalığı risk faktörü
- Yüksek lipoprotein a düzeyi (≥ 50 mg/dl)

Famlyal hiperkolesterolemili çocuklarda lipit düşürücü tedavide hedef LDL kolesterolde ≥ 50 düşüş sağlamak ya da LDL kolesterol düzeyinin <130 mg/dl olmasıdır. Koroner arter hastalığı risk faktörlerine (ailede koroner arter hastalığı, yüksek kan basıncı, sağlıksız diyet ve fiziksel inaktivite, obezite) sahip hastalarda daha agresif tedavi önerilir.

Heterozigot famlyal hiperkolesterolemi olgularının çoğu LDL kolesterol düzeylerini düşürmek için daha potent statinlere ihtiyaç duyarlar. Genelde LDL kolesterolü hedef düzeye çekmek için statinlere safra asit bağlayıcıları veya kolesterol absorpsiyon inhibitörlerinin eklenmesi gerekir. LDLR aktivitesindeki azalma sınır hipertrigliseridemiye ve düşük HDL kolesterol düzeylerine de yol açar. Niasin, HDL kolesterolü arttırarak, trigliseridi düşürerek, artan lipoprotein a düzeylerini azaltarak etki eder. Famlyal hiperkolesterolemili homozigot olgular hepatik VLDL üretimini azaltarak LDL üretiminde azalmaya yol açan statin ve niasinin birlikte kullanımını gerektirebilir. Bu olgular aterojenik LDL kolesterol düzeyini azaltmak için haftalık LDL

aferezine ihtiyaç duyabilir. LDL aferez uygulanamazsa karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir. İleride gen tedavisi gündeme gelecektir.

2.2.2.2.2. Familial Ligand Defektif Apo B

Familiyal ligand defektif Apo için heterozigot olanlar, normal, ılımlı veya belirgin yüksek LDL kolesterol seviyesi ile karşımıza çıkabilir.⁸ Bu hastalarda, hiperkolesterolemi genellikle heterozigot familiyal hiperkolesterolemide olduğu gibi ciddi düzeyde değildir. Etkilenen hastaların yaklaşık olarak 1/20'sinde tendon ksantomları ve ciddi hiperkolesterolemi saptanır. Bu hastaların çok küçük bir kısmında prematür koroner arter hastalığına rastlanır (% 1'den fazla değil).

Normal LDL-R aktivitesine rağmen LDL'nin kandan temizlenmesinde gecikme vardır. Fakat VLDL kalıntıları ve IDL trigliseritten zengin partiküllerin temizlenmesi etkilenmemiştir. En sık rastlanan mutasyon; Apo B-100'ün LDL-R bağlayıcı kısmında missense (R3500Q) mutasyondur.³ Avrupa'da heterozigot familiyal ligand defektif Apo B 1/1000 sıklıkla görülmekle beraber diğer popülasyonlarda daha az olduğu düşünülmektedir.

Diyet ve ilaç tedavisi familiyal hiperkolesterolemidekine benzer şekildedir.

2.2.2.2.3. Heterozigot FH3

Klinik fenotip olarak FH3 ile heterozigot familiyal hiperkolesterolemi ayırt edilemez.⁸⁻³⁶ FH3, LDLR'den ayrılamaz ve PCSK9'daki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.⁸⁻³⁶ PCSK9; LDLR parçalanmasını kolaylaştıran bir serin proteazdır³⁶ ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fonksiyonel mutasyonlar PCSK9 aktivitesini artırır, LDLR aktivitesini azaltır ve familiyal hiperkolesterolemiye benzer fenotip oluştururlar. Fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ise PCSK9 aktivitesinde azalma ve LDLR'de artmaya sebep olarak LDL kolesterol seviyesinin <80 mg/dl olmasına neden olurlar. PCSK9 aktivitesini inhibe eden ilaçlar üretilmekte ve bunlardan tek başına kullanımda veya statin ile kombinasyonunda LDL kolesterol düşürücü etki beklenmektedir.

2.2.2.2.4. Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi (ARH)

ARH geni LDLRAP1 proteinini kodlamaktadır, üzerinde LDLR bağlayıcı alan bulunan bu protein LDLR aracılı endositoz için gereklidir. ARH geninde mutasyon sonucunda hepatik LDLR aktivitesi ve plazma LDLR klerensi azalır, LDL-K seviyeleri artar.⁷ Otozomal resesif hiperkolesterolemi nadir görülen bir hastalık olup LDL kolesterol seviyeleri heterozigot familial hiperkolesterolemi ile homozigot familial hiperkolesterolemi arasında bir değerdedir.⁸ Hastalarda genellikle büyük tuberöz ksantomlar gözlenir. Sıklıkla koroner arter hastalığı homozigot familial hiperkolesterolemili hastalara göre daha geç ortaya çıkar. Bugüne kadar bildirilen çoğu ailenin Sardunyalı ya da Lübnanlı olduğu görülmektedir. Zorunlu heterozigot olan ebeveynlerde LDL kolesterol seviyesi genellikle normal olup, bazen yüksek de saptanabilir. Çarpıcı olarak ARH'da fibroblastlarda LDLR aktivitesi normalken lenfositlerde defektiftir. Bugüne kadar ARH geninde en az 10 mutasyon tanımlanmıştır.⁸ ARH'lı hastaların büyük bir kısmı statinlerle tama yakın tedavi edilebilirken, bazı hastalarda LDL aferez gereksinimi olabilir. Safra asit bağlayıcı reçine ya da kolesterol absorpsiyon inhibitörü LDL düzeyini düşürme etkileri nedeniyle tedaviye eklenebilir.

2.2.2.2.5. Sitosterolemi

Bu nadir görülen otozomal resesif hastalıkta normal ya da yüksek total ve LDL kolesterol seviyeleri, tendon ve tuberöz ksantomlar ve prematür koroner arter hastalığı gözlenebilir.⁸ Homozigotlarda bitki ve deniz ürünlerindeki sterollerin ve kolesterolün hiperabsorpsiyonu gözlenir. Normal insanlarda bitkisel sterollerin absorpsiyonu çok azdır ve plazma seviyeleri düşüktür (0,3-1,7 mg/dl), plazma total sterollerinin <% 1 oluşturur. Sitosterolemili hastalarda plazma bitkisel sterollerin seviyesi yüksektir (13-37 mg/dl) ve total plazma sterollerinin % 7-16'sını oluşturur. Çocukluk çağında LDL kolesterol seviyeleri normal ya da heterozigot familial hiperkolesterolemi hastalarındaki gibi yüksek olmasına rağmen tendon ya da tuberöz ksantomlar ile bulgu verebilirler. Tanı gaz-sıvı kromatografisi ile yüksek bitkisel sterol seviyesinin gösterilmesi ile konur. Ebeveynler normal kolesterol ve bitkisel sterol düzeylerine sahiptir.

İki adet ABC taşıyıcısı, ABCG5 ve ABCG8 bitkisel sterol ve kolesterolün intestinal absorpsiyonunu kısıtlar ve ekskresyonunu destekler.⁸ Sitosterolemiye, ABCG5 ve ABCG8'i kodlayan komşu genlerdeki mutasyonlar neden olur. Böylece diyetteki sterollerin absorpsiyonu artmış olur. Kolesterol ve bitkisel sterollerin hepatik komponentlerinde artış, LDLR supresyonu, LDLR sentezinde inhibisyon ve yükselmiş LDL kolesterol seviyeleri gözlenir.

Sitosterolemide, içeriğinde çok düşük oranda kolesterol ve bitkisel steroller bulunması gereken diyet tedavisine yanıt oldukça iyidir. Böylece standart düşük kolesterol ve düşük doymuş yağ içerikli diyet tüketilmesine ek olarak yüksek yağ içerikli bitkiler ve bitkisel steroller yasaklanmalıdır. Safra asit bağlayıcı reçineler bitkisel ve LDL kolesterolü azaltmada kısmen etkilidir. Ezetimib, kolesterol absorpsiyon inhibitörü olarak etkilidir.³⁷ Bu hastalar statinlere zayıf oranda yanıt verirler.

2.2.2.2.6. Kolesterol 7 α -Hidroksilaz Eksikliği

Safra asit sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan, kolesterolü 7 α -hidroksi-kolesterolle dönüştüren, kolesterol 7 α -hidroksilaz enziminde eksiklik çok az hastada tanımlanmıştır. Hem hiperkolesterolemi hem de hipertrigliseridemi bildirilmiştir. Sitosterolemili hastalarda olduğu gibi statin tedavisine direnç söz konusudur.

Familyal hiperkolesterolemi tip 3, familyal ligand defektif Apo B-100 ve otozomal resesif hiperkolesterolemi, familyal hiperkolesterolemiden klinik olarak ayırt edilemeyecek sendromlar olarak da değerlendirilmiştir.⁸

Tablo 7. LDL Aktivitesinde Defekte ve Belirgin Hiperkolesterolemiye Neden Olan Bozukluklar

Hastalık	Defektif Gen	Prevalans	LDL Düzeyi	Metabolik Defekt
Otozomal Dominant				
FH	LDLR			LDL klerensi azalır (primer)
-Heterozigot FH		1/500	3x	LDL üretimi artar (sekonder)
-Homozigot FH		1/10 ⁶	5x	
FDB (familyal ligand defektif Apo B-100)	Apo B			Azalmış LDL klerensi
-Heterozigot		1/1000	2x	
-Homozigot		1/4x10 ⁶	3x	
FH3	PCSK9	<1/2500	3x	Bilinmiyor
Otozomal Resesif				
ARH	ARH	<1/5x10 ⁶	4x	Azalmış LDL klerensi
Sitosterolemi	ABCG5 veya ABCG8	<1/5x10 ⁶	1x - 5x	Azalmış kolesterol salınımı ve azalmış LDL klerensi

2.2.2.3. Endojen ve Eksojen Lipoprotein Transport Defektleri

2.2.2.3.1. Disbetalipoproteinemi (Tip III Hiperlipoproteinemi)

Erişkinlerde total kolesterol ve trigliserit düzeyinde yükseklik ile bulgu verir; ancak her zaman 300 mg/dl'nin üzerinde bir değer saptanmayabilir. Hastalığın esas bulgusu prebetalipoproteinlerden çok betalipoproteinlerin (β - VLDL) varlığıdır. β - VLDL kolesterolden zengin hepatik VLDL kalıntıları ve şilomikronların birikimini yansıtır. Bu kalıntılar; Apo E'nin, şilomikron ve VLDL kalıntılarını karaciğerden reseptör aracılı taşıyan ligandının disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar.

Koroner, serebral ve periferik arterlerin prematür ateroskerozu sıklıkla gözlenir. Ksantomlar sıktır, özellikle palmar yüzeyde parmakların katlanma yerlerinde, diz ve kalçada tübererüptif ksantomlar şeklindedir. Hastaların en fazla yarısında hiperürisemi ve glukoz intoleransı vardır.

2.2.2.3.2. Hepatik Lipaz Eksikliği

Bu hastalar disbetalipoproteinemi ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Bunlar; hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, trigliseritten zengin kalıntıların birikimi, yüzeysel ksantom ve prematür kardiyovasküler hastalık gelişimidir.³⁸ Rekürren pankreatit atakları tanımlanmıştır. Hepatik lipaz; lipoprotein lipaz ve pankreatik lipaz ile yüksek derecede benzerlik gösterir. Hepatik lipaz, plazma lipoproteinlerindeki fosfolipit ve trigliseritleri parçalar, IDL'yi LDL'ye büyük HDL2'yi HDL3'e çevirir. Hepatik lipaz eksikliğinde LDL kolesterol genellikle düşük ve HDL kolesterol yüksektir.

Hepatik lipaz eksikliği nadir görülür, otozomal resesif geçişlidir. Heterozigotlar normaldir. Tanı; post heparin lipolitik aktivite testinde hepatik lipaz aktivitesinin yokluğu ve lipoprotein lipaz aktivitesinin normal olması ile konur.

Tedavide düşük yağ içerikli diyet verilir. Bir çalışmada; hepatik lipaz eksikliğine bağlı hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemide, gemfibrozil ile trigliserit düzeyinde azalma sağlandığı ve lovastatinin tedaviye eklenmesiyle dramatik yanıt alındığı bildirilmiştir.³⁸

Tablo 8. Çocuklarda Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları¹²

Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları	Lipoprotein Analizi	Kan Lipitleri	Genetik Defekt
Ailevi Hiperkolesterolemi	Çok yüksek LDL	Çok yüksek kolesterol	LDL reseptörü (LDLR)
Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi	Çok yüksek LDL	Çok yüksek kolesterol	LDLRAP1
Otozomal Dominant Hiperkolesterolemi	Çok yüksek LDL	Çok yüksek kolesterol	PCSK9
Ailevi Ligand Defektif Apo B-100	Çok yüksek LDL	Çok yüksek kolesterol	Apo B-100
Sitosterolemi	Yüksek LDL	Yüksek kolesterol	ABCG5 veya ABCG8
Ailevi Kombine Hiperlipidemi	Yüksek VLDL, yüksek LDL, düşük HDL	Yüksek kolesterol, yüksek trigliserit	Bilinmiyor
Ailevi Hipertrigliseridemi	Çok yüksek VLDL, düşük HDL	Yüksek trigliserit	Bilinmiyor
Ailevi Şilomikronemi Sendromu	Çok yüksek şilomikron, yüksek VLDL	Çok yüksek trigliserit	LPL, Apo C-II, Apo A-V, GP1HBP1
Disbetalipoproteinemi	Çok yüksek şilomikron kalıntıları, çok yüksek IDL	Çok yüksek kolesterol, çok yüksek trigliserit	Apo E

2.3. Dislipidemi Tedavisi

Tıbbi öyküde dislipidemilerin iki majör komplikasyonu olan kardiyovasküler hastalıklar ve pankreatit sorgulanmalıdır. Pankreatit açısından tekrarlayan karın ağrıları ve yağlı yiyeceklere karşı intolerans sorgulanmalıdır. İlaç kullanımı sorulmalıdır. Sekonder hiperlipidemi açısından karaciğer, tiroid, böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus varlığı sorgulanmalıdır. Koroner arter hastalığı için değerlendirilmesi gereken diğer risk faktörleri; sigara kullanımı, hipertansiyon, düşük HDL (<40 mg/dl), yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55), diyabetes mellitus (DM), fiziksel inaktivite, aterojenik diyetdir.³⁹⁻⁴⁰

Klinik değerlendirme için tam bir aile öyküsüne ihtiyaç vardır. İyi alınmış bir aile öyküsü kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıkları, dislipidemi, obeziteyi, DM’u ve hipertansiyonu içermelidir.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı ve boy, BMI’ni (beden kitle indeksi) hesaplamak için gereklidir (kg/m²). Tendonlarda, tüberöz ve yüzeysel ksantom, tiroid palpasyonu, hepatosplenomegalinin değerlendirilmesi, kardiyovasküler sistemde; karotid, abdominal aort ve femoral arterlerin muayenesi gereklidir. İstirahatte ve eforlu EKG (elektrokardiyografi), ekokardiyografi, gerektiğinde koroner anjiyografi de değerlendirilmelidir. Gözlerde; ksantalezma, korneal arkus, lipemia retinalis, korneal bulanıklık ve retinal damarlarda aterosklerotik değişiklikler incelenmelidir.

Laboratuvar olarak biyokimyasal değerlendirme; total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, glukoz, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve TSH ölçümünü içerir.

ABD ulusal sağlık ilkeleri, erişkinlerde yüksek kan kolesterol araştırma, değerlendirme ve tedavi (erişkin tedavi paneli III) rehberi; özellikle TG >200 mg/dl olan kişilerde non-HDL ölçümünü de önermektedir. Total kolesterolden HDL kolesterolü çıkararak hesaplanır. Bunun için açlık kan örneği gerekmez. Ortalama non-HDL kolesterol, LDL'den 30 mg/dl yüksek olmalıdır.¹¹

LDL partikül sayısı; LDL kolesterol ve LDL partikül sayısı arasında bağlantı olup olmadığını anlamada önemli olabilir. Örneğin normal LDL kolesterol düzeyi fakat yüksek LDL partikül sayısına sahip olan bir hasta, beklenenden daha fazla kardiyovasküler hastalık riskine sahip olabilir. Apo B ölçümü; (erişkinlerde normal üst sınır 120 mg/dl) yüksek Apo B düzeyine karşın normal LDL kolesterol düzeyine sahip olan hastalarda) yararlı olabilir. Apo B toklukta bakılabilir.

2.3.1. Diyet, Kilo Kaybı ve Egzersiz

Dislipidemilerde tedavinin temeli diyetteki total yağ, doymuş yağ, trans yağ ve kolesterolün, basit şeker ve kalori miktarının düzenlenmesidir. Obez ya da aşırı kilolu hastalarda, hipertrigliseridemi ve diyabetes mellitus varlığında, tedavinin en önemli parçası diyet ve kilo kontrolüdür.³⁹⁻⁴⁰

2.3.2. Tedavide Hedefler

Dört tane lipit parametresi terapötik hedefleri belirlemede kullanılır; trigliserit, LDL, HDL ve non-HDL kolesterol.³⁹ Eğer diyet düzenlenmesi ile LDL kolesterol hedef düzeye ulaşırsa ilaç tedavisi önerilmez. Trigliserit düzeyinde hedef; erişkinlerde <150 mg/dl, ideali <100 mg/dl 'dir. Trigliserit düzeyinin >200 mg/dl olması, % 80 hastada küçük, dens LDL partikülünde sayıca artışla ilişkili bulunmuştur. HDL kolesterol >40 mg/dl olmalıdır. HDL kolesterolda hedef erişkin erkeklerde 45 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl'dir.³⁹⁻⁴⁰

Ulusal kolesterol eğitim programı hiperkolesterolemide riskleri ve başlangıç tedavisini belirlemede rehberler önermiştir (Tablo 9). Koroner arter hastalığı olan hastalara daha agresif diyet tedavisi ve beraberinde lipit düşürücü ilaçlar verilmelidir.

Kardiyovasküler olayları azaltmada farmakolojik tedavide lipit düşürücü düzeyler tespit edilmiş, fakat optimum kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri belirlenmemiştir. Tedaviye başlamada eşik LDL kolesterol düzeyi ve tedavi hedefi; koroner arter hastalığı varlığına ve diğer risk faktörlerine bağlıdır. Rehberler total kolesterol, LDL, TG, HDL ölçülmesini, bitkisel sterol ve stanol, çözünebilir lifli gıda kullanımını destekleyerek ve TG >200 mg/dl olan hastalarda non-HDL kolesterol düzeyi kullanılarak tedavi verilmesini önermektedir. Bu hastalarda orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda non-HDL kolesterol düzeyinde optimal hedef; <100 mg/dl ve <130 mg/dl'dir.

Tablo 9. Lipit Azaltıcı Farmakoterapide Tedaviye Başlama ve Hedef Değerler için NCEP-ATP Rehberi [ABD ulusal sağlık ilkeleri, erişkinlerde yüksek kan kolesterol araştırma, değerlendirme ve tedavi (erişkin tedavi panel III)]

Risk Grubu	Tedaviye Başlama Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	LDL Kolesterol Hedef Düzeyi (mg/dl)
Yüksek Risk KAH veya KAH Risk Eşdeğerleri	≥100 (<100 ise ilaç seçeneğini düşün)	<100 (Tercihen hedef <70)
İlımlı Yüksek Risk KAH yok, 2< Risk Faktörü ¹	≥130 (100-129 ise ilaç seçeneğini düşün)	<130 (Tercihen hedef <100)
Orta Risk KAH yok, <2 Risk Faktörü	≥160	<130
Düşük Risk 0-1 Risk Faktörü	≥190 (160-189: LDL düşürücü ilaçlar tercih edilir)	<160

KAH: Koroner Arter Hastalığı

2.3.3. LDL Düzeyini Azaltan İlaçlar

LDL kolesterol düzeyini azaltmada kullanılan ajanlar; statinler, safra asit bağlayıcı reçineler, kolesterol emilim inhibitörleri ve niasindir. Fibratlar da bu etkide bulunabilir fakat miks hiperlipidemili hastalarda LDL düzeyleri aynı kalabilir veya yükselebilir.

2.3.3.1. Statin Grubu İlaçlar

Avrupa ve Amerika'da kullanılan statin grubu ilaçlar; atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin ve rosuvastatindir. 5 mg rosuvastatin = 10 mg atorvastatin = 20 mg simvastatin = 40 mg lovastatin = 40 mg pravastatin = 80 mg fluvastatin. Atorvastatin ve rosuvastatinin her ikisi de yaklaşık 17 saatlik uzun

yarılanma ömrüne sahiptir. Kısa yarılanma ömrüne sahip olması dolayısıyla gece yatmadan kullanılan diğer statinlerden farklı olarak, sabah ya da akşamları kullanılabilir.

Statinler hepatik portal sistem aracılığıyla ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve % 20'den daha az bir kısmı sistemik dolaşıma geçer.⁴¹ Kolesterol biyosentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe eder. Statinler endotel hücre fonksiyonlarını düzeltir ve anstabil plakları stabilize eder. Her altı statin grubu da kardiyovasküler hastalıkları belirgin olarak (% 30-40) azaltırlar.

Genel olarak iyi tolere edilir, güvenlidir ve minimal yan etkiye sahiptirler. Bazal karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) ölçülmeli, ilk yıl tedavinin başlangıcından 6-8 hafta sonra ve her dört ayda bir tekrarlanmalıdır. Statin dozu sabit kalan hastalarda her altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinin 3 kez normal seviyeden yüksek gelmesi durumunda ilaç dozunun düzenlenmesi ya da ilaç değişimi düşünülmelidir. 1/500 - 1/1000 hastada statinlere bağlı hayatı tehdit eden miyozit gelişebilir. Rabdomiyoliz nadir görülen bir olay olup yıllık insidansı 1,2/10000'dir.⁴² Bazal CK (kreatin kinaz) değeri ölçülmeli ve hastada kas ağrısı ve kramp şikayeti varsa tekrarlanmalıdır. CK düzeyi miyozit semptomları ile birlikte 5 kezden daha fazla ya da asemptomatik hastalarda 10 kezden daha fazla normal sınırların üzerinde ölçülürse tedavi sonlandırılmalıdır.

Lovastatin, simvastatin ve atorvastatin sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemindeki CYP3A4 ile metabolize olur ve böylece bu enzim sistemi ile metabolize olan diğer ajanlarla ilaç etkileşimine girer. Statinler gebe ve emzirenlerde güvenli değildir. Aktif ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda ya da kolestazlı hastalarda hepatotoksisite potansiyelinden ötürü kullanılmamalıdır.

2.3.3.2. Safra Asit Bağlayıcı Reçineler

Safra asit bağlayıcı reçineler ve deriveleri; kolestiramin, kolestipol (birinci kuşak), kolesevalam (ikinci kuşak) kan dolaşımına girmez, bağırsaklarda safra asitlerine bağlanır⁴³ ve safra asitlerinin ileumda safra asit taşıyıcısına (IBAT) bağlanmasını önler. Burada ilaçların etkisini kısıtlayan, kompensatuar hepatik kolesterol sentezinde artış söz konusudur. Bu grubun statinler ile birlikte kullanılması LDL kolesterol düzeyinde tamamlayıcı bir etkiye neden olur. Birinci kuşak ilaçların yan etkileri; kabızlık, mide

ekşimesi, şişkinlik ve serum folat düzeyinde azalmaz. Diğer ilaçların emilimini etkileyebilmektedir.

2.3.3.3. Kolesterol Emilim İnhibitörleri

Ezetimib diyetten ve safradan gelen kolesterolün intestinal emilimini yaklaşık % 50 oranında inhibe eder.⁴³ Ezetimibin etki mekanizması, yeni keşfedilen, kolesterolü miks miçellerden jejunum hücrelerine aktaran bir taşıyıcının, selektif olarak inhibisyonuna dayanır.⁴⁴ Bu taşıyıcı, enterositlerin fırçamsı kenarlarında lokalize Niemann-Pick tip C1-benzeri 1 (NPC1L1) bir proteindir. Ezetimib kullanımı, kolesterol biyosentezinde kompensatuar artışla ilişkilidir ve ilacın etkisini kısıtlar. Statinlerle kombine edilebilir ve LDL kolesterol düzeyindeki azalmada ortalama % 25'lik ek bir artışa neden olur. Genellikle iyi tolere edilir, birkaç ilaç ezetimib ile etkileşime girer.⁴³ Simvastatin ile kombine edilmiş bir formu mevcuttur. Aktif karaciğer hastalarında ya da açıklanamayan serum transaminaz yüksekliğinde, kronik ya da ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ezetimib, statinle kombinasyon tedavisinde kullanılmamalıdır. Kolestiramin ile birlikte uygulanmasında ezetimib düzeyleri düşer, fibratlarla birlikte uygulanmasında ise ezetimib düzeyleri artar. Siklosporin kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.3.3.4. Niasin

Niasin suda eriyebilen bir B kompleks vitamindir, etkisini GPR109A reseptörü üzerinden gösterir.⁴⁵ Adipoz dokudan serbest yağ asidi serbestleşmesini engelleyerek karaciğerden gelen serbest yağ asidi miktarını azaltır ve böylece trigliserit sentezi azalır. HDL'nin katabolik yolağından geri alınımını inhibe ederek HDL yarı ömrünü uzatır ve muhtemelen ters kolesterol transportunu arttırır. Niasin, Lp(a) düzeyini azaltan tek lipit düşürücü ilaçtır. Buna ek olarak endotelial fonksiyonlara ve inflamasyona yararlı etkileri bulunmuştur. Niasin çoğunlukla dislipemik triadı olan hastalarda kullanılır (düşük HDL, yüksek trigliserit, artmış küçük, dens LDL). Familial kombine hiperlipidemide ve izole düşük HDL kolesterolü olanlarda yararlıdır. Niasin birçok yan etkiye sahiptir. En sık görüleni ve rahatsız edici olanı niasin kullanımı sonrasında ciltte oluşan kızarıklıktır. Yavaş salınımlı niasin kızarıklık ile ilişkili değildir fakat karaciğer fonksiyon testlerini yükseltme eğilimi daha fazladır. Son zamanlarda yapılan geniş bir çalışmaya göre prostoglandin reseptör antagonisti olan laropiprant, statin ile niasin

kombinasyonunda, niasin kullanımı ile ilişkili kızarıklığı azaltmada etkili bulunmuştur.⁴⁶ Aktif peptik ülser ve karaciğer hastalığı olanlarda niasin kullanılmamalıdır.

2.3.3.5. Anti-sense Oligonükleotidler

Lomitapid; homozigot hiperkolesterolemi tedavisinde yeni üretilen ajanlardandır. Mikrozoal trigliserit transport protein (MTP) inhibitörüdür, karaciğerdeki VLDL üretimini hedefleyerek dolaşımdaki LDL kolesterol düzeyini düşürür. MTP, trigliseritlerin hepatositlerdeki apolipoprotein B'ye transferi, VLDL'nin bağlanma ve sekresyonu ile ilişkilidir. Sıklıkla görülen yan etkiler; kusma, ishal, karın ağrısıdır. Karaciğerde yağlanma % 8, karaciğer enzim yüksekliği % 30 oranlarında gözlenmiştir.

2.3.3.6. PCSK9 İnhibitörleri

PCSK9 hepatositlerden sekrete edilen bir proteindir, LDL reseptörünün intraselüler ve ekstraselüler sunumu ile ilgilidir.⁴⁷ LDL reseptörüne bağlanarak hücre içine girer ve lizozomal parçalanmaya uğrar. PCSK9 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyon varlığında, LDL reseptörünün lizozomal parçalanması azalır. Yüzeydeki LDL reseptör sunumu artar, LDL kolesterol konsantrasyonu ve vasküler hastalık riski azalır. LDL kolesterol düzeyinde 0,3-0,5 mmol/L, koroner arter hastalığı riskinde % 70-80 düşüş sağlanır.⁴⁸

2.3.3.7. Kolesterol Ester Transfer Protein İnhibitörleri

Kolesterol esterleri plazmada trigliseritlere, Apo B ve Apo A-I içeren alt gruplar arasında kolesterol ester transfer protein ile aktarılır.⁴⁹ Kolesterol ester transfer protein defekti 3 mmol/L'den fazla HDL kolesterol seviyesi ile ilişkili fakat bu hastalarda LDL kolesterol seviyesinde azalma belirgin olup, homozigotlarda lipit santrifüj ile 0,5-1mmol/L değerlerinde bulunmuştur.⁵⁰ Kolesterol Ester Transfer Protein İnhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalarda torcetrapibin HDL kolesterol düzeyinde % 72 artış ve LDL kolesterol düzeyinde % 25 düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.

2.3.4. Trigliserit Düzeyini Azaltan İlaçlar

Niasin, fibratlar, omega-3 balık yağı ve statinler (yüksek dozda kullanımlarında) trigliserit düzeyini azaltan ilaçlar grubundadır. Sıklıkla % 30-50 düşüş sağlarlar.

2.3.4.1. Fibrik Asit Deriveleri

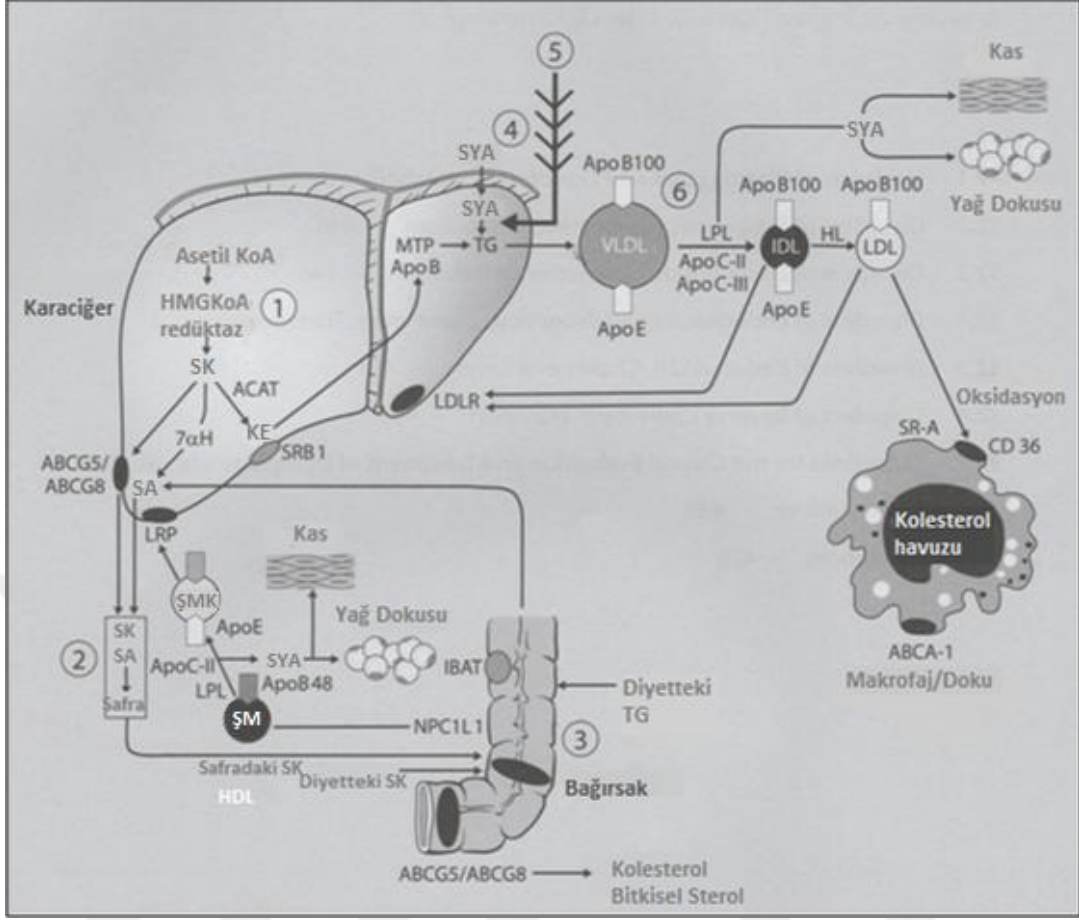
Fibrik asit deriveleri; LPL ve Apo A-V genini pozitif yönde, Apo C-III genini ise negatif yönde regule eden PPAR- α (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa) agonistidir.⁵¹ Apo A-I genini de pozitif regule ederler ve HDL düzeyi artar. Helsinki Kalp Çalışmasında gemfibrozilin plaseboya göre % 34 oranında koroner arter hastalığını önlediği gösterilmiştir. Yüksek trigliserit ve LDL düzeyi olan hastalarda uygundur. En sık görülen yan etkileri; bulantı ve kusmadır. Karın ağrısı ikinci en sık görülen yan etkidir. Safra taşı riskini artırır. Antikoagülan ilaçların etkisini arttırarak ve kanamaya neden olabilir.

2.3.4.2. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri trigliserit üretimini, serbest yağ asitlerinin trigliseritlere katılmasını önleyerek inhibe eder. Omega-3 yağ asitleri; balık yağından konsantre edilen, eikosahekzoenoik asit ve doksohekzaenoik asit yönünden zengin olup, % 90 saflaştırılmış formülüdür. Trigliserit düzeyi, 1 gr kapsülün günde iki kez alımıyla en fazla % 50 oranında azaltılabilir.

Tablo 10. Farklı İlaç Kategorilerinin Plazma Lipit ve Lipoprotein Seviyelerine Etkileri⁵²

İlaç Sınıfı	Total-K seviyesini azaltma oranı	LDL-K seviyesini azaltma oranı	HDL-K seviyesini azaltma oranı	Trigliserit seviyesini azaltma oranı
Statin	% 15-60	% 20-60	% 3-10	% 10-30
Safra Asit Bağlayıcı Reçine	% 10-20	% 15-20	% 3-5	Değişken
Kolesterol Emilim İnhibitörü	% 10-20	% 15-20	% 3-5	% 10
Niasin	% 25	% 10-15	% 15-35	% 20-50
Fibrat	% 15	Değişken	% 6-15	% 20-50
Balık Yağı	% 15	Değişken	Değişken	% 50



Şekil 5. Eksojen ve Endojen Lipoprotein Metabolizması ve İlaçların Etki Ettiği Basamaklar¹¹

1, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri; 2, Safra asit sekestranları; 3, Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri; 4, Niasin; 5, Omega-3 balık yağı; 6, Fibrik asit deriveleri

2.3.5. Kombine Tedavi

Statin tedavisi sıklıkla koroner arter hastalığı ya da eşdeğerlerinde başlangıç tedavisidir. LDL kolesterol yanıtına göre ikinci bir ilaç eklenebilir. İkinci ilaç; HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği ya da her ikisi için gerekli olabilir. Statinler, safra asit bağlayıcı ilaçlar, fibratlar, niasin ya da kolesterol emilim inhibitörü ile kombine edilebilir. Safra asit bağlayıcılar fibratlarla, niasin ya da ezetimib ile eşleşebilir. Niasin ve fibratlar da birlikte kullanılabilir. Ezetimibin de, niasin ya da fibratlarla kullanılabildiğini gösteren çalışmalar vardır. Hastalar belli bir ilaç grubunun yan etkilerini tolere edemediğinden ya da LDL, HDL, non-HDL ve trigliseritteki optimal kontrol yönünden başarılı olamadığından farklı kombinasyon tedavileri uygulanabilir.

2.3.6. LDL Aferez Tedavisi

LDL aferezi uygulamasında esas olan endikasyon; kan LDL kolesterol düzeyi ve öncesinde uygulanan tıbbi tedaviye alınan cevaptır. Homozigot familial hiperkolesterolemi hastalarının kan LDL düzeyleri yüksek olup, tıbbi tedaviden faydalanma şansları düşüktür. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili bireylerde ise tıbbi tedaviden istenilen düzeyde fayda görmeyen hastalarda LDL aferezi yöntemi düşünülmelidir. Tablo 11’de tedaviye başlamada yol gösterici endikasyonlar mevcuttur.

Tablo 11. LDL Aferez Rehberi⁵³

Hedef	Diğer Tedavi Seçenekleri Uygulanmış Hastalarda
Endikasyonlar	Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi
	Bir sene boyunca uygun diyet ve medikal tedavi uygulananlarda tedaviye yanıtın yetersiz olduğu durumlar
	LDL kolesterol düzeyleri normal, Lp(a) >60 mg/dl olanlar ve ilerleyici kardiyovasküler hastalığı olanlar

Ulusal Lipit Topluluğu’nun LDL aferez adaylarını belirleme önerileri şu şekildedir:

6 aylık uygun ilaç tedavisine rağmen LDL kolesterol seviyesinin istenilen düzeyde olmadığı ya da devam eden semptomatik hastalık varlığında;

1- Fonksiyonel homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda LDL kolesterol ≥ 300 mg/dl (non-HDL kolesterol için ≥ 330 mg/dl)

2- Fonksiyonel heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda LDL kolesterol ≥ 300 mg/dl (non-HDL kolesterol için ≥ 330 mg/dl) ve 0-1 risk faktörü varlığı

3- Fonksiyonel heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda LDL kolesterol ≥ 200 mg/dl (non-HDL kolesterol için ≥ 230 mg/dl) ve ≥ 2 risk faktörü ya da lipoprotein a düzeyinin ≥ 50 mg/dl

4- Fonksiyonel heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda LDL kolesterol ≥ 160 mg/dl (non-HDL kolesterol için ≥ 190 mg/dl) ve kanıtlanmış koroner kalp hastalığı, diğer kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus

2.3.6.1. LDL Aferez Yöntemleri

Kandaki LDL kolesterolü düşürmeyi hedefleyen plazmaferez işlemi ilk olarak 1975 yılında uygulanmıştır.⁵⁴ Günümüzde plazmaferez, acil tedavi seçeneği olarak sadece hayati risk oluşturan hiperşilomikronemide uygulanabilir.⁵³ LDL aferez uygulamasındaki ölçütler, her ülkenin kendi sağlık politikası doğrultusunda belirlenir. LDL aferez işleminin zorlukları; yüksek maliyetli, invazif bir yöntem olması, tedavinin uzun zaman alması ve tecrübeli ekip tarafından uygulanmasıdır. Ülkemizde bu nedenle gerekli tıbbi esaslar ve standardizasyon ile ilgili bilgiler “Terapötik Aferez Merkezleri Yönetmeliği”nde belirlenmiştir.⁵⁵

LDL aferez yönteminde; santral venöz kateter veya venöz kanül yardımıyla vücuttan uzaklaştırılan kanın LDL kolesterol ve diğer Apo B taşıyan lipoproteinlerden arındırılması sağlanır.⁵⁶ Bu uygulama 2-4 saat sürer. İşlem kan kolesterol düzeylerine ve klinik özelliklere göre belli aralıklarla tekrarlanır. Aferez uygulamasının ardından LDL kolesterol seviyelerindeki akut azalma, kullanılan yöntemin etkinliği ve uygulama esnasında LDL kolesterolden arındırılan kan veya plazmanın volümü ile ilgilidir. LDL kolesterol düzeyindeki hızlı azalma sonrasında zaman içinde değerler tekrar yükselmeye başlar ve iki hafta sonra plato evresine girer. Hastanın almakta olduğu lipit düşürücü ajanlar da bu süreye etki ederler. Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda daha yakın aralıklarla aferez tedavisi önerilir.⁵⁷

Aferez işleminde filtrasyon, adsorbsiyon veya presipitasyon yöntemleri uygulanarak, farklı filtre sistemleri kullanılır. LDL aferez işlemi için uygun periferik damarlar kullanılabilmeyle birlikte uygulama uzun süreli bir tedavi yöntemi olduğundan santral venöz kateter veya arteriyovenöz fistül yardımıyla uygulanabilir.⁵⁸ LDL aferezi işlemi, kanın hücresel elemanlarının ayrılmasına göre iki ana başlıkta incelenebilir.⁵⁹

2.3.6.1.1. Kan Hücrelerinin Ayrılıp Hastaya Tekrar Verilmesi ve Plazmanın LDL'den Arındırılması Yöntemleri

- Çift veya kaskad filtrasyon plazmaferezisi: Filtrasyon kolonlarından geçen plazmadan LDL kolesterol, partikül boyutları göz önüne alınarak temizlenir.

- İmmunadsorbsiyon (IA): Poliklonal koyun anti-Apo B antikoru kullanılarak dolaşımdaki LDL, VLDL ve lipoprotein a [Lp(a)] temizlenir.

- Dekstran sülfat adsorbsiyon: Apo B içeren lipoproteinlerin, elektrostatik olarak dekstran sülfata bağlanması esasıyla dolaşımdan temizlenir.
- Heparinle ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP): Heparin yardımı ile plazmadaki LDL partikülleri presipite edilir.

2.3.6.1.2. Kan Hücresel Elemanlarının Ayrılardan, Tam Kan Kullanılarak Plazmadan LDL Uzaklaştırılması Yöntemleri

- Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon (DALI): Dekstran sülfat adsorbsiyon yönteminden, tam kan kullanılması ile ayrılır. Liposorber kolonlar kullanılır.
- Poliakrilat ile tam kan adsorbsiyon: Dekstran sülfat adsorbsiyon yönteminden, poliakrilat kullanılması ile ayrılır. “Lipocollect” kolonlar kullanılır.

Bu yöntemlerin hepsinde LDL kolesterolün kardiyovasküler sisteme verdiği zararları önlemede başarılı olunmuştur.⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶²

Son dönemde uygulanan en etkili LDL aferez yönteminin, tam kan yardımıyla plazmadan LDL ayırıştırma olduğu düşünülmektedir. Bir kolonun aynı kişide birden çok kez kullanılabilmesi mümkündür. Seçiciliğinin fazla olup düşük kan volümüyle uygulanması diğer yöntemlere göre üstün olan yönleridir. Bu yöntemin dezavantajı maliyetinin fazla olmasıdır.

Konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmaya göre lipit düzeylerindeki azalmalar Tablo 12’de gösterilmektedir.⁶³ Farklı uygulamaların birbirlerine üstün olduğu noktalar şu şekilde özetlenmiştir:⁵⁶

- Kaskad filtrasyon: Maliyeti düşük olup, birçok hastalıkta kullanılabilir. Yarı-selektiftir.
- IA: Maliyeti fazladır fakat kolay uygulama sağlar. Etkinlik ve selektivitesi yüksektir. Kolonların aynı bireyde tekrarlayan kullanımı söz konusu olmasına rağmen sonraki kullanımlarda etkinlikte düşüş gözlenir. Sterilite yönünden özen gösterilmelidir.
- Dekstran sülfat IA: Etkinlik ve selektivitesi fazladır. Maliyeti fazladır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi alanlarda istenmeyen etkiler gözlenebilir.
- HELP: Etkinliği yüksek, selektif bir yöntemdir. Maliyeti fazla olup hızlı uygulama sağlar. Bir seansta 3 litreden fazla plazma temizlenemez, en düşük “inlet” akım hızı yüksek (> 40 ml/dk) olup çocukluk yaş grubunda uygulamalar kısıtlıdır.

- DALI: Tam kan yardımıyla uygulanır. Etkinlik fazladır. Selektif bir yöntemdir. Kolonların aynı bireyde tekrarlayan kullanımı söz konusudur. Uygulaması kolay olup maliyeti yüksektir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi alanlarda istenmeyen etkiler gözlemlenebilir.

- Lipocollect: Tam kan yardımıyla uygulanır. Etkinlik fazla olup selektif bir yöntemdir. Kolay ve hızlı işlem sağlar. Kolonların aynı bireyde tekrarlayan kullanımı söz konusu olup maliyeti fazladır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi alanlarda istenmeyen etkiler gözlemlenebilir.

Tablo 12. Farklı Aferez Yöntemlerinin Karşılaştırılması (1 plazma hacmi kullanılarak elde edilen % azalma oranları)⁶³

	Plazma Değişim	Kaskad Filtasyon	IA	Dekstran IA sülfat	HELP	DALI	Lipocollect
LDL	72	65	65	73	69	67	61
HDL	65	40	22	10	14	11	22
Apo B	69	59	56	62	53	55	51
Apo A-I	68	45	20	16	12	25	25
Lp(a)	68	52	53	72	50	50	61
Fibrinojen	58	36	23	16	44	25	39

Apo: Apolipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; IA: İmmünoadsorbsiyon; Lp: Lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

Uygulamanın sıklığı ve süresini düzenlemede; hiperkolesteroleminin derecesi ve kan lipit düzeyleri, eşlik eden kardiyovasküler hastalık olup olmaması önemlidir. Ayrıca tedavi uzun süreli olduğunda hastanın uyum sağlaması önemli bir faktördür. Uygulanan yöntemle yeterli yanıt alınamazsa bir başka yöntemle tedaviye devam edilebilir. Aferez işleminin başlangıçta haftada bir, toplam altı kez uygulanması, kullanılan plazma/kan volümünün 1,3 kat artırılması, eğer başarısız olunursa yöntemin değiştirilmesi düşünülmelidir.⁶⁴

Uygulamada başarılı olabilmek için yaklaşık 1,5 kat plazma hacminin işleme girmesi önerilmektedir.⁶⁵⁻⁶⁶ Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiş ki; LDL aferez uygulamasında sağlanan bir yarar da LDL'ye bağlı PCSK9 düzeyindeki belirgin azalmadır.⁶⁷

Çocuk hastalar için belirsizlik halen devam etmektedir. Farklı uygulamalar olmakla beraber, gelişebilecek komplikasyonları engellemek için genel eğilim 5-6 yaş

üstünde, 8 yaş civarı uygulamaya başlanmasıdır.⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰ Çocuk hastalardaki uygulamada, ekstrakorporeal hacmin erişkinlerden daha az olmasına, en düşük dozda antikoagülan kullanılmasına dikkat edilmelidir. Hipotansif semptomlardan korunmak için, kan akım hızı 30-50 ml/dk kadar olmalıdır.⁵⁹

2.3.6.2. Biyokimyasal Etkinlik

Düzenli aralarla uzun süreli aferez uygulamasını değerlendirmede kolesterol ölçümlerinin yorumlanması önemlidir. Ardışık işlemler arası sürecin veya aylar/yıllar boyu yapılan uygulamanın sonuçlarını değerlendirmek, yol göstericidir. LDL aferezi yönteminin başarılı kabul edilmesi için akut dönemde LDL kolesterolde yaklaşık % 60 düşme elde edilmelidir.⁷⁰ Ancak bir süre sonra LDL-K değerlerinde tekrar artma olacağından her bir işlem için işlem sonrası günlerde tekrarlayan ölçümler yaparak zaman-LDL değerlerini gösteren grafik eğrisi oluşturmak ve eğri altı alanından yola çıkarak kinetik çalışmalar yapmak gerekir.

Tablo 13. LDL Aferezi İşlemindeki Biyokimyasal Hedefler⁷⁰

Hastalık	Hedefler
Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi	İşlem ortalamalarına göre TK'de akut düşme $\geq$ % 65 veya LDL-K'de akut düşme $\geq$ % 70
	Zaman ilişkili ortalama TK <270 mg/dl veya LDL-K < 250 mg/dl (veya bazal değerlere göre TK'de % 60'dan fazla, LDL-K'de % 65'den fazla düşme)
	Bazal TK <350 mg/dl (% 50'den fazla düşme) veya LDL-K <330 mg/dl (% 55'den fazla düşme)
Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemi	Zaman ilişkili ortalama TK <100 mg/dl (veya bazal değerlere göre TK'de % 60'dan fazla düşme)

2.3.6.3. Biyokimyasal Hedefler

Aferez tedavisinin temel ve uzun süreli amacı, genel olarak hastayı kardiyovasküler olaylardan korumaktır, ancak tanımlanmış net veri yoktur. Bu konudaki klinik gözlemlere dayalı sonuçlar tablo 13'de verilmiştir.

2.3.6.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

LDL aferezi uygulanan hastaların çok büyük çoğunluğu önceden tıbbi tedavi (statin türevleri) aldıklarından ve aferez sürecinde de bu tedaviye devam ettiklerinden, aferezin KV sisteme olumlu etkilerini ortaya koymak güçtür. Rutin olarak aterosklerotik ilerlemeyi ve aort darlığı, supravavüler hastalığı değerlendirmek için ekokardiyografi ile yapılacak kardiyolojik değerlendirmenin yanında olanak varsa karotid Doppler ultrasonografi yapmak gerekir.⁶⁸⁻⁷¹

2.3.6.5. Enflamasyon Sürecine Etkileri

LDL aferezi uygulaması ile LDL kolesterol yanı sıra, ateroskleroz gelişiminde rolü olan diğer enflamatuvar molekül ve sitokinlerin de uzaklaştırıldığı ilk kez HELP yöntemi ile 2001 yılında gösterilmiştir.⁷² Daha sonraki çalışmalarda; fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, vasküler hücre adezyon molekül 1, intersellüler adezyon molekül 1, E selektin, C reaktif protein (CRP), interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa ve sitokinlerin de aferez işlemi ile dolaşımdan uzaklaştırıldığı saptanmıştır. Ayrıca, sitokin reseptör fonksiyonlarını etkileyerek gen translasyon ve transkripsiyonuna dolaylı etki ile de yarar sağlanabileceği ileri sürülmüştür.⁷³

2.3.6.6. Deri Bulgularına (Ksantom) Etkileri

Aferez uygulanan hastalarda ilk altı ayda kan lipid değerlerinde belirgin düzelme sağlanmasına karşın, dokularda birikmiş olan kolesterol esterlerinde azalma olmamaktadır. Ancak uzun süreli ve uygun teknikle yapılan aferez ile intrasellüler kolesterol mobilize olur. Bu süreç “delipidasyon” olarak adlandırılır, 1,5-2 yılda tendinöz veya kutanöz ksantomlar ve ksantelazmalar azalmaya başlar, beş yılda tamamen kaybolur.⁷⁴

2.3.6.7. Hematolojik ve Hemostatik Etkileri

LDL aferezi işlemi sırasında kullanılması gereken antikoagulanlar nedeniyle hemostatik faktörlerin etkilenmesi kaçınılmazdır. Ancak bunun bir dengede olması gerekliliği de tartışılmazdır. Lipit aferez tedavisiyle plazma viskozitesinde, fibrinojen düzeylerinde, eritrosit ve trombosit agregasyonunda azalma gibi etkiler gözlenebilmektedir.

2.3.6.8. Lipoprotein a'ya Yönelik Aferez

LDL benzeri bir molekül olan Lp(a), bağımsız bir aterosklerotik risk faktörüdür. Aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğu gibi yapısının plazminojene benzemesi nedeniyle de tromboz gelişimini artırmaktadır. Ayrıca, aterosklerotik plak oluşumunda etkili olan proinflatuar mediatör olarak da rol oynamaktadır.⁷⁴

Lp(a) yüksekliği diyet tedavisinden etkilenmediğinden ve antilipit ajanlar içinde sadece nikotinik asit tedavisinden kısmi yarar elde edildiğinden, ilerleyici aterosklerotik koroner kalp hastalığı varlığında çok yüksek Lp(a) değerleri saptanması ailevi hiperkolesterolemi olmaksızın aferez endikasyonu kabul edilmektedir.⁵⁸ Genellikle 60 mg/dl üzerinde seyreden değerlerde aferez tedavisi gündeme gelebilir. Ancak klinik veya görüntüleme (anjiyografi veya ultrasonografi) ile ilerleyici kardiyovasküler hastalık saptandığında aferez tedavisine başlanır.⁷⁰⁻⁷⁵

2.3.6.9. Aferez Tedavisinin Yan Etkileri

Teknolojinin gelişmesine bağlı olarak, aferez tedavisinde yan etki görülme olasılığının çok azaldığı, genel olarak % 5'in altında olduğu bildirilmiştir. Saptanabilen yan etkiler arasında en çok geçici hipotansiyondan bahsedilmekte, daha az olarak da ateş, titreme, kas ağrısı, alerjik deri reaksiyonları, bulantı ve karın ağrısının görülebildiği bildirilmektedir. Yukarıda da açıklandığı gibi farklı aferez yöntemleri uygulanabilmektedir. Yan etkinin ısrarla devamı durumunda yöntem değişikliği yapılmalıdır. Ancak aferez tedavisinin başarılı olması için hastanın psikolojik olarak rahatlatılması ve sürekli destek sağlanması esastır. Böylece yaşam kalitesinde olumsuz etkilenme en aza inecek, işleme uyum çok olumlu yöne kayacak ve bazı subjektif yakınmalarının görülmemesini veya kısa sürede geçmesini sağlayacaktır.⁵⁸ İşlemin uzun süreli olacağı, yıllar boyu devam edeceği göz önüne alınırsa, apoferritin kaybına bağlı anemi, fibrinojen kaybına bağlı kanamaya eğilim, immünglobulin kaybına bağlı enfeksiyonlar açısından hastalar kontrol edilmelidirler.⁵⁸

Tam kan kullanılarak LDL aferezi veya dekstran sülfat adsorbsiyonu ile LDL aferezi uygulanılıyorsa; dekstran sülfat veya poliakrilata bağlı bradikinin aktivasyonu olur. Hastalar eş zamanlı olarak ACE inhibitörü de kullanıyorsa bradikinin yıkımı baskılanacağından, bradikinin artışı çok daha belirgin hale gelir ve hipotansiyon

görülebılır. Bu durumda işlemden 24 saat önce ilaç kullanımına ara verilmesi veya preparat değışikliğı (angiotensin reseptör blokerleri) önerilir.⁵⁷⁻⁶⁸

Genç hastalarda aferez yapılamıyorsa, tolere edilemiyorsa veya yeterli etkinlik sağlanamıyorsa ortotopik karaciğer nakli uygulanabilir, ancak bu konudaki deneyim sınırlıdır.⁶⁸⁻⁷⁶⁻⁷⁷

LDL aferezinin bir diğér önemli yan etkisi, sosyal alana yansımasıdır. Hastaların her hafta veya iki haftada bir hastanede 2-4 saat süre ile kalmaları, işgücü kaybına yol açmaktadır. Çocuk ve adolesan hastalar için okula devamsızlık ve refakat eden kişinin iş yaşamındaki aksamalar, mücadele edilmesi veya kişilerin sosyal açıdan desteklenmesi gereken konulardır.⁵⁷

Tablo 14. Lipid Aferezi Tedavisinin Yan Etkileri⁷⁸

Yöntem	Tedavi Sayısı	Sık/Ağır Olmayan Yan Etkiler	Eşlik Eden Semptomlar	Toplam İnsidans (%)
HELP	75061	Hipotansiyon, anjina, baş ağrısı, bulantı, bezginlik, ödem	Koagulasyonda bozulma	3,05
Kaskad filtrasyon	1708	Hipotansiyon, yorgunluk, ödem	Protein kaybı	2
DALI	12291	Hipotansiyon, bulantı, kusma, göğüs ağrısı	Bradikinin artışı	3,85
Dekstran sülfat adsorbsiyon	Bildirilmemiş	Hipotansiyon, parestezi, ağrı, bulantı, vertigo	Bradikinin artışı, koagülasyonda bozulma	0,3-0,9
İmmünoadsorbsiyon	2600	Hipotansiyon, bulantı, vertigo		<2

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme Koşulları

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinde hiperlipidemi nedeniyle takibe alınan 293 hastadan, sekonder nedenlerin ekarte edildiği primer ailesel hiperlipidemi tanısıyla takibe alınan ve bu çalışmanın yapıldığı Nisan 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında poliklinik takibine gelen çocuk ve adölesan toplam 104 hastada yapılan genetik çalışma ile tanısı kesinleşen 80 hasta değerlendirmeye alındı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden onay alındı.

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

3.2.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy Geçmişleri Yönünden İncelenmesi

Retrospektif olarak, hasta dosyalarından hasta cinsiyeti, doğum tarihi, memleketi, tanı anındaki takvim yaşı, ilk başvuru tarihi, başvuru öncesi dış merkezde izlem ve tedavi alma durumu, başvuru semptomu veya sevk nedeni ve anne-baba akrabalığı olup olmadığı kaydedildi. Ailede hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, obezite, erken yaşta ölüm ve inme öyküsü hastaların poliklinik takipleri sırasında sorgulandı. Ayrıca anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş ayı yapılan kontrollerde kaydedildi. Son beslenme durumları, hastaların 7 günlük diyet kaydı ile günlük aldığı kalori, protein, karbonhidrat ve yağ oranları hesaplanarak değerlendirildi. Diyetin % 25-30 oranında yağ, % 50-55 oranında kompleks karbonhidrat ve % 10-15 oranında protein içerip içermediğine göre dengeli ya da dengesiz, yaşına uygun kalori alıp almamasına göre de yeterli ya da yetersiz olarak değerlendirildi.

3.2.2. Fizik Muayene Bulguları

Çalışma başlamadan önceki tarihlerde çocuk metabolizma polikliniğimize ilk kez başvuran hastaların başvuru anındaki boy, vücut ağırlığı ölçümleri, ksantom, ksantelezma olup olmadığı, hepatomegali ve splenomegali varlığı, varsa santimetre cinsinden büyüklüğü retrospektif olarak dosyalardan kaydedildi. Ağırlık; standart elektronik tartı (SEKA ®) ile ölçüldü. Boy; hasta durabileceği en dik pozisyondayken

(topuk, kalça ve skapula bölgesi ölçüm tahtasına temas edecek şekilde, çocuğun çenesi iki taraflı mandibula köşesinden yukarı doğru itilerek çene yere paralel olarak göz kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde iken) Harpenden Stadiometresinde santimetre cinsinden ölçüldü. Boy ve kilo persentillerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için hazırlanmış büyüme eğrileri kullanıldı. Fizik muayene sırasında hastaların kan basıncı ölçüldü. Beden kitle indeksi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Beden Kitle İndeksi: } \frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)} \text{ (VKI)}$$

Takiplerde hastaların tüm ölçümleri ve fizik muayeneleri tekrarlandı.

3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları

Hastaların dosyalarından elde edilen, on iki saatlik açlık sonrası bakılmış olan total kolesterol, LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), VLDL kolesterol (VLDL-K), trigliserit ölçümleri mg/dl olarak ve AST, ALT değerleri U/L olarak kaydedildi. Total kolesterol ölçümleri Beckman Coutter Unicel DxC 800 cihazında kolesterol oksidaz, esteraz, peroksidaz yöntemiyle ölçüldü. Trigliserit düzeyleri Beckman Coutter Unicel DxC 800 cihazında gliserol ile enzimatik yöntemle ölçüldü, HDL düzeyleri de aynı cihazla dekstran sülfat 50K yöntemi yardımıyla ölçüldü. LDL düzeyleri diğer lipit değerleri yardımıyla aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{LDL} = \frac{\text{Total kolesterol} - \text{HDL}}{\text{Trigliserit}/5}$$

VLDL ölçümleri de aşağıdaki formül yardımıyla trigliserit değerleri kullanılarak hesaplandı:

$$\text{VLDL} = \frac{\text{Trigliserit}}{5}$$

AST ve ALT değerleri Beckman Coutter Unicel DxC 800 cihazında P5P'siz UV yöntemiyle ölçüldü.

Laboratuvar ölçümleri; ilk başvuruda, tedavinin 1., 2., 3., 4. ve 5. yıllarındaki ve son başvurudaki değerler arada geçen süre göz önünde bulundurularak kaydedildi.

3.2.4. Kardiyolojik Değerlendirme

Hastalardan ilk başvuruda ve poliklinik takipleri sırasında ocuk kardiyoloji konsultasyonu istendi. Kardiyolojik değerlendirmede tüm hastalara muayene, kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapıldı. Ayrıca gereken hastalara efor testi ve koroner anjiyografi işlemleri yapıldı. Bu değerlendirmelerde yapılan işlemlerin sonuçları normal ya da patolojik olmasına göre kaydedildi. İlk değerlendirmede patolojik bulgu saptanmayanlara yılda bir kez, patolojik bulgu saptananlara ise daha sık aralıklarda kardiyolojik değerlendirme yapıldı.

3.2.5. Aile Ölçümleri

Hastaların anne, baba ve kardeşlerinin on iki saat açlık sonrası bakılan total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, trigliserit düzeyleri kaydedildi. En fazla altı kardeşin lipit profili incelendi.

3.2.6. Genetik Çalışma

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kan örnekleri İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi tarafından yürütölen genetik araştırma ile incelendi. Hastalarda LDLR, LDLRAP1, Apo B, PCSK9, ABCG5, ABCG8, LPL, Apo C-II, Apo A-V, RP1, LIP1 gen mutasyonları araştırıldı. Hastalardan bu işlem için 3ml kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Hastalardan alınan EDTA'lı kanlardan spin kolon yöntemi ile DNA izole edilmiştir. DNA izolasyonu REALPURE SPIN KIT – REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile yapılmıştı. Tam kandan DNA izolasyonu için geliştirilmiş bu kit için kullanılan prosedür aşağıdaki gibiydi:

- 1) 1,5 ml'lik tüp içerisine 100 µl tam kan eklenir.
- 2) 37°C'de 30 dk. inkübe edilir.

- 3) 180µl Tissue Lysis Buffer (REAL-E22) ve 20µl proteinaz K (20 mg/ml) eklenir.
- 4) 55°C'de 30 dk. inkübe edilir.
- 5) 200µl Lysis/Binding Buffer (REAL-REA01) eklenir.
- 6) 70°C'de 10 dk. inkübe edilir.
- 7) 300µl saf izopropanol (MP Biomedicals - No.:19400690) eklenir.
- 8) Karşım toplama tüpü (REAL-R30) içerisine yerleştirilen kolon (REAL-RSC01) içerisine eklenir.
- 9) 8.000 rpm'de 60 sn. çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R).
- 10) Toplama tüpü atılır, kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirilir.
- 11) 500µl Disinhibition Buffer (REAL-REA03) eklenir.
- 12) 8.000 rpm'de 60 sn. çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
- 13) 500µl WashBuffer (REAL-REA04) eklenir.
- 14) 8.000 rpm'de 60 sn. çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
- 15) 13. ve 14. basamaklar tekrar edilir.
- 16) En yüksek hızda 90 sn. çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atılarak kolon 1,5 ml'lik steril tüpe yerleştirilir.
- 17) 70°C'ye ısıtılmış 10µl Elution Buffer (REAL-REA05) kolona eklenir. 70°C'de 60 sn. inkübe edilir.
- 18) En yüksek hızda 90 sn. çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R).
- 19) 17. ve 18. basamaklar iki defa tekrar edilir.
- 20) Kolon atılır. 1,5 ml'lik tüpte izole edilen DNA vardır.

3.2.6.1. Primerlerin Tasarımı

Primer tasarımında “PRIMER[®] – Primer Designer v.2.0 (Scientific&Educational Software)” yazılımı kullanılmıştır. Primerler Metabion International AG'ye sentezletilmiştir. Genlerin kodlayan bölgeleri, ekzo-intron bağlantı bölgeleri dahil olacak şekilde dizi analizi planı ve primer tasarımı yapılmıştır.

3.2.6.2. Yeni Nesil Dizi Analizi

Yapılacak çalışmada çok sayıda genin dizi analizinin yapılacak olması nedeniyle çalışma maliyetini azaltmak üzere yeni nesil dizi analizi yönteminin kullanılması planlanmıştır. Bu çalışmada MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem için önce tasarlanan primer ile dizilenecek bölgeler çoğaltılmış ve ardından da barkodlanarak dizilenmiştir.

Yeni jenerasyon dizi analizi için kullanılan malzemeler:

- Nextera™ Sample Preparation Kit
- Flow Cell (Illumina)

Kullanılan kartuşta her bir rezervuar için kullanılan malzemeler yanında rezervuar numarası ile birlikte verilmiştir. Bu listede firmaya özgün malzemeler, orjinal İngilizce adları ile verilmiş, diğer malzemeler Türkçe’de kullanılan hali ile sunulmuştur.

3.2.6.3. MiSeq İş Akışı

MiSeq iş akışı yazılımın tarif ettiği şekilde otomatize yığın (cluster) oluşturulması, dizileme, birincil analiz ve cihaz üzerinde ikincil analiz şeklindedir.

3.2.6.4. Yığınların Oluşturulması (Cluster Generation)

Çalışma başladıktan sonra her bir DNA molekülü FlowCell’e bağlanır. Köprü şeklinde çoğalmalar başlar. Her bir molekülün çok sayıda kopyaları oluşur. Bunlara yığın (cluster) adı verilir. Bu işlem cihaz tarafından gerçekleştirilir.

3.2.6.5. Dizileme

Yığın oluşturulmasından sonra, bu yığınlar LED ve filter kombinasyonları kullanılarak 4 ayrı floresan olarak işaretli nükleotid için kaydedilmektedir. Her bir renk ayrı ayrı okunarak araştırılan DNA bölgesinin nükleotid dizilimi ortaya çıkarılmaktadır. Buna dizileme ya da dizi analizi adı verilmektedir.

3.2.6.6. Analiz

Analiz tamamlandığında MiSeq Reporter analysis yazılımı otomatik olarak uygulamaya girmekte ve ikincil analizlere başlamaktadır. Bu sayede elde edilen diziler,

veri tabanlarına kayıtlı referans olarak kabul edilen diziler ile karşılaştırılmaktadır. Program referans diziden farklı olan noktaları işaretlemekte, bu dizi farklılıkları raporlandırma sırasında hastalık nedeni olan ve olmayan değişiklikler olarak tıbbi genetik uzmanı değerlendirmesini takiben sınıflandırılmaktadır. Bu değişikliklerin mutasyon olup olmadığı yani hastalık nedeni olup olmadığının değerlendirilmesi aşağıdaki aşamalardan oluşan bir çalışma ile belirlenmektedir.

Hastalarda yapılan dizi analizi çalışmalarında tespit edilen değişiklikler önce Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, Pubmed, hastalığa özgün veri kaynakları (PAHdb World Wide Web site gibi) kullanılarak bilinen ve daha önce hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir mutasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Bu kaynaklarda yer almayan değişikliklerde mutasyon ve polimorfizm ayrımı yapabilmek için SIFT, MutationTaster, Spliceport, Human Splicing Finder gibi analiz sistemleri ile elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Anne ve babada mutasyonların araştırılması ile eşlerden birinde delesyon ya da cis pozisyonunda yerleşik mutasyon olasılıkları araştırılmış, hasta ve sağlam kardeşlerde, ailedeki diğer hasta bireylerde ve o hasta bireylerin sağlıklı kardeşlerinde genetik analizler yapılarak mutasyonun aile içinde hastalıkla birlikte seyreder seyretilmediği, 100 sağlıklı kişide bu değişikliğin olup olmadığı analize edilmiş, proteinde kritik bir bölgede değişikliğe neden olup olmadığı, değişik canlı türlerinde bu bölgenin korunmuş bölge olup olmadığı, mRNA kesimini değiştirip değiştirmediği, değişikliğin bulunduğu yerin yakınlarında daha önce hastalığa neden olan bir mutasyon bildirilip bildirilmediği, oluşan aminoasit değişikliğinin kimyasal açıdan önemli bir değişime yol açıp açmadığı (büyük aminoasitten küçük aminoasite, polardan- nonpolara dönüşüm gibi) değerlendirilmiştir. Bu analizler neticesinde hastalığa neden olduğu düşünülen değişiklikler yeni ve tanımlanmamış mutasyon olarak kabul edilmiştir.

3.2.6.7. Sanger Dizi Analizi

DNA dizi analizi otomatize ABI Prism 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) kapiller elektorforez cihazında yapılmıştır. Sekans reaksiyonu için Big Dye Terminator cyclesequencing kit (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) ve primer olarak standart PCR’da kullanılan forward ve revers primerler kullanılmıştır. Bunun için 2µl saflaştırılmış PCR ürünü, 3µl bigdye ve

2µl (3,2 pmol/ul) primer, toplam hacim 10µl olacak şekilde distile su ile tamamlanarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Elde edilen karışıma PCR cihazında aynı çalışma protokolü ile yeniden PCR işlemi uygulanmış ve elde edilen ürün saflaştırılmıştır. Daha sonra ürüne formamit eklenip, 95°C’de beş dakika denatürasyon sağlandıktan sonra hemen buz üzerine alınmış, iki dakika beklendikten sonra yükleme yapılarak sekans cihazı çalıştırılmıştır. DNA dizilerinin karşılaştırılmasında Ensembl veri tabanından elde edilen referans dizi ile araştırılan örneklerden elde edilen diziler ABI tarafından geliştirilen yazılımlar ile karşılaştırılmıştır.

3.2.7. Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Hastalara takiplerinde uygulanan diyet, medikal tedavi (safra asit bağlayıcı reçine, statin grubu, fibrik asit deriveleri, balık yağı, ezetimib, nikotinik asit) ve aferez tedavi seçenekleri; ilk başvuru anında, takibin 1., 2., 3., 4., 5.yılında olmak üzere hazırlanmış olan formlara kaydedildi. Aferez tedavisi uygulanan hastalarda tedavinin sıklığı sorgulandı ve takip eden seanslarda kan lipid profili işlem öncesi ve sonrası değerleri olarak kaydedildi. Hastalara uygulanan aferez yöntemi sorgulandı.

3.2.7.1. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler ve Gözlenen Komplikasyonlar

Uygulanan tedavi sırasında gelişen vitamin ve mineral eksikliği (demir, B-12 vitamini, D vitamini eksikliği), alerjik reaksiyon, ishal, rabdomiyoliz gibi yan etkiler kontrol sırasında kaydedildi. Ayrıca takip sırasında gözlenen pankreatit, büyüme geriliği, kardiyovasküler hastalık, hepatosteatoz gibi komplikasyonlar kaydedildi. Pankreatit tanısı, karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinin pankreatit tanısını destekleyecek şekilde serum düzeyinde en az 3 kat artış saptanmasıyla konuldu. Ultrasonografik olarak da tanı desteklendi.

Hepatosteatoz değerlendirmesi radyologlar tarafından batının ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde karaciğer parankim ekojenitesinde artış olarak değerlendirildi.

3.2.7.2. Aferez İşlemi Uygulanan Hastalarda Tedaviye Yanıtın, Tedavi Yan Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Aferez işlemi uygulanan hastaların tedaviye başlama yaşı, tedavinin başlangıcında, 1.,2.,3.,4.,5. yılında ve son başvuruda aferez uygulanma sıklığı kaydedildi. Hastaların, tedavinin başlangıcında, 3. ayında, 6. ayında, 1., 2., 3., 4., 5. yılında ve son başvuruda bakılan işlem öncesi ve işlem sonrası lipit düzeyleri kaydedildi. Varsa afereze bağlı yan etkiler (alerjik reaksiyon, hipotansiyon, flushing, bulantı, anemi vs.) ve uygulanan tedavi not edildi. Aferez işlemi uygulananlarda tedaviye bağlı anemi gelişip gelişmemesi, işlem sonrası koagülopati, hipoalbuminemi gibi durumlar değerlendirildi.

Aferez işlemine ara verilme durumu ve nedeni sorgulandı.

3.2.7.3. Tedaviye Bağlı Gelişen Olumsuz Durumlar ve Tedaviye Uyum

Hastalar, takip sırasında tedaviye bağlı gelişen yan etkiler açısından sorgulandı, izlemdeki komplikasyonlar not edildi. Diyetle, medikal tedaviye ve aferez tedavisine uyumları 1'den 3'e kadar derecelendirilerek, tam uyum, kısmi uyum, uyumsuz şeklinde sınıflandırıldı. Diyet ve ilaç tedavisine uyum hasta ve ailelerinden sorgulanarak öğrenildi. Son 1 ayda diyetin haftada 1-2 kez bozulması kısmi uyum, son 3 ayda diyetin haftada 3'ten daha fazla bozulması uyumsuzluk olarak değerlendirildi. Tedavide kullanılan ilaç veya ilaçların haftada 1-2 kez aksatılması kısmi uyum, 2'den fazla aksatılması uyumsuzluk olarak değerlendirildi. 1 yıl içinde ilaç ve tedaviye tek seferde 1 aydan daha kısa süre ara verenler kısmi uyumlu, 1 aydan daha uzun süre ara verenler uyumsuz olarak değerlendirildi. Aferez tedavisi uygulanan hastalardan son 1 ay içinde tedaviyi 1 kez aksatanlar kısmi uyumlu, birden fazla kez aksatanlar ise tam uyumsuz olarak değerlendirildi.

3.2.8. Verilerin Kaydedilmesi

Hasta bilgileri aşağıdaki formlara aktarılarak veriler toplandı:

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

'Primer Ailesel Hiperlipidemi Tanılı Çocuk ve Adölesanlarda Demografik, Klinik Özellikler ve Bunların Mutasyon Analizi Sonuçlarıyla İlişkisi' Çalışması

Dosya numarası: Protokol numarası: A.....

S1- Adı-Soyadı:
S2- Cinsiyeti: 1-() K 2-() E
S3- Doğum Tarihi: / / Yaşı:
S4- Doğum Ağırlığı:
S5- İlk Başvuru Tarihi: / /
S6- Son Başvuru Tarihi: / /
S7- Hastanın Doğum Yeri - Memleketi:
S8- Başvuru Semptomu veya Sevk Nedeni:
S9- Başvuru Öncesi Dış Merkezde İzlem ve Tedavi Alma Durumu:
1- () Var Süresi:gün / ay / yıl
2- () Yok
S10- Tanı Yaşı:
S11- İUGR: 1-() Var 2-() Yok

S12- Beslenme Öyküsü:

S13- Anne Sütü: 1-() Aldı 2-() Almadı
S14- Anne Sütü Aldıysa Süresi: ay
S15- Ek Gıdaya Geçiş Ayı: ay
S16- Son Beslenmesi: () Dengeli Yeterli () Dengesiz Yeterli
() Dengeli Yetersiz () Dengesiz Yetersiz

S17- Aile (Soygeçmiş):

	1 Var	Yakınlık Derecesi	Açıklama
1-Hiperlipidemi			
2-Kardiyovasküler Hastalık			
3-Obezite			
4-Erken Yaşta Ölüm			
5-İnme			
6-Anne-Baba Arasında Akrabalık			

S18- Başvurudaki Boyu: Persentili:

S19- Başvurudaki Kilosu: Persentili:

S20- Büyüme Geriliği 1-() Var 2-() Yok

S21- BMI:.....

Şekil 6. Form 1

Mutasyon Analizi:

S22- Mutasyon Analizi;

S23- Yeni Saptanan Bir Mutasyon mu? 1-() Evet 2-() Hayır

S24- Bulgu:

	1-Var	Yerleşim Yeri	Sayısı (adet)	Büyüklüğü (cm)
A1-Ksantom				
A2-Ksantom				
A3-Ksantom				
A4-Ksantom				
B- Ksantalezma				
C- Hepatomegali				
D- Splenomegali				

S25-Açlık Serum Lipit Profili ve AST/ALT Değerleri:

	İlk Başvuru	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	Son Başvuru
A- TK							
B- LDL							
C- HDL							
D- VLDL							
E- TG							
F- AST							
G-ALT							

S26- Kardiyolojik Testler

	1- Evet 2- Hayır	Sonuç 1-Normal, 2- Anormal	Patolojik (Açıklama)
A- EKO			
B- Efor Testi			
C- Koroner Anjiyografi			
D- Kardiyovasküler İşlem		1-Bypass, 2-Stent	

S27-Ailede ölçümler

	Anne	Baba	1.Kardeş	2.Kardeş	3.Kardeş	4.Kardeş	5.Kardeş	6.Kardeş
A- TK								
B- LDL								
C- HDL								
D- VLDL								
E- TG								

Şekil 7. Form 2

S28-Uygulanan Tedavi Yöntemi:

	Başvuru Öncesi	İlk Başvuru	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl	4.Yıl	5.Yıl	Son Başvuru
1-Diyet								
2-Medikal tedavi Dozu								
• 2A-Safra asit bağlayıcı reçine								
• 2B-Statın								
• 2C-Fibrat								
• 2D-Balık yağı								
• 2E-Ezetimib								
• 2F-Nikotinik asit								
• 2G-Diğer								
3-Terapotik Aferez								
• 3A-Başlama Yaşı								
• 3B-Sıklığı								
• 3C-Süresi								
• 3D-Nedeni								

S29- Acil Lipit Aferez Gereklinimi:

1-() Var (Nedeni;.....)

2-() Yok

S30- Tedaviye Bağlı Gelişen Yan Etki:

1-() Var

2-() Yok

1A-() Rabdomyoliz

1B-() Allerjik Reaksiyon

1C-() İshal

1D-() Vitamin ve Mineral Eksiklikleri (Açıklayınız.....)

1E-() Diğer

S31- İzlemede Gelişen Komplikasyon:

1-() Var

2-() Yok

1A-() Pankreatit (Atak Sıklığı.....)

(Hastaneye Yatış Sıklığı/Süresi.....)

1B-() Büyüme Geriliği

1C-() Kardiyovasküler Hastalık

1D-() Hepatosteatoz

1E-() Ani Ölüm

1F-() Diğer (Açıklama.....)

S32- Diyetle Uyumun Değerlendirilmesi:

1-() Tam Uyum

2-() Kısmi Uyum

3-() Uyumsuz

S33- Medikal Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi:

1-() Tam Uyum

2-() Kısmi Uyum

3-() Uyumsuz

S34- Afereze Uyumun Değerlendirilmesi:

1-() Tam Uyum

2-() Kısmi Uyum

3-() Uyumsuz

Şekil 8. Form 3

AFEREZ GRUBU

S1-Adı-Soyadı:.....

S2-Başlama Yaşı:.....

S3-Aferez Sıklığı ve Süresi:

	Başlangıç	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl	4.Yıl	5.Yıl	Son Başvuru
Sıklığı							
Süresi							

S4-Serum Lipit Profili:

	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl	4.Yıl	5.Yıl	Son Başvuru
A-TK									
B-LDL									
C-HDL									
D-VLDL									
E-TG									

S5-Aferez Komplikasyonu:

	Gelişti	Gelişmedi
Alerjik Reaksiyon		
Hipotansiyon		
Flushing		
Bulantı		
Diğer		

S6-Aferez İşlemine Ara Verildi mi?

1-()Evet

2-()Hayır

S7-Aferez İşlemine Ara Verildiyse:

Nedeni	Sayısı	Süresi

S7-Anemi Gelişti mi?

S8-Anemi Geliştiyse Uygulanan Tedavi Yöntemi

	1-Evet	Süresi ve Dozu	Sayısı
Demir Tedavisi			
Kan Transfüzyonu			

S9-Anemi Nedeniyle Tedaviye Ara Verilmesi Gerekli mi?

1-()Evet

2-()Hayır

S10-Aferez Sonlandırıldıysa Nedeni?

Şekil 9. Form 4

3.2.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve bağımlı gruplarda ise Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı. Kategorik

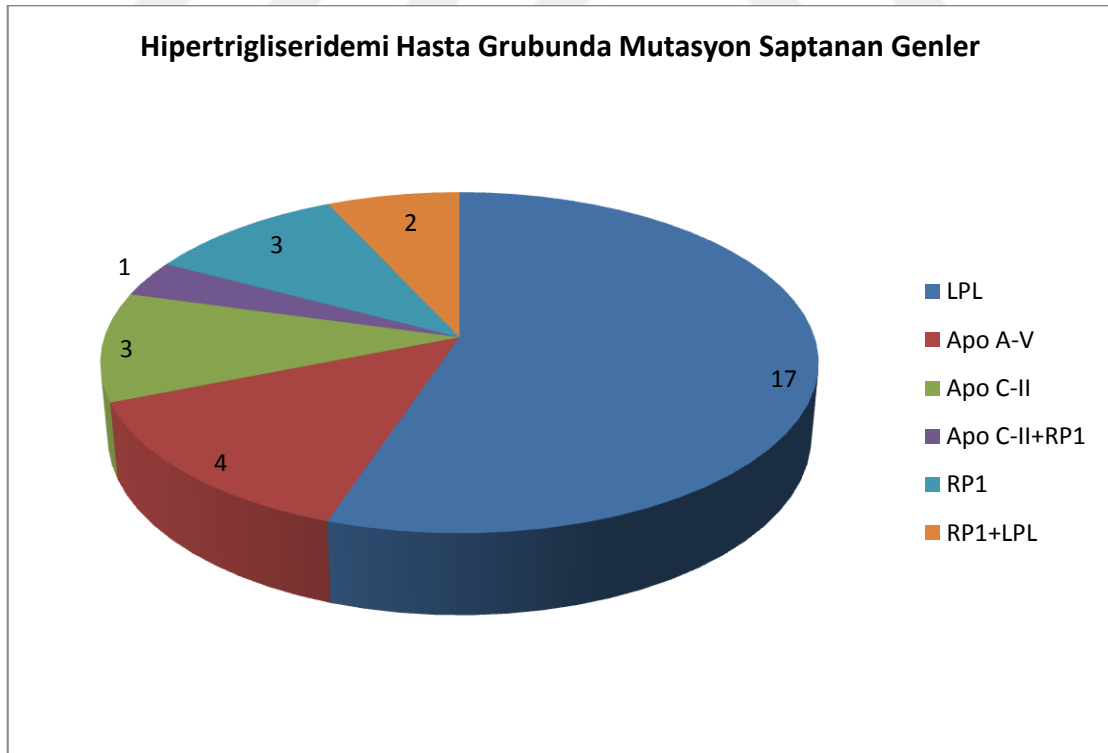
değişkenlerin analizinde Ki kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (alt sınır-üst sınır), n ve yüzde olarak ifade edildi. P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.



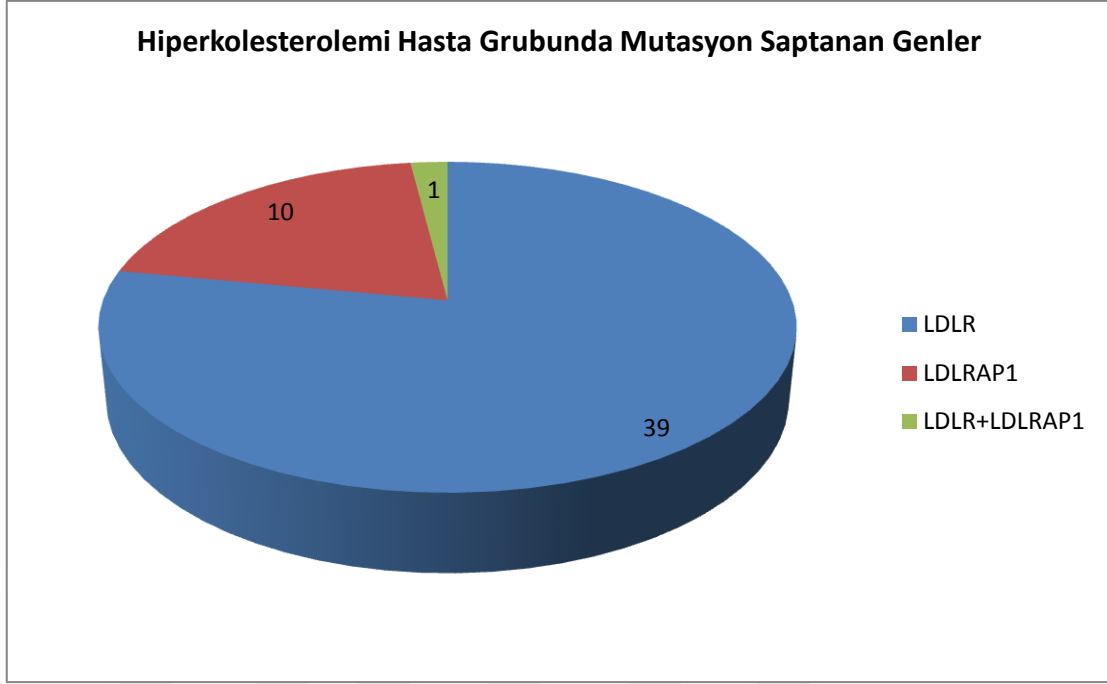
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nde hiperlipidemi nedeniyle takibe alınan 293 hastadan, sekonder nedenlerin ekarte edildiği primer ailesel hiperlipidemi tanısıyla takibe alınan ve bu çalışmanın yapıldığı Nisan 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında poliklinik takibine gelen çocuk ve adolesan 104 hastadan genetik çalışma ile tanısı kesinleşen 80 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar lipit değerlerine göre hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi olmak üzere iki gruba ayrıldı. 30 hipertrigliseridemi hastasında LPL, RP1, Apo C-II, Apo A-V olmak üzere 4 farklı gende mutasyon saptandı. Hiperkolesterolemi grubunda ise LDLR ve LDLRAP1 genlerinde mutasyon saptandı. Hastalar Fredrickson sınıflandırma sistemine göre gruplandırıldığında 42 hasta tip IIa, 18 hasta tip III, 10 hasta tip I, 9 hasta tip V, 1 hasta tip IV hiperlipoproteinemi olarak kabul edildi.



Şekil 10. Hipertrigliseridemi hasta grubunda mutasyon saptanan genler



Şekil 11. Hiperkolesterolemi hasta grubunda mutasyon saptanan genler

Hastaların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 15’de izlenmektedir. Toplam 80 hastanın 42’si (% 52,5) kız, 38’i (% 47,5) erkek olup, hipertrigliseridemili hasta grubunda 13 (% 43,3), hiperkolesterolemi hasta grubunda 29 (% 58) olgu kız cinsiyetteydi. Gruplara göre cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,260$). Hastaların büyük çoğunluğunun doğum yeri Akdeniz Bölgesi illeriydi. 24 olgu (% 30,9) Adana, 21 olgu (% 25,9) Mersin, 14 (% 14) olgu ise Antakya’lı olup 21 olgu (% 25,9) Türkiye’nin diğer illerinden takibe alınan hastalardı. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi hasta grubu karşılaştırıldığında, hipertrigliseridemi grubunda Adana’dan 9 (% 30), Mersin’den 6 (% 20) ve Antakya’dan 1 olgu (% 3,3) olup, hiperkolesterolemi hasta grubunda Adana’dan 15 (% 30), Mersin’den 15 (% 30), Antakya’dan 13 olgu çalışmaya alınmıştı. Hiperkolesterolemi nedeniyle takipli hasta grubunda hastaların büyük çoğunluğunun Adana ve çevre illerden geldiği sadece 7 hastanın (% 14) Türkiye’nin diğer illerinden takibe alındığı dikkat çekmekteydi. Bu açıdan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,04$).

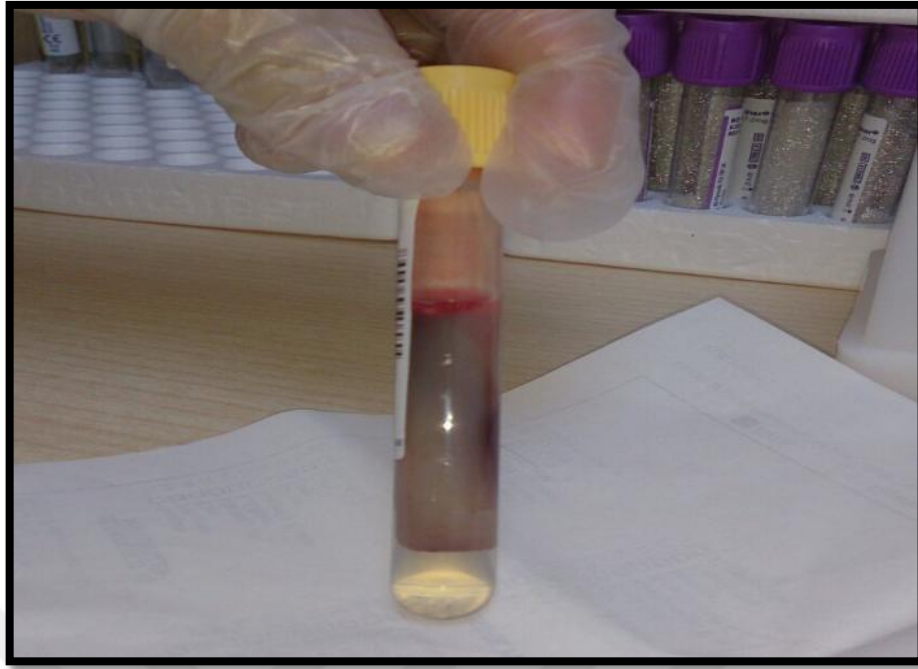
Tablo 15. Hastaların Gruplara Göre Demografik Özellikleri

	Hipertrigliseridemi (n=30)	Hiperkolesterolemi (n=50)	Toplam (n=80)	p
	n (%)			
Cinsiyet				
Kız	13 (43,3)	29 (58)	42 (52,5)	0,260
Erkek	17 (56,7)	21 (42)	38 (47,5)	
Doğum yeri				
Adana	9 (30)	15 (30)	24 (30)	-
Mersin	6 (20)	15 (30)	21 (26,25)	
Antakya	1 (3,3)	13 (26)	14 (17,5)	
Diğer	14 (46,7)	7 (14)	21 (26,25)	
	Ortalama±SS med (alt sınır-üst sınır)			
Yaş (yıl)	8,3±5,4 9 (1-17)	10,4±4,8 10 (1-18)	9,6±5,1 10 (0-18)	0,092
Tamı yaşı (ay)	53,4±56,8 29 (1-185)	84,6±52,1 89 (4-196)	72,7±55,7 71 (1-196)	0,006

4.2. Hastaların Başvuru Bulguları, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri**Tablo 16. Hastaların Gruplara göre Başvuru Semptomu**

	Hipertrigliseridemi (n=30)	Hiperkolesterolemi (n=50)	Toplam (n=80)	p
	n (%)			
Başvuru semptomu				
Lipemik serum	18 (60)	14 (28)	32 (40)	0,770
Ailede hiperlipidemi	7 (23,3)	15 (30)	22 (27,5)	
Ksantom	1 (3,3)	13 (26)	14 (17,5)	
Kilo fazlalığı	1 (3,3)	2 (4)	3 (3,75)	
Diğer	3 (10)	6 (12)	9 (11,25)	

Hastaların 32'si (% 40) herhangi bir nedenle doktora başvuru sonrası gözlenen lipemik serum saptanmasıyla, 22'si (% 27,5) ailede hiperlipidemi öyküsü, 3'ü (% 3,75) kilo fazlalığı, nedeniyle yapılan tetkiklerde hiperlipidemi saptanmasıyla ve 14'ü (% 17,5) ksantom nedeniyle takibe alınmıştı. 9 hasta ise (% 11,25) diğer nedenlerle takibe alınan olgulardı. Başvuru semptomları açısından gruplar karşılaştırıldığında özellikle ciltte ksantom bulgusu nedeniyle başvuran hipertrigliseridemi hasta grubunda yalnızca 1 olgu (% 3,3) olmasına karşın hiperkolesterolemi hasta grubunda 13 olgu (% 26) olup sayıca fazla olmasına karşın istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,770) (Tablo 16). Toplam 80 hastanın 11'inde (% 13,75) intrauterin gelişme geriliği öyküsü mevcuttu. Toplam 80 hastanın 78'i (% 97,5) anne sütü almıştı, 15 hastanın (% 18,75) ek gıdaya geçiş zamanı <6 ay idi ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).



Şekil 12. Hastalarımızdan bir tanesinin lipemik serum örneği

Beslenme öyküsü sorgulanarak değerlendirildiğinde 57 hasta (% 71,25) dengeli-yeterli, 8 hasta (% 10) dengeli-yetersiz, 10 hasta (% 12,5) dengesiz-yeterli ve 5 hasta (% 6,25) dengesiz-yetersiz beslenmekteydi (Tablo 17).

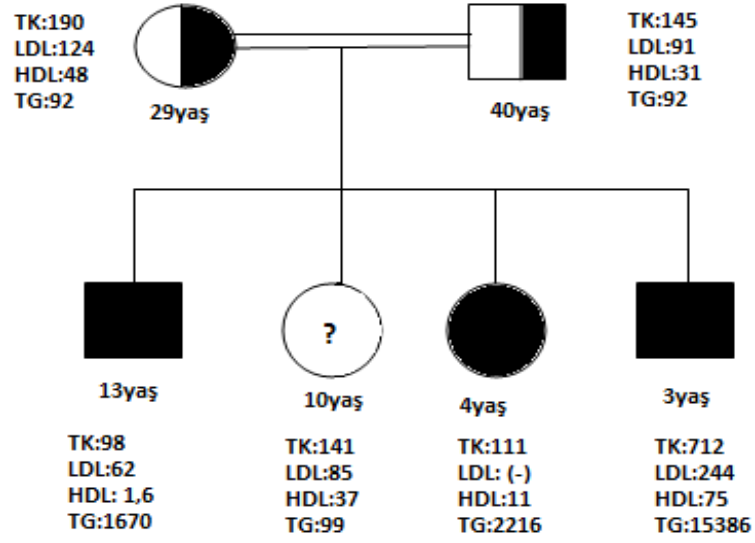
Tablo 17. Hastaların Gruplara göre Özgeçmiş Özellikleri

	Hipertrigliseridemi (n=30)	Hiperkolesterolemi (n=50)	Toplam (n=80)	p
	n (%)			
IUGR				
Var	2 (6,7)	9 (18)	11 (13,75)	0,14
Yok	28 (93,3)	41 (82)	69 (86,25)	
Anne sütü alma				
Aldı	30 (100)	48 (96)	78 (97,5)	0,26
Almadı	0 (0)	2 (4)	2 (2,5)	
Ek gıdaya geçiş				
<6 ay	6 (20)	9 (18)	15 (18,75)	0,66
≥6 ay	24 (80)	41 (82)	65 (81,25)	
Son beslenmesi				
Dengeli-Yeterli	22 (73,3)	35 (70)	57 (71,25)	0,58
Dengeli-Yetersiz	4 (13,3)	4 (8)	8 (10)	
Dengesiz-Yeterli	2 (6,7)	8 (16)	10 (12,5)	
Dengesiz-Yetersiz	2 (6,7)	3 (6)	5 (6,25)	

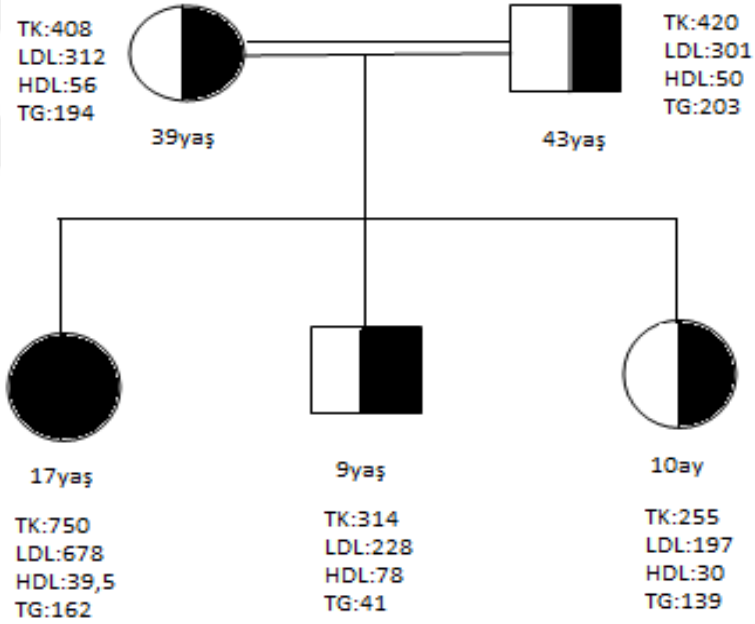
Hastaların soy geçmiş özellikleri Tablo 18’te gösterilmektedir. Toplamda 30 hipertrigliseridemi hastasının 23’ünde (% 74,2), 50 hiperkolesterolemi hastasının ise 29’unda (% 58) anne-baba arasında akrabalık vardı. Hipertrigliseridemi hasta grubunda 30 hastanın (% 100), hiperkolesterolemi hasta grubunda 48 (% 96) hastanın ailesinde hiperlipidemi öyküsü mevcuttu. Hipertrigliseridemi hasta grubunda 12 hastanın (% 38,7) ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcut olup hiperkolesterolemi hasta grubunda diğer gruba kıyasla sayıca yüksek olmasına rağmen (36 hasta, [% 72]) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$). Her iki grup arasında ailede obezite, inme öyküsü yönünden anlamlı fark saptanmadı. Hipertrigliseridemi hasta grubunda 14 (% 45,2), hiperkolesterolemi grubunda 25 (% 50), toplamda 39 (% 48,1) hastanın ailesinde erken yaşta ölüm hikayesi saptandı. Bunların nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, inme ve nedeni bilinmeyen durumlar vardı. Toplam 80 hastada hipertrigliseridemi hasta grubunda yalnızca 1 (% 7,1) hastada aile öyküsünde pankreatit nedeniyle ölüm mevcuttu. Ailesinde miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen yakını olan hasta sayısı hipertrigliseridemi hastalarında 1 olguda (% 7,1), hiperkolesterolemi hasta grubunda 13 olguda (% 52) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$).

Tablo 4. Hastaların Gruplara göre Soy Geçmiş Özellikleri

	Hipertrigliseridemi (n=30)	Hiperkolesterolemi (n=50)	Toplam (n=80)	
	n (%)			p
Akrabalık	23 (74,2)	29 (58)	52 (64,2)	0,14
Hiperlipidemi	30 (100)	48 (96,0)	78 (97,5)	0,26
Anne	10	37	48	
Baba	11	37	48	
Kardeşler	19	36	55	
Kardiyovasküler hastalık	12 (38,7)	36 (72)	48 (59,3)	0,06
Anne	0	3	3	
Baba	0	5	5	
Kardeşler	0	1	1	
Obezite (n %)	1 (1,25)	5 (10)	6 (7,5)	0,58
Erken yaşta ölüm	14 (45,2)	25 (50)	39 (48,1)	0,67
Miyokard enfarktüsü	1 (7,1)	13 (52)	14	
Pankreatit	1 (7,1)	0 (0)	1	
Hipertansif kriz	0 (0)	2 (8)	2	
Diğer	12 (85,7)	10 (40)	22	0,02
İnme	1 (1,25)	10 (20)	11 (13,75)	0,07



Şekil 13. Hipertrigliseridemi tanılı 1 numaralı ailenin soyağacı



Şekil 14. Hiperkolesterolemi tanılı 8 numaralı ailenin soyağacı

4.3. Hipertrigliseridemili Hastaların Değerlendirilmesi

4.3.1. Hipertrigliseridemili Hastaların Klinik Özellikleri

Hipertrigliseridemi hastalarının fizik muayene bulguları yönünden değerlendirilmesi Tablo 18’de belirtilmektedir. Boy persentili <5p olan 8 hasta (% 26,6) ve >95p olan 1 hasta (% 3,3) mevcuttu. Vücut ağırlığı <5p olan 4 hasta (% 13,3) ve

>95p 1 hasta (% 3,3) mevcuttu. Çalışmaya alınan 30 hipertrigliseridemi hastasının 8'inde (% 26,6) büyüme geriliği mevcuttu. Hipertrigliseridemi hasta grubunda fizik muayenede ksantelezma saptanmadı. Hastaların 2'sinde (% 6,7) ksantom gözlemlendi. Hipertrigliseridemi grubunda 5 hastada (% 16,6) splenomegali ve 7 hastada (% 23,3) hepatomegali saptandı.

Tablo 18. Hipertrigliseridemi Hastalarının Fizik Muayene Bulguları

	Hipertrigliseridemi (n=30)
Boy (persentil) (n %)	
<5p	8 (26,6)
>95p	1 (3,3)
Vücut ağırlığı (persentil) (n %)	
<5p	4 (13,3)
>95p	1 (3,3)
Büyüme geriliği (n %)	8 (26,6)
Ksantom (n %)	2 (6,7)
Ksantelezma (n %)	0 (0)
Hepatomegali (n %)	7 (23,3)
Splenomegali (n %)	5 (16,6)

Hipertrigliseridemi hasta grubunda ekokardiyografi ile değerlendirmesi yapılan 19 hastada ve efor testi yapılan 3 hastada (% 10) patolojik bulgu gözlenmedi.

4.3.2. Hipertrigliseridemi Hastalarında Uygulanan Tedavi ve Yan Etkileri, Gözlenen Komplikasyonlar

Hipertrigliseridemi hastalarında mutasyon saptanan genlere göre kişilere uygulanan tedaviler Tablo 19'da görülmektedir. Hipertrigliseridemili hastaların hepsine ilk başvuru anında diyet+tekli ilaç tedavisi başlanmıştır. 10 hastanın takip süresi henüz bir yılı doldurmadığı için tüm hastaların 1. yılın sonunda aldığı tedaviler değerlendirilememiştir. LPL gen mutasyonuna sahip olan hastaların çoğunluğu 1. yılın sonunda (10 hasta) diyet+tekli ilaç tedavisi, 2 hasta ise diyet+ikili ilaç tedavisi almaktaydı. RP1 geninde mutasyon saptanan 6 hastanın 4'ü diyet+tekli ilaç tedavisi, 1 hasta yalnızca tekli ilaç tedavisi almaktaydı. Apo C-II geninde mutasyonu olan 4 hastadan 1'i 1. yılın sonunda tekli ilaç, 1'i diyet+tekli ilaç, 1'i de diyet+ikili ilaç tedavisi almaktaydı. Apo A-V gen mutasyonuna sahip olan 4 hastadan 3'ü 1. yılın sonunda tekli ilaç tedavisi almaktaydı. Son başvuru değerlendirmesinde LPL gen mutasyonuna sahip

olan 19 hastadan 16'sı diyet+tekli ilaç, 3'ü diyet+ikili ilaç tedavisi almaktaydı. RP1 gen mutasyonu saptanan 6 hastadan 5'i diyet+tekli ilaç, 1'i diyet+ikili ilaç, Apo C-II gen mutasyonu saptanan 4 hastadan 3'ü diyet+tekli ilaç, 1'i diyet+ikili ilaç, Apo A-V gen mutasyonu saptanan 4 hastadan ise 3'ü diyet+ikili ilaç, 1'i tekli ilaç tedavisi almaktaydı.

Tablo 19. Hipertrigliseridemi Hastalarında Defektif Genlere göre Takip Süresinde Uygulanan Tedaviler

	LPL (n=19)	RP1 (n=6)	Apo C-II (n=4)	Apo A-V (n=4)
İlk Başvuruda				
Diyet+tekli ilaç	19	6	4	4
Tedavinin 1. Yılında*				
Diyet	-	-	-	-
Tekli ilaç	-	-	-	-
Diyet+tekli ilaç	10	5	2	3
Diyet+ikili ilaç	2	-	1	-
Son başvuruda				
Diyet	-	-	-	-
Tekli ilaç	-	-	-	-
Diyet+tekli ilaç	16	5	3	1
Diyet+ikili ilaç	3	1	1	3

*LPL gen mutasyonu saptanan 5 hasta, RP1, Apo C-II ve Apo A-V gen mutasyonu saptanan 1'er hasta takip süresinde 1 yılı doldurmamışlardır. LPL gen mutasyonu saptanan 2 hastanın 1. yılda düzenli takip parametreleri olmadığından takibe çağrıldı.

Hipertrigliseridemi kliniğine sahip 30 hastanın 2'sinde takip sırasında pankreatit nedeniyle acil aferez ihtiyacı olup bunlardan biri düzenli aferez programına alındı (Tablo 20).

Tablo 20. Hipertrigliseridemi Hastalarının Aferez Tedavisi Alma Durumları

	Hipertrigliseridemi (n =30)
Aferez (n %)	1 (3,3)
Acil aferez (n %)	2 (6,6)

Hipertrigliseridemi hastalarından 13 (% 43,3) olguda tedavi sırasında yan etkiler gelişti. Hastaların 11'inde (% 84,6) olguda vitamin ve mineral eksikliği, 2'sinde (% 14,2) rabdomiyoliz ve 2'sinde ishal (% 14,2) gözlemlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Hipertrigliseridemi Hastalarında Gözlenen Tedavi Yan Etkileri

	Hipertrigliseridemi (n=30)
Yan etki (n %)	13 (43,3)
Vitamin/mineral eksikliği*	11 (84,6)
Rabdomiyoliz	2 (7,7)
İshal	2 (7,7)

*Demir, B-12, D vitamini eksikliği

Hipertrigliseridemi nedeniyle takip edilen 8 hastada (% 26,6) komplikasyon gelişti. Bunlardan pankreatit 6 hastada (% 75), büyüme geriliği ve hepatosteatoz ise birer hastada (% 12,5) gözlemlendi (Tablo 22).

Tablo 22. Hipertrigliseridemi Hastalarında Takip Sırasında Görülen Komplikasyonlar

	Hipertrigliseridemi (n=30)
Komplikasyon (n %)	8 (26,6)
Pankreatit	6 (75)
Büyüme geriliği	1 (12,5)
Hepatosteatoz	1 (12,5)

Hipertrigliseridemi tanılı hastalarda uygulanan diyet ve ilaç tedavisine 8 kişi (% 26,6) tam uyum sağlamasına rağmen 11 kişi (% 36,6) diyet tedavisine, 9 kişi (% 30) ise ilaç tedavisine tamamen uyumsuzdu (Tablo 23).

Tablo 23. Hipertrigliseridemi Hastalarının Tedaviye Uyum Parametreleri

	Hipertrigliseridemi (n=30)
Diyet uyum (n %)	
Tam uyum	8 (26,6)
Kısmi uyum	11 (35,5)
Uyumsuz	11 (35,5)
İlaç uyum (n %)	
Tam uyum	9 (29)
Kısmi uyum	13 (41,9)
Uyumsuz	9 (30)
Aferez uyum (n %)	
Tam uyum	1 (100)
Kısmi uyum	0

Apo A-V, Apo C-II, LPL ve RP1 genlerinde mutasyon saptanan hastaların tanı anındaki yaşlarının ay cinsinden median değerleri 53 (5-185), 15 (1-129), 24 (1-180), 66 (43-123) olarak saptandı. Hastaların tanı alma yaşı mutasyon saptanan genlere göre değerlendirildiğinde ApoC-II ve LPL gen mutasyonlarına sahip olan hastaların daha erken tanı aldıkları gözlemlendi (Tablo 24).

Tablo 24. Hipertrigliseridemi Grubundaki Hastaların Mutasyon Saptanan Genlere göre Yaş ve Tanı Yaşı Yönünden Karşılaştırılması

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)			
	Apo A-V (n=4)	Apo C-II (n=4)	LPL (n=19)	RP1* (n=3)
Tanı yaşı (ay)	74±85,3 53 (5-185)	39,8±60,5 15 (1-129)	48,4±54,3 24 (1-180)	77,3±41,2 66 (43-123)

*Apo C-II geninde mutasyon olan 1 hastada ve LPL geninde mutasyon olan 2 hastada eş zamanlı RP1 geninde de mutasyon saptandı. RP1 geninde toplamda 6 hastada mutasyon gözlemlendi.

4.3.3. Hipertrigliseridemi Hastalarının Laboratuvar Bulguları

Hipertrigliseridemi grubundaki hastaların ilk başvuru trigliserit median değeri 1447 (57-16289), son başvuru trigliserit median değeri 1641 (33-5129) olarak saptandı. Hastaların ilk başvuru total kolesterol median değeri 188 (93-728), son başvuru total kolesterol median değeri 120 (59-304), ilk başvuru LDL median değeri 54 (9-377), son başvuru LDL median değeri 48 (13-478) olarak gözlemlendi. Hipertrigliseridemi hastalarında ilk başvuru HDL median değeri 20 (2-111), son başvuru HDL median değeri 16 (2-61) idi.

Hipertrigliseridemi hastalarının mutasyon saptanan genlere göre ilk başvuru ve son başvuru trigliserit değerlerinin Apo A-V ve Apo C-II genlerinde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Sırasıyla ilk başvuru median değerleri Apo A-V geninde mutasyon olanlarda 2401 (974-4164), Apo C-II geninde 1943 (321-15386), LPL geninde 1344 (57-16289), RP1 geninde 1258 (577-2062) olarak saptandı. Aynı şekilde Apo A-V ve Apo C-II gen mutasyonu olan hastaların son başvuru trigliserit değerleri de daha yüksekti. Apo A-V geninde 2656 (999-4770), Apo C-II geninde 2011 (1436-3867), LPL geninde 1641 (33-5129), RP1 geninde ise 454 (145-3323) olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde hastaların VLDL değerleri de trigliserit ile uyumluydu. Apo A-V geninde mutasyon olanlarda ilk başvuru VLDL median değerleri 415 (195-732), Apo C-II geninde 443

(334-3077), LPL geninde 178 (11-740), RP1 geninde ise 264 (115-412) olarak saptandı. Genlere göre hipertrigliseridemi hastalarının ilk başvuruda ve takipte bakılan AST ve ALT median değerleri yönünden belirgin fark gözlenmedi (Tablo 25).

Tablo 25. Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Trigliserit, VLDL ve AST, ALT Değerlerinin Zamana göre Değişimi

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)			
	Apo A-V (n=4)	Apo C-II (n=4)	LPL (n=19)	RP1 (n=3)
Trigliserit				
İlk Başvuru	2485±1661,5 2401 (974-4164)	4898,3±7037 1943 (321-15386)	3361,9±4427,2 1344 (57-16289)	1299±743,3 1258 (577-2062)
1.yıl	1579,7±691,4 1187 (1174-2378)	1821,7±2135,9 855 (340-4270)	2130,6±3241,3 884 (50-10465)	1258±?? 1258 (1258-1258)
Son başvuru	2770±1898,3 2656 (999-4770)	2438±1270,5 2011 (1436-3867)	2076,9±1772,7 1641 (33-5129)	1307,3±1752,4 454 (145-3323)
VLDL				
İlk Başvuru	439,3±226,3 415 (195-732)	1284,7±1553,3 443 (334-3077)	239,8±232,5 178 (11-740)	263,7±209,7 264 (115-412)
1.yıl	355,8±119,3 354,8 (237-475,6)	-	154,5±162,1 110,4 (10-387)	-
Son başvuru	489± 441,2 489 (177-801)	487,6±254,1 402,2 (287,2-773,4)	406,8±396,1 242,5 (6,6-1025)	-
AST				
İlk Başvuru	16,8±8,4 19 (5-25)	39±4 37 (37-45)	72,6±157,2 32 (5-658)	21,3±3,5 21 (18-25)
1.yıl	25±1 25 (24-26)	36±9,5 37 (26-45)	31,4±10,2 33 (19-42)	-
Son başvuru	27±8,5 27 (21-33)	-	26,6±10,8 28 (5-48)	21,7±0,6 22 (21-22)
ALT				
İlk Başvuru	20,5±20,2 14 (5-50)	29,3±13,1 27 (16-47)	56,2±115,7 22 (7-454)	10,3±6,1 9 (5-17)
1.yıl	22±24,3 10 (6-50)	26,7±17,6 17 (16-47)	24,3±16,2 22 (11-55)	-
Son başvuru	12±6,6 11 (6-19)	-	13±5,2 13 (5-27)	29,7±25,6 18 (12-59)

4.3.4. Hipertrigliseridemi Hastalarında Eski ve Yeni Mutasyonların Karşılaştırılması

Hipertrigliseridemi hastalarımızda yeni tanımlanan mutasyonlar yüksek oranda erkek hastalarda saptandı. Daha önce tanımlanmış olan mutasyonlarla karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,003).

Aile öyküleri ele alındığında yeni tanımlanan mutasyona sahip olan hastaların hepsinde anne-baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Her iki grupta tüm hastalarda ailede en az bir bireyde hiperlipidemi mevcuttu. Yeni tanımlanan mutasyonlara sahip olanlarda ailede kardiyovasküler hastalık oranı düşükken daha önce tanımlı mutasyonlara sahip olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,012$). Bunun dışında ailede obezite, erken yaşta ölüm ve inme öyküsü açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 26).

Tablo 26. Hipertrigliseridemi Hastalarının Cinsiyet ve Soygeçmiş Özellikleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Değerlendirilmesi

	n (%)	
	Yeni mutasyonlar (n=11)	Eski mutasyonlar (n=19)
Cinsiyet		
Kız	1 (9,1)	12 (63,2)
Erkek	10 (90,9)	7 (36,8)
Soygeçmiş		
Akrabalık	11 (100)	12 (60)
Hiperlipidemi	11 (100)	19 (100)
Kardiyovasküler hastalık	1 (9,1)	11 (55)
Obezite	1 (9,1)	0 (0)
Erken yaşta ölüm	5 (45,9)	9 (45)
İnme	0	6 (31,6)

Hipertrigliseridemi grubunun eski ve yeni mutasyonlara göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 27’de görülmektedir. Hastalarımızın trigliserit düzeyleri ile VLDL düzeyleri birbirlerine benzer şekilde yüksek saptandı, bu durum tip 5 hiperlipoproteinemi kliniğine uymaktadır Hastaların ilk başvuru median trigliserit düzeyleri yönünden belirgin fark gözlenmezken, 1. yıl takibinde ve son başvurudaki median trigliserit düzeylerinin eski mutasyonlara sahip olan hastalarda daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Median VLDL değerleri ise ilk başvuruda, 1. yılın sonunda ve son başvuruda daha önce tanımlanmış olan mutasyonlara sahip hastalarda daha yüksek olarak gözlenmiştir. AST ve ALT median değerleri yönünden daha önceden tanımlanmış mutasyonlara sahip olan hastalar ile ilk kez tanımlanmış mutasyonlara sahip olanlar karşılaştırıldığında takiplerde belirgin fark gözlenmemiştir.

Tablo 27. Hipertrigliseridemi Grubunun Trigliserit, VLDL, AST, ALT Değerleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Karşılaştırılması

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)	
	Yeni (n=11)	Eski (n=19)
Trigliserit		
İlk Başvuru	2323,2±2379 1447 (253-8581)	3755,6±5047,5 1464 (57-16289)
1.yıl	1075,5±844,9 719 (221-2309)	2418,4±3073,3 1223 (50-10465)
Son başvuru	2132,3±1857,4 924 (533-5129)	2126,2±1656,6 1676 (33-4962)
VLDL		
İlk Başvuru	308,8±295,5 200 (41-740)	551,4±850,1 355 (11-3077)
1.yıl	202,6±159,7 110,8 (110-387)	269,4±198,5 295,9 (10-475,7)
Son başvuru	419,3±408,8 180 (106-1025)	402,3±357,7 335 (6,6-992,4)
AST		
İlk Başvuru	29,1±17,3 31 (5-55)	70,6±157,4 26 (17-658)
1.yıl	34,5±8,6 37 (23-42)	28,9±8,9 26 (19-45)
Son başvuru	28,8±10,9 31 (14-48)	23,7±8,3 22 (5-36)
ALT		
İlk Başvuru	21,8±16,8 19 (5-65)	53,3±112 20 (5-454)
1.yıl	27±16,6 23 (11-55)	22,4±18,2 16 (6-50)
Son başvuru	14,4±5,6 14 (8-27)	16±14,3 12 (5-59)

4.3.5. Hipertrigliseridemi Hastalarının Genetik Açıdan Değerlendirilmesi

Tablo 28. Hipertrigliseridemi Hasta Listesi

Hasta no	1.gen	Mutasyon	Homozigot/heterozigot	Mutasyon	Homozigot/heterozigot	2.gen	Mutasyon	Homozigot/heterozigot
1.a ^x	Apo C-II	c.55+1G>C	homozigot					
1.b ^x	Apo C-II	c.55+1G>C	homozigot			RP1	c.2953A>T	homozigot
1.c ^x	Apo C-II	c.55+1G>C	homozigot					
2	LPL	c.560 C>G	homozigot					
3	LPL	c.898G>C	homozigot					
4	APOA-5	c.427del C	homozigot					
5*	LPL	c.194_197delCTAC	homozigot					
6	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			
7	RP1	c.2953A>T	heterozigot					
8	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			
9	LPL	c.679G>T	homozigot			RP1	c.2953A>T	heterozigot
10	RP1	c.2953A>T	homozigot					
11.a ^x	APOA-5	c.56C>G	heterozigot					
11.b ^x	APOA-5	c.56C>G	heterozigot					
12	LPL	c.808C>T	homozigot					
13	APOA-5	c.553G>T	heterozigot					
14	LPL	c.1142G>A	heterozigot					
15.a ^{**x}	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot	RP1	c.2953A>T	heterozigot
15.b ^x	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			
15.d ^{*o†}	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			
16	LPL	c.808C>T	homozigot					
17.a ^x	LPL	c.898G>C	homozigot					
17.b ^{**x}	LPL	c.898G>C	homozigot					
17.c ^x	LPL	c.898G>C	homozigot					
18	RP1	c.2953A>T	heterozigot					
19.a ^{**x}	LPL	c.898G>C	homozigot					
19.b ^{**x}	LPL	c.898G>C	homozigot					
20	APOC-II	c.55+1G>C	homozigot					
21.a ^x	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			
21.b ^x	LPL	c.577G>A	homozigot	c.953A>G	homozigot			

* Takipte pankreatit kliniği gelişen hastalar

° Takipte aferez uygulanan hasta

a-b-c ile belirtilen hastalar birbirleriyle kardeş

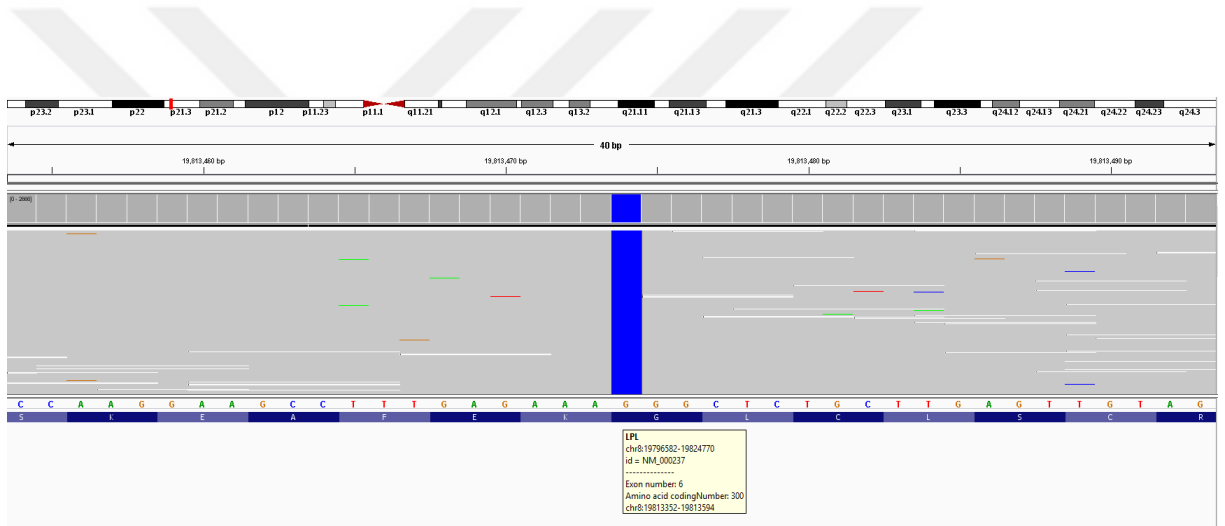
†15.d; 15.a ve 15.b ile kuzen

x ile belirtilen aynı sayılı ailenin bireyleri kardeş

Hipertrigliseridemi nedeniyle takip edilen 30 hasta birbirinden bağımsız 21 ailenin üyeleri idi. Bu hastalarda 13 farklı mutasyon saptandı. Bunlardan 7 tanesi daha önceden tanımlanmış olan mutasyonlar olup 6 tanesi ilk olarak bu çalışmayla tanımlandı.

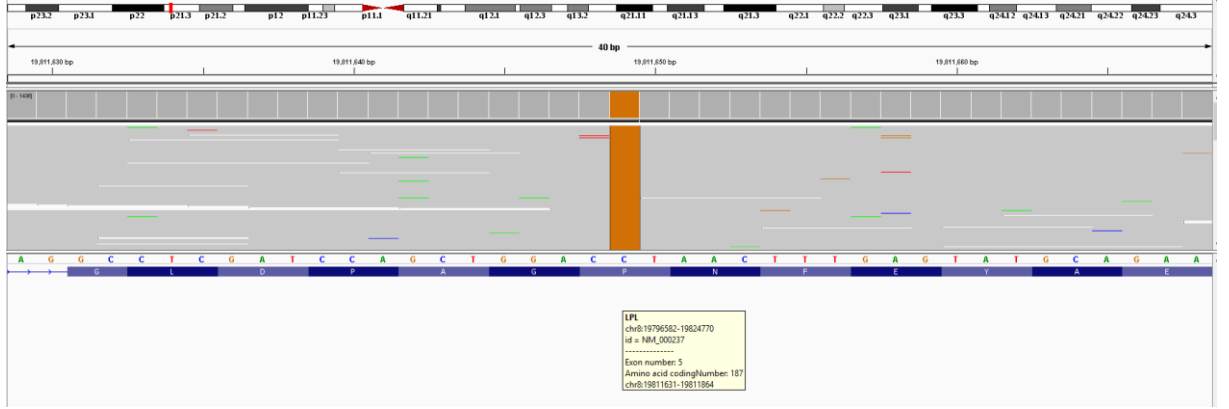
Bu çalışmada LPL geninde 5 yeni mutasyon tanımlandı:

- c.898G>C (17.a, 17.b, 17.c, 19.a, 19.b, 22 numaralı hastalarda)
- c.560 C>G (2 numaralı hastada)
- c.194_197delCTAC (5 numaralı hastada)
- c.679G>T (9 numaralı hastada)
- c.1142G>A (14 numaralı hastada)



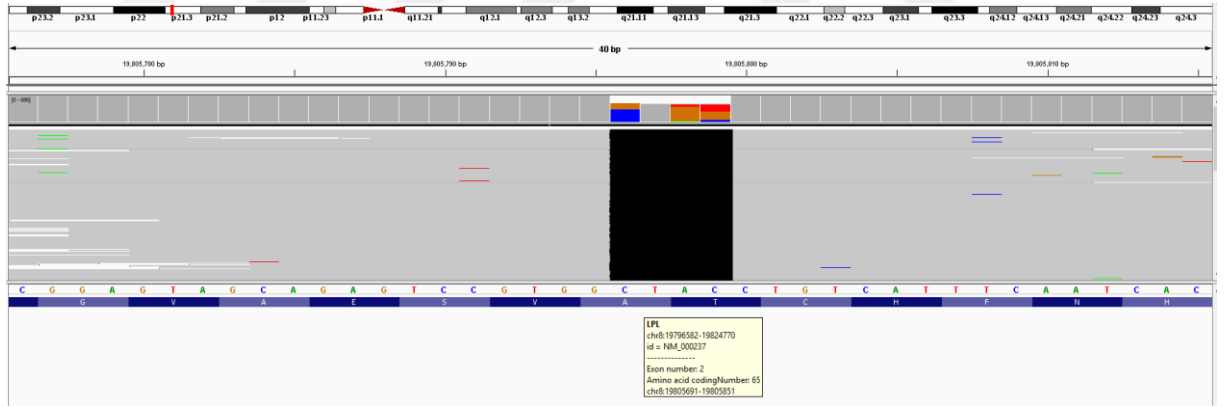
Şekil 15. LPL geninde c.898G>C mutasyonu

LPL geninde saptanan c.898G>C mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2 ve Mutation Taster verilerine göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.



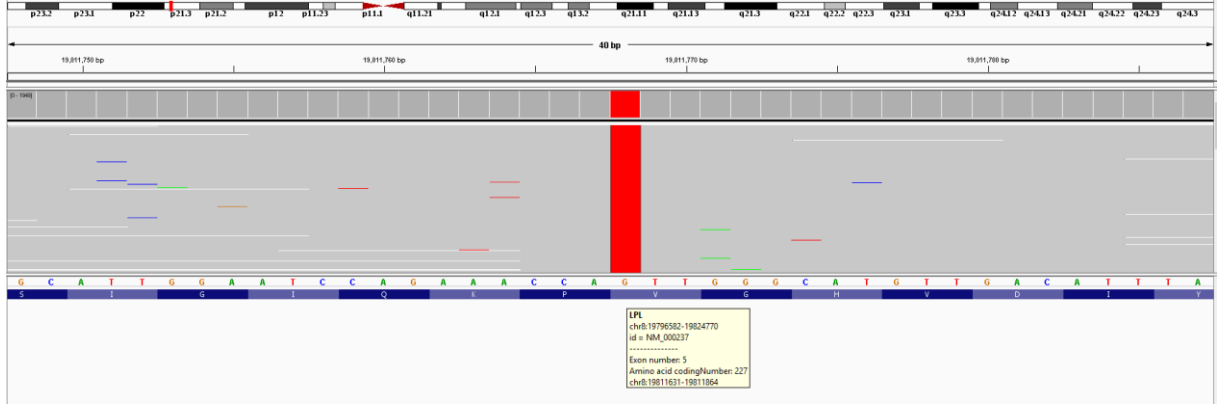
Şekil 16. LPL geninde c.560 C>G mutasyonu

LPL geninde saptanan c.560 C>G mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2, SIFT, Mutation Taster ve Human Splicing Finder programında elde edilen verilere göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 17. LPL geninde c.194_197delCTAC mutasyonu

LPL geninde saptanan c.194_197delCTAC mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup çerçeve kaymasına yol açtığından yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

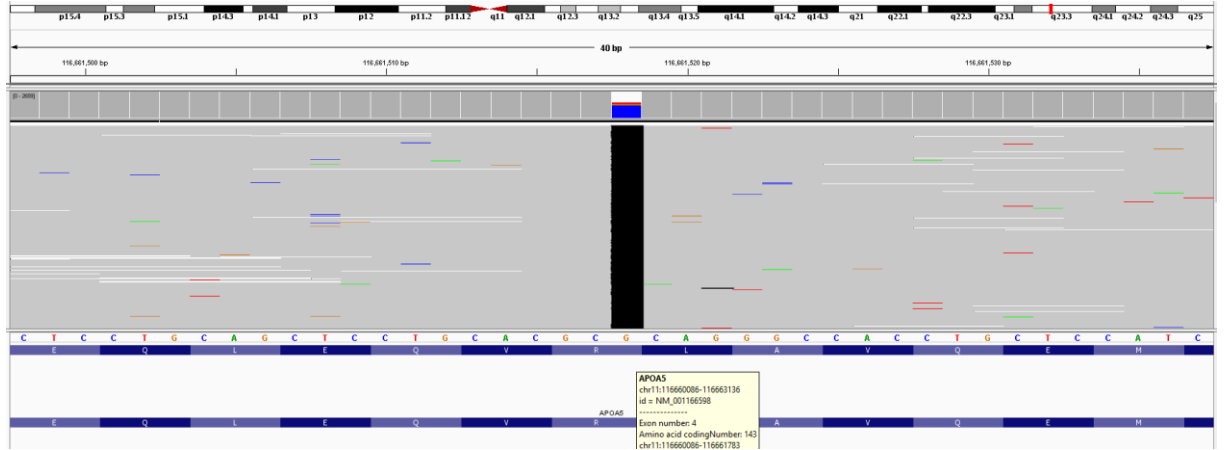


Şekil 18. LPL geninde c.679G>T mutasyonu

LPL geninde saptanan c.679G>T mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2 ve Mutation Taster verilerine göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Apo A-V geninde 1 yeni mutasyon tanımlandı:

- c.427del C (4 numaralı hastada)



Şekil 19. Apo A-V geninde c.427del C mutasyonu

Apo A-V geninde saptanan c.427del C mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup çerçeve kaymasına yol açtığından yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

LPL geninde yeni saptanan c.898G>C mutasyonuna sahip 6 kişiden 3'ünde takip sırasında tekrarlayan pankreatit kliniği gözlemlendi, bunlardan bir tanesine pankreatit nedeniyle acil aferez yapıldı. Hasta 3 haftada bir uygulanacak şekilde aferez programına alındı, 6 seans yapıldı, kateter kaynaklı sorun nedeniyle aferez programına son verildi.

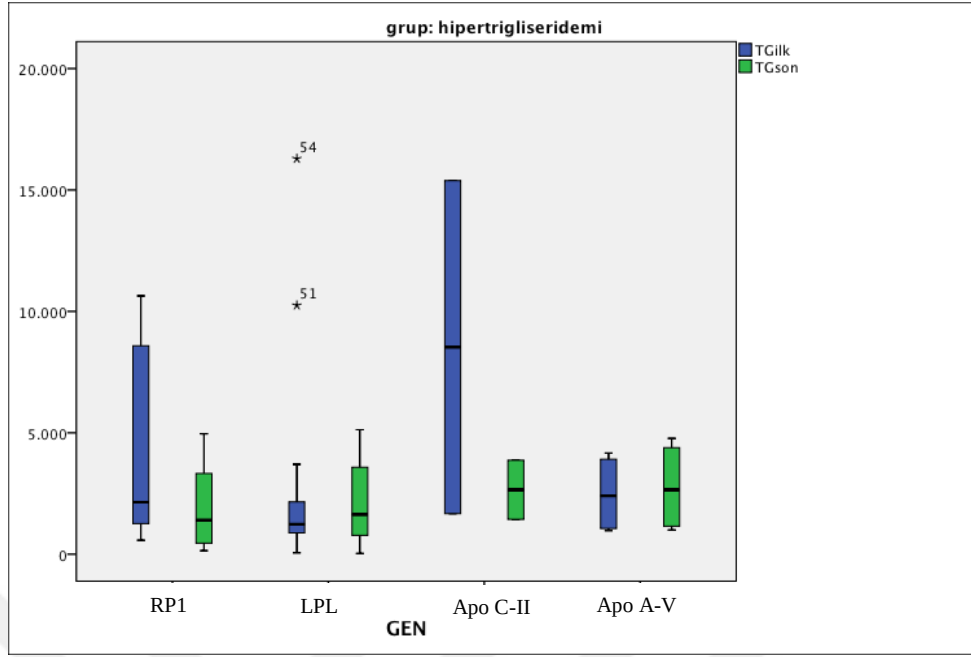
LPL geninde daha önceden tanımlanmış olan c.577G>A mutasyonunun homozigot olarak gözlemlendiği 7 hastada eř zamanlı olarak c.953A>G mutasyonu da homozigot olarak saptandı. Bu 7 hastanın 2'sinde takip sırasında pankreatit atakları gelişti. Pankreatit atakları gözlenen bu hastalardan (15.a numaralı hasta) biri eř zamanlı olarak hipertrigliseridemi kliniğine yol ačan RP1 geninde c.2953A>T mutasyonunu heterozigot olarak taşımaktaydı.

LPL geninde yeni tanımlanan c.194_197delCTAC mutasyonunun gözlemlendiği 5 numaralı hastada takip sırasında pankreatit atakları gelişti.

Apo C-II geninde daha önceden tanımlanmış olan c.55+1G>C mutasyonunun homozigot olarak tanımlandığı 4 hastadan 3 tanesi kardeşti. (1.a, 1.b, 1.c numaralı hastalar)

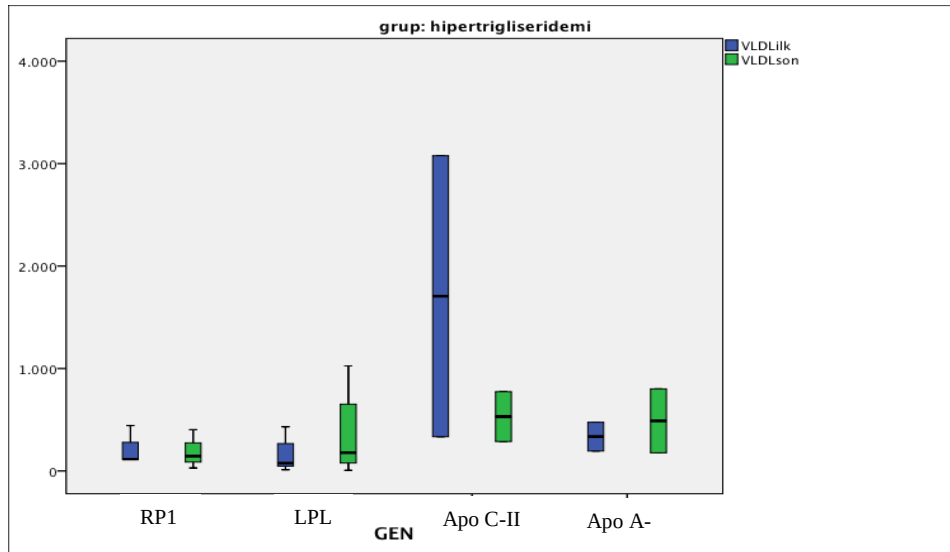
Bu çalışmada hipertrigliseridemi hasta grubunda 6 hastada RP1 geninde c.2953A>T mutasyonu gözlemlendi.

Hipertrigliseridemi kliniği ile takip edilen hastaların mutasyon bulunan genlere göre ilk ve son başvuru anındaki trigliserit düzeylerinin karşılaştırması şekil 20'de görölmektedir. Buna göre ilk başvuru anında en yüksek trigliserit düzeyine sahip olan hastalar Apo C-II geninde mutasyon saptananlar olarak belirlenmiştir. Bundan sonra ise sırasıyla RP1, Apo A-V ve LPL genleri gelmektedir. Hastaların son başvuru anında bakılan trigliserit düzeyleri arasında belirgin fark gözlenmemiştir.



Şekil 20. Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Trigliserit Düzeylerindeki Değişim

Hipertrigliseridemi hastalarının hastalıktan sorumlu genlere göre VLDL düzeyleri değerlendirildiğinde trigliserit ile benzer şekilde Apo C-II gen defektine sahip olanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 21).



Şekil 21. Hipertrigliseridemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre VLDL Düzeylerindeki Değişim

4.4. Hiperkolesterolemili Hastaların Değerlendirilmesi

4.4.1. Hiperkolesterolemili Hastaların Klinik Özellikleri

Hiperkolesterolemi hastalarının fizik muayene bulguları yönünden değerlendirilmesi Tablo 29’da belirtilmektedir. Boy persentili <5p olan 8 hasta (% 16,3) ve >95p olan 2 hasta (% 4,1) mevcuttu. Vücut ağırlığı <5p olan 4 hasta (% 8,2) ve >95p 1 hasta (% 2) mevcuttu. Çalışmaya alınan 50 hiperkolesterolemi hastasının 20’sinde (% 40) ksantom gözlenmiş olup yalnızca 1 hastada (% 2) ksantelezma bulgusuna rastlandı. Olguların 9’unda (% 18,4) büyüme geriliği mevcuttu. Familial hiperkolesterolemili bir hastamızda hastalığın patognomonik bulgusu olan ksantom ve korneal arkus Şekil 22 ve Şekil 23’de görülmektedir.



Şekil 22. Familial hiperkolesterolemili hastada gözlenen dizlerde ksantom



Şekil 23. Familial hiperkolesterolemili hastada gözlenen korneal arkus

Tablo 29. Hiperkolesterolemi Hastalarının Fizik Muayene Bulguları

	Hiperkolesterolemi (n=50)
Boy (persentil) (n %)	
<5p	8 (16,3)
>95p	2 (4,1)
Vücut ağırlığı (persentil) (n %)	
<5p	4 (8,2)
>95p	1 (2)
Büyüme geriliği (n %)	9 (18,4)
Ksantom (n %)	20 (40)
Ksantelezma (n %)	1 (2)
Hepatomegali (n %)	3 (6)
Splenomegali (n %)	1 (2)

4.4.2. Hiperkolesterolemili Hastaların Kardiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi

50 hiperkolesterolemi hastasının 42'sine ekokardiyografi yapıldı. 11 hastanın (% 25,6) sonucu patolojik olarak yorumlandı. Bu oran ekokardiyografi yapılan hiçbir hastada patolojik bulgu saptanmayan birinci gruba göre istatistiksel yönden anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,013$). Hiperkolesterolemi hasta grubundaki 7 hastada mitral yetmezlik ve aort yetmezliği, 2 hastada yalnızca aort yetmezliği, 1 hastada yalnızca mitral yetmezlik, 1 hastada ise aort darlığı mevcuttu. Hiperkolesterolemi hastalarında efor testi yapılan 19 hastanın 3'ünde (% 15,8) patolojik bulgu saptandı. Hiperkolesterolemi hasta grubunda koroner anjiyografi yapılan dört hastanın ikisinde patolojik bulgu mevcuttu (Tablo 30). Bunlardan 15 yaşındaki kız hastada solda % 90, sağda % 80 oranında koroner arterlerde darlık saptandı. 16 yaşındaki erkek hastada ise aort ve mitral kapakta hiperlipidemiye ait değişikliklerin yanında subaortik aterom plakları ve subaortik stenoza rastlandı. Hastaların kardiyolojik yönden değerlendirilmesinde doppler ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçümü yapılamadı.

Tablo 30. Hastaların Gruplara göre Kardiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi

	n (%)			
	Hipertrigliseridemi (n=30)	Hiperkolesterolemi (n=50)	Toplam (n=80)	p
Ekokardiyografi (n %)	19 (63,3)	42 (84)	61 (76,2)	0,044
Patolojik	0 (0)	11 (25,6)	11 (13,7)	0,013
Efor testi (n %)	3 (10)	19 (38)	22 (27,5)	0,005
Patolojik	0	3 (15,8)	3 (3,75)	0,460
Koroner anjiyografi (n %)	0	4 (8)	4 (5)	0,100
Patolojik	0	2 (50)	2 (50)	-

4.4.3. Hiperkolesterolemi Hastalarında Uygulanan Tedavi ve Yan Etkiler ve Gözlenen Komplikasyonlar

Hiperkolesterolemi hastalarında mutasyon saptanan genlere göre kişilere uygulanan tedaviler Tablo 31’de görülmektedir. Hastaların bir kısmının takip süresi henüz bir yılı doldurmadığı için tüm hastaların 1. yılın sonunda aldığı tedaviler değerlendirilememiştir. LDLR geninde mutasyon saptanan 11 hasta 1. yılın sonunda diyet+tekli ilaç tedavisi, 6 hasta diyet+ikili ilaç tedavisi, 2 hasta ise diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi almaktaydı. LDLRAP1 gen mutasyonu olan 11 hastanın 2’si 1. yılın sonunda diyet+tekli ilaç, 3’ü diyet+ikili ilaç, 1’i diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi almaktaydı. Son başvuruda ise LDLR gen mutasyonu olan hastaların büyük çoğunluğu (25 hasta) diyet+tekli ilaç tedavisi almaktayken, 7 hasta diyet+ikili ilaç, 7 hasta diyet+ikili ilaç+aferez, 2 hasta yalnızca diyet, 1 hasta ise yalnızca tekli ilaç tedavisi almaktaydı. Aferez tedavisi uygulanan LDLR gen mutasyonu saptanan 1 hasta kendi isteğiyle aferez tedavisini bırakmıştı. LDLRAP1 gen mutasyonu saptanan 5 hasta diyet+tekli ilaç tedavisi almaktayken, 3 hasta diyet+ikili ilaç, 3 hasta diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi, 1 hasta ise yalnızca diyet tedavisi almaktaydı. 50 hiperkolesterolemi hastasının 10’u (% 20) aferez tedavi programına alındı.

Tablo 31. Hiperkolesterolemi Hastalarında Mutasyon Saptanan Genlere göre Takip Süresinde Uygulanan Tedaviler

	LDLR (n=40)*	LDLRAP1 (n=11)*
Tedavinin 1. yılında		
Diyet	-	-
Tekli ilaç	-	-
Diyet+tekli ilaç	11	2
Diyet+ikili ilaç	6	3
Diyet+ikili ilaç+aferez	2	1
Son başvuruda		
Diyet	2	1
Tekli ilaç	1	-
Diyet+tekli ilaç	25	5
Diyet+ikili ilaç	7	3
Diyet+ikili ilaç+aferez	7	3

* Hastalardan biri her iki gen mutasyonuna da sahip olduğundan iki gruba da dahil edildi.

Hiperkolesterolemi hasta grubunda 50 hastanın 19'unda (% 38) tedaviye bağlı yan etkiler gözlemlendi. 18 hastada (% 94,7) demir, B-12 vitamini, D vitamini eksikliğinden en az bir tanesi gözlemlendi. Yalnızca 1 hastada (% 5,3) rabdomiyoliz gelişti (Tablo 32).

Tablo 32. Hiperkolesterolemi Hastalarında Gözlenen Tedavi Yan Etkileri

	Hiperkolesterolemi (n=50)
Yan etki (n %)	19 (38)
Vitamin/mineral eksikliği*	18 (94,7)
Rabdomiyoliz	1 (5,3)

* Demir, B-12, D vitamini eksikliği

50 hiperkolesterolemi hastasından 15'inde (% 30) takip sırasında gözlenen komplikasyonlar Tablo 33'de görülmektedir. Ekokardiyografi ya da anjiyografi sonucu patolojik olan 12 hastada (% 80) kardiyovasküler hastalık, 2 hastada (% 13,3) hepatosteatoz, 1 hastada (% 6,7) büyüme geriliği şeklindeydi.

Tablo 33. Hiperkolesterolemi Hastalarında Takip Sırasında Görülen Komplikasyonlar

	Hiperkolesterolemi (n=50)
Komplikasyon (n %)	15 (30)
Kardiyovasküler hastalık	12 (80)
Hepatosteatoz	2 (13,3)
Büyüme geriliği	1 (6,7)

Diyet tedavisi uygulanan 49 hiperkolesterolemi hastasının 15'i (% 30,6) diyetle tam uyum göstermiş olup, ilaç tedavisi alan 48 hastanın 24'ü (% 50), aferez tedavisi alan 10 hastanın ise 7'si (% 77,8) tedaviye tam uyum sağlamıştır. Aferez tedavisi uygulanan 1 hastaya son kontrolde aferez tedavisinin ilk seansı yapılması nedeniyle tedaviye uyum değerlendirmesi yapılamamıştır.

Tablo 34. Hiperkolesterolemi Hastalarında Tedaviye Uyum Parametreleri

	Hiperkolesterolemi (n=50)
Diyet uyum (n %)	
Tam uyum	15 (30,6)
Kısmi uyum	24 (49)
Uyumsuz	10 (20,4)
İlaç uyum (n %)	
Tam uyum	24 (50)
Kısmi uyum	17 (35,4)
Uyumsuz	7 (14,6)
Aferez uyum (n %)	
Tam uyum	7 (77,8)
Kısmi uyum	2 (22,2)

Hiperkolesterolemi hasta grubunda ilk başvurudaki total kolesterol median değeri 424 (207-1036), son başvurudaki total kolesterol median değeri 302 (186-974) olup ilk başvurudaki LDL median değeri 363 (150-920), son başvurudaki LDL median değeri 241 (129-910) olarak gözlemlendi. İlk başvurudaki HDL median değeri 38 (17-78), son başvurudaki HDL median değeri 40 (13-71), ilk başvurudaki trigliserit median değeri 95 (35-446), son başvurudaki trigliserit median değeri ise 74 (13-262) olarak saptandı.

Hiperkolesterolemi nedeniyle takip edilen hastaların genlere göre hastaların yaşı ve tanı yaşı açısından karşılaştırması Tablo 35'de görülmektedir. LDLR geninde mutasyon olan hastaların yaşının median değeri 10 (1-18) ve LDLRAP1 geninde 12 (1-

17) olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki yaşları ise sırasıyla 81 (4-196) ve 115 (5-146) (ay cinsinden) idi. Her iki gen arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 35. Hiperkolesterolemi Grubundaki Hastaların Mutasyon Saptanan Genlere göre Yaş ve Tanı Yaşı Yönünden Karşılaştırılması

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)		
	LDLR (n=39)	LDLRAP1 (n=11)	p
Yaş (yıl)	10,2±4,8 10 (1-18)	10,9±4,8 12 (1-17)	0,897
Tanı yaşı (ay)	84±52,4 81 (4-196)	87,2±53,5 115 (5-146)	0,963

4.4.4. Hiperkolesterolemi Hastalarının Laboratuvar Bulguları

Hiperkolesterolemi hasta grubundaki mutasyon saptanan genlere göre total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 36’da görülmektedir. LDLR geninde mutasyon saptanan hastalarda ilk başvuruındaki total kolesterol median değeri 340 (207-1036) olup LDLRAP1 geninde sayıca daha yüksek düzeyde olarak 555 (215-941) saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,083$). Benzer şekilde 1. yılda ve son başvuruındaki değerler de LDLRAP1 geninde mutasyon saptananlarda daha yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,712$, $p=0,032$) (Tablo 23). LDL kolesterol düzeyleri açısından her iki gen karşılaştırıldığında da LDLRAP1 geninde mutasyona sahip olan hastalardaki kan LDL düzeylerinin ilk başvuru, 1. yıl ve son başvuruda gözlenen değerlerin sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,083$, $p=0,640$, $p=0,276$) (Tablo 36).

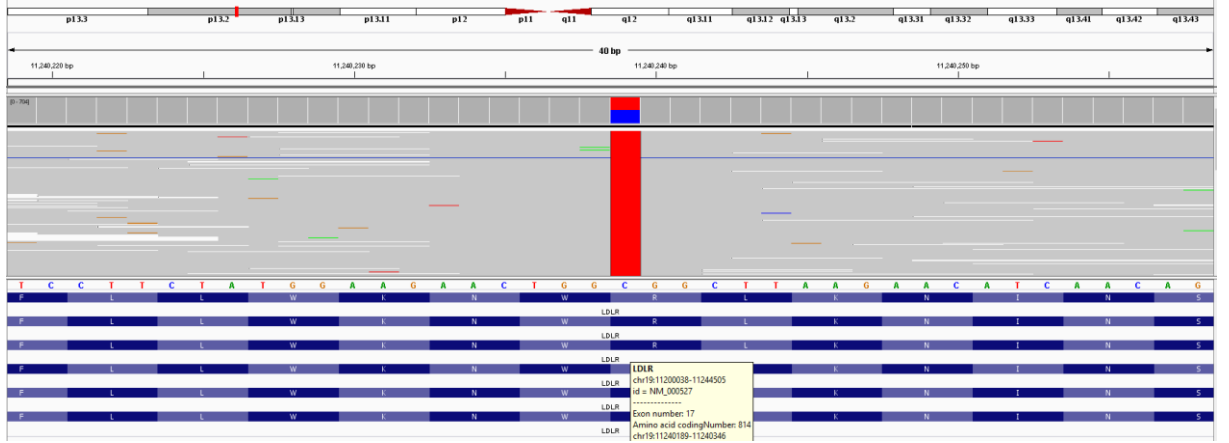
Hiperkolesterolemi hasta grubunda LDLR ve LDLRAP1 genlerinde mutasyon saptanan hastaların karaciğer transaminaz değerleri ilk başvuruda, 1. yılda ve son başvuruda incelendiğinde her iki grupta median değerler normal sınırlardaydı (Tablo 36).

Tablo 36. Hiperkolesterolemi Grubunun Genlere göre, Total Kolesterol, LDL ve AST, ALT Değerlerinin Zamana göre Değişimi

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)		
	LDLR (n=40)	LDLRAP1 (n=11)	p
TK			
İlk Başvuru	469,3±235,3 340 (207-1036)	563,3±198,6 555 (215-941)	0,083
1.yıl	413,2±219,7 297 (186-786)	416,5±117,8 453 (199-537)	0,712
Son başvuru	374,2±208 279 (186-974)	472,1±178,9 480 (190-782)	0,032
LDL			
İlk Başvuru	409,8±234 285 (150-920)	497±193,5 485 (169-860)	0,083
1.yıl	340,6±216,7 263 (122-742)	354,7±113,2 389 (148-475)	0,640
Son başvuru	82,7±44 72 (13-176)	104,3±69,1 82 (14-262)	0,276
AST			
İlk Başvuru	29,3±14,1 26 (12-67)	22,9±4,8 22 (17-30)	0,262
1.yıl	29,4±17,8 25 (13-77)	25,4±7,5 25 (17-37)	0,951
Son başvuru	28,4±12,4 26 (14-70)	17,8±6,4 18 (7-27)	0,003
ALT			
İlk Başvuru	18,1±12,6 14 (9-66)	14,6±5,2 14 (8-26)	0,231
1.yıl	18,2±5,6 17 (8-30)	14,8±3,1 16 (11-18)	0,253
Son başvuru	16,4±5,5 16 (6-31)	13,8±4,4 13 (7-21)	0,059

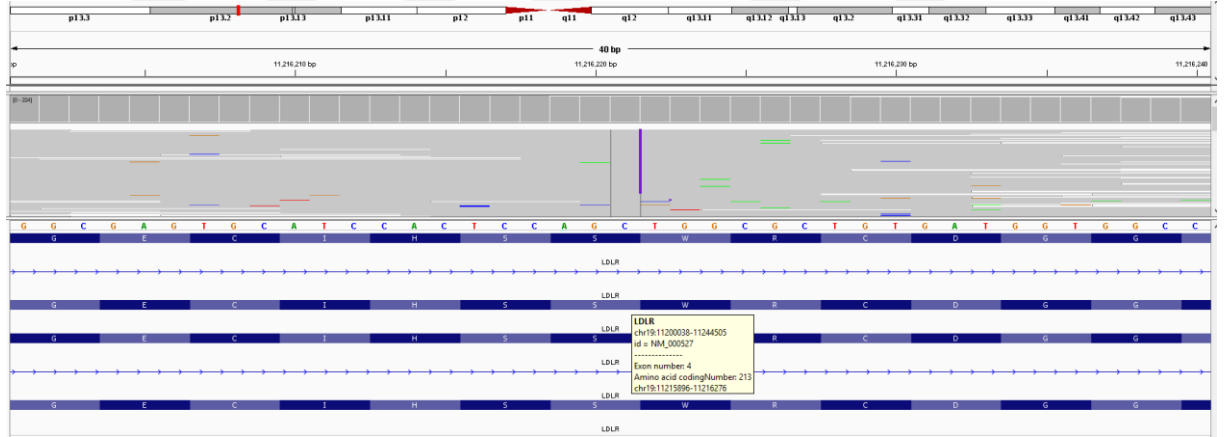
Hiperkolesterolemi nedeniyle takip edilen 50 hasta birbirinden bağımsız 37 ailenin üyesiydi. Bu grupta 23 farklı mutasyon gözlendi. Bunlardan 19 tanesi daha önceden tanımlanmış olan mutasyonlar iken 4 tanesi bu çalışmayla ilk kez tanımlandı. LDLR geninde daha önce tanımlanmamış olan dört tane yeni mutasyon dört ayrı hastada tanımlandı:

- c.2440C>T (19. hasta)
- c.640_641insT (25. hasta)
- c.1109A>G (26. hasta)
- c.1733T>G (51. hasta)



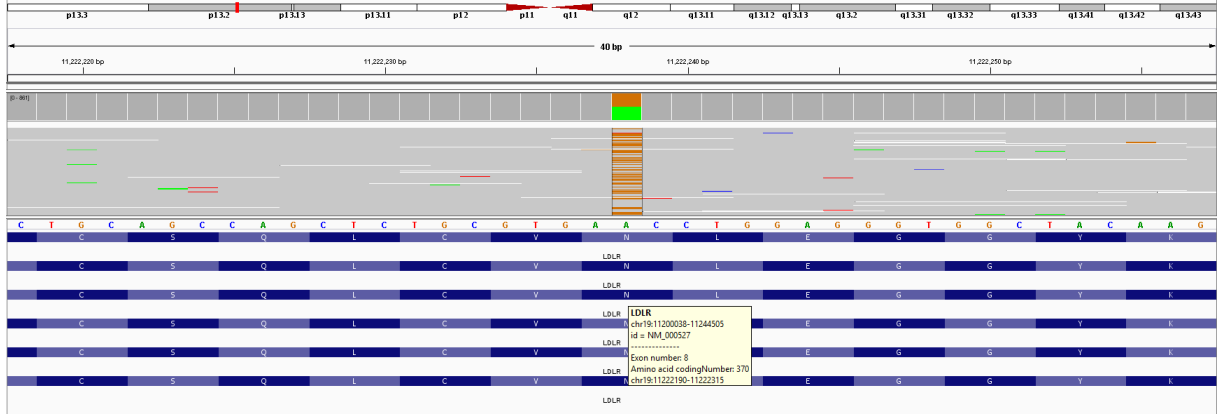
Şekil 24. LDLR geninde c.2440C>T mutasyonu

LDLR geninde saptanan c.2440C>T mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2 ve Mutation Taster verilerine göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Aynı pozisyonda daha önce tanımlanmış başka bir mutasyon bulunmaktadır.



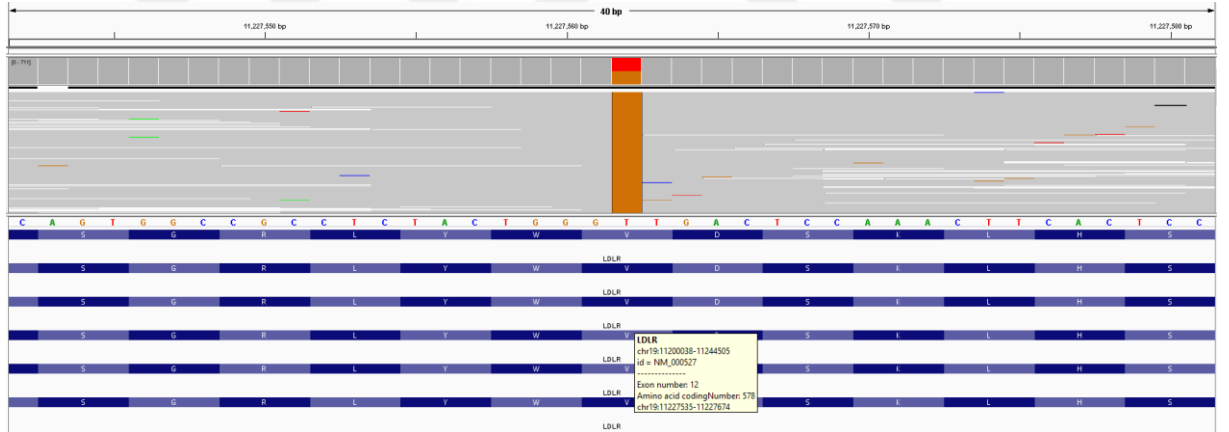
Şekil 25. LDLR geninde c.640_641insT mutasyonu

LDLR geninde saptanan c.640_641insT mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup çerçeve kaymasına yol açtığından yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 26. LDLR geninde c.1109A>G mutasyonu

LDLR geninde saptanan c.1109A>G mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2 ve Mutation Taster verilerine göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Aynı pozisyonda daha önce tanımlanmış başka bir mutasyon bulunmaktadır.



Şekil 27. LDLR geninde c.1733T>G mutasyonu

LDLR geninde saptanan c.1733T>G mutasyonu daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup PolyPhen-2 ve Mutation Taster verilerine göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Bu mutasyonların gözlemlendiği, yaşları 9,5 ile 13,5 yıl arasında değişen dört hastanın hiçbirinde fizik muayenede ksantom bulgusuna rastlanmadı. Bu hastalardan

ikisinin elektrokardiyografi ile diğer ikisinin de elektrokardiyografi ve efor testi ile yapılan kardiyak değerlendirmesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Bu hastalarda familial hiperkolesterolemi hastalarında sıkça görülen ailede kardiyovasküler hastalık, inme öyküsü de mevcut değildi.

LDLR geninde c.2440C>T mutasyonunun gözlendiği 13,5 yaşındaki 7 numaralı hasta bir yıllık takibin sonunda diyet ve balık yağı tedavisi almaktaydı. c.640_641insT mutasyonuna sahip 10. hasta henüz bir yıllık takip olmamış olmasına rağmen diyet tedavisinin yanında kullandığı statin dozunda azaltma yapılmıştı (20 mg'dan 10 mg'a azaltıldı). c.1109A>G mutasyonuna sahip 11. hastada bir yılın sonunda diyet tedavisinin yanında kullandığı statin dozunda artış yapılmıştı (10 mg'dan 20 mg'a). 25 numaralı hastada LDLR geninde c.1733T>G mutasyonu saptanmış ve henüz takipte 1 yıl olmamasına rağmen diyet tedavisiyle birlikte aldığı statin tedavi dozu 20 mg'dan 40 mg'a arttırılmıştı. Bu mutasyonların gözlendiği hastaların hiçbirinde aferez tedavi ihtiyacı olmamıştı.

4.4.5. Hiperkolesterolemi Hastalarında Eski ve Yeni Mutasyonların Karşılaştırılması

Familiyal hiperkolesterolemi grubunda yeni tanımlanan 4 mutasyona sahip olan hastalarda anne-baba arasında akraba evliliği olmaması daha önce tanımlanmış olan mutasyonlarla karşılaştırıldığında dikkat çekici bulundu. Yeni saptanan mutasyonlara sahip olan hastaların hepsi kız cinsiyetteydi. Bu hastalarda ailede kardiyovasküler hastalık, obezite, erken yaşta ölüm ve inme öyküsü mevcut değildi. Bu hastaların dördünde de ailede hiperkolesterolemi tanılı en az bir birey mevcuttu. Daha önce tanımlanmış olan mutasyonlarda ise 36 hastada (% 76,6) ailede kardiyovasküler hastalık olması dikkat çekici olup istatistiksel yönden anlamlı bulundu (Tablo 37)

Tablo 37. Hiperkolesterolemi Hastalarının Cinsiyet ve Soygeçmiş Özellikleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Değerlendirilmesi

	Yeni mutasyonlar (n=4)	Eski mutasyonlar (n=47)
	n (%)	
Cinsiyet		
Kız	4 (100)	27 (57,45)
Erkek	0	20 (42,55)
Soygeçmiş		
Akrabalık	0	29 (61,7)
Hiperlipidemi	4 (100)	45 (95,7)
Kardiyovasküler hastalık	0	36 (76,6)
Obezite	0	5 (10,6)
Erken yaşta ölüm	0	25 (53,2)
İnme	0	7 (15,6)

Daha önceden tanımlanmış olan mutasyonlarla yeni tanımlanan mutasyonlara sahip olan hastaların ilk başvuruda, 1. yılda ve son başvurudaki total kolesterol ve LDL median değerleri karşılaştırıldığında eski mutasyonların olduğu grupta sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. HDL kolesterol median değerleri incelendiğinde eski ve yeni mutasyonlar arasında belirgin bir fark gözlenmedi (Tablo 38).

Tablo 38. Hiperkolesterolemi Grubunun Total kolesterol, LDL, AST, ALT Değerleri Yönünden Eski ve Yeni Mutasyonlara göre Karşılaştırılması

	ort±ss med (alt sınır-üst sınır)	
	Yeni (n=4)	Eski (n=46)
Total kolesterol		
İlk Başvuru	298,7±37 300 (162-335)	500,1±231,6 450 (207-1036)
1.yıl	243±26,9 243 (224-262)	431,2±195,8 416 (186-786)
Son başvuru	236,3±35,1 253 (196-260)	403,8±207 311 (186-974)
LDL		
İlk Başvuru	241,7±49,7 251 (188-286)	439±229,3 381 (150-920)
1.yıl	171,5±31,8 172 (149-194)	362,8±190,8 329 (122-742)
Son başvuru	168,7±27,5 183 (137-186)	343,7±205,2 271 (129-910)
HDL		
İlk Başvuru	39,5±10 41 (29-49)	39,9±10,5 38 (17-78)
1.yıl	50±7 50 (45-54,9)	41±8,5 42 (23-54)
Son başvuru	46,2±6,1 48 (39-51)	40,8±11,2 40 (13-71)

4.4.6. Hiperkolesterolemi Hastalarının Genetik Açıdan Değerlendirilmesi

Tablo 39. Hiperkolesterolemi Hasta Listesi

Hasta no	Gen	Mutasyon	Homozigot/heterozigot	Mutasyon	Homozigot/heterozigot	2.gen	Mutasyon	Homozigot/heterozigot
1	LDLR	c.796G>T	homozigot					
2	LDLR	c.1324T>C	homozigot					
3	LDLR	c.1729T>C	heterozigot					
4	LDLR	c.1324T>C	homozigot					
5	LDLR	c.1646G>A	heterozigot					
6	LDLR	c.81C>A	heterozigot					
7	LDLR	c.2440C>T	heterozigot					
8.a	LDLR	c.2389+5G>T	heterozigot	c.406 C>T	homozigot			
8.b*	LDLR	c.2389+5G>T	homozigot	c.406 C>T	homozigot			
8.c	LDLR	c.2389+5G>T	heterozigot	c.406 C>T	heterozigot			
9	LDLR	c.1567G>A	heterozigot					
10	LDLR	c.640_641insT	homozigot					
11	LDLR	c.1109A>G	heterozigot					
12	LDLR	c.796G>T	heterozigot					
13	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
14	LDLR	c.1476_1477delC	homozigot					
15.a	LDLR	c.406 C>T	heterozigot					
15.b	LDLR	c.406 C>T	heterozigot					
15.c*	LDLR	c.406 C>T	homozigot					
15.d	LDLR	c.406 C>T	heterozigot					
15.e	LDLR	c.406 C>T	heterozigot					
16	LDLR	c.81C>A	heterozigot					
17	LDLR	c.1823C>T	homozigot					
18	LDLR	c.1061A>G	heterozigot	c.1920C>T	heterozigot			
19*	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
20*	LDLR	c.1061A>G	homozigot					
21.a*	LDLR	c.40_41insT	homozigot					
21.b	LDLR	c.40_41insT	homozigot					
22	LDLR	c.2389+5G>T	heterozigot					
23	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
24	LDLR	c.818-1G>A	heterozigot					
25	LDLR	c.1061-8T>C	heterozigot	c.1733T>G	heterozigot			
26.a*	LDLR	c.796G>T	heterozigot	c.81C>A	heterozigot			
26.b*	LDLR	c.796G>T	heterozigot	c.81C>A	heterozigot			
27	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
28.a	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
28.b	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
29.a	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
29.b	LDLRAP1	c.406 C>T	heterozigot					
30	LDLR	c.1432G>A	heterozigot					
31.a*	LDLR	c.1476_1477delCT	homozigot					
31.b	LDLR	c.1476_1477delCT	heterozigot					
32	LDLR	c.1729T>C	heterozigot					
33	LDLR	c.1061A>G	heterozigot					
34.a	LDLR	c.1324T>C	Heterozigot					
34.b	LDLR	c.1324T>C	heterozigot					
35	LDLR	c.1729T>C	heterozigot					
36.a	LDLR	c.1145G>T	heterozigot			LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot
36.b*	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					
37*	LDLRAP1	c.406 C>T	homozigot					

*Aferez tedavisi uygulanan hastalar

Hiperkolesterolemi hasta grubunda aferez tedavisi uygulanan 10 hasta genetik mutasyonları açısından değerlendirildi. 7 hastada LDLR geninde, 3 hastada ise LDLRAP1 geninde mutasyon saptandı.

LDLRAP1 geninde mutasyon gözlenen 11 hastada yalnızca c.406 C>T mutasyonu saptandı. Bunlardan mutasyonu homozigot olarak taşıyan 3 hasta aferez tedavi programına alındı. Bu mutasyon aferez hasta grubunda en sık gözlenen mutasyon olarak değerlendirildi, bu hastalar birbirinden bağımsız ailelerin üyeleri idi. LDLRAP1 geninde mutasyon olan hastaların doğum yerlerine bakıldığında 6'sının Adana, 3'ünün Mersin ve 2'sinin Antakya doğumlu olduğu gözlemlendi. Tek başına c.1171G>A mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 37 numaralı hasta aferez tedavisi uygulanan hastalardan bir başkasıydı. c.1061A>G, c.40_41insT, c.1476_1477delCT mutasyonlarını homozigot olarak taşıyan 3 ayrı hastaya aferez tedavisi uygulandı. Aferez tedavisi uygulanan diğer hastalar ise birleşik heterozigot olarak c.796G>T ve c.81C>A mutasyonlarını taşıyan iki kardeşti.

Aferez tedavisi uygulanan 8.b numaralı hasta c.2389+5G>T ve c.406 C>T mutasyonlarının her ikisini birden homozigot olarak taşımasına rağmen c.406 C>T mutasyonunu homozigot olarak taşıyan fakat c.2389+5G>T mutasyonunu heterozigot olarak taşıyan kardeşinde aferez tedavisi uygulanmamıştı.

Tablo 40. Aferez Tedavisi Uygulanan Hastaların Genetik Mutasyonları

Hasta no	Gen	Mutasyon	Homozigot/ heterozigot	Mutasyon	Homozigot/ heterozigot
19	LDLRAP1	c.406 C>T	Homozigot		
36.b	LDLRAP1	c.406 C>T	Homozigot		
37	LDLRAP1	c.406 C>T	Homozigot		
26.a	LDLR	c.796G>T	Heterozigot	c.81C>A	Heterozigot
26.b	LDLR	c.796G>T	Heterozigot	c.81C>A	Heterozigot
15.c	LDLR	c.1171G>A	Homozigot		
8.b	LDLR	c.2389+5G>T	Homozigot	c.1171G>A 9	Homozigot
20	LDLR	c.1061A>G	Homozigot		
21.a	LDLR	c.40_41insT	Homozigot		
31.a	LDLR	c.1476_1477delCT	Homozigot		

Aferez tedavisi uygulanan hastaların tedaviye başlama yaşı median değerleri 118 (85-204) ay olarak bulunmuştur.

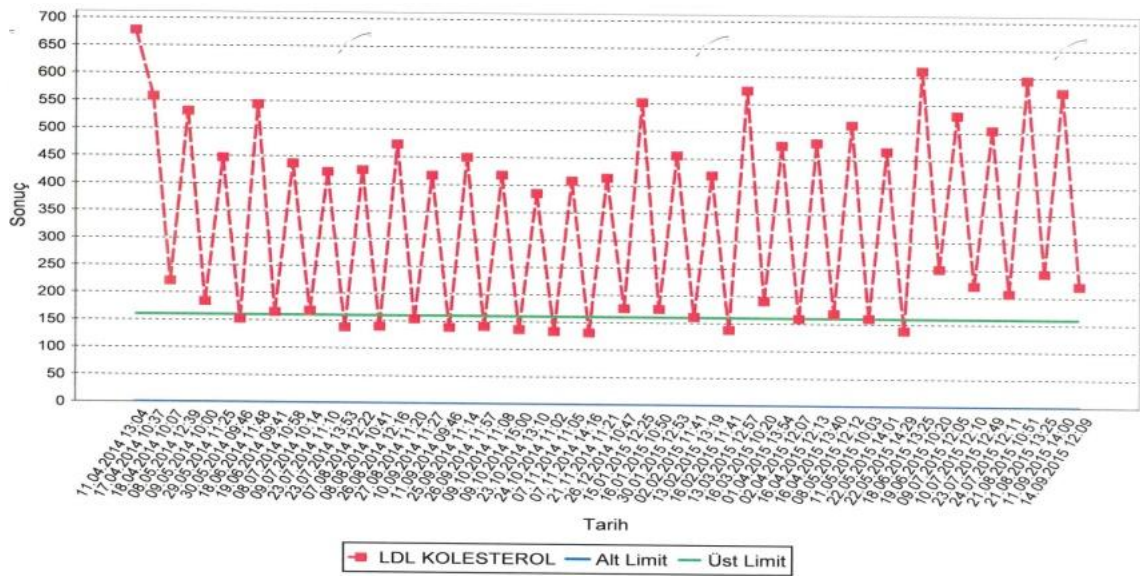
Aferez tedavisi uygulanan hiperkolesterolemi hastalarının zamana göre lipit değişimleri Tablo 41’de görülmektedir. Total kolesterol düzeyleri median değerler göz önüne alındığında ilk işlem sonrası % 64,17’lik, 1. yılın sonunda % 61,5, son seansta ise % 68,2 oranında azalma sağlanmıştır. LDL kolesterol değerleri değerlendirildiğinde ise benzer şekilde ilk seansta % 67,5, 1. yılın sonunda % 65,6, son seansta ise % 68,6 oranında azalma sağlanmıştır (Tablo 41).

Hastaların aferez işlemi öncesi bakılan bazal total kolesterol median değerleri göz önüne alındığında birinci yılın sonunda % 20,3 azalma, LDL kolesterol düzeylerinde ise % 20,1 oranında azalma sağlandığı gözlenmiştir. Hastaların HDL kolesterol median değerlerine bakıldığında ilk seans sonrası % 50 azalma gözlenmiş olup, 1. yılda % 21 oranında azalma saptanmıştır. Aferez öncesi bazal HDL median değerlerinde ise 1. yılın sonunda azalma saptanmadı (Tablo 41).

Tablo 41. Aferez Tedavisi Uygulanan Hastaların Total Kolesterol ve LDL Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi

Aferez uygulanan hiperkolesterolemi hastaları (n=10)		
Total kolesterol	İşlem öncesi	İşlem sonrası
İlk seans	587,4±180,7 600 (212-866)	220,2±91,9 215 (78-422)
3.ay	503,5±165,6 499 (198-776)	179±96,6 159 (68-421)
6.ay	449,9±117,1 467 (194-545)	145,7±39,5 157 (60-184)
1.yıl	488±135,7 478(307-638)	185,2±31,5 184 (148-221)
Son seans	508,5±222,6 497 (137-889)	175,7±87,9 158 (53-368)
LDL		
İlk seans	530,5±171,5 535 (190-810)	195,2±78 174 (104-363)
3.ay	434,2±174,4 443 (85-720)	142,5±95,7 119 (51-385)
6.ay	427,6±52,1 418 (338-482)	123,7±20,2 124 (99-147)
1.yıl	416,3±114,9 427 (256-529)	141,3±34,6 147 (104-176)
Son seans	479,3±179,2 440 (259-829)	158,1±74,2 138 (89-334)
HDL		
İlk seans	33±9 36 (16-46)	19,7±4,5 18 (12-29)
3.ay	35±11,2 35 (17-60)	19,2±5,8 19 (11-30)
6.ay	32,3±9,1 33 (14-43)	18,7±6,4 19 (8-28)
1.yıl	38,9±5,8 38 (32-46)	24,6±3 26 (20-27)
Son seans	34,5±13,7 32 (7-60)	15,5±5,1 15 (5-22)

Aferez tedavisi uygulanan hiperkolesterolemi hastalarının total kolesterol median değerleri genlere göre değerlendirildiğinde LDL geninde mutasyon saptanan hastaların ilk seans öncesi değerlerinin (605[461-866]) LDLRAP1 geninde mutasyon saptanan hastalara (515[455-756]) göre sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Benzer durum LDL kolesterol değerleri ile ilgili olarak da gözlemlendi. İlk seans öncesi LDL kolesterol median değerleri LDL geninde mutasyon olanlarda 547 (414-810) iken, LDLRAP1 geninde mutasyon olanlarda 452 (396-659) olduğu gözlemlendi (Tablo 42).



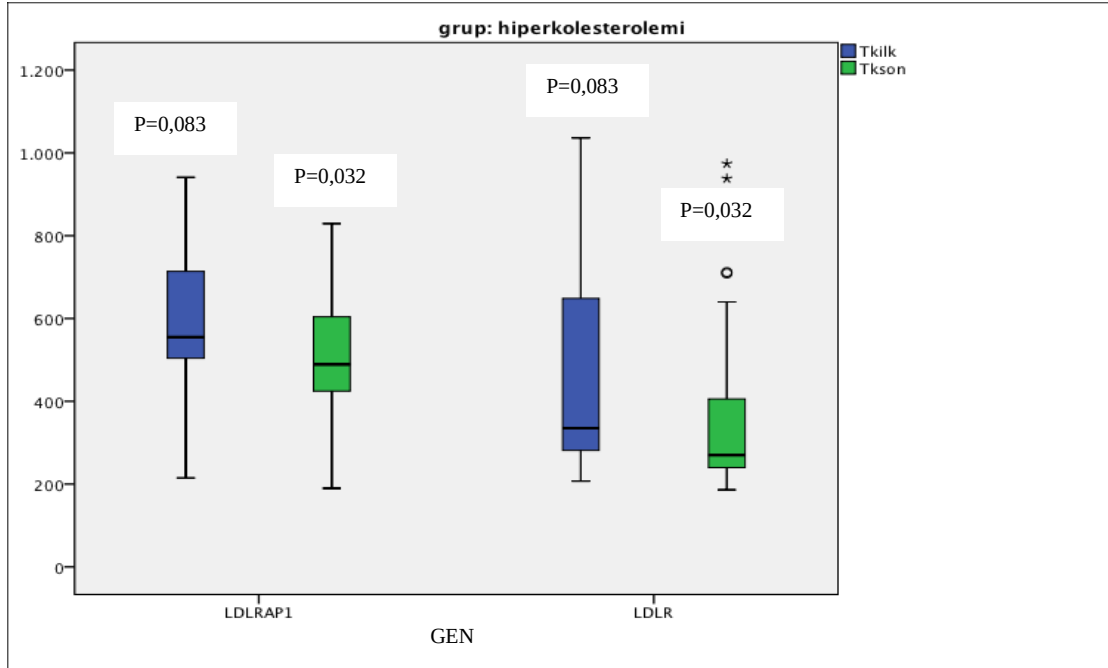
Şekil 28. Familial hiperkolesterolemi tanılı aferez tedavisi uygulanan bir hastanın zamana göre LDL düzeylerindeki değişim

Tablo 42. Aferez Tedavisi Uygulanan Hiperkolesterolemi Hastalarının Genlere göre Total Kolesterol ve LDL Düzeylerinin Zamana göre Değişimi

	LDL (n=7)		LDLRAP1 (n=3)	
	İşlem öncesi	İşlem sonrası	İşlem öncesi	İşlem sonrası
Total kolesterol				
İlk seans	646,1±135,5 605 (461-866)	252,1±92,8 218 (137-422)	575,3±159,3 515 (455-756)	193±39,8 215 (147-217)
3.ay	531,3±139,8 504 (342-776)	198,6±103,4 171 (112-421)	559±157 559 (448-670)	166±66,5 166 (119-213)
6.ay	494,4±44 478 (455-544)	160,2±15,1 160 (143-184)	466,5±111 467 (388-545)	152,5±38,9 153 (125-180)
1.yıl	450,5±123,2 447 (307-602)	178,5±32 173 (148-221)	-	-
Son seans	509,6±191,9 482 (292-889)	178,3±88,8 158 (102-368)	630±215 515 (497-878)	210,7±74,6 215 (134-283)
LDL				
İlk seans	591,1±136,5 547 (414-810)	212,9±87,6 178 (104-363)	502,3±138,5 452 (396-659)	154±27,8 168 (122-172)
3.ay	467,6±137 449 (294-720)	158,1±106,6 138 (73-385)	491,5±157,7 492 (380-603)	133,5±62,9 134 (89-178)
6.ay	436,8±38,6 418 (401-482)	124±17,9 124 (106-147)	404,5±94 405 (338-471)	123±33,9 123 (99-147)
1.yıl	391±115,6 390 (256-529)	133,5±34,5 127 (104-176)	-	-
Son seans	449,6±182,2 420 (259-829)	154,2±83,5 138 (89-334)	548,7±185,9 452 (431-763)	167±60,7 172 (104-225)

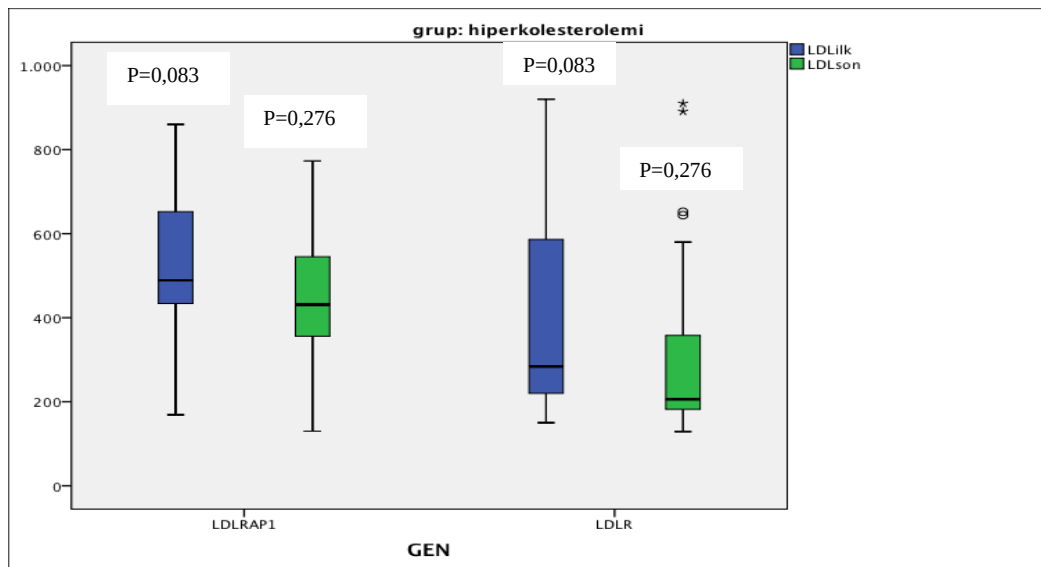
Aferez tedavisi uygulanan 10 hiperkolesterolemi hastasından 8'inde tedaviye bağlı yan etkiler gözlenmiştir. Bunlar; sıklık sırasına göre hipotansiyon (8 hastada), bulantı (3 hastada), hipertansiyon (2 hastada), baş dönmesi (1 hastada), bradikardi (1 hastada) ve huzursuzluk (1 hastada)'tur. Hipertrigliseridemi nedeniyle aferez uygulanan 1 hastada ise ateş gözlenmiş ve takipte kateter enfeksiyonu nedeniyle tedaviye son verilmiştir. Aferez uygulanan 11 hastada tedaviye bağlı anemi gelişmiş ve bu hastalara demir tedavisi verilmiştir. Bu hastalardan 4'ünde anemi nedeniyle tedaviye bir süre ara verilmiştir (1-3 ay).

Hiperkolesterolemi hastalarının ilk başvuru anındaki total kolesterol değerleri genlere göre değerlendirildiğinde LDLRAP1 gen mutasyonuna sahip hastalarda sayısal olarak daha yüksek düzeylerde olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların son başvuru anındaki total kolesterol düzeylerine bakıldığında ise LDLRAP1 gen mutasyonuna sahip olan hastalarda istatistiksel yönden anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir (Şekil 29).



Şekil 29. Hiperkolesterolemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre Total Kolesterol Düzeylerindeki Değişim

Hiperkolesterolemi hastalarının hastalıktan sorumlu LDLR ve LDLRAP1 genlerine göre LDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında sayısal olarak LDLRAP1 geninde ilk ve son başvuru anında daha yüks saptanmasına karşın istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Şekil 30).



Şekil 30. Hiperkolesterolemi Hastalarının Mutasyon Saptanan Genlere göre LDL Kolesterol Düzeylerindeki Değişim

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dislipidemiler plazmada yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek non-HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile karakterize bozukluklardır. Lipit metabolizma bozuklukları çocuk ve adölesanlarda lipoproteinlerin sentezinde veya plazmaya salınmasında artış ya da dolaşımdan temizlenmesinde azalma sonucu oluşabilmektedir. Primer ailesel hiperlipidemiler hastalıkla ilişkili genlerde oluşan defekt sonucu ortaya çıkan, plazma lipit düzeylerindeki farklılıklara göre değişik klinik tablolara yol açan metabolik bozukluklardır. Bu çalışmada genetik analiz ile primer ailesel hiperlipidemi tanısı kesinleşen 80 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar; hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemili grubu olarak iki ayrı kategoride incelendi. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri, tedavi protokolleri ve hastalığa neden olan genler ile bunların klinik göstergelere etkileri değerlendirildi.

Genetik inceleme sonucunda 30 hipertrigliseridemili hastada LPL, RP, Apo C-II, Apo A-V olmak üzere 4 farklı gende mutasyon saptandı. Hiperkolesterolemi grubunda ise LDLR ve LDLRAP1 genlerinde mutasyon saptandı. Hastalar Fredrickson Sınıflandırmasına göre gruplandırıldığında 42 hasta tip IIa, 18 hasta tip III, 10 hasta tip I, 9 hasta tip V ve 1 hasta tip IV hiperlipoproteinemi olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda, tanı yaşı median değeri hipertrigliseridemi hasta grubunda 29 (1-185) ay, hiperkolesterolemi hasta grubunda ise 89 (4-196) ay olarak gözlenmiş olup hipertrigliseridemi hastalarının daha erken yaşlarda tanı almasının literatürle benzer şekilde olduğu gözlenmiştir. Ailesel hipertrigliseridemili hastalar erken çocukluk döneminde ortaya çıkan organomegali, rutin doktor kontrollerinde lipemik serum saptanması, tekrarlayan karın ağrıları gibi bulgulardan ötürü daha erken tanı almaktadırlar.⁷⁹ Bizim çalışmamızda da hipertrigliseridemili hastalarda rutin kontroller sırasında ya da başka bir nedenle doktora başvuruda gözlenen lipemik serumun hastalara daha erken yaşlarda tanı konulabilmesine olanak sağladığı gözlenmiştir. 30 hipertrigliseridemili hastanın 18'inde (% 60) rastlantısal olarak lipemik serum saptanması nedeniyle başvurusu sonrası tanı konulabilmiştir.

Klasik LPL eksikliği olan hastalar yaşamın ilk aylarında 5000-10000 mg/dl arasında değişen trigliserit değerleriyle bulgu verirler. Bu bozukluğu akla getiren bulgular hematokrit tüpünün üst tarafında biriken kremi plazma görünümü,

hepatosplenomegali ve erüptif ksantomların varlığıdır. Şilomikronların masif yükselmesine bağlı hayatı tehdit edici bir komplikasyon olarak pankreatit görülebilir. Çalışmamızda hipertrigliseridemili olgularımız semptom ve bulguları açısından incelendiğinde; LPL mutasyonu saptanan 19 hastadan yalnızca 5 aylıkken tanı alan bir olguda ksantom gözlemlendi, olgunun hekimi tarafından lipemik serumunun gözlemlenmesi sonrasında tanı ve tedavi için yönlendirildiği öğrenildi. Organomegali açısından değerlendirildiğinde LPL geninde mutasyonu bulunan 5 hastada hepatomegali, 3 hastada splenomegali olduğu saptandı. 6 hasta ise takipleri sırasında pankreatit geçirdi.

Apo C-II geninde homozigot mutasyon olan hastalar 500-10000 mg/dl arasında değişen çok yüksek trigliserit değerlerine sahiptir. Kremi plazma görünümü veya tekrarlayan pankreatit ataklarıyla karşımıza çıkabilirler. Bizim çalışmamızda mutasyon saptanan 4 hastadan biri 1 aylıkken başka bir nedenle doktora başvuru sırasında lipemik serum saptanmasıyla tanı almıştır. Bu hastanın iki kardeşi aile taraması sırasında 2 ve 10 yaşlarındayken tanı aldı. Apo C-II mutasyonu saptanan diğer hasta ise ksantom varlığı nedeniyle 4 aylıkken başvurmuştu.

Soy geçmiş özelliklerine bakıldığında toplamda 30 hipertrigliseridemili hastanın 23'ünde (% 74,2) anne-baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki tüm hipertrigliseridemili hastalarımızda ailede en az bir hipertrigliseridemili olgu olduğu gözlemlendi. Bu durum beklendiği gibi familial hipertrigliserideminin genetik geçişini ortaya koymaktadır.

Hipertrigliseridemili hastalarda % 16,1 oranında splenomegali, % 22,6 oranında hepatomegali saptandı. Hiperkolesterolemi hastalarıyla karşılaştırıldığında hepatomegali ve splenomegali saptanması sayıca daha fazla ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,018$ $p=0,027$). Abhimanyu Garg ve ark.'nın yaptıkları incelemede⁸⁰ hipertrigliseridemili 10 hastanın 5'inde hepatomegali ve 4'ünde splenomegali saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu oran bizim çalışmamızla benzerlik göstermekte olup trigliserit düzeylerindeki artışın organomegaliye neden olması ile açıklanabilir.

Familial hipertrigliseridemili hastalarımızın hepsine ilk başvuruda diyet ve balık yağı (omega-3 yağ asitleri) tedavisi başlandı. Tedavinin birinci yılında LPL geninde mutasyon saptanan 2 hasta, Apo C-II geninde mutasyonu olan 1 hastada diyet ve balık

yağı tedavisine ek olarak ikinci bir ilacın tedaviye eklenmesi gerekmişti. Ancak mutasyon saptanan genlere göre tedaviyi değerlendirmek ve yorumlayabilmek için verilerimiz yetersiz olduğundan, daha fazla hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmeliyiz.

Hipertrigliseridemili hasta grubunda tedaviye bağlı olarak yan etki gözlenen 14 hastanın 12'sinde (% 85,7), hiperkolesterolemili hasta grubunda ise tedaviye bağlı yan etki gözlenen 19 hastanın 18'inde (% 94,7) demir, B-12 ve D vitamininden en az birinde eksiklik gözlemlendi. Bu bulgular hiperlipidemili hastalarda tedavide çok büyük bir payı olan ve uygulaması zorunlu lipitten fakir bir diyetin ve hayvansal gıdaların az tüketilmesinin önemli bir yan etkisidir.

LPL geninde fonksiyon kaybettiren 80'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar homozigot bireylerde LPL aktivitesini azaltır ya da yok eder ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin özellikle şilomikronların hidrolizini önleyerek birikmelerine neden olur.⁸¹ Familial şilomikronemi hastalarında daha az sıklıkla, LPL'nin kofaktörü olan Apo C-II'de 10'a yakın mutasyon tanımlanmıştır. Apo A-V'in ise homozigot olarak fonksiyon kaybettiren mutasyonları bazı ailelerde nadiren gözlenmektedir.⁸² Homozigot mutasyonu ailesel lipaz eksikliğine ve şilomikronemiye neden olabilen bir diğer gen LMF1'dir. Bu gende yalnızca birkaç ailede şilomikronemi ve pankreatit atakları gözlenen fonksiyon kaybettirici mutasyona rastlanmıştır. GPIHBP1 geninde homozigot mutasyon varlığında farelerde ciddi hipertrigliseridemi gözlenmiştir.⁸³⁻⁸⁴ Hipertrigliseridemili olgularımızda en sık olarak 30 hastanın 20'sinde LPL mutasyonu saptanması literatürdeki çalışmalarla uyumlu bir bulgudur. Hastalarımızın VLDL düzeyleri de trigliserit düzeyleri ile benzer şekilde yüksek ölçüldü. Bu profil tip 5 hiperlipoproteinemi kliniğine uymaktaydı.

Hipertrigliseridemili hastalarda mutasyon saptanan genlere göre değerlendirme yaptığımızda ilk başvuru ve son kontrol vizitinde trigliserit değerlerinin Apo A-V ve Apo C-II genlerinde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Sırasıyla ilk başvuru median değerleri Apo A-V geninde mutasyon bulunanlarda 2401 (974-4164), Apo C-II geninde mutasyon bulunanlarda 1943 (321-15386), LPL geninde mutasyon bulunanlarda 1344 (57-16289) ve RP1 geninde mutasyon bulunanlarda 1258 (577-2062) olarak ölçüldü. İlginç olarak, literatürde bazı yayınlarda Apo A-V geninde homozigot mutasyonu olanlarda, LPL ve Apo C-II geninde homozigot mutasyon olanlara göre klinik ve

biyokimyasal olarak daha hafif fenotip beklenirken hastalarımızda daha yüksek değerler saptanması bize tanımlanmamış diğer genetik ve epigenetik faktörlerin etkileri olduğunu düşündürdü.⁸⁵ Ancak, hastalarımızla benzer şekilde Apo A-V ya da Apo C-II genlerinde mutasyon saptanan hastalarda ağır klinik tabloların gözleendiği de bildirilmiştir.⁸⁶⁻⁸⁷ Çalışmamızda Apo C-II ve Apo A-V genlerinde mutasyon saptanan yalnızca 4'er hasta olduğundan bu genlerin serum trigliserit düzeylerine etki derecesini değerlendirebilmek ve istatistiksel analiz yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hipertrigliseridemili hastalarımızda en sık görülen mutasyon c.577G>A ve c.953A>G mutasyonlarının her ikisinin birden homozigot olarak bulunmasıdır. Bu şekilde olgu serimizde birbirinden bağımsız 3 aileden 7 kişide bu mutasyonlar saptandı. İkinci sıklıkta gözlenen c.898G>C mutasyonu ise birbirinden bağımsız 3 aileden 6 kişide bulundu. Bu mutasyon ilk kez bu çalışmada tanımlandı. Bu sonuç saptanan yeni mutasyonun Türkiye'de yüksek oranda olabileceğini ve belki ülkemize veya bölgemize özgü yeni bir mutasyonla karşı karşıya olduğumuzu düşündürdü.

Apo A-V trigliseritten zengin lipoproteinlerin hidrolizinde küçük bir rol oynayarak LPL aktivitesini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda Apo A-V geninde yalnızca 4 hastada mutasyon saptanmış olup, toplumun geneline mal edilebilecek bir genotip fenotip ilişkisi kurabilmek için daha fazla sayıda hastada aynı mutasyonun araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yaşlarının median değeri 9 (1-17), tanı yaşlarının median değeri 29 (1-185) olan 30 hipertrigliseridemili hastadan, aynı aileden 4 yaşında ve 15 yaşında iki kız hastada tekrarlayan pankreatit atakları gözleendi. Bu hastalar çalışmamızda LPL geninde en sık saptadığımız c.577G>A ve c.953A>G mutasyonlarının her ikisini birden homozigot olarak taşımaktaydı. Ayrıca 4 yaşındaki hastada RP geninde de c.2953A>T polimorfizmi bulundu. 15 yaşındaki hasta takip sırasında 15 kez pankreatit geçirmiş olup, diğer hasta henüz 4 yaşında olmasına rağmen 12 kez pankreatit atağı geçirmişti. Bu durum ek genetik ve epigenetik faktörlerin etkisini düşündürebilmektedir.

Toplamda hipertrigliseridemili hastalarımızda pankreatit atakları gözlenen 6 kişide LPL geninde mutasyon mevcuttu. Bunların birinde LPL geninin yanında RP1 geninde de mutasyon saptanmıştı.

Hipertrigliseridemili olgular ekokardiyografi ile kardiyak açıdan değerlendirildiğinde 19 hastanın hiçbirinde patolojik bulgu saptanmamış olup bu durum literatürde belirtilen hastalığın klinik özellikleriyle uyumluydu. Hipertrigliseridemili hastalarda prematür ateroskleroz çok nadirdir. Bunun sebebi şilomikronların vasküler endotelden geçemeyecek kadar büyük olmasıdır.

Familiyal hiperkolesterolemili hastalarımızın soy geçmiş özelliklerine bakıldığında 50 hastanın 29'unda (% 58) anne-baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki hiperkolesterolemili hastalarımızın 48'inde (% 96) ailede en az bir hiperkolesterolemili olgu olduğu gözlemlendi. Bu durum familiyal hipertrigliseridemilerde olduğu gibi familiyal hiperkolesteroleminin de genetik geçişini desteklemektedir.

Ailesinde miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen yakını olan hasta sayısı hipertrigliseridemi hastalarında 1 (% 7,1), hiperkolesterolemi hasta grubunda 13 (% 52) olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu ailesel hiperkolesterolemili hastalarda kardiyovasküler morfolojik değişikliklerin çocukluk çağına oluşmaya başlayıp ileriki yaşlarda mortaliteye neden olabileceğini destekleyen bir bulgudur. Miname ve ark.'nın yaş ortalaması 45 ± 16 olan 102 heterozigot familiyal hiperkolesterolemili hastada yaptıkları çalışma sonucunda koroner plak ve vasküler lümende % 50< stenoz çalışmaya katılanların % 48 ve % 19'unda gözlenmiştir. Bu bulgu hiperkolesteroleminin ileri yaşlarda kardiyovasküler etkilerini gözler önüne sermektedir.⁸⁸

Çalışmamızda familiyal hiperkolesterolemi tanılı hastalarda en sık mutasyon saptanan gen (% 78) LDLR geni olarak gözlemlendi. Hastalarımızın % 20'sinde ise LDLRAP1 geninde mutasyon saptandı. Bir Fransız kohortundaki araştırmaya göre her bir genin hastalığa katılım oranları LDLR geni için % 73,9, Apo B geni için % 6,6 ve PCSK9 geni için ise % 0,7'dir.⁸⁹ Aynı çalışmada hastaların % 18'inde ise hiçbir genetik mutasyon bulunamamıştır. Bu da hastalıkla ilgili hala bilinmeyen genetik mutasyonların olduğunu göstermektedir.

Familiyal hiperkolesterolemi hastalığının etiyolojisinde yer alan LDLR, Apo B-100 ve PCSK9 genlerindeki mutasyonların ülkemizdeki durumu ile ilgili olarak şu ana kadar sınırlı sayıda ve az sayıda olguyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle ülkemizde bu genlerdeki sık görülen mutasyonlar tam olarak bilinmemektedir. Erciyes

Üniversitesi'nde 39 familial hiperkolesterolemili hastanın incelendiği bir analizde LDLR geninde E228K ve Y419X mutasyonu, ekzon kayıp ve kazanımları, Apo B-100 geni üzerinde yer alan Arg3500Gln, Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları ve Apo B-100, -516C/T polimorfizmi ile PCSK9 genindeki R496W mutasyonu ve N425S mutasyonları araştırılmıştır. LDLR mutasyonu tespit edilmemiştir. Apo B geninde dünyada sık görülen bu mutasyonlar gösterilememiştir. PCSK9 geninde R496W (c.1486 C>T) mutasyonu yalnızca bir hastada gösterilmiştir.⁹⁰ Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada Apo B ve PCSK9 genlerinde mutasyon saptanmadı. Bu durum Apo B ve PCSK9 genlerindeki mutasyonların Türk toplumunda daha nadir gözlemlendiğini düşündürmektedir.

Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada 39 hastadan 24'ünün (% 61,5) ailesinde koroner arter hastalığı hikâyesi bulunmuştur.⁹⁰ Çalışmamızda ise 50 familial hiperkolesterolemili hastanın 36'sında (% 72) ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı.

Ekokardiyografi ile kardiyak açıdan değerlendirilen hiperkolesterolemi nedeniyle takipli 42 hastanın 11'inde (% 25,6), efor testi yapılan 19 hastanın ise 3'ünde (% 15,8) çeşitli patolojiler saptandı. Koroner anjiyografi ile değerlendirilen 4 hastanın ikisinde patolojik bulguya rastlandı. 15 yaşındaki kız hastada solda % 90, sağda % 80 oranında koroner arterlerde darlık, 16 yaşındaki erkek hastada ise aort ve mitral kapakta hiperlipidemiye ait değişikliklerin yanında subaortik aterom plaklarına rastlandı. Kayıkçıoğlu ve ark.'nın homozigot ailevi hiperkolesterolemili 17 hasta ile yaptıkları çalışmada tanı yaşı 4-10 arasında olan 5 olgunun klinik bulgularının diğerlerine oranla daha ağır seyrettiği gözlenmiştir. Bu hastalarda orta-ciddi düzeylerde aort darlığı saptanmış, 8-19 yaşları arasında koroner arter hastalığının gelişebildiği gösterilmiştir. Bu olgulardan 3'ü erken kardiyak olay nedeniyle kaybedilmiş, diğer 2 hastaya ise aferez tedavisi verilmiştir. Bu durum altta yatan değişik genetik mutasyonların LDL reseptör aktivite düzeyini farklı derecede etkilemesiyle açıklanabilir. Ailevi hiperkolesterolemiye neden olan çok sayıda (>1700) LDLR mutasyonu tanımlanmıştır.⁹¹⁻⁹²⁻⁹³ Farklı mutasyonlardan dolayı ailevi hiperkolesterolemili hastaların plazma kolesterol düzeyleri değişkenlik göstermektedir.⁹⁴⁻⁹⁵ Buna göre LDL reseptör aktivitesi çok düşük ise (<% 2) hem kolesterol düzeyi çok yükselmekte hem de klinik tablo küçük yaşlarda kendini gösterebilmektedir. LDL reseptör aktivitesi % 2 ile % 25

arasında olan hastalar ise reseptör defektif olarak sınıflandırılırlar. Bu hastalarda klinik tablonun belirginleşmesi 20-30'lu yaşları bulabilir. Ayrıca sorumlu gene göre de klinik tablo değişebilmektedir. Ekokardiyografik olarak patolojik bulgu gözlenen 4 hastada LDLR geninde homozigot, 2 hastada birleşik heterozigot, 1 hastada heterozigot, 1 hastada 2 tane homozigot mutasyon ve 1 hastada ise eş zamanlı 1 heterozigot ve 1 homozigot mutasyon vardı. Bu durum literatürle benzer şekilde, farklı mutasyonların LDL reseptör aktivitesini değişen oranlarda etkileyebileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. 2 hastada ise LDLRAP1 geninde homozigot mutasyon mevcuttu.

Hipertrigliseridemili hastalarımızdan Apo C-II geninde c.55+1G>C mutasyonu homozigot olarak saptanan 3 kardeşin yalnızca birinde eş zamanlı olarak RP geninde homozigot c.2953A>T mutasyonu bulundu. Bu durum aynı ailede farklı genotiplerin olabileceğini gösteren çok ilginç bir sonuçtur. Benzer şekilde hiperkolesterolemili hastalarımızdan LDLRAP1 geninde homozigot c.406 C>T mutasyonu saptanan iki kardeşin birinde eş zamanlı olarak LDLR geninde de heterozigot c.1145G>T mutasyonunun gözlemlenmesi yine aynı ailede, aynı hastalığa yol açan genetik çeşitliliği gösteren çok ilginç bir sonuçtur.

Çalışmamızda hiperkolesterolemili hastalardan 20'sinde (% 40) fizik muayenede ksantom saptandı. Bu hastalardan 9'u LDLR geninde homozigot, 2'si LDLR geninde heterozigot, 5'i LDLRAP1 geninde homozigot, 2'si LDLR geninde birleşik heterozigot ve birisi de eş zamanlı LDLRAP1 geninde homozigot, LDLR geninde heterozigot mutasyon taşımaktaydı. Çalışmamızda saptanan bu mutasyonlar daha önce tanımlanmış genetik değişikliklerdi. Ailevi hiperkolesterolemi sıklıkla ciltte kolesterol birikimine neden olarak ksantomları meydana getirir. Lipit birikimi korneada da olursa erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus ailevi hiperkolesterolemi için patognomoniktir ve 3-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.²⁶⁻²⁷ Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında hastalığın belirleyici lezyonları olan ksantom ve ksantelezm erken çocukluk çağında ortaya çıkar.³¹ Koroner anjiyografide patolojik bulgu olarak solda % 90, sağda % 80 oranında koroner arterlerde darlık gözlenen 15 yaşındaki kız hasta ve aort ve mitral kapakta hiperlipidemiye ait değişikliklerin yanında subaortik aterom plaklarına da rastlanan 16 yaşındaki erkek hasta LDLR geninde homozigot mutasyon taşımaktaydı. Bu hastalarda fizik muayenede ksantom birlikteliği gözlemlendi.

Literatüre bakıldığında ARH ve klasik familial hiperkolesterolemiyi genetik olarak ayırmak önemli görünmektedir. Tada ve ark. ARH'ın etiyolojisinde rol oynayan LDLRAP1 gen mutasyonu olan hastalarda ilaçla yapılan lipit düşürücü tedaviye yanıtın ve prognozun daha iyi olduğunu göstermişlerdir.⁹⁶ Jones ve ark. LDLRAP1 -/- olan farelerde LDLR -/- olan farelere göre VLDL klirensinin daha iyi olduğunu göstermiştir.⁹⁶ Bunun nedeni LDLRAP1 -/- olanlarda VLDL'nin LDL reseptör bağımlı yolak aracılığıyla hepatositlerden temizlenmesi olabilir. Khachadurian ve ark. ilk olarak 1973'te otozomal resesif hiperkolesterolemiyi tanımlamıştır.⁹⁶ Harada-Shiba ve ark. ilginç olarak akraba evliliğinden doğan, homozigot familial hiperkolesterolemi hastalarına benzeyen, ciddi tendon ksantomları olan, total kolesterol değerleri 600 ve 533 mg/dl olan, LDLR reseptör aktivitesi normal olup kolesterol düşürücü tedaviye zayıf yanıt veren Japon bir aileden iki kardeşi tanımlamışlardır. Tada ve ark. ise aynı mutasyonun saptandığı başka bir Japon ailede statin tedavisine iyi yanıt gözlemlemişlerdir. Otozomal resesif hiperkolesterolemi familial hiperkolesteroleminin bir genotipi olarak sonradan tanınmıştır. O dönemlerden itibaren 36 ARH ailesinden 14 farklı mutasyon saptanmıştır. Daha önce Lübnanlı ve Türk 4 ailede saptanan c.406C>T mutasyonu bizim çalışmamızda LDLRAP1 geninde saptanan tek mutasyondur.

Bu çalışmada 50 hiperkolesterolemi hastasının aldığı tedaviler mutasyon saptanan genlere göre değerlendirildiğinde tedavinin birinci yılında, LDLR gen mutasyonu olan 11 hasta diyet+tekli ilaç, 6 hasta diyet+ikili ilaç ve 2 hasta ise diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi almaktaydı. LDLRAP1 gen mutasyonu saptanan hastalara bakıldığında ise 2 hasta diyet+tekli ilaç, 3 hasta diyet+ikili ilaç, 1 hasta ise diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi almaktaydı. Hastaların son başvurularında ise LDLR gen mutasyonu saptanan 7 hasta (% 9,7), LDLRAP1 gen mutasyonu olan 3 hasta (% 27,2) diyet+ikili ilaç+aferez tedavisi almaktaydı. Familial hiperkolesterolemi hastalarında artan tedavi ihtiyaçlarını değerlendirebilmek için daha fazla olgu içeren çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda familial hiperkolesterolemi hastalarımızda diyetin yanında başlanan ilk ilaç tercihi statin grubu antihiperlipidemikler oldu. Hastalarımızın yalnızca birinde tedavi komplikasyonu olarak rabdomiyoliz gözlemlendi. M. J. A. M. Braamskamp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada statinlerin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmanın yanında güvenli ve tolere edilebilir ilaçlar olduğu ortaya konmuştur.

Yaptıkları çalışmada hastalarını statin tedavisine başladıktan 10 yıl sonra da değerlendirmiş ve hiçbir hastada rabdomiyoliz ve karaciğer enzim yüksekliği saptamadıklarını bildirmişlerdir.⁹⁷

Çalışmamızda LDLR geninde 4 yeni mutasyon saptandı. Mozas ve ark.'nın İspanya'da familial hiperkolesterolemi tanılı bağımsız ailelerden 476 hastanın LDLR genindeki mutasyonlarını inceledikleri çalışmada 39 yeni mutasyon saptamışlardır. Mozas ve ark.'nın yaptığı çalışmada 9 hastada gözlenen c.1061-8T>C mutasyonu, 5 hastada gözlenen c.1567G>A mutasyonu, 2 hastada gözlenen c.1646G>A mutasyonu ve 1 hastada gözlenen c.1920C>T mutasyonunun bizim çalışmamızda yalnızca birer hastada görülmesi toplumlar arasında genetik farklılıklar gözlenebileceği görüşünü desteklemektedir. Benzer şekilde Kuzey batı Yunanistan'da Miltiadous ve ark.'nın 254 birbirinden bağımsız aileden, yaşları 11 ile 75 arasındaki heterozigot familial hiperkolesterolemi tanısıyla takip edilen hastalar ile yaptıkları çalışmada 169 hastada LDLR mutasyonu saptanmıştır.⁹⁸ Bu analizde en fazla saptanan 1775G>A mutasyonuna bizim hastalarımızın hiç birinde rastlanmamıştır. İkinci sıklıkta gözlenen 1646G>A mutasyonu ise bizim yalnızca bir hastamızda görülmüştür.

Kanada'da Wang ve ark. tarafından yapılan değerlendirmede 34 hastanın 25'inde LDLR geninde mutasyon bulunmuş olup bizim çalışmamızla ortak olan tek bir mutasyon gözlenmektedir (c.1171G>A).⁹⁹ Bu çalışmada da bizimkinde olduğu gibi genetik mutasyon saptanamamış bir grup hasta mevcuttur. Bu durum mutasyon saptanamamış grupta büyük bir delesyonun olabileceğini ya da tek ya da çoklu başka genlerin etkisiyle oluşan genetik heterojeniteyi akla getirmektedir.

Çalışmamızda en sık olarak saptanan c.1171G>A mutasyonu A.C. Fahed ve ark.'nın Lübnan'da hiperkolesterolemili 40 hastada LDLR gen mutasyonlarını araştırdıkları çalışmadaki bir hasta ile aynı bulunmuştur.¹⁰⁰ Bu durum toplumlar arasında hiperkolesterolemi genlerinde benzerlik olabileceğini düşündürmektedir.

Hacettepe Üniversitesinde Aykan ve ark.'nın familial hiperkolesterolemili hastalarda yaptıkları genetik analizde saptadıkları 2 farklı mutasyondan⁷⁹ birine bizim çalışmamızdaki 3 hastada da rastlandı. Diğer mutasyon ise hastalarımızın hiç birinde görülmedi. Bu durum familial hiperkolesterolemi hastalarının genetik mutasyonlarında bölgesel farklılıkların gözlenebileceğini düşündürdü.

Sözen ve ark.'nın Türk toplumunda ailesel hiperkolesteroleminin temelini araştırdıkları 36 hastada yapılan genetik çalışmada LDLR geninde en sık gözledikleri mutasyon W556R olup hiçbir hastada Apo B geninde mutasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada W556R mutasyonu gözlenmedi. Sözen ve ark. tarafından klinik olarak AH düşünülen 36 (20 homozigot, 16 heterozigot) olguya LDLR mutasyonları açısından tüm gende sekans analizi yapılmış, analiz sonrası 17 hastada homozigot, 8 hastada heterozigot mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Geri kalan 11 hastada ise mutasyon bulunamamıştır.¹⁰¹ Bu mutasyonlardan 10'u ilk kez saptanmıştır. Bu durum Türkiye'deki LDLR mutasyonlarının heterojen ve farklı dağılımı olduğunu göstermektedir. Öte yandan bizim yaptığımız bu çalışmada da hiçbir hastada Apo B geninde mutasyona rastlanmamış olması Türkiye'de Apo B geninde familial hiperkolesterolemiye neden olacak mutasyonların sık gözlenmediği şeklinde yorumlandı.¹⁰¹

E228K mutasyonu ABD, Kanada, Çin, Güney Kore ve Hindistan'da yapılan geniş serili çalışmalarda sık görülen mutasyonlardan biri olarak bulunmuştur.¹⁰²⁻¹⁰³ Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda bu mutasyon tespit edilmemiştir. LDL reseptör adaptör proteindeki mutasyonlar familial hiperkolesteroleminin otozomal resesif formunda görülmektedir. Khachadurian tarafından Lübnan'da yapılan çalışmada başlangıçta ancak birkaç Lübnan'lı ailede saptanmıştır. Garcia ve ark. yaptıkları çalışmada otozomal resesif hiperkolesteroleminin (ARH) Lübnan'dan köken aldığını göstermişlerdir.¹⁰⁴ ARH hastalarının çoğunluğu akraba evliliğinden doğmakla birlikte birkaç birleşik heterozigot olgu da raporlanmıştır.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda biri LDLR ve LDLRAP1 geninin her ikisinde birden mutasyonu olan, toplam 11 hastada LDLRAP1 geninde mutasyon saptandı. Bu hastalar 8 bağımsız aileden gelmekte olup 5 ailede akraba evliliği vardı. Bu sonuç literatürü destekler nitelikte bulundu.

Çalışmamızda aferez programına alınan hastalarda total kolesterol düzeylerinde median değerler göz önüne alındığında ilk işlem sonrası % 64,17'lik, 1. yılın sonunda % 61,5 ve son seansta ise % 68,2 oranında azalma sağlandı. LDL kolesterol değerleri göz önüne alındığında ise benzer şekilde ilk seansta % 67,5, 1. yılın sonunda % 65,6 ve son seansta % 68,6 oranında azalma sağlandı. LDL aferez uygulamasının başarılı kabul edilebilmesi için akut dönemde LDL kolesterolde % 60 düşme elde edilmelidir.¹⁰⁵ Yaptığımız çalışmada LDL kolesterol değerlerine bakıldığında aferez uygulamaları akut

dönemde başarılı görünmektedir. Ancak kısa süre sonra LDL kolesterol değerlerinde tekrar artma olacağından uzun süreli aferez uygulamasını değerlendirmede aylar/yıllar boyu yapılan işlemlerin sonuçlarının değerlendirilmesi yol göstericidir.

Aferez tedavisi uygulanan 10 hiperkolesterolemi hastasından 8'inde tedaviye bağlı yan etkiler gözlemlendi. Bunlar; sıklık sırasına göre hipotansiyon (8 hastada), bulantı (3 hastada), hipertansiyon (2 hastada), baş dönmesi (1 hastada), bradikardi (1 hastada), huzursuzluktur (1 hastada). Hipertrigliseridemi nedeniyle aferez uygulanan 1 hastada ateş ve kateter enfeksiyonu nedeniyle tedaviye son verildi. Aferez uygulanan 11 hastada tedaviye bağlı anemi gelişti ve demir tedavisi başlandı. Bu hastalardan 4'ünde anemi nedeniyle tedaviye 1-3 ay süresince ara verilmiştir. Çalışmamızda tedaviye başlama yaş ortalaması $134,2 \pm 44,5$ (ay) olan 11 hastaya aferez tedavisi uygulandı. Aferez için kaskad filtrasyon, çift filtrasyon, lipocollect, plazma değişimi, DALI yöntemleri kullanıldı. Amerika'da 15 tedavi merkezinde 29 çocuk hastaya ortalama 9 ± 4 (3-17) yaşta başlanılan aferez tedavisi 6 ± 4 (2-21) yıl sürdürülmüş, dekstran sülfat adsorbsiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada LDL kolesterol düzeyinde akut dönemde % 75 azalma ve uzun dönemde ise % 48 azalma elde edilmiştir.¹⁰⁶ Literatürde çocuk hastalarda uzun süreli aferez işlem sonuçlarını veren sınırlı sayıda çalışma vardır. Fransız grubu, 22 aileden 27 çocuk hastaya ortalama $8,5 \pm 3$ yaşta (3,5-14,3 yaş) başladıkları aferez tedavisini 13 ± 6 yıl (1,3-21 yıl) sürdürmüşler, plazma değişimi ve çift filtrasyonla başladıkları işlemi, süreçte dekstran sülfat adsorbsiyon ve DALI yöntemlerine değiştirmişlerdir.¹⁰⁷ 24 hastaya iki hafta ara ile aferez uygulanmıştır. 9 hastada arteriovenöz fistül gerekirken, 18 hastada periferik venler kullanılmıştır. 10 hastada hiç yan etki gözlenmez iken 9 hasta anafilaktik reaksiyon (6 hastada DALI, 2 hastada adsorbsiyon, 1 hastada her iki yöntem), hipovolemi ve damar yolu sorunları yaşamışlardır. Hastalarda aferez tedavisinde kullanılan sistemlerin etkisini ve oluşan yan etkileri araştırmak için daha fazla sayıda olguya ihtiyaç vardır. Aferez uygulanan familial hiperkolesterolemi hastalarının tek merkeze bakıldığında yetersiz sayıda olması nedeniyle bu konuda çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak hipertrigliseridemili 30 hastada LPL, RP, Apo C-II ve Apo A-V genlerinde, hiperkolesterolemili 50 hastada LDLR ve LDLRAP1 genlerinde mutasyonlar saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde Apo B, PCSK9, ABCG5, ABCG8 ve

LIP1 genlerinde mutasyon gözlenmedi. Hipertrigliseridemili hastalarımızda LPL geninde 4, Apo A-V geninde 1 mutasyon, hiperkolesterolemili hastalarımızda ise LDLR geninde 4 yeni mutasyon bu çalışma ile ilk kez tanımlandı. Bu çalışmada hipertrigliseridemili hastalarda en sık LPL, hiperkolesterolemili hastalarda ise en sık LDLR geninde mutasyon saptanması açısından ulusal ve uluslararası sonuçlarla benzerlik gözlenmesine rağmen görülen mutasyonlar değerlendirildiğinde belirgin bir çeşitlilik ve toplumlar arası fark dikkati çekmekte olup bu çalışmanın en göze çarpan yönü budur.

1- Primer ailesel hiperlipidemi tanılı 80 hastanın 42'si (% 52,5) kız, 38'i (% 47,5) erkek cinsiyetteydi.

2- Hastaların büyük çoğunluğunun doğum yeri Akdeniz bölgesi illeriydi. 24 olgu (% 30,9) Adana, 21 olgu (% 25,9) Mersin, 14 (% 14) olgu ise Antakya'lı olup 21 olgu (% 25,9) Türkiye'nin diğer illerinden takibe alınan hastalardı.

3- Hipertrigliseridemili hastalarımızın 23'ünde (% 74,2), hiperkolesterolemili hastalarımızın ise 29'unda (% 58) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Çalışmamızdaki hipertrigliseridemili hastaların tümünde, hiperkolesterolemili hastaların ise 48 'inde (% 96) ailede en az bir hiperlipidemili olgu vardı.

4- Familyal hipertrigliseridemili hasta grubunda 13 (% 43,3) olgu kız, 17 (% 56,7) olgu erkek cinsiyetteydi. Bu hastaların tanı yaşı median değeri 29 (1-185) ay olarak saptandı. Çalışmamızda hipertrigliseridemili hastalarda rutin kontroller sırasında ya da başka bir nedenle doktora başvuruda gözlenen lipemik serumun hastalara daha erken yaşlarda tanı konulabilmesine olanak sağladığı gözlemlendi.

5- Familyal hipertrigliseridemi tanılı 30 hastadan 6 olgu takip sırasında pankreatit geçirdi. Bunlardan 2 olguya pankreatit nedeniyle acil aferez yapıldı.

6- Familyal hipertrigliseridemi hastalığına en sık olarak neden olan genetik bozukluk LPL genindeki defektlerdi. Apo C-II, Apo A-V, RP genindeki mutasyonlar daha az sıklıkla gözlemlendi.

7- Hipertrigliseridemili hastalarının mutasyon saptanan genlere göre ilk başvuru ve son başvuru trigliserit değerlerinin Apo A-V ve Apo C-II genlerinde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Sırasıyla ilk başvuru median değerleri Apo A-V geninde mutasyon olanlarda 2401 (974-4164), Apo C-II geninde 1943 (321-15386), LPL geninde 1344 (57-16289), RP1 geninde 1258 (577-2062) olarak saptandı. Gen mutasyonlarının

serum trigliserit düzeylerine etkisini inceleyebilmek için daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

8- Familial hipertrigliseridemili hastalarımızda en sık görülen mutasyon profili (c.577G>A) ve (c.953A>G) mutasyonlarının her ikisinin birden homozigot olarak bulunmasıydı. Bu şekilde birbirinden bağımsız 3 aileden 7 kişide mutasyon saptandı.

9- Familial hipertrigliseridemili hastalarımızda ikinci sıklıkta gözlenen c.898G>C mutasyonu ise birbirinden bağımsız 3 aileden 6 kişide saptanmış olup ilk kez bu çalışmayla tanımlandı.

10- Familial hiperkolesterolemili hasta grubunda 29 (% 58) olgu kız, 21 (% 42) olgu erkek cinsiyeteydi. Bu hastaların tanı yaşı median değeri 89 (4-196) ay olarak görüldü.

11- Familial hiperkolesterolemili 20 hastada (% 40) hastalığın patognomonik fizik muayene bulgusu olan ksantom gözlenmiştir.

12- Hiperkolesterolemi hasta grubundaki 7 hastada mitral yetmezlik ve aort yetmezliği, 2 hastada yalnızca aort yetmezliği, 1 hastada yalnızca mitral yetmezlik, 1 hastada ise aort darlığı mevcuttu. Hiperkolesterolemi hastalarında efor testi yapılan 19 hastanın 3'ünde (% 15,8) patolojik bulgu saptandı.

13- Hiperkolesterolemi hasta grubunda koroner anjiyografi yapılan dört hastanın ikisinde patolojik bulgu mevcuttu. Bunlardan 15 yaşındaki kız hastada solda % 90, sağda % 80 oranında koroner arterlerde darlık saptandı. 16 yaşındaki erkek hastada ise aort ve mitral kapakta hiperlipidemiye ait değişikliklerin yanında subaortik aterom plakları ve subaortik stenoza rastlandı. Familial hiperkolesterolemide yaşamın erken döneminden itibaren kolesterole maruz kalma söz konusudur ve küçük yaşlarda dahi prematür koroner arter hastalığına zemin hazırlayabilmektedir.

14- Familial hiperkolesterolemi tanısının kardiyovasküler etkilenimi azaltmak, sağ kalımı arttırmak için erken çocukluk döneminde konulması önemlidir.

15- Familial hiperkolesterolemi hastalarında saptanan aynı genetik mutasyonlar farklı toplumların bireylerinde de görülenebilir. Bu konunun aydınlatılması için daha fazla sayıda hasta ile çalışma yapılması gerekmektedir.

16- Irk, toplum ve bölgeler arasında familial hiperkolesterolemi tanılı hastaların genetik mutasyonları arasında farklılıklar görülenebilir.

17- Aferez tedavisi uygulanan familial hiperkolesterolemili hastalarımızda total kolesterol düzeylerinde ilk seans sonrası % 64,17'lik, 1. yılın sonunda % 61,5, son seansta ise % 68,2 oranında azalma sağlanmıştır. Hastaların aferez işlemi öncesi bakılan bazal total kolesterol değerleri göz önüne alındığında birinci yılın sonunda % 20,3 azalma sağlanmış olup LDL kolesterol düzeylerinde ise % 20,1 oranında azalma sağlandığı gözlenmiştir.

18- Bu çalışmadaki sonuçlar ileri araştırmalarda genetik etiyojoloji saptamada popülasyona özgü DNA database oluşturulmasında yardımcı olabilir.

19- Familial hiperkolesterolemili hastalarımızda en sık (% 78) LDLR geninde mutasyon saptandı. Hastalarımızın % 20'sinde ise LDLRAP1 geninde mutasyon mevcuttu. Familial hiperkolesterolemili hastalarda en sık rastlanan genetik bozukluğun LDLR gen mutasyonları olduğunu gösteren literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

20-Yaptığımız çalışmada hiçbir hastada Apo B, PCSK9, ABCG5 ve ABCG8 genlerinde mutasyona rastlanmamış olması Türkiye'de bu genlerde familial hiperkolesterolemiye neden olacak mutasyonların sık gözlenmediği şeklinde yorumlandı.

21- Familial hiperkolesterolemi hastalarımızda en sık saptadığımız LDLR geninde c.1171G>A mutasyonu çalışmamızda bağımsız 3 aileden 6 bireyde bulundu.

22- Familial hiperkolesterolemili hastalarımızda ikinci sıklıkta c.1324T>C mutasyonu saptandı. Bağımsız 3 aileden 4 bireyde vardı.

23- Mutasyon bulunamayan hasta grubunda olası büyük delesyon veya duplikasyonlar direkt sekans analizi ile saptanamamış olabilir. Ayrıca bu durum tek ya da çoklu başka genlerin etkisiyle oluşan genetik heterojeniteyi de akla getirmektedir. Bu hastalarda daha ileri genetik analizlere ihtiyaç vardır.

24- Apo C-II geninde (c.55+1G>C) mutasyonu homozigot olarak saptanan 3 kardeşin birinde eş zamanlı olarak RP geninde p. (c.2953A>T) polimorfizmi saptandı. Bu durum aynı ailede genotip farklılığını vurgulamaktadır. Benzer şekilde LDLRAP1 geninde homozigot (c.406 C>T) mutasyonu saptanan iki kardeşin birinde eş zamanlı olarak LDLR geninde heterozigot (c.1145G>T) mutasyonu gözlemlendi. Aynı ailede farklı genetik profilleri olan hastaları değerlendirebilmek için anne ve babanın her ikisine de genetik çalışma yapmak uygun olacaktır.

25- Bu çalışmada ilk kez tanımlanan hipertrigliseridemili hasta grubunda 6, hiperkolesterolemili hasta grubunda ise 4 yeni mutasyonun Türkiye'ye özgü olup olmadığı yeni yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilir.

26- Familial hiperkolesterolemide genotip-fenotip ilişkisi kurabilmek; mutasyon sonucu oluşacak kliniğin ciddiyetini tahmin edebilmek, tedaviye yanıtını değerlendirebilmek, akrabalarda erken tanıyı kolaylaştırabilmek ve hastalığı en uygun şekilde yönetebilmek açısından önemlidir.

27- Familial hiperlipidemi hastalarında toplumun geneline uyacak genotip fenotip ilişkisi kurabilmek için daha fazla sayıda hastada mutasyon araştırılması gerekmektedir.

28- Aferez uygulanan familial hiperkolesterolemi hastalarının tek merkeze bakıldığında yetersiz sayıda olması nedeniyle bu konuda çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

29- Aferez işlemi sonrasında LDL kolesterol değerlerinde tekrar artma olacağından uzun süreli aferez uygulamasını değerlendirmede aylar/yıllar boyu yapılan işlemlerin sonuçlarının değerlendirilmesi yol gösterici olabilir.

30- Bu çalışmada hipertrigliseridemili hastalarda en sık LPL, hiperkolesterolemili hastalarda ise en sık LDLR geninde mutasyon saptanması açısından ulusal ve uluslararası sonuçlarla benzerlik gözlenmesine rağmen görülen mutasyonlar değerlendirildiğinde belirgin bir çeşitlilik ve toplumlar arası fark dikkati çekmekte olup bu çalışmanın en göze çarpan yönü budur.

KAYNAKLAR

1. **Rouis M, Dugi KA, Previato L, Patterson AP, Brunzell JD, Brewer HB, Santamarina-Fojo S.** Therapeutic response to medium-chain TG and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**; 17:1400-1406.
2. **Hegele RA.** Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* **2009**; 10:109-121.
3. **Kwiterowich PO Jr, Frederickson DS, Levy RI.** Familial hypercholesterolemia (One from of familial type II hyperlipoproteinemia): a study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* **1974**; 53:1237-1249.
4. **Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE.** 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**; 5:1-8.
5. **Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ.** Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas : a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* **2009**; 207:311-7.
6. **Wu R, Wong TY, Saw SM, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T.** Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2010**; 128:1455-61.
7. **Diakou M, Miltiadows G, Xenophontos SL, Manoli P, Cariolou MA, Elisaf M.** Spectrum of LDLR gene mutations, including a novel mutation causing familial hypercholesterolaemia, in North-western Greece. *European Journal of Internal Medicine* **2011**; 22:e55-e59.
8. **Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH.** Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* **2003**; 111:1795-180.
9. **Hussain MM, Fatma S, Pan X, Iqbal J.** Intestinal lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol* **2005**; 16:281-285.
10. **Mahley RW, Huang Y.** Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *J Clin Invest* **2007**; 117:94-98.
11. **Rodriguez- Oquendo A, Kwiterovich PO.** Dyslipidaemias. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases, 5th Ed, Germany: Springer, **2011**:439-460.
12. **Daniels SR, Couch SC.** Lipid Disorders in Children and Adolescents. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed, USA: Elsevier Inc, **2014**: 1016-1023.
13. **Brown MS, Goldstein JL.** Cholesterol feedback from Schoenheimer's bottle to Scap's MEDLADL. *J Lipid Res* **2009**; 50:S15-S17.
14. **Horton J, Goldstein JL, Brown MS.** SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* **2002**; 109:1125-1131.
15. **Rader DJ.** Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* **2006**; 116:3090-3100.

16. Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab* **2008**; 7:365-375.
17. Yesilaltay A, Kocher O, Rigotta A, Krieger M. Regulation of SR-B1-mediated high-density lipoprotein metabolism by the tissue-specific adaptor protein PDZK1. *Curr Opin Lipidol* **2005**; 16:147-152.
18. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic and genetic factors that influence low density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* **2002**; 90(8A):30i-48i.
19. Millar JS, Packard CJ. Heterogeneity of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins: what we have learnt from kinetic studies. *Curr Opin Lipidol* **1998**; 9:197-202.
20. Maslowska M, Wang HW, Cianflone K. Novel roles for acylation stimulatory protein/C3a desArg: a review of recent in vitro and in vivo evidence. *Vitam Horm* **2005**; 70:309-332.
21. Kalant D, Maclaren R, Cui W, Samanta R, Mong PN, Laporte SA, Cianflone K. C5L2 is a functional receptor for acylation stimulatory protein. *J Biol Chem* **2005**; 280:23936-23944.
22. Motevalli M, Goldschmidt-Clermont PJ, Virgil D, Kwiterovich PO Jr. Abnormal protein tyrosine phosphorylation in fibroblasts from hyperapoB subjects. *J Biol Chem* **1997**; 272:24703-24709.
23. Lee JC, Lusis AJ, Pajukanta P. Familial combined hyperlipidemia: upstream transcription factor 1 and beyond. *Curr Opin Lipidol* **2006**; 17:101-109.
24. Wolman M. Wolman disease and its treatment. *Clin Pediatr* **1995**; 34:207-212.
25. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* **1977**; 90:910-914.
26. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* **2007**; 166:663-666.
27. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, Enns GM, Jones SA, Kane JP, Stock EO. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol* **2014**; 61:1135-42.
28. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* **2013**; 34:962-71.
29. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* **1993**; 72:171-6.
30. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* **1991**; 303:893-6.
31. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **2004**; 173:55-68.
32. Sinan ÜY, Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis and screening. *Arch Turk Soc Cardiol* **2014**; 42 Suppl 2:1-9.

33. **Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM.** Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2011**; 48:1-18.
34. **Youngblom E, Knowles JW.** Familial Hypercholesterolemia. Pagon RA. *GeneReviews*. 1th Ed. Seattle: NCBI Bookshelf, **2014**: 1-26.
35. **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E.** Homozygous familial hypercholesterolemia: 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**; 35(32):2146-2157.
36. **Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH.** Molecular biology of PCSK9:its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* **2007**; 32:71-77.
37. **Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Pater SB, Musliner T, Stein P, Musser B and the Multicenter Sitosterolemia Study Group.** Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* **2004**; 109:966-71.
38. **Hegele RA, Little JA, Vezina C.** Hepatic lipase deficiency: Clinical biochemical and molecular genetic characteristics. *Arterioscler Thromb* **1993**; 13:720-8.
39. NCEP, 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**; 285:2486-2497.
40. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44:720-32.
41. **Garcia MJ, Reinoso RF, Sanchez Navarro A, Prous JR.** Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **2003**; 25:457-81.
42. **Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH.** Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* **2001**; 12:565-9.
43. **Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR.** Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol* **2007**; 99:47C-55C.
44. **Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu Lj, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maquire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP.** Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* **2004**; 303:1201-4.
45. **Ruparelia N, Digby JE, Choudhury RP.** Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function. *Curr Opin Cardiol* **2011**; 26:66-70.
46. **Bays HE, Ballantyne C.** What's the deal with niacin development: is laropiprant add-on therapy a winning strategy to beat a straight flush? *Curr Opin Lipidol* **2009**; 20:467-76.
47. **Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A.** Inhibition of pro-protein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK9) as a treatment for hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs* **2012**; 21:667-76.
48. **Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH.** Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Eng J Med* **2006**; 354:1264-72.
49. **Tall AR.** CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* **2007**; 356:1364-1366.

50. **Bisgaier CL, Siebenkas MV, Brown ML, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H, Tall AR.** Familial cholesteryl ester transfer protein deficiency is associated with triglyceride-rich low density lipoproteins containing cholesteryl esters of probable intracellular origin. *J Lipid Res* **1991**; 32:21-33
51. **Fruchart JC.** Novel peroxisome proliferator activated receptor- α agonists. *Am J Cardiol* **2007**; 100:n41-6.
52. **Gotto AM Jr.** Management of lipid and lipoprotein disorders. Gotto AM Jr, Pownall HJ. Manuel of lipid disorders. 1th Ed, Baltimore: Williams & Wilkins, **1992**:292-323.
53. **Heigl F, Hettich R, Eder B, Arendt R.** Lipoprotein apheresis standard for apheresis competence centers-an updated synthesis and amendment to pre-existing standards. *Atheroscler Suppl* **2013**; 14:57-65.
54. **Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB.** Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* **1975**; 1:1208-11.
55. Terapotik Aferez Merkezleri Hakkında Yönetmelik Erişim: (http://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&view=article&id=746:terap-aferez-merkezlerhakkinda-yetmel-&catid=2:yemelik&Itemid=49) 2010, Erişim tarihi: 14.09.2015.
56. **Coker M.** LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Arch Turk Soc Cardiol* **2014**; 42(Suppl 2):32-46.
57. **Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobrai T, Gesinde M, Livingstone M, Mandry P, Marais AD, Matthews S, Neuwirth C, Pottle A, le Roux C, Scullard D, Tyler C Watkins S.** Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* **2010**; 208:317-21.
58. **McGowan MP.** Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol: the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* **2013**; 7(3 Suppl):S21-6.
59. **Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schilinger JL, Brignon P, Roussel B.** Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* **2008**; 12:195-201.
60. **Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR.** Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2014**; 28:387-403.
61. **Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group.** Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* **2008**; 198:247-55.
62. **Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G.** Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **2008**; 6:629-39.
63. **Stefanutti C, Morozzi C, Perrone G, Di Giacomo S, Vivenzio A, D'Alessandri G.** The lipid- and lipoprotein- [LDL-Lp(a)] apheresis techniques. *Updating G Chir* **2012**; 33:444-9.
64. **Schettler V, Neumann CL, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E.** How to optimize lipoprotein apheresis treatment-a second look. *Atheroscler Suppl* **2013**; 14:89-92.
65. **Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberg ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH.** Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* **2010**; 25:83-177.

66. **Stefanutti C.** The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2010**; 20:761-2.
67. **Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S.** Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* **2013**; 113:1290-5.
68. **Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Suthers G, Tonkin A, Towler S, Trent R, Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society).** Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* **2011**; 12:221-63.
69. **Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso RR, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ.** Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* **2014**; 171:309–25.
70. **Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S.** Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* **2009**; 13:121-8.
71. **Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso RR, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M.** Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* **2014**; 171:309-25.
72. **Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS.** C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* **2001**; 158:495-8.
73. **Stefanutti C, Morozzi C, Petta A.** Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine* **2011**; 56:842-9.
74. **Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguerna L, Bella R, Pennisi G, Galvano F, Frigiola A.** Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* **2013**; 2013:650989.
75. **Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E.** Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs* **2014**; 38:135-41.
76. **Moini M, Mistry P, Schilsky ML.** Liver transplantation for inherit edmetabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Tran* **2010**; 15:269–76.
77. **Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, El Hachem M, Monti L, Gennari F, Torre G, de Ville de Goyet J, Bartuli A.** Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* **2011**; 15:E25-9.
78. **Grützmacher P, Kleinert C.** Lipid apheresis techniques: current status in Germany. *Clin Res Cardiol Suppl* **2012**; 7:20-3.
79. **Aykan HH, Özgül RK, Güzel A, Coşkun T, Dursun A.** The Evaluation of Mutation Analysis Results of Familial Hypercholesterolemia Patients by Simone-Broome Criteria. *Turkish J Pediatr Dis* **2015**; 9:176-183.

80. **Chokshi N, Blumenschein SD, Ahmad Z, Garg A.** Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia. *Journal of Clinical Lipidology* **2014**; 8:287-295.
81. **Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J, Wang J, Hegele RA, Joy T.** Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol* **2009**; 87:151-160.
82. **Marcais C, Verges B, Charriere S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, Perrot L, Drai J, Sassolas A, Pennacchio LA, Fruchart-Najib J, Fruchart JC, Durlach V, Moulin P.** ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest* **2005**; 115:2862-2869.
83. **Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, Peale F, Bunting S, Walzem RL, Wong JS, Blaner WS, Ding ZM, Melford K, Wongsiriroj N, Shu X, de Sauvage F, Ryan RO, Fong LG, Bensadoun A, Young SG.** Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* **2007**; 5:279-291.
84. **Beigneux AP, Weinstein MM, Davies BS, Gin P, Bensadoun A, Fong LG, Young SG.** GPIHBP1 and lipolysis: an update. *Curr Opin Lipidol* **2009**; 20:211-216.
85. **Charlton-Menys V, Durrington PN.** Apolipoprotein A5 and hypertriglyceridemia. *Clin Chem* **2005**; 51:295-297.
86. **Fojo SS, Stalenhoef AF, Marr K, Gregg RE, Ross RS, Brewer HB.** A deletion mutation in the Apo C-II gene (ApoC-II Nijmegen) of a patient with a deficiency of apolipoprotein C-II. *J Biol Chem* **1988**; 263:17913-6.
87. **Calandra S, Priore OC, Tarugi P, Bertolini S.** APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol* **2006**; 17:122-7.
88. **Miname MH, Ribeiro 2nd MS, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, Rochitte CE, Santos RD.** Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **2010**; 213:486-91.
89. **Marduel M, Carrie A, Sassolas A, Devillers M, Carreau V, Di Fillippo M, Erlich D, Abifadel M, Marques-Pinheiro A, Munnich A, Junien C, French ADH Research Network, Boileau C, Varret M, Rabès JP.** Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* **2010**; 31:E1811-24.
90. **Kardaş F.** Ailesel Hiperkolesterolemili Hastalarda LDL Reseptör (LDLR), Apolipoprotein-B100 (Apo-B100) ve Proprotein Convertase Subtilin Kexin (PCSK9) Gen Mutasyonlarının Tespiti. *Yan Dal Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri*, **2013**.
91. **Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH.** Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* **2003**; 111:1795-803.
92. **Soutar AK, Naoumova RP.** Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **2007**; 4:214-25.
93. **Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM.** Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2011**; 48:1-18.
94. **Hegele RA.** Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome* **2006**; 49:1343-50.

95. **Farnier M, Bruckert E.** Severe familial hypercholesterolemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis* **2012**; 105:656-65.
96. **Tada H, Kawashiri MA, Nakahashi T, Yagi K, Chujo D, Ohbatake A, Mori Y, Mori S, Kometani M, Fujii H, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K.** Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* **2015**; 9:519-24.
97. **Braamskamp MJAM, Kusters DM, Avis HJ, Smets EMA, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A, Hutten BA.** Long-Term Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence. *Pediatr Drugs* **2015**; 17:159-166.
98. **Diakou M, Miltiadous G, Xenophontos SL, Manoli P, Cariolou MA, Elisaf M.** Spectrum of LDLR gene mutations, including a novel mutation causing familial hypercholesterolaemia, in North-western Greece. *European Journal of Internal Medicine* **2011**; 22:e55-e59.
99. **Wang J, Huff E, Janecka L, Hegele RA.** Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Gene Mutations in Canadian Subjects With Familial Hypercholesterolemia, But Not French Descent. *Hum mutat* 2001; 451:online.
100. **Fahed AC, Safa RM, Haddad FF, Bitar FF, Andary RA, Arabi MT, Azar ST, Nemer G.** Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: A genotype/phenotype correlation. *Molecular Genetics and Metabolism* **2011**; 102:181-188.
101. **Sozen MM, Whittall R, Oner C, Tokatlı A, Kalkanoglu SH, Dursun A, Coşkun T, Oner R, Humphries SE.** The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Turkish patients. *Atherosclerosis* 2005; 180:63-71.
102. **Li Y, Lu W, Schwartz AL, Bu G.** Degradation of the LDL receptor class 2 mutants is mediated by a proteasome-dependent pathway. *J Lipid Res* **2004**; 45:1084-1091.
103. **Ashavaid TF, Kondkar AA, Kappiareth GN.** Identification of two LDL receptor mutations causing familial hypercholesterolemia in Indian subjects. *J Clin Lab An* **2000**; 14: 293-298.
104. **Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH.** Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* **2001**; 292:1394-1398.
105. **Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR.** Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2014**; 28:387-403.
106. **Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR.** Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **2008**; 102:1199-204.
107. **Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schienger JL, Brignon P, Roussel B.** Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* **2008**; 12:195-201.

ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : İrem KAPLAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 11.01.1986/Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Telefon : 0 (322) 338 60 60
E-posta : iremkekec@hotmail.com
Mezun Olduğu Fakülte : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Van Aşağı Sağmalı Sağlık Ocağı
Yabancı Dil : İngilizce

EKLER

Ek 1: Aydınlatılmış Onam Formu

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

‘Primer Ailesel Hiperlipidemi Tanılı Çocuk ve Adölesanlarda Demografik, Klinik Özellikler ve Bunların Mutasyon Analizi Sonuçlarıyla İlişkisi’ Çalışması

Prof. Dr. Halise Neslihan Önenli Mungan danışmanlığında Dr. İrem Kaplan tarafından yürütülecek olan bu çalışma çerçevesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Polikliniğinde ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde hiperlipidemi tanısı ile takibe alınan çocuk hastalarda klinik özellikler, aile öyküsü, laboratuvar değerleri, tedaviye yanıtların değerlendirilmesi, genetik mutasyonların araştırılması ve bunların birbiri ile korelasyonu hedeflenmiştir. Bu şekilde hiperlipidemi tanılı hastalardaki mutasyon dağılımı hakkında da bilgi sahibi olunacaktır.

Bu çalışma kapsamında her hastadan 3 ml kan alınacaktır. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE
HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL
EDİYORUM.

TARİH- AD-SOYADI

Hasta

Adı-Soyadı:

Anne Adı-Soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Baba Adı-Soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

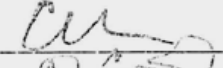
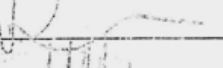
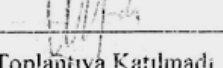
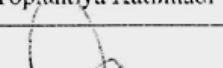
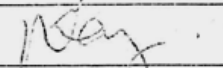
İmza

Ek 2: Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
41	3 Nisan 2015

KARAR NO 15- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Halise Neslihan Önenli Mungan yönetiminde, Uzm. Dr. Berna Şeker Yılmaz'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. İrem Kaplan tarafından yürütülmesi öngörülen, "Primer Ailesel Hiperlipidemi Tanılı Çocuk ve Adölesanlarda Demografik, Klinik Özellikler ve Bunların Mutasyon Analizi Sonuçlarıyla İlişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaş Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22