



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER HİPERLİPİDEMİ İLE TAKİPLİ
HASTALARDA LİZOZOMAL ASİT LİPAZ
EKSİKLİĞİ ARAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet Rauf GÖKTEPE
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

ARALIK-2015

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER HİPERLİPİDEMİ İLE TAKİPLİ HASTALARDA
LİZOZOMAL ASİT LİPAZ EKSİKLİĞİ ARAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet Rauf GÖKTEPE
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

ARALIK-2015

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI: PRİMER HİPERLİPİDEMİ İLE TAKİPLİ HASTALARDA LİZOSOMAL ASİT LİPAZ
EKSİKLİĞİ ARAŞTIRMASI

Dr Ahmet Rauf GÖKTEPE

TARİH: 23/12/2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Leyent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof.Dr. Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....
Prof.Dr. Mehmet KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mehmet KESKİN (İmza)
2. Prof.Dr. Neslihan MÜNGAN (İmza)
3. Prof.Dr. Özlem KESKİN (İmza)
4. (İmza)
5. (İmza)

I. ÖNSÖZ

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ olmak üzere tüm hocalarıma, bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e, verilerin istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı değerli hocamız Doç. Dr. Seval KUL'a teşekkür ediyorum. Ayrıca tez yazımı sırasında desteklerinden dolayı ağabeyim Uzm. Dr. Mehmet Fatih GÖKTEPE'ye, Uzm Dr. Murat KARAOĞLAN'a, çalışma arkadaşlarıma, beni büyütüp bu aşamaya getiren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ahmet Rauf GÖKTEPE
GAZİANTEP - 2015

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER	ii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	v
V. KISALTMALAR	vi
VI. TABLO LİSTESİ	vii
VII. ŞEKİL LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Lipit Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri	2
2.1.1. Yağ Asitleri	2
2.1.2. Trigliseritler (Triaçilgliserol).....	2
2.1.3. Fosfolipitler.....	3
2.1.4. Kolesterol.....	3
2.1.5. Lipoproteinler.....	3
2.1.5.1. Lipoprotein Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri.....	4
2.1.5.1.1. Şilomikron.....	4
2.1.5.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL).....	4
2.1.5.1.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL).....	5
2.1.5.1.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	5
2.1.5.2. Apolipoproteinler.....	5
2.1.5.2.1. Apolipoprotein B.....	5
2.1.5.2.2. Apolipoprotein E.....	6
2.1.5.2.3. Apolipoprotein A.....	6
2.1.5.2.4. Apolipoprotein C.....	7
2.1.5.3. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri.....	7
2.1.5.3.1. Lipoprotein Lipaz.....	7
2.1.5.3.2. Hepatik Lipaz.....	7

2.1.5.3.3. Lesitin Kolesterol Açıltransferaz.....	8
2.1.5.3.4. Kolesterol Ester Transfer Proteini.....	8
2.1.5.4. Lipoprotein Metabolizmasını Kontrol Eden Reseptörler.....	8
2.1.5.4.1.LDL Reseptör Geni Ailesi.....	8
2.2. Lipitlerin Sindirimi.....	9
2.2.1.Lipit Metabolizması ve Sindirimi.....	9
2.2.2.Lipitlerin Ağızda ve Midede Sindirimi.....	9
2.2.3.Lipitlerin İnce Bağırsaklarda Sindirimi (İntestinal Yol).....	9
2.2.4.Lipit Sindiriminin Hormonal Kontrolü.....	10
2.2.5.Kolesterol Biyosentezi.....	11
2.3. Dislipidemiler ve Sınıflandırılması.....	11
2.3.1.Sekonder Dislipidemiler.....	11
2.3.2.Primer Dislipidemi Nedenleri.....	12
2.4. Kolesterol Ester Depo Hastalığı.....	13
2.4.1.Lizozomal Asit Lipaz Geni.....	15
2.4.2.Karaciğer Patolojisi.....	16
2.4.3.Tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1.Çalışma Grupları.....	18
3.2.LAL Ölçüm Tekniği.....	18
3.3.LAL Enzim Düzeyi.....	19
3.4.LAL Enzim Düzeyini Alınması ve Gönderilmesi.....	19
3.5.Araştırmanın Bütçesi.....	19
3.6.Laboratuar Bulguları.....	19
3.7.İstatistiksel Yöntem.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	36

III. ÖZET

PRİMER HİPERLİPİDEMİ İLE TAKİPLİ HASTALARDA LİZOZOMAL ASİT LİPAZ EKSİKLİĞİ ARAŞTIRMASI

Dr. Ahmet Rauf GÖKTEPE

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Aralık-2015, 55 Sayfa

Kolesterol ester depo hastalığı (KEDH); LIPA genindeki (lizozomal asit lipaz geni) mutasyondan kaynaklanan lizozomal asit lipaz enziminin (LAL) aktivitesinde belirgin azalmanın görüldüğü, dislipidemi tablosu ile seyreden ve hepatosteatozdan karaciğer fibrozisine kadar geniş bir klinik tabloyu kapsayan, sıklıkla tanısı atlanan bir hastalıktır. Lizozomal asit lipaz eksikliği; obezite veya metabolik sendrom olmadan hepatosplenomegali ve/veya yüksek transaminaz düzeyleri, yüksek LDL ve/veya düşük HDL düzeyi olan hastalarda düşünülmelidir.

Bizim çalışmamızda, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli ve Genel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 75 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 35'i sekonder hiperlipidemi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Onbeş hasta ailesel olmayan hiperlipidemi, 25 hasta ailesel hiperlipidemi tanısı aldı. Hastalar kendi aralarında tip 2a, tip 3 ve tip 5 fenotipleriyle 3 gruba, bununla birlikte lipit aferezine giren, diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanan ve sadece diyet yapan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Cinsiyet, yaş, boy, kilo, boy standart deviasyon skoru, kilo standart deviasyon skoru, izlem süresi, başvuru şikayetleri, relatif vücut ağırlıkları kaydedildi. Hastaların lipit profilleri, transaminazları, hemogramları, hormon profilleri, kemik dansitometreleri (DEXA), ekokardiografileri (EKO), LAL enzim profilleri değerlendirildi. Frederickson sınıflandırması ile ailesel hiperlipidemisinin dışlandığı 15 hastadan sadece LAL aktivitesi için filtre kağıdına kan alındı. Onbeşi primer hiperlipidemi, 25'i ailesel hiperlipidemi olmak üzere toplam 40 hastadan filtre kağıdıyla LAL düzeyi gönderildi. Çalışmamızda LAL eksikliği araştırdığımız primer hiperlipidemili toplam 40 hastanın tümünde enzim düzeyini normal referans aralığında bulduk.

Çalışmamızda ailesel hiperlipidemi ile LAL düzeyi arasında ilişki olmadığı görülmekle beraber mevcut sonuçları daha geniş hasta sayısı ile değerlendirmek uygun olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: LAL Eksikliği, Kolesterol Ester Depo Hastalığı, Hiperlipidemi, Lizozomal Asit Lipaz.

IV. ABSTRACT

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY INVESTIGATION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PRIMARY HYPERLIPIDEMIA

Dr. Ahmet Rauf GÖKTEPE

Recidency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Associate Professor Mehmet KESKİN

December-2015, 55 Pages

Cholesteryl ester storage disease (CESD) is a disease where a considerable decrease in the activity of lysosomal acid lipase (LAL) enzyme resulting from the mutation in lipa (lysosomal acid lipase) gene is observed, which goes along with dyslipidemia and involves a wide clinical condition ranging from hepatosteatosiz to liver fibrozis; and whose diagnosis is usually skipped. LAL deficiency should be taken into consideration for patients who are suffering from hepatosplenomegaly and/or high transaminase level, high ldl and/or low hdl without having problems of obesity or metabolic syndrome.

Our study included 75 patients who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic, 35 patients were excluded out of study because of having secondary hyperlipidemia, 15 patients were diagnosed with non-familial hyperlipidemia, and 25 patients were diagnosed with familial hyperlipidemia.

Patients were divided into three groups according to phenotypes; type 2, type 3 and type 5, at the same time patients were divided into three groups according to the treatment as applying lipid aferesis, lipid lowering treatment and dieting, and only dieting group. Gender, age, height, weight, height standard deviation score, weight standard deviation score, follow-up period, complaints, relative body weight were recorded. Lipid profiles, transaminase levels, complete blood count, hormone profiles, bone densitometry (DEXA), echocardiography and LAL enzyme profiles of patients were evaluated. Blood samples were taken to filter paper from totally 40 patients; 15 patients with non-familial hyperlipidemia to evaluate LAL activity and also the same samples were taken from 15 patients with primary hyperlipidemia and 25 patients with familial hyperlipidemia to evaluate LAL levels.

We determined the LAL enzyme levels at the normal reference ranges in all of 40 patients with primary hyperlipidemia. In our study there was no relationship between familial hyperlipidemia and lal levels but we think results must be evaluated with the larger number of patients.

KEY WORDS: LAL Deficiency, Cholesterol Ester Storage Disease, Hyperlipidemia, Lysosomal Acide Lipase.

V. KISALTMALAR

KEDH	:	Kolesterol Ester Depo Hastalığı
LIPA	:	Lizozomal Asit Lipaz Geni
LAL	:	Lizozomal Asit Lipaz Enzimi
TAYA	:	Türkiye Aile Yapısı Araştırması Tespit ve Önerileri
SDS	:	Standart Deviasyon Skoru
DEXA	:	Dual Energy X-ray Absorbtiometry
EKO	:	Ekokardiografi
HB	:	Hemoglobin
PLT	:	Platelet
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
TG	:	Trigliserit
TAG	:	Triaçilgliserol
LPL	:	Lipoprotein Lipaz
LDL	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
IDL	:	Ara Yoğunluklu Lipoprotein
HDL	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
APO A	:	Apolipoprotein A
APO B	:	Apolipoprotein B
APO C	:	Apolipoprotein C
APO E	:	Apolipoprotein E
ABC	:	ATP Binding Cassette Transporter
SR-B1	:	Scavenger B1 Reseptörleri
LCAT	:	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LRP	:	LDL Reseptörü İlişkili Protein
HMG-COA	:	3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim-A
TK	:	Total Kolesterol
AY	:	Aort Yetmezliği
MY	:	Mitral Yetmezlik

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Primer Dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması	12
Tablo 2. Pediatrik Yaş Grubunda Açlık Lipit Değerleri	13
Tablo 3. Hastaların Boy SDS, Kilo SDS Özellikleri ve Relatif Ağırlık Yüzdeleri ..	23
Tablo 4. Tanılarına Göre Cinsiyet Sıklığı	23
Tablo 5. Tanılarına Göre Hemogram ve KCFT ilişkisi	24
Tablo 6. Hormon Profili, Kemik Dansitesi, LAL Düzeyi ve İzlem Süresi	25
Tablo 7. Tanılara Göre Başvuru Şikayetleri	26
Tablo 8. Tanılarına Göre EKO Değerlendirilmesi	27
Tablo 9. Tanı Tedavi Karşılaştırılması	28
Tablo 10. Tedavi Tipine Göre Demografik Verileri, Laboratuar, Hormon Profilleri, Kemik Dansitesi	29
Tablo 11. Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Değerlerinin Karşılaştırılması	30

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. LDL-K Düzeyi Tedavi Algoritması	13
Şekil 2. LAL Eksikliği Şematik Görünüm	15



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolesterol ester depo hastalığı (KEDH); nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan, LIPA (lizozomal asit lipaz geni) genindeki mutasyonlar nedeniyle lizozomal asit lipaz enzim (LAL) aktivitesi azalması sonucunda lizozomlarda kolesterol esterleri ve trigliserit (TG) birikiminin görüldüğü (bu birikim hepatositlerde, adrenal bezlerde, bağırsaklarda ve vücuttaki monosit-makrofaj hücrelerinde daha yoğun izlenir) lizozomal depo hastalığıdır (1-3).

Kolesterol ester depo hastalığında, tipik olarak karaciğer transaminaz yüksekliği, hepatomegali ve tip II hiperlipidemi kliniği ön plandadır. Lipit depolanması ilerleyici olarak fibrozis, mikronodüler siroz ve en nihayetinde karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Açıklanamayan karaciğer hastalığı olan hastalarda ayırıcı tanıda KEDH akla gelmelidir. Karaciğer biyopsi bulgularında histolojik olarak lipit yüklü karaciğer hücreleri ve kupfer hücrelerine bağlı olarak mikroveziküler steatoz görülür (1, 4-6).

Hastalığın kesin tanısı LAL enzim aktivitesinin ölçümü ve/veya LIPA gen mutasyonlarının gösterilmesi ile konulur. KEDH'de hastalık spektrumu geniş bir yaş aralığını kapsar. Wolman hastalığı gibi bebeklik döneminde ortaya çıkabileceği gibi erişkinlik dönemine kadar yakalanamayabilir.

Akraba evliliklerinde otozomal resesif genlerin bir araya gelme sıklığında artış ön plandadır (7). Kolesterol ester depo hastalığının otozomal resesif kalıtılması, nadir görülmesi ve sıklıkla tanısı atlanan bir hastalık grubu olması nedeniyle bizde çalışmamızda ailesel hiperlipidemi ile takipli hastalarımızda lizozomal asit lipaz enzim eksikliğini gösterebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Lipitler, genel olarak hücre membranlarının yapısını teşkil eden hidrofobik yani suda çözünemeyen veya çok az çözünen moleküller olup bunun yanında trigliserit formunda, steroid ve safra asitlerinin öncül molekülleri (kolesterol) olarak veya hücre içi ve hücre dışı haberciler (prostaglandinler, fosfatidilinozitol vb.) olarak fonksiyon gören temel organik bileşiklerdendir (8). Lipoproteinler; hidrofilik yani suda çözünebilen yapıları sayesinde, hidrofobik lipitlerin kan ve lenf sisteminde, hücrelere taşınmasında rol oynayan kompleks yapıli moleküllerdir (9).

2.1. Lipit Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

2.1.1. Yağ Asitleri

Hidrofilik terminal karboksil grubu ve hidrofobik hidrokarbon zincirinden oluşan amfipatik (suda çözünebilen ve çözünemeyen komponentleri olan) bileşiklerdir. Doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki gruptur, doymuş yağ asitleri çift bağ içermez, doymamış yağ asitleri ise bir veya daha fazla çift bağ içerirler (8).

2.1.2 Trigliserit (Triaçilgliserol)

Trigliseritler, bir molekül gliserole esterleşmiş 3 yağ asiti eklenmesiyle oluşur. Digliseritler (diaçilgliserol) bir molekül gliserole esterleşmiş iki yağ asiti, monogliseritler ise bir molekül gliserole esterleşmiş tek yağ asiti eklenmesiyle oluşur. Trigliseritler depo lipit şekli olarak görev yaparlar.

2.1.3. Fosfolipitler

Fosfatidik asit olarakta bilinirler. Gliserol yapısının üç hidroksil grubundan ikisinin esterleştirilmiş YA ile üçüncü hidroksil grubunun da fosfat ile esterleşmesi olarak bu ismi alırlar. Kolin, serin, etanolamin gibi hidrofilik yapıların hidroksil gruplarıyla esterleşerek, fosfatidilkolin, fosfatidilserin veya fosfatidiletanolamine dönüşür ve özellikle membranların yapısına katılırlar (10, 11).

2.1.4. Kolesterol

Kolesterol, eritrositler dışında hemen her hücrede sentezlenen, hücre zarlarının oluşumu, stabilizasyonu, seks hormonları, kortikosteroidler ve D vitamini gibi sterol türevlerinin sentezinde görev alan moleküler yapıdır (12). Hücre membranının başlıca bileşeni ve steroid hormon ile safra asitlerinin öncülü olarak metabolizmada önemli rol oynar (10, 11). Organizmanın her hücresinde bulunmakla birlikte hücre zarlarının daha çok olduğu organ ve dokularda, örneğin karaciğer, gonadlar, bağırsaklar, omurilik ve beyinde, ayrıca ateromlarda kolesterolün yoğunluğu daha yüksektir (13, 14).

Kolesterol hücre membranlarının inşası ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren membranlar daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar (15). Kolesterol, yağların sindirimine yarayan safranin sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca aralarında yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri gibi) metabolizmasında rolü önemlidir. Aldosteron, testosteron, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolün sentezinde yer alır (16).

2.1.5. Lipoproteinler

Lipoproteinler genel olarak çözünmeyen lipidlerin, apolipoprotein (apoprotein) denilen özgün proteinlerle kompleks oluşturarak çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde plazmada taşınmasını sağlayan moleküllerdir (17, 18).

2.1.5.1. Lipoprotein Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Lipoproteinler non kovalent bağlar ile tutunan lipit ve proteinlerden oluşan, hücreden daha küçük boyutlarda partiküllerdir. Genel yapıları kolesterol ester ve trigliseritlerin mevcut olduğu bir nötr lipit çekirdeği ve etrafını saran esterifiye olmamış kolesterol ve proteinlerden yapılmış bir dış manto (kısmi hidrofilik özellik gösteren tek katlı fosfolipit tabakadan oluşur) ile sarılı bir yağ damlacığına benzemektedir. Fosfolipit tabaka içerisinde kolesterol dışında integral ve periferik yapılanma gösteren apolipoproteinler bulunur (19, 20).

Lipoprotein transport sisteminin iki temel rolü vardır;

1. Bağırsak ve karaciğerden trigliseritlerin etkin şekilde ihtiyaç alanlarına (yağ dokusu, kas) taşınması,
2. Kolesterolün, membran sentezi ve steroid hormon üretimi için periferik dokulara taşınmasıdır.

Lipoproteinler beş kategoride incelenir;

- Şilomikronlar
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Ara yoğunluklu lipoproteinler (IDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (21).

2.1.5.1.1. Şilomikronlar

Yapısında %1-2 oranında protein, %98-99 lipit bulunur. Bu lipidi %84'ü nötral yağ, %7'si fosfolipit, %5'i kolesterol ester ve %1-2'si de kolesterolden oluşur. Taşıdıkları başlıca apoproteinleri apoB48, apoA-I, apoA-II ve apoA-IV'tür. ApoB48 sadece şilomikronlarda bulunur (22).

2.1.5.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)

Yapıca ve bileşim olarak şilomikrona benzer, ancak şilomikrondan daha küçüktür (40-70 nm). Şilomikrona göre daha az trigliserit, daha fazla kolesterol, fosfolipit ve

protein içerir. Yapısında bulunan apolipoproteinler apoC'ler, apoE ve apoB100'dür. Karaciğerde sentezlenir ve esas fonksiyonu endojen olarak sentezlenen triaçilgliserolün transportudur (18).

2.1.5.1.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Plazmada bulunan kolesterolün yaklaşık %70'ini oluşturan LDL, plazmada kolesterolü taşıyan başlıca lipoproteindir. Yaklaşık %80 lipit ve %20 oranında proteinden oluşur, dış kısmında bulunan apolipoprotein yapı ise apoB100 olup yapısını oluşturan esas lipit kolesterol esterleridir (23).

2.1.5.1.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

Lipoproteinler içinde en küçük ve en yoğun olanıdır, yaklaşık olarak %50 lipit ve %50 oranında protein içeriğine sahiptir. HDL periferden aldığı kolesterolü karaciğere taşır ve ayrıca şilomikron ve VLDL metabolizmasında görevli olan apoC ve apoE için depo görevi görür (24).

2.1.5.2. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan, enzim kofaktörü, inhibitörü ve lipoproteinlerin hücre yüzeyine bağlanmasında görevli yapılardır (19). Lipoproteinlerin üzerindeki yerleşimlerine göre integral ve perifer apolipoproteinler olarak iki sınıfta incelenir. ApoB100 ve apoB48 fosfolipit tabakayı boylu boyunca kat eden integral apolipoprotein özelliğindedir, apoC ve apoE'ler ise fosfolipit tabaka yüzeyinde bulunan lipoprotein reseptörüne bağlanma fonksiyonu (ligant) gösteren perifer protein özelliğindedirler (8).

2.1.5.2.1. Apolipoprotein B

ApoB, karaciğerden sentezlenir, apoB100 ve apoB48 olmak üzere 2 formu bulunur. ApoB 2. kromozomun kısa kolundaki tek genden sentezlenir. VLDL, IDL ve LDL

partiküllerinden her biri bir molekül apoB100 içerir. ApoB100, yapısal görevinin yanı sıra, LDL reseptörleri için ligant görevi de görür. LDL'nin reseptörüne bağlanarak klerensini sağlar. ApoB48, sadece intestinal sistemden sentezlenir, şilomikronların yapısal proteinidir (25).

2.1.5.2.2. Apolipoprotein E

Plazmada LDL hariç tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur. ApoE'nin yaklaşık %75'i karaciğerden, geriye kalan kısmı ise beyindeki astrosit ve nöronlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve keratinositler gibi birçok hücreden sentezlenir (8, 26). ApoE'nin fonksiyon bozukluğu halinde şilomikron ve VLDL'nin organizma genelinde taşınması bozulur, hiperlipidemi ve ateroskleroz ile giden tip 3 hiperlipoproteinemi görülür (27).

2.1.5.2.3. Apolipoprotein A

ApoA-I proteinin, gen lokusu 11. kromozomda bulunur, gastrointestinal sistem ve karaciğerden sentezlenir. Şilomikron ve HDL'nin ana yapısal proteini olmasının yanı sıra serbest kolesterolün esterleşmesinde rol oynayan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonunu sağlar (8, 28).

ApoA-I reseptör tanıma bölgeleri sayesinde hücrelerden HDL'ye kolesterol akışını gerçekleştirir, ABC (ATP binding cassette transporter) A1, G1 ve G4 reseptörleri ile makrofajlardan, SR-B1 (scavenger reseptör B1) reseptörleri ile karaciğerden kolesterol alımını sağlar (29).

ApoA-II, karaciğerden sentezlenir, gen lokusu 1. kromozomun uzun kolundadır (30). Esas olarak HDL'nin yapısında apoA-I ile birlikte bulunur, hepatik lipaz aktivasyonu ve LCAT inhibisyonu yapar (31).

ApoA-V, geni 11. kromozom üzerinde bulunur (32). Karaciğerde sentezlenir, lipoprotein lipaz (LPL) ilişkili lipolizde aktivatör, hepatik VLDL üretimi üzerine inhibitör etkilidir. Trigiliserit düzeylerini azaltıcı yönde etki eder (33).

2.1.5.2.4. Apolipoprotein C

ApoC-I ve apoC-II geni, 19. kromozomda bulunur. Karaciğerden sentezlenir, apoC-I, az miktarda makrofaj ve intestinal sistemde sentezlenir. ApoC-I, trigliseritten zengin lipoproteinlerin (Şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL), lipoprotein reseptör yolağına girmesini, apoE'nin etkinliğini düzenler, apoC-III ise trigliseritten zengin ve apoE içeren lipoproteinlerin hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimine engel olarak etki gösterir. ApoC-II, LPL enziminin kofaktörü olarak görev yapar (8).

2.1.5.3. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri

2.1.5.3.1. Lipoprotein Lipaz

LPL enzimi, 448 aminoasitten oluşan 50 kd'luk bir proteindir. Yağ dokusu, iskelet ve kalp kasındaki miyositler ve makrofajlar tarafından yapılır. LPL sentezlendikten sonra doku kapiller endoteline gelir, burada heparan sülfat proteoglikan yapılarına tutunur. ApoC-II tarafından aktive edilerek, VLDL ve şilomikronlarda bulunan trigliseritleri hidrolize ederek serbest yağ asitlerinin oluşmasını sağlar. Yağ asitleri kaslarda enerji kaynağı olarak, karaciğer hücrelerinde VLDL yapısına girmek üzere trigliserit sentezi için kullanılır aynı zamanda adipoz dokuda trigliserit olarak depolanır (8, 33).

2.1.5.3.2. Hepatik Lipaz

Hepatik lipaz, 477 aminoasitten oluşan bir proteindir (35). Fosfolipaz ve trigliserit hidrolaz aktivitesine sahiptir. Karaciğerden sentezlenir, karaciğerden adrenal, over ve testis endoteline taşınıp, lipoprotein hidrolizi sayesinde bu organlara lipit sunumu sağlar. IDL'nin karaciğer içerisinde LDL'ye, HDL2'nin de HDL3'e dönüşüm süreci önemli görevleri arasındadır (8, 36).

2.1.5.3.3. Lesitin: Kolesterol Açıltransferaz

LCAT, karaciğerden sentezlenir, dolaşımda HDL partikülü ile birlikte dolaşır. Fosfotidilkolinin (Lesitin) 2. Pozisyonundaki yağ asidini, kolesterolün 3. pozisyonundaki hidroksil grubuna aktararak kolesterol esterlerini oluşturur. ApoA-1 tarafından aktive edilir (8, 37).

2.1.5.3.4. Kolesterol Ester Transfer Proteini

Kolesterol ester transfer proteini, HDL partiküllerinde ki kolesterol esterlerinin VLDL'ye taşınmasında rol alır (38).

2.1.5.4. Lipoprotein Metabolizmasını Kontrol Eden Reseptörler

2.1.5.4.1. LDL Reseptör Geni Ailesi

LDL reseptör ailesi yapısal benzerlik gösteren 7 üyeden oluşur. Bunlar LDL reseptörü, VLDL reseptörü, LDL reseptör ilişkili protein (LRP), MEGF7, LRP1B ve LRP2 (megalin, glikoprotein 330) reseptörleridir.

LDL reseptörü (LDLR), 839 aminoasitten oluşur ve endoplazmik retikulumdan (ER) sentezlenir, glikoprotein yapısındadır, özellikle karaciğer olmak üzere hücrelerin yüzeyinde bulunur. Temel görevi lipoproteinlerin üzerlerinde taşıdıkları apoB ve apoE aracılığıyla LDL, şilomikron kalıntıları, VLDL, VLDL kalıntıları, IDL ve HDL gibi lipoproteinlere bağlanarak hücre içine alınmasıdır (8, 39). Lipoprotein reseptör kompleksi oluşuktan sonra, hücre membranında özel bir alana lokalize 'klatrin' adı verilen proteinle çukurcuk oluşturur. Klatrin bütün reseptörleri bir arada toplayarak endozom denen kompleks yapıyı oluşturur. Hücre içine alınan endozom asidik etkiyle lipoprotein ve reseptörlerin ayrılmasını sağlar, lipoproteinler lizozomlarda yıkılır, serbest kalan reseptörler hücre yüzeyine döner, reseptörler tekrar kullanılırlar. Bu döngü LDL reseptör yolu olarak adlandırılır.

LAL eksikliğinde, özellikle kupfer hücreleri ve hepatositlerde kolesterol esterleri ve TG aşırı derecede birikir. Ester formundan ayrılamaması ve lizozom içinde

tuzaklanması nedeni ile serbest kolesterol yoktur ve bu durum HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonunun azalmasıyla yol açar. Aynı zamanda apoB ve hücre membranlarında ki LDL reseptörleri daha fazla aktive olur (40-44). LDL bağımlı ABC'nin kontrolünün bozulması, HDL azalmasına yol açar. LDL'nin artması aterosklerozun hızlanmasına yol açar. Kolesterol ester depo hastalığında erken yaşlarda ateroskleroz, iskemi, inme ve koroner bypass cerrahisi bildirilmiştir (45-50).

2.2. Lipitlerin Sindirimi

2.2.1. Lipit Metabolizması ve Sindirimi

Günlük enerji gereksiniminin %40-45'i besinsel yağlardan sağlanır. Besinle alınan yağların %90'ını trigliseritler (TG, TAG) geriye kalanını ise kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipit ve serbest yağ asitleri oluşturmaktadır (18).

2.2.2. Lipitlerin Ağızda ve Midede Sindirimi

Lipit sindirimi ağız ve midede başlar. Tükürük bezlerinden salgılanan lingual lipaz ve mideden salgılanan gastrik lipaz enzimleri, kısa, orta uzunlukta ve doymamış uzun zincirli yağ asitlerini içeren trigliseritleri 3. ester bağlarından hidrolize ederler. Hidroliz ürünleri olan diaçilgliserol (DAG) ve serbest yağ asitleri mide duvarından absorbe edilerek vena porta ile karaciğere taşınır (18).

2.2.3. Lipitlerin İnce Bağırsakta Sindirimi (İntestinal Yol)

Midenin asit içeriğinde (kimus) bulunan kısmen sindirilmiş ve emülsifiye olmuş lipitler, duodenum lümenine gelir. Pankreas ve safra sekresyonları asit kimusun pH'ını alkaliye dönüştürerek pankreas ve bağırsak sekresyonlarında bulunan enzimlerin optimum aktivitesi için gerekli ortamı oluşturur.

Duodenumda pankreatik lipaz trigliseritlerde bulunan 1. ve 3. ester bağlarını hidrolize ederek 2-monoaçilgliserol (MAG) ve serbest yağ asitlerini oluşturur. 2-monoaçilgliserollerin az bir kısmı izomeraz ile 1-monoaçilgliserole izomerize olur.

Oluşan 1-monoağılglicerollerin bir kısmı emilir, geriye kalanı ise pankreatik lipaz enzimi ile gliserol ve serbest yağ asitlerine yıkılır. Diyetle alınan kolesterol esterleri ise pankreatik kolesterol ester hidrolaz ile kolesterol ve serbest yağ asitlerine ayrışır (18). Diağılglicerol ve monoağılglicerol safra tuzlarıyla emülsifikasyonu intestinal miçellerin oluşumuna neden olur. Miçeller bağırsak fırçalı kenarları tarafından alınır. Yağ asitleri, trigliserit oluşturacak şekilde tekrardan esterifiye olarak şilomikron içinde bağırsak hücresi içine alınır ve portal dolaşıma katılır. Şilomikronlar öğünden sonra hızlıca plazma içine girer. Periferik dolaşımda yağ veya kas dokusunun kapiller damarlarında endotelial hücrelerin lümene bakan hücrelerinde bulunan LPL ile karşılaşır. LPL aktivitesi apo CII (aktivatör) ve apo CIII (inhibitör) ile modüle edilir. LPL, trigliseriti, üç molekül serbest yağ asidine parçalar ve bunlar kas hücrelerince alınır. Adipoz hücreler, insülin kullanarak serbest yağ asidinden oluşturulan trigliseritleri enerji kullanımında harcar. Serbest yağ asitleri, yağ asidi bağlayıcı proteinle karaciğeri dolaşır ve orada VLDL olarak paketlenir. insuline karşı periferik direnç, karaciğere serbest yağ asidi gönderilmesini arttırarak VLDL atılımını ve plazmada apoB partiküllerini arttırır. Lipoprotein lipaz etkisiyle oluşan şilomikron kalıntıları apoE içerir, degradasyon ve çekirdek kısımlarının yeniden kullanılması için karaciğere gider (51, 52).

2.2.4. Lipit Sindiriminin Hormonal Kontrolü

Aşağı duodenum ve jejunum mukozasında ki hücreler, küçük bir peptid hormon olan kolesistokinin (pankrezozimin) üretirler. Lümene kolesistokinin salınımı, duodenuma lipit ve kısmen sindirilmiş proteinlerin gelmesiyle uyarılır. Kolesistokinin, safra kesesinin kasılmasını ve safranin duodenuma akmasını, pankreasın ekzokrin hücrelerinden sindirim enzimlerinin salgılanmasını, mide hareketliliğinin azalmasını ve mide içeriğinin ince bağırsağa doğru yavaş geçişini sağlayan bir sekretagogtur.

Diğer bağırsak hücrelerinden başka bir protein hormon sekretin salgılanır. Sekretin mideden bağırsağa doğru akan içeriğin (kimus) düşük pH'sına yanıt olarak serbestleşir ve pankreasın bikarbonattan zengin salgısını uyarır. Bu sıvı bağırsak lümen içeriğini alkali yapar. Böylece pH sindirim sisteminin enzimatik aktivitesi için uygun düzeye gelir (18).

2.2.5. Kolesterol Biyosentezi

Kolesterol biyosentezi, asetat molekülü ile başlar, üç asetat molekülünün birleşmesiyle, HMG CoA sentaz enzimi ile birlikte 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) oluşur. Daha Sonra HMG-CoA redüktaz enzimi sayesinde mevalonik asit oluşur, bir dizi reaksiyon neticesinde kolesterole dönüştürülür. Kolesterol biyosentezinin düzenlenmesinde hız kısıtlayıcı basamak HMG CoA redüktaz enzimin katalizlediği reaksiyondur. Statinler bu enzimin yarışmalı inhibitörü olarak kolesterol biyosentezini inhibe ederek, plazma kolesterol seviyelerini düşürürler (17, 21).

Kolesterolün safra asitlerine dönüşümünde anahtar (hız kısıtlayıcı) basamak, 7a-hidroksilaz'ın katalizlediği, serbest kolesterolün 7a-hidroksikolesterole çevrildiği aşamadır (21, 53).

2.3. Dislipidemiler ve Sınıflandırılması

Primer dislipidemiler lipoprotein metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkarken, sekonder dislipidemiler altta yatan başka nedenlerle oluşan lipit profili bozukluklarıdır.

2.3.1 Sekonder Dislipidemi Nedenleri

- Obezite
- Sedanter Yaşam
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Hipotiroidi
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Aşırı Alkol Tüketimi
- Primer Biliyer Siroz ve Diğer Kolestatik Karaciğer Hastalıkları
- Nefrotik Sendrom
- Romatoid Artrit ve Diğer Kollajen Doku Hastalıkları
- HIV Enfeksiyonu (54).

2.3.2. Primer Dislipidemi Nedenleri

Primer dislipidemilerde klasik sınıflama Fredrickson sınıflamasıdır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde altta yatan lipoprotein metabolizma kusurunu tahmin edebilmemizi sağlar (54) (Tablo 1).

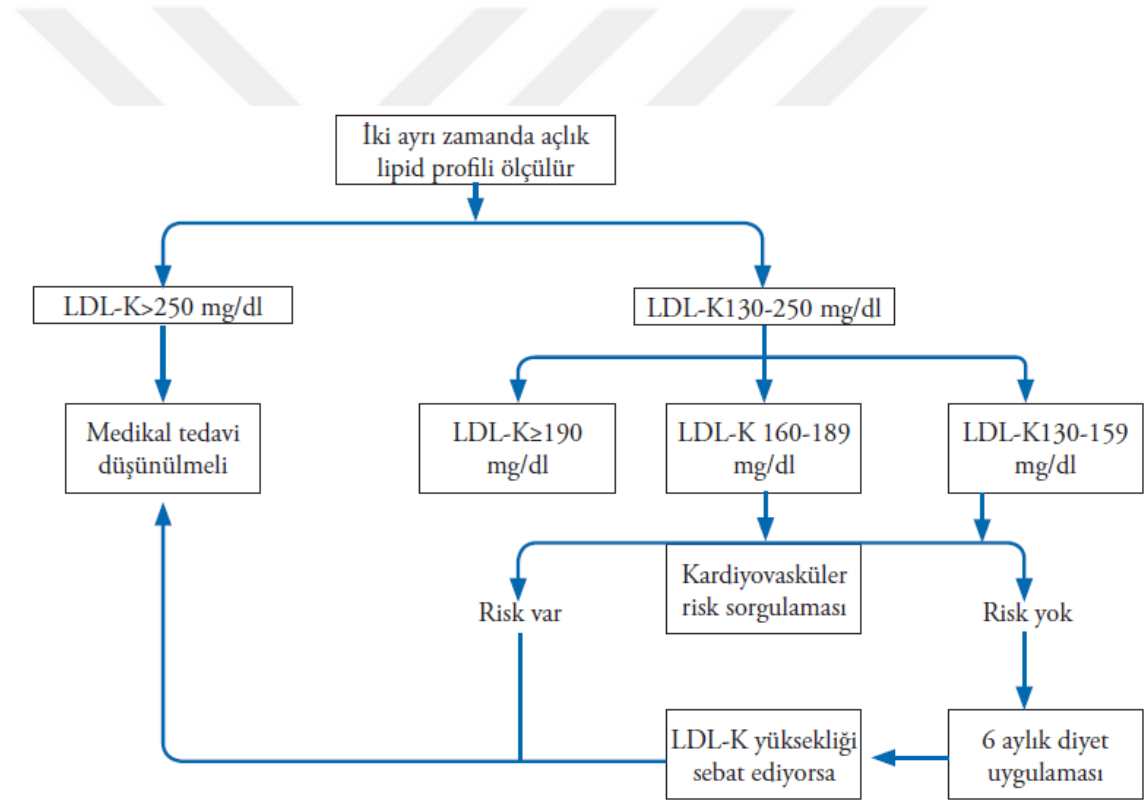
Tablo 1. Primer Dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması (54).

Tip	Diğer isimleri	Kusur	Artan lipoprotein	Semptomlar ve bulgular*	Santrifüj sonrası serum
Tip 1	Tip 1a-Buerger-Gruetz Sendromu/ Ailesel Şilomikronemi	LPL aktivitesinde azalma	Şilomikronlar	Karın ağrısı Lipemia retinalis Eruptif ksantomlar* Hepatosplenomegali	Krema benzeri üst tabaka
	Tip 1b-Ailesel Apoprotein CII eksikliği	ApoCII bozukluğu			
	Tip 1c	Kanda LPL inhibitörü varlığı			
Tip 2	Tip 2a-Ailesel Hiperkolesterolemi	LDL reseptör eksikliği	LDL	Ksantelazma* Arkus cornea* Tendon ksantomları*	Berrak
	Tip 2b-Ailesel Kombine Dislipidemi	Azalmış LDL reseptörü artmış ApoB	LDL, VLDL		
Tip 3	Ailesel Disbetalipoproteinemi	ApoE2 sentez kusuru	IDL	Tuboerüptif Ksantomlar, Palmar Ksantomlar*	Bulanık
Tip 4	Ailesel Hipertrigliseridemi	Artmış VLDL üretimi ve azalmış yıkımı	VLDL	Pankreatit	Bulanık
Tip 5		Artmış VLDL üretimi ve azalmış LPL aktivitesi	VLDL ve şilomikronlar		Krema benzeri üst tabaka, bulanık alt tabaka

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Lipit Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda pediatrik yaş grubunda anormal lipit değerlerini Tablo 2 ve tedavi algoritmasını Şekil 1'de olduğu gibi özetlemiştir.

Tablo 2. Pediatrik Yaş Grubunda Açlık Lipid Değerleri (54).

	Kabul edilebilir düzey (mg/dl)	Sınırdan yüksek düzey (mg/dl)	Yüksek düzey (mg/dl)
TK	< 170	170-199	≥ 200
LDL-K	< 110	110-129	≥ 130
Non-HDL-K	< 120	120-144	≥ 145
TG			
0-9 yaş	< 75	75-99	≥ 100
10-19 yaş	< 90	90-129	≥ 130

**Şekil 1.** LDL-K Düzeyi Tedavi Algoritması (54).

2.4. Kolesterol Ester Depo Hastalığı

Kolesterol ester depo hastalığı (KEDH) lizozomal asit lipaz (LAL) enzim aktivitesinin belirgin olarak eksikliği ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir

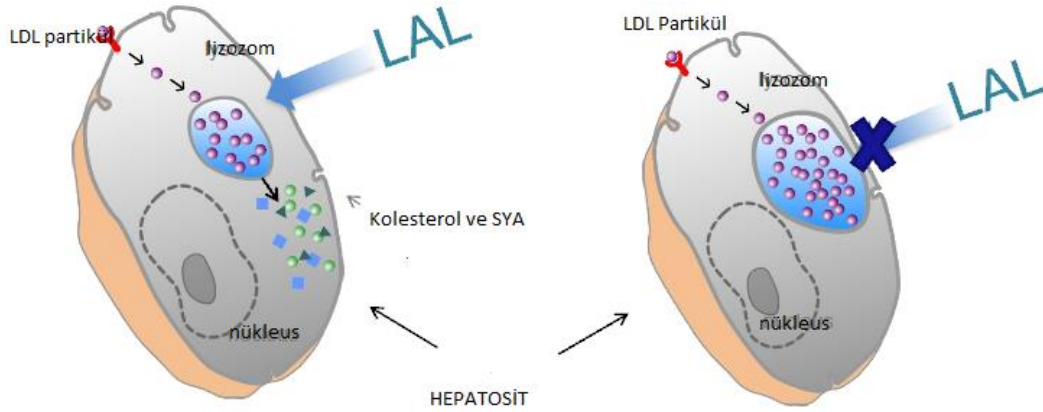
hastalıktır (1). Enzimin eksik olması kolesterol esterlerinin daha az olarak trigliseritlerin özellikle karaciğer, adrenal bez, bağırsaklar ve makrofajlarda birikimine neden olur. Reseptör aracılı endositoza ve lizozomlarda lipoproteinlerin yıkımına bağlı olarak dokular çeşitli derecelerde hastalığa iştirak eder (1-3, 55, 56). Klinik olarak LAL eksikliği iki tip hastalık ile sonuçlanır. Bunlar infantil başlangıçlı Wolman hastalığı ve geç başlangıçlı Kolesterol ester depo hastalığı olarak adlandırılır. Birincisi 1956'da Abramov, Shorr ve Wolman, ikincisi ise 1963'de Fredrickson tarafından tanımlanmıştır (57, 58). Wolman hastalığında LAL enzim aktivitesi %1'in altındadır ve lipitler; karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik iliği, makrofajlar, adrenal bez ve bağırsaklarda (özellikle villuslarda) depolanır (59).

Wolman hastalığında genellikle bebeklerde ilk 2-4. aylarda kusma ishal ve karaciğerde büyüme tablosu görülür, %50'sinde adrenal bezlerde kalsifikasyon vardır. Etkilenen bebeklerde beslenme güçlüğü ve malabsorbsiyon görülür, sonuçta malnütrisyon, büyüme geriliği, kaşeksi ve ağır karaciğer tutulumu ile birlikte ilk 3-12 ayda ölüm görülür (1, 2, 60, 61).

Kolesterol ester depo hastalığı, Wolman hastalığından farklı olarak sıklıkla tanımlanamaz ve enzimin %1-12 arasında değişen düzeyine bağlı olarak bebeklik, çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde denk gelen farklı zamanlarda ortaya çıkabilir (1, 2, 45, 62). Lizozomal kolesterol ester ve trigliserit birikimi olur (Şekil 2). LDL, TG yükselir. HDL normal ya da düşüktür (tip II hiperlipoproteinemi). Kronik hiperlipidemiye bağlı karaciğer yetmezliğine ve hızla gelişen ateroskleroza bağlı ölüm görülür (46, 63).

Kolesterol ester depo hastalığında hastalık spektrumu geniş bir yaş aralığını kapsar. Wolman hastalığı gibi bebeklik döneminde ortaya diyare, kusma, büyüme geriliği, karında şişlik ve adrenalde kalsifikasyonlar ile ortaya çıkabileceği gibi erişkinlik dönemine kadar yakalanamayabilir. Hastalar tipik olarak tip II hiperlipidemi ve karaciğer büyüklüğü kliniği ile gelirler. Karaciğerin dışardan görünümü sarı-portakal renklidir ve histolojik olarak lipit yüklü karaciğer hücreleri ve kupfer hücrelerine bağlı olarak mikroveziküler yağlanma görülür (3-6). Karaciğer biyopsisinde yanlışlıkla kriptojenik karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit ya da nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak tanımlanabilir (3). Lipit depolanması ilerleyici olarak fibrozis,

mikronodüler siroz ve en nihayetinde karaciğer yetmezliğine yol açar. Hepatomegali ve AST/ALT yükseklikleri karaciğerdeki bozulmanın erken belirtileridir.



Şekil 2. LAL Eksikliği Şematik Görünüm (64).

2.4.1. Lizozomal Asit Lipaz Geni

Lizozomal asit lipaz geni (LIPA) 10 ekzondan oluşur ve 10. kromozomda yer alır. Bu gen 36 kb boyutta olup 2.6 kb'lık mRNA'yı kodlar (65-67). Sentez edilen protein 399 aminoasitten oluşan lizozomal enzimdir (68). Bu protein yapının üç boyutlu kristalize hali insan gastrik lipazına benzer, şimdiye kadar Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı için 40 ayrı mutasyon tanımlanmıştır (69).

Kolesterol ester depo hastalığı tamamen etnik bir hastalıktır. Fakat gerçek insidansı bilinmiyor. Batı Alman toplumunda bu mutasyonun taşıyıcılığı 1/200 ve hastalık insidansı 1/40.000 olarak verilmiş (2, 70, 71). Hastalığın %50-60'ından E8SJM mutasyonu sorumlu olup bu mutasyonun bulunmasından sonra tahmini taşıyıcılığın batı toplumunda 1/100 olduğu sanılmaktadır (72, 73).

Genel olarak çok etkilenmiş vakalar daha erken tanı alırken karaciğer için yavaş ilerleyiş gösteren kolesterol ester depo hastalarının lipit profili değişken olmaktadır (38, 72, 73). Tanı şaşırtıcı olması nedeniyle birçok yetişkin hasta başlangıçta nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve nonalkolik hepatosteatoz ya da kriptojenik karaciğer hastalığı tanısı alabilmektedir ya da tanısız kalmaktadır (3, 45, 74).

Kolesterol ester depo hastalığında sık görülen bulgular ishal, karın ağrısı, yağlı gaita, büyüme geriliği, safra kesesi disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklardır (75-80). Mikronodüler sirozu olan hastalarda portal hipertansiyon, asit, kaşeksi, özefagial varisler, gastrointestinal kanama, daha ilerisinde karaciğer yetmezliğine bağlı olarak koma ve ölüm görülebilir ya da bu hastalara karaciğer transplantasyonu gerekebilir (78, 81). Adrenal kalsifikasyon herhangi bir fenotipte görülebilir (82-92). Gastrointestinal mukozada da lipit ve kolesterol ester birikimleri olabilir. Köpüksü (lipit yüklü görünümü nedeniyle) makrofajlar özellikle bağırsak villuslarının lamina propria tabakasında, lacteal endotel denilen kısımlarda, damar duvarının çevresindeki perisit denilen hücrelerde birikir (81, 93-96). Kardiyovasküler tutulum kendini daha çok koroner arter hastalığı, anevrizma ve inme olarak gösterir (43, 45, 47, 50, 56).

2.4.2. Karaciğer Patolojisi

Lipitlerin lizozomal depolanması sonucu mikroveziküler yağlanma oluşur. Sonuçta mikronodüler siroz ve fibrozis gelişir. Makrofajlarda lipit yanı sıra seroid (okside olmuş lipit) birikir. Hepatositlerde seroid birikimi olmaz, sadece lipit birikir (3, 91, 97, 98). Bu ilerleyiş yaş, genotip ya da diğer faktörlere bağlı değildir. Lipit ve seroid yüklü makrofajlara köpüksü makrofaj denir ve sinüsoidlerde portal alanda bulunur. Karaciğerde görülen mikroveziküler yağlanma diğer metabolik hastalıklarda daha nadir görülür. Valproik asit kullanımı ya da reye sendromundada mitokondrilerde ki beta oksidasyona bağlı olarak mikroveziküler yağlanma görülür (3).

Hulkoava ve Elleder; LAMP1, LAMP2, LIMP1 ya da katepsin D ile boyama yaparak lizozomal depolanmayı göstermek ve nonalkolik lipit depolanmalarından ayrımın bu boyalarla yapıldığının belirtilmesi gerektiğini söylemektedir. Böylece ekstra bir parafin kesit boyama, LAL aktivitesi ya da LIPA gen sekans çalışması yapılması için doğrulamada kullanılabilir (3).

Parafin içine gömülen biyopsi örneğine dehidrasyon işlemi uygulanarak lizozomlarda ki yağ ayrılırken, ayrılan kısımda kolesterol ester kalıntı yarıkları oluşur. Bu görünüm elektron mikroskopunda tespit edilir. Kolesterol ester kristallerininde hepatositlerde ve kupfer hücrelerinde gözlenmesi belirleyici özelliktir (64, 99-101).

2.4.3. Tedavi

Hepatomegali, belirgin yükselmiş serum kolesterol ve LDL, azalmış HDL karaciğer biyopsisinde kolesterol ester birikimi, fibrozis ve siroz görülen 9 yaşındaki bir kız hastada KEDH kolesterol sentez anormallikleri kontrol etmek için ilk defa Statinler kullanılmıştır (101). Hastalığa tedavi yaklaşımı içinde statin ve kolestiramin adlı ilaçlar ile karaciğer nakli bulunmaktadır. İnsan fibroblastlarında enzim replasman tedavisi güven verici ve etkili görünmektedir (102-105). Son zamanlarda rekombinant enzim replasman (sebelipaz alfa) tedavisinin faz I/II çalışmaları yapılmış olup tanımlanamayan hastalık için giderek ilginin artmasına neden olmaktadır (112).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya Eylül 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli ve Genel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 75 hasta dahil edildi. Hastalar hastane otomasyon sisteminden edinilen telefon numaraları aranarak polikliniklere çağrıldı. Telefon ile ulaşılamayan ve obezite, nefrotik sendrom, kolelityazis gibi sekonder hiperlipidemi ile izlenen toplam 35 hasta çalışma dışı bırakıldı. Lipit elektroforezi kullanılarak Fredrickson Sınıflaması yapılan ve ailesel hiperlipidemi düşünülmeyen 15 primer hiperlipidemili hasta ve ailesel hiperlipidemi tanısıyla takip edilen 25 hastadan LAL düzeyleri için, parmak ucu lanset ile delinerek filtre kağıdına birkaç damla kan alındı. Çalışmaya sağlıklı kontrol grubu alınmadı. Ailesel hiperlipidemi ile takip edilen hastalar lipoprotein elektroforezi ile tip 2a, tip 3 ve tip 5 fenotipleriyle 3 gruba ayrıldı. Tedavi durumlarına göre aferez yapılanlar, diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullananlar ve sadece diyet yapanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastaların DEXA ve EKO incelemeleri yapıldı. Retrospektif dosya taraması yapılarak ilk başvuru şikayetleri ve izlem süreleri kaydedildi, Lipit profilleri, hormon profilleri, hemoglobin değerleri, boy ve kilo standart deviasyon skoru (sds) değerleri karşılaştırıldı.

3.2. LAL Ölçüm Tekniği

Guy ve arkadaşları tarafından LAL enziminin filtre kağıtlarında ölçümü yeni bir metod olarak geliştirilmiştir (107). Lalistat-2 LAL enzimi için spesifik inhibitördür ve filtre kağıtlarında total lipaz ve lipaz aktivitesi Lalistat 2 varlığında ölçülebilir (108,

109). Lalistat-1'de lalistat-2'nin analogudur. Herikisi de LAL üzerine aynı inhibitör etkiye sahip tiadiazol karbamattır (109). Lalistat-2 aynı konsantrelerde LAL'e karşı daha fazla aktivite göstermiş, sonuç olarak Lalistat-2 bu değerlendirmede inhibitör ajan olarak seçilmiş.

3.3. LAL Enzim Düzeyi

LAL enzim düzeyinin (nmol/punch) ölçümü filtre kağıdı ile yapıldı.

LAL enzim düzeyi;

- 0.02'nin altı pozitif,
- 0.05'in üzeri ise test sonucu negatif,
- 0.02-0.05 arası ise şüpheli kabul edildi.

3.4. LAL Enzim Düzeyinin Alınması ve Gönderilmesi

Filtre kağıdına alınan kan örnekleri oda sıcaklığında bir gece kurumaya bırakıldı. Örnekler ikiye katlanarak -20 derecede kurutuculu ortamda saklandı. Daha sonra filtre kağıtları içinde nem tutucu saşesi bulunan kilitli plastik torbalara konularak alınan örnekler İngiltere'de NHS Greater Glasgow and Clyde Biyokimya Departmanı'na kurye aracılığıyla gönderildi ve LAL düzeyi sonuçları elektronik mail ile tarafımıza gönderildi.

3.5. Araştırmanın Bütçesi

LAL enzim düzeyi Synageva Biopharma firmasının desteği ile İngiltere'de NHS Greater Glasgow and Clyde Biyokimya Departmanı'nda yapıldı.

3.6. Laboratuvar Bulguları

Diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanan ve diyet yapanlarda ilk tanı anındaki ve çalışmaya alınan en yakın tarihte yapılan lipit profili kaydedildi, Aferez yapılan

hastalarda ise aferez öncesi ve aferez sonrası hemen bakılan lipid profili değerlendirmeye alındı.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ std.sapma, sözel değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde takipli ve Genel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 75 hasta dahil edildi. Hastane otomasyon sisteminden hastaların telefon numaraları öğrenilerek polikliniklere çağrıldı. Telefon ile ulaşılamayan, obezite, nefrotik sendrom ve kolelityazis gibi sekonder hiperlipidemi ile izlenen toplam 35 hasta çalışma dışı bırakıldı. Lipit elektroforezi uygulanan ve Ailesel Hiperlipidemi düşünülmeyen 15 hasta ve ailesel hiperlipidemi tanısıyla takip edilen 25 hastadan LAL düzeyleri alındı. Çalışmaya sağlıklı kontrol grubu alınmadı. Ailesel hiperlipidemi ile takip edilen hastalar lipoprotein elektroforezi ile tip 2a, tip 3 ve tip 5 fenotipleriyle 3 gruba ayrıldı. Aynı zamanda tedavilerine göre aferez yapılanlar, diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanan ve sadece diyet yapanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastaların kemik dansitometrik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Retrospektif dosya taraması yapılarak ilk başvuru şikayetleri ve izlem süreleri kaydedildi.

Tanılarına göre tip 2a, tip 3 ve tip 5 olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, boy sds, kilo sds özellikleri ve relatif ağırlık yüzdeleri Tablo 3'te, cinsiyet dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların 11'i kız (%44), 14'ü (%56) erkekti. Hastaların 19'u (%76) tip 2a, 4'ü tip 5, 2'si tip 3 ile takipliydi. Tip 2a ile izlenen 7 kız (%36,8), 12 erkek (%63.2), tip 3 ile izlenen 1 erkek (%50) 1 kız (%50), tip 5 ile izlenen 3 kız (%75) ve 1 erkek (%25) hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 9.89 ± 3.92 yıl, Tip 2a, tip 5 ve tip 3 tanılı hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 9.78 ± 4.42 yıl, 9.75 ± 1.99 yıl ve 11.29 ± 1.47 yıl olarak bulundu ($p > 0.05$). Yaş dağılımı açısından hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Üç hasta grubunun (tip 2a, tip 5 ve tip 3) boy sds sırasıyla karşılaştırıldığında -0.28 ± 0.95 sds, -1.20 ± 1.35 sds, 1.20 ± 2.26 sds ($p > 0.05$), kilo sds sırasıyla karşılaştırıldığında -0.59 ± 1.06 sds, -1.35 ± 1.09 sds, -0.10 ± 2.52 sds ($p > 0.05$), relatif ağırlık sırasıyla karşılaştırıldığında 92.21 ± 9.08 yüzde, 91.50 ± 2.64

yüzde, 86.00 ± 11.31 yüzde ($p > 0.05$). Üç hastalık gurubunda da boy sds, kilo sds ve relatif ağırlık açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 3. Hastaların Boy SDS, Kilo SDS Özellikleri ve Relatif Ağırlık Yüzdeleri

ÖZELLİK (Ort.±SD)	Hiperlipidemi Tipi			Toplam	P değeri
	Tip 2a	Tip 5	Tip 3		
Yaş (yıl)	9.78±4.42	9.75±1.99	11.29±1.47	9.89±3.92	0.78
Boy SDS	-0.28±0.95	-1.20±1.35	1.20±2.26	0.31±1.20	0.15
Kilo SDS	-0.59±1.06	-1.35±1.09	-0.10±2.52	-0.67±1.17	0.33
Relatif Ağırlık (%)	92.21±9.08	91.50±2.64	86.00±11.31	91.60±8.42	0.74

*Anlamlı korelasyon olması için $p < 0.05$ dir.

Tablo 4. Tanılarına Göre Cinsiyet Sıklığı

			Cinsiyet		Total
			Kız	Erkek	
TANI	Tip 2a	Sayı	7	12	19
		Tanı	%36.8	%63.2	%100.0
		Cinsiyet	%63.6	%85.7	%76.0
	Tip 5	Sayı	3	1	4
		Tanı	%75.0	%25.0	%100
		Cinsiyet	%27.3	%7.1	%16
	Tip 3	Sayı	1	1	2
		Tanı	%50	%50	%100
		Cinsiyet	%9.1	%7.1	%8
TOTAL		Sayı	11	14	25
		Tanı	%44	%56	%100
		Cinsiyet	%100	%100	%100

Tablo 5’te Tip 2a, tip 5 ve tip 3’te hemoglobin (Hb) değerleri sırasıyla 11.90 ± 1.25 g/dl, 11.27 ± 2.98 g/dl, 13.40 ± 0.28 g/dl ($p > 0.05$), platelet (Plt) sayısı sırasıyla 297.11 ± 90.26 $10^3 \mu\text{L}$, 331.75 ± 50.22 $10^3 \mu\text{L}$, 320.00 ± 32.52 $10^3 \mu\text{L}$ ($p > 0.05$), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri sırasıyla 18.95 ± 14.646 U/L, 18.00 ± 14.09 U/L, 12.50 ± 4.95 U/L ($p > 0.05$) verilmiş olup istatistiksel olarak laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark yoktu.

Tablo 5. Tanılarına Göre Hemogram ve KCFT ilişkisi

ÖZELLİK (Ort. $\pm$ SD)	Hiperlipidemi Tipi			Toplam	P
	Tip 2a	Tip 5	Tip 3		
Hb (g/dl)	11.90 ± 1.25	11.27 ± 2.98	13.40 ± 0.28	11.92 ± 1.59	0.12
Plt ($10^3 \mu\text{L}$)	297.11 ± 90.26	331.75 ± 50.22	320.00 ± 32.52	304.48 ± 81.59	0.40
ALT (U/L)	18.95 ± 14.646	18.00 ± 14.09	12.50 ± 4.95	18.28 ± 13.780	0.61

*Anlamlı korelasyon olması için $p < 0.05$ dir.

Tablo 6’da Tip 2a, tip 5 ve tip 3 fenotipli hastaların hormon profili, kemik dancitometrisi ve LAL düzeyi karşılaştırması yapıldı. Bazal ACTH (adrenokortikotropik hormon) düzeyleri sırasıyla 40.36 ± 63.35 pg/ml, 15.72 ± 4.09 pg/ml, 32.65 ± 0.35 pg/ml ($p > 0.05$), bazal kortizol düzeyleri sırasıyla 9.61 ± 3.75 ug/dl, 21.07 ± 15.78 ug/dl, 10.55 ± 3.04 ug/dl ($p > 0.05$), D vit düzeyleri sırasıyla 11.38 ± 8.69 ng/ml, 19.05 ± 11.23 ng/ml, 12.65 ± 3.04 ng/ml ($p > 0.05$), dexta z skor sırasıyla -1.25 ± 1.23 SD, -1.65 ± 0.82 SD, -2.00 ± 1.69 SD ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların izlem süreleri sırasıyla 54.47 ± 23.75 ay, 25.75 ± 15.50 ay, 72 ± 0 ay ($p < 0.05$) anlamlı farklılık vardı. Hastaların tümünde LAL enzim düzeyi ortalama referans aralığında bulundu ($p > 0.05$).

Tablo 6. Hormon Profili, Kemik Dansitesi, LAL Düzeyi ve İzlem Süresi

ÖZELLİK (Ort.±SD)	Hiperlipidemi tipi			Toplam	P değeri
	Tip2a	Tip5	Tip3		
ACTH	40.36±63.35	15.72±4.09	32.65±0.35	35.80±55.64	0.050
Kortizol	9.61±3.75	21.07±15.78	10.55±3.04	11.52±7.76	0.088
D vit.	11.38±8.69	19.05±11.23	12.65±3.04	12.71±8.99	0.423
PTH	45.94±26.52	26.97±13.77	48.10±4.94	43.08±24.58	0.272
DEXA	-1.25±1.23	-1.65±0.82	-2.00±1.69	-1.38±1.18	0.847
LAL	1.00±	1.00	1.00	1.00±	1.000
İzlem süresi(ay)	54.47±23.75	25.75±15.50	72±0	51.8±24.60	0.027

*Anlamlı korelasyon olması için $p<0.05$ dir.

Tablo 7’de, başvuru şikayetlerine göre; tip 2a tanılı hastaların 6’sı (%31.6) ailesinde hastalık bulunduğu için kontrol amaçlı başvuru esnasında, 1’i (% 5,3) çarpıntı, 12’si (%63.2) ksantoma veya ksantalesma ile tip 5 tanılı hastaların 1’i (%25) karın ağrısı, 3’ü (%75) ksantoma veya ksantalesma ile tip 3 tanılı hastaların 2’si (%100) ailesinde hastalık bulunduğu için kontrol amaçlı başvuru esnasında tanı aldığı gösterilmiştir.

Tablo 7. Tanılara Göre Başvuru Şikayetleri

			Şikayet				Total
			Ailesel Kontrol	Çarpıntı	Karın Ağrısı	Ksantoma Ksantelesma	
TANI	Tip 2a	Sayı	6	1	0	12	19
		Tanı	%31.6	%5.3	0	%63.2	%100
		Şikayet	%75.0	%100	0	%80.0	%76.0
	Tip 5	Sayı	0	0	1	3	4
		Tanı	%0	%0	%25	%75	%100
		Şikayet	%0	%0	%100	%20	%16
	Tip 3	Sayı	2	0	0	0	2
		Tanı	%100	%0	%0	%0	%100
		Şikayet	%25	%0	%0	%0	%8
TOTAL		Sayı	8	1	1	15	25
		Tanı	%32	%4	%4	%60	%100
		Şikayet	%100	%100	%100	%100	%100

Tablo 8’de ekokardiografik değerlendirme gösterilmiştir. Tip 2a tanılı hastaların 2’sinde (%10.5) Aort Yetmezliği (AY), 2’sinde (%10.5) Mitral Yetmezlik (MY), 15’inde normal ekokardiografik bulgular (%78,9), Tip 5 tanılı hastaların 4’ünde normal ekokardiografik bulgular (%100), tip 3 tanılı hastaların 2’sinde (%100) normal ekokardiografik bulgular izlendi. Hastaların toplam 21’inde (%100) normal ekokardiografik bulgular, 2’sinde (%8) AY, 2’sinde (%8) MY görüldü.

Tablo 8. Tanılarına Göre EKO Değerlendirilmesi.

			EKOKARDİOGRAFİ			TOTAL
			NORMAL	AY	MY	
TANI	Tip 2a	Sayı	15	2	2	19
		Tanı	%78.9	%10.5	%10.5	%100
		Eko	%71.4	%100	%100	%76
	Tip 5	Sayı	4	0	0	4
		Tanı	%100	%0	%0	%100
		Eko	%19	%0	%0	%16
	Tip 3	Sayı	2	0	0	2
		Tanı	%100	%0	%0	%100
		Eko	%9.5	%0	%0	%8
TOTAL		Sayı	21	2	2	25
		Tanı	%84	%8	%8	%100
		Eko	%100	%100	%100	%100

Tablo 9’da tanı ve tedavi ilişkisi gösterilmiştir. Toplam 25 hastanın 7’si (28%) herhangi bir tedavi almayıp sadece diyet uyguluyor, 13’ü (52%) lipit aferezine giriyor. 5’i (20%) diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanıyordu. Tip 2a tanılı 19 hastanın 12’si lipit aferezine giriyor, 2’si diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanıyor, 5’i herhangi bir tedavi almayıp sadece diyet uyguluyordu. Tip 5 tanılı 4 hastanın 1’i lipit aferezine giriyor, 3’ü diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanıyordu. Tip 3 tanılı 2 hastada tedavi almıyordu.

Tablo 9. Tanı Tedavi Karşılaştırılması

			Tedavi			TOTAL
			İlaç yok	Aferez	İlaç var	
TANI	Tip 2a	Sayı	5	12	2	19
		Tanı	%26.3	%63.2	%10.5	%100
		Tedavi	%71.4	%92.3	%40.0	%76.0
	Tip 5	Sayı	0	1	3	4
		Tanı	%0	%25	%75	%100
		Tedavi	%0	%7.7	%60	%16
	Tip 3	Sayı	2	0	0	2
		Tanı	%100	%0	%0	%100
		Tedavi	%28.6	%0	%0	%8
TOTAL		Sayı	7	13	5	25
		Tanı	%28	%52	%20	%100
		Tedavi	%100	%100	%100	%100

Tablo 10’da tedavi almayıp sadece diyet uygulayan, lipit aferezine giren ve diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullananların sırasıyla; Hb değerleri 12.30 ± 0.83 g/dl, 11.43 ± 2.04 g/dl, 12.66 ± 0.33 g/dl ($p > 0.05$). Plt değerleri 312.43 ± 84.27 $10^3 \mu\text{L}$, 293.69 ± 94.27 $10^3 \mu\text{L}$, 321.40 ± 42.18 $10^3 \mu\text{L}$ ($p > 0.05$). Boy sds değerleri 0.25 ± 1.34 , -0.56 ± 0.62 , 0.48 ± 1.99 ($p > 0.05$). Kilo sds değerleri -0.57 ± 1.27 , -0.64 ± 0.84 , -0.91 ± 1.89 ($p > 0.05$). Relatif ağırlık yüzdesi 90.42 ± 8.77 , 92.61 ± 8.86 , 90.60 ± 8.23 ($p > 0.05$). Yaş dağılımında ay olarak 89.71 ± 42.03 , 137.00 ± 49.48 , 112.00 ± 26.85 ($p > 0.05$). ALT değerleri 14.00 ± 3.10 U/L, 22.69 ± 18.09 U/L, 12.80 ± 3.03 U/L ($p > 0.05$). Bazal ACTH düzeyleri 34.32 ± 22.55 , 42.14 ± 21.07 , 21.38 ± 10.42 pg/ml ($p > 0.05$). Bazal kortizol düzeyleri 12.28 ± 2.82 ug/dl, 8.61 ± 3.91 ug/dl, 18.00 ± 14.93 ug/dl ($p > 0.05$). Kemik dansitesinde -1.74 ± 0.88 SD, -0.95 ± 1.30 SD, -1.98 ± 0.96 SD ($p > 0.05$). Bulgularda istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. D vitamini düzeyleri arasında 17.27 ± 10.15 ng/ml, 7.66 ± 5.22 ng/ml, 19.45 ± 8.55 ng/ml ($p < 0.05$), istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Tablo 10. Tedavi Tipine Göre Boy-Kilo sds, Relatif Ağırlık, Laboratuvar, Hormon Profilleri, Kemik Dansitesi Karşılaştırılması.

ÖZELLİK (Ort.±SD)	Tedavi tipi			Toplam	P değeri
	İlaç Yok	Aferez	İlaç Var		
Hb	12.30±0.83	11.43±2.04	12.66±0.33	11.92±1.59	0.15
Plt	312.43±84.27	293.69±94.27	321.40±42.18	304.48±81.59	0.53
Kilo sds	-0.57±1.27	-0.64±0.84	-0.91±1.89	-0.67±1.17	0.79
Boy sds	0.25±1.34	-0.56±0.62	0.48±1.99	0.31±1.20	0.35
Yaş (yıl)	7.47±3.5	11.41±4.12	9.33±2.23	9.89±3.92	0.126
Relatif Ağırlık (%)	90.42±8.77	92.61±8.86	90.60±8.23	91.60±8.42	0.94
ALT	14.00±3.10	22.69±18.09	12.80±3.03	18.28±13.78	0.619
ACTH	34.32±22.55	42.14±21.07	21.38±10.42	35.80±55.64	0.337
Kortizol	12.28±2.82	8.61±3.91	18.00±14.93	11.52±7.76	0.065
D_Vit	17.27±10.15	7.66±5.22	19.45±8.55	12.71±8.99	0.010*
DEXA	-1.74±0.88	-0.95±1.30	-1.98±0.96	-1.38±1.18	0.266

*Anlamli korelasyon olması için $p<0.05$ dir.

Tablo 11’de tedavi öncesi ve sonrası lipit değerleri karşılaştırıldı. Sadece diyet uygulayan ve diyetle birlikte ilaç tedavisi alan hastalarla aferez yapılan hastalar karşılaştırıldı. Sadece diyet uygulayan ve ilaç tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trigliserit değerleri sırasıyla 173.75±227.32 mg/dl, 308.00±445.70 mg/dl ($p>0.05$), total kolesterol (TK) değerleri 263.42±207.98 mg/dl, 224.17±67.70 mg/dl ($p>0.05$), LDL kolesterol değerleri 188.92±209.97 mg/dl, 151.67±90.90 mg/dl ($p>0.05$) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. HDL kolesterol değerleri sırasıyla 33.08±11.63 mg/dl, 43.08±19.89 mg/dl ($p<0.05$), iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Lipit aferezi yapılan hastaların aferez öncesi ve sonrası trigliserit değerleri sırasıyla 140.38±142.10 mg/dl, 80.62±103.51 mg/dl ($p<0.05$), total kolesterol değerleri 510.69±176.78 mg/dl, 212.15±117.47 mg/dl ($p<0.05$), LDL kolesterol değerleri 438.00±171.10 mg/dl, 175.77±109.76 mg/dl ($p<0.05$), HDL kolesterol değerleri 51.92±20.24 mg/dl,

26.92±8.53 mg/dl ($p<0.05$) olarak bulundu. Aferez öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.

Tablo 11. Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Değerlerinin Karşılaştırılması

ÖZELLİK (Ort. ±SD)	Lipitler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Sadece diyet uygulayan ve ilaç tedavisi alan hastalar	TG (mg/dl)	308.00±445.70	173.75±227.32	0.433
	TK (mg/dl)	263.42±207.98	224.17±67.70	0.875
	LDL (mg/dl)	188.92±209.97	151.67±90.90	0.969
	HDL (mg/dl)	33.08±11.63	43.08±19.89	0.034*
Aferez yapılan hastalar	TG (mg/dl)	140.38±142.10	80.62±103.51	0.001*
	TK (mg/dl)	510.69±176.78	212.15±117.47	0.001*
	LDL (mg/dl)	438.00±171.10	175.77±109.76	0.001*
	HDL (mg/dl)	51.92±20.24	26.92±8.53	0.002*

*Anlamlı korelasyon olması için $p<0.05$ dir.

5. TARTIŞMA

Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Türkiye Aile Yapısı Araştırması Tespit ve Önerileri'nin (TAYA) 2006 ve 2011'de yapmış olduğu çalışmalarda sırasıyla Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde akraba evliliği oranları %43 ve %44 olarak görülmüş. Bu oran Türkiye genelinde 2006 yılında %22, 2011 yılında ise %21 olarak tespit edilmiş (110). Akraba evliliklerinde otozomal resesif genlerin bir araya gelme sıklığında artış ön plandadır (7). Kolesterol ester depo hastalığının otozomal resesif kalıtılması, nadir görülmesi ve sıklıkla tanısı atlanan hastalık grubundan olması ve bölgemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle bizde çalışmamızda ailesel hiperlipidemi ile takipli hastalarda lizozomal asit lipaz enzim eksikliğini gösterebilmeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda aferez yapılan, diyetle birlikte lipit düşürücü ajan kullanan ve sadece diyet uygulayan ailesel hiperlipidemili 25 hastanın tümünde filtre kağıdı ile gönderilen LAL düzeyi normal referans aralığında bulunmuştur. Bununla beraber ailesel olmayan primer hiperlipidemisi olan 15 hastada LAL düzeyi normal referans aralığında görüldü. Çalışmamızda hiperlipidemi ile takip edilen hastaların batın muayenelerinde organomegali görülmemekle beraber yapılan abdominal ultrasonografilerinde organomegali görülmemiştir. KEDH'de klinik tablo değişkendir, hepatomegali ve/veya karaciğer transaminaz yükselmesi, fibrozis veya sirozla sonuçlanan hepatik steatoz, dalak büyümesi, yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol, yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol gibi klinik tablo geniş bir yelpaze oluşturmaktadır (111).

Kroon ve arkadaşları (112) tarafından lipit aferez ve lipit düşürücü ilaçları içeren bir çalışma yapılmıştır. Diyetle lipit düzeyi düzelmeyen, herhangi bir lipit düşürücü ilaç almayan, hiperlipidemisi olan ve ağır koroner arter hastalığı olan hastalar randomize olarak sadece simvastatin alanlar ya da simvastatine ilave LDL aferez yapılanlar olarak ayrılmıştır. LDL kolesterol değeri 2 yıl sonra sadece ilaç alan grupta 270 mg/dl'den 154 mg/dl'ye kadar düşerken, LDL aferez grubunda LDL kolesterol 269 mg/dl'den 116 mg/dl'ye düşmüştür. Çalışmanın anjiyografik sonlanım noktaları ortalama segment çap

ve minimum obstruksiyon $\text{\AA}$ ap değişimleri olup iki yıl sonra her iki grupta stenozun ortalama yüzdesi azalma eğilimi göstermiştir, ancak farklılık gözlenmemiştir. LDL aferez grubunda ilaç grubuna kıyasla daha fazla minör lezyon kaybolmuştur. Araştırmacılar bu bulgularla her iki tedavinin aterosklerotik ilerlemeyi durdurduğunu düşünmüş, lipit aferezin fonksiyonel iyileşmeyi daha fazla arttırdığı şeklinde yorum yapmıştır (112).

Thompson ve HEART-UK LDL aferezi çalışma grubu (113), 2006 yılından önce yayınlanan tıbbi literatürlerin bir derlemesini yapmıştır. Metaanalizler iki veya daha fazla yılda sonuçlanan ve anjiyografik değişimlerin hasta bazında yapıldığı altı çalışmanın sonuçlarında uygulanmıştır. Ayrıca, sadece diyet alan bir kontrol kolu olan iki ilaç çalışmasının anjiyografik verilerininide dahil etmişlerdir. Metaanaliz sonuçları, tek başına diyetle LDL'de azalmaların ortalama %7.5, diyet+ilaç tedavisinde %35 ve diyet, ilaç tedavisi ve LDL aferez birlikteliğinde %53 olduğunu göstermiştir. Varyans analizi, ilaç tedavisi ve LDL aferez ile kombine ilaç tedavisi arasında bir fark olmadığını, ancak her ikisinin de tek başına diyetten üstün olduğunu ortaya çıkarmıştır (113).

Matsuzaki ve arkadaşları (114), lipit aferez ve lipit düşürücü ilaçlar ile hiperlipidemik hastalarda koroner aterosklerotik plakların seyrini değerlendirmiş, 6 aydan fazla lipit düşürücü ilaçlar ve diyet alan, LDL düzeyleri 130–230 mg/dL olan ve koroner arter hastalığı olan 19 hasta çalışmaya almışlardır. 19 hastanın 12'si bir yıl boyunca her iki haftada bir LDL aferez uygulanan ve beraberinde ilaç tedavisi almıştır. Sadece ilaç kullanan grupta total kolesterol ve LDL düzeyleri değişmemiş, ancak lipit aferez grubunda sırasıyla %28.4 ve %34.3 ile azalmıştır. Başlangıçta ve bir yılın sonunda koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi yapılmış, minimal lümen $\text{\AA}$ apı ve plak alanı lipit aferez grubunda iyileşmiş, ancak sadece ilaç alan grupta değişmemiştir (114).

Bizim çalışmamızda; lipit aferezi sonrası değerlendirilen lipit profilleri aferez öncesi değerlere göre anlamlı düşük saptandı. Yukarıda belirtilen çalışmalarda ilaç ve diyet tedavisine ek olarak uzun süreli lipit aferez tedavisinin kolesterol seviyesine etkili olduğu düşünöldü. Ayrıca ortalama Hb miktarının normal dağılım aralığından düşük olduğu göröldü. Klinik gözlemler lipit aferez ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda aneminin varlığı başka bir neden yoksa demir eksikliği anemisini desteklemektedir (115).

İsmail Hakkı Kalkan ve arkadaşları (116), hiperlipidemi osteoporoz ilişkisini değerlendiren bir çalışma yapmış. Yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 61.2 yıl ($SD=\pm 8.9$) olan 90 kadın olgu ile yaş ortalaması 63.4 yıl ($SD=\pm 15.7$) olan 10 erkek olgu alınmış. Osteoporozu olanlarda total kolesterol ve LDL düzeyleri sırasıyla 216 mg/dl ve 128 mg/dl, osteopeniklerde 194 mg/dl ve 111 mg/dl ve kemik mineral yoğunluğu normal olan olgularda 180 mg/dl ve 100 mg/dl olarak saptanmış. Osteoporozlular ile kemik mineral yoğunluğu normal olanlar arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, total kolesterol ve LDL düzeyleri ile osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptanmış (116).

Özlem Altındağ ve arkadaşları (117), 2009 yılında lipit profilinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisini değerlendirmiş, toplam yağ kitlesi ve serum lipit düzeyleri yüksek olanlarda düşük olanlara göre kemik mineral yoğunluğu değerlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (117). Literatüre bakıldığında ateroskleroz ve osteoporoz arasında ilişkinin olduğu, hiperkolesteroleminin kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalar vardır (118).

D vitamini, mineralokortikoid, glikokortikoid androjen ve estrogen sentezinde kolesterol prekürsör olarak önemli rol oynar (16). Hiperlipidemi ve kemik mineral dansitesi ile kalsiyum metabolizmasına yönelik yapılan çalışmaların daha çok erişkin yaş grubunu kapsadığı görülmektedir. Literatürde çocukluk çağı rikets ve kalsiyum metabolizma bozukluğu ile ilişkili yapılmış çalışma bulunmamakla beraber bizim çalışmamızda toplam 25 ailesel hiperlipidemi tanılı hastanın d vitamini düzeyi 6 hastada kısmi eksiklik düzeyinde, 13 hastada ciddi eksiklik düzeyinde görüldü, yapılan kemik dansitometresi'nde 12 hastada osteopenik düzeyde, 5 hastada osteoporotik düzeyde olduğu görüldü.

Bernstein ve arkadaşları (64); 2013 yılında 135 tanı almış hastanın literatür derlemesini yapmış. Hastaların %99.3'ünde hepatomegali, %74'ünde splenomegali saptanmış. Tanı sırasında hastaların çoğunda transaminazlar, trigliserit, LDL-kolesterol yüksek, HDL-kolesterol düşük bulunmuş. Karaciğer biyopsisi yapılmış olan 112 vakanın hepsinde de ilerleyici fibrozis, karaciğerde mikronodüler siroz ve sonunda karaciğerde yetmezlikle sonuçlanan mikroveziküler yağlanma görülmüş. Ölüm ya da karaciğer transplantasyonu gereken karaciğer yetmezliği; 17 vakada bildirilmiştir. 55

hastada 31 çeşit LIPA mutasyonu tanımlanmış, % 61'inde exon 8'de ki E8SJM olarak adlandırılan mutasyon görülmüş (64).

Derlemede (64), 82 adet hakemli makale, ve 15 adet makale çalışma kapsamında değerlendirilmiş. İki yıllık süre ile takip edilen 99 hasta ve 21 farklı vaka sunumları olarak sunulmuş hastalar değerlendirmeye alınmış. Hastaların %65'i Avrupa, %17 Kuzey Amerika, %10 Latin Amerika, %3 Hindistan ve Tayland kökenli ve %3'ü de Orta Doğu'dan rapor edilmiş.

Derlemede (64), hastaların %97'sinde (131 hasta) bulgular verilmiş. Başlangıç median yaş 5 yıl, hastaların 56'sı (%45) erkek ve 68'i (%55) kadın. Kadınlarda, 1 ay-68 yaş arasında, erkeklerde doğum ile 44 yaş arasında semptomlar ilk kez ortaya çıkmış. Onbir vaka sunumunda ise cinsiyet bildirilmemiş. 131 hastanın 35'inde (%27) semptomların başlangıcı ilk iki yıl, 81 (%62)'inde 3-12 yaş ve 15 (%11)'inde adölesan veya erişkin dönemde olmuştur. 5 hastanında tanısı otopsi sırasında konulmuştur.

Derlemede (64), hastaların %99.3'ünde hepatomegali ve %74'ünde splenomegali tespit edilmiş. Yirmiyedi yaşında ki bir hastada hepatomegali yok ancak transaminazlar yüksek ve karaciğer patolojisi tespit edilmiş. Farklı zaman dilimlerinde dalgalanmalar gösteren AST ALT yüksekliği başlangıçta tüm hastalarda yüksek görülmüş. Pediatrik hastaların çoğunda belirtilmezken, erişkin hastalar hiperlipidemilerle ortaya çıkmışlar ve bu hiperlipidemi değişen derecelerde statinlere ya da kolestramine cevap veriyormuş. Hastaların kardeşleri semptomatik ya da presemptomatik evrede LAL enzim aktivitesi ya da mutasyon analizi ile tanı almışlar.

Hastaların 110'unda lipit profilleri rapor edilmiş, LDL düzeyi rapor edilen 43 hastanın %79'unda yükseklik var (>200 mg/L) ve %95'inde de normal aralığın üzerinde görülmüş. Altmışbeş hastada HDL düzeyi belirtilmiş ve 8-50 mg/dl arasında; %71'i nde 20-40 mg/dl arasında, %18'inde 20 mg/dl'nin altında ve %11'inde 40 mg/dl'nin üzerinde tespit edilmiş. On çocuğun ebeveynlerinde kolesterol yüksekliği görülmüş, doğal olarak heterozigot oldukları düşünülmüş (E8SJM geni mutasyonu). Çeşitli raporlarda koroner arter hastalığı ya da aterosklerozun ebeveynlerde varlığı rapor edilmişken sadece birkaçında ebeveynde karaciğer hastalığı belirtilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu 135 hastanın hepsinde görülmüş. Bildirilmiş 11 ölüm görülmüş, %73'ü karaciğer yetmezliğine bağlı ve toplamda 12 hastada özefagus varisleri gelişmiş. Karaciğer biyopsisi yapılan 112 hastada (%83'ü) karaciğerde tarif

edilen bulgulara sahip, karaciğer hastalığı nedeniyle ölümler 7-56 yaş arasında ve ölümlerin %50'si 21 yaşın altında tespit edilmiş. Sadece bir ölüm 58 yaşından sonra kaydedilmiş. Birçok hasta için uzun dönem takipleri yapılmamış, 4 hasta bu vaka çalışmaları rapor edildikten sonra ölmüşler (64).

Bizim çalışmamızda, hiperlipidemi ile takipli hastalar lipit elektroforezi ile ailesel hiperlipidemi tanısı almışlardır. Bernstein ve bizim çalışmamızın ortak özelliği, hastaların sadece ailesel hiperlipidemi tanısı almış hastalar olmalarıdır.

Literatürde hiperlipidemi ile ilgili yapılan çalışmalarda hormon profilleri ilgili veri tespit edilmemiştir, çalışmamızda primer hiperlipidemi tanılı hastalarda bazal ACTH ve kortizol seviyeleri normal referans aralığında olduğu görüldü. Bu konuda daha geniş gruplarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada, hastalarımızı presemptomatik kabul ederek; ailesel hiperlipidemisi olan çocuk hastaları, ilerleyen yaşlarında lizozomal depo hastalıkları içerisinde nadir görülen KEDH açısından taradık. Görece basit bir teknikle parmak ucundan alınan birkaç damla kan ile enzim tayini yaptık. Toplam 40 hastadan LAL enzim düzeyi gönderdik, hastalarımızın tümünde LAL düzeyi normal aralıkta görüldü.

- 1- Non obez olup düşük dansiteli lipoprotein değeri (LDL) ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/L) olanlar;
- 2- Non obez olup yüksek dansiteli lipoprotein değeri (HDL) ≤ 50 mg/dl ($\leq 1,3$ mmol/L) olanlar;
- 3- Non obez olup açıklanamayan ve yüksek seyreden karaciğer transaminaz (AST ve/veya ALT değerinin ≥ 50 U/L olması) olanlar;
- 4- Non obez olup hepatomegalisi olanlar;
- 5- Kriptojenik sirozu olan hastalar;
- 6- Etiyolojisi belli olmayan ve karaciğer biyopsisi mikroveziküler veya mikst (mikro/makroveziküler) steatozu olan hastalar;
- 7- Ailesel hikayesi belli olmayan ancak ailesel hiperlipidemi olarak değerlendirilen hastaların; lizozomal depo hastalıkları açısından değerlendirilmeleri büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda hasta sayısı yeterli değildi. Bu çalışma, LAL eksikliği olan fakat tanısı atlanmış hastalar için, hekimler açısından farkındalık oluşturabilir. Hasta sayısının daha çok olduğu ve daha geniş klinik bulguları olan hastalarla yapılacak çalışmalarda KEDH tanısı alan hastalarla karşılaşılabılır.

7. KAYNAKLAR

1. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A (eds). Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID. New York: McGraw-Hill. 2012;ch.142.
2. Assmann G, Seedorf U. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease (5th ed). New York. McGraw Hill Inc, 2000;3551–3572.
3. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. Histopathology. 2012;60:1107–1113.
4. Alagille D, Courtecuisse V. Surcharges hepaticque a esters du cholesterol (deux observations). J Parisiennes Pediatr 1970;465.
5. Akçören Z, Göğüş S, Koçak N, Gürakan F, Ozen H, Yüce A. Cholesteryl ester storage disease: case report during childhood. Pediatr Dev Pathol. 1999;2:574–576.
6. Dalgiç B, Sari S, Gündüz M, Ezgü F, Tümer L, Hasanoğlu A, et al. Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. Turk J Pediatr. 2006;48:148–151.
7. Kalkan İH, Suher M, Koç Eyüp. Hiperlipidemi Osteoporoz İlişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2006;12:1-4.
8. Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Saunders/Elsevier. 2008;1589-1653.
9. Lifshitz F. Pediatric endocrinology (5th ed). New York, CRC Press, 2006;856-861.
10. Patel SB. Plant Sterols and Stanols: Their Role in Health and Disease. J Clin Lipidol. 2008;2:11-19.

11. Thompson GR. A handbook of hyperlipidemia (1th ed). London, Current Science Ltd. 1990;3-23.
12. Girgin F, Ersöz B. Kolesterol ve Biyolojik Psikiyatri. Biyokimya Dergisi. 1998;23:23-32.
13. Smith LL. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. Free Radic Biol Med. 1991;11:47-61.
14. Anar G. Kolesterol nedir. Dünya Gıda Dergisi. 1998;9:54.
15. Sadava D, Hillis DM, Heller HC, Berenbaum MR. Life: The Science of Biology 9th ed. San Francisco, Freeman 2009;105–114.
16. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43:779–804.
17. Mahley RW. Aterogenezisin hücresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çeviri editörü: O. Gökdemir, K.E.Palaoğlu, Merck & Co., New Jersey, 1993; 33-57.
18. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya (2nd ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013;248-258.
19. Kliegman, RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics (11th ed). Philadelphia: Saunders. 2007;3147.
20. Scanu AM, Landsberger FR. Lipoprotein structure (1th ed). New York Ann N y Acad Sci 1980;348:1-436.
21. Cohn RM, Roth KS. Biochemistry and disease: bridging basic science and clinical practice (1th ed). Baltimore, Williams & Wilkins. 1996;587-588.
22. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. Atherosclerosis.

2000;148:1–15.

23. Dirican M. LDL Oksidasyonu ve Aterosklerozla İlişkisi. *Biyokimya Dergisi*. 1999;24: 41-48.

24. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med*, 2000;45:391- 418.

25. Innerarity TL, Boren J, Yamanaka S, Olofsson SO. Biosynthesis of apolipoprotein B48-containing lipoproteins Regulation by novel post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem*. 1996;271:2353-2356.

26. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000;1:507-537.

27. Plump A.S, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 1992;71:343-353.

28. Yuan J, Tsai MY, Hunninghake DB. Changes in composition and distribution of LDL subspecies in hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia patients during gemfibrozil therapy. *Atherosclerosis*. 1994;110:1-11.

29. Yokoyama S. Assembly of high density lipoprotein by the ABCA1/apolipoprotein pathway. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:269-279.

30. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193-205.

31. Deeb SS, Takata K, Peng RL, Kajiyama G, Albers JJ. A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet*. 1990;46:822-827.

32. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet*. 2002;11:3031-3038.

33. Merkel M, Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis!. *J Clin Invest.* 2005;115:2694-2696.
34. Stein Y, Stein O. Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003;170:1-9.
35. Breslow JL. Insights into lipoprotein metabolism from studies in transgenic mice. *Annu Rev Physiol.* 1994;56:797-810.
36. Cohen JC, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10: p. 259-267.
37. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:217-230.
38. Morton RE. Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:321-327.
39. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25:1277-1294.
40. Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72:2925-2929.
41. Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem.* 1975;250:8487-8495.
42. Todoroki T, Matsumoto K, Watanabe K, Tashiro Y, Shimizu M, Okuyama T. Accumulated lipids, aberrant fatty acid composition and defective cholesterol ester hydrolase activity in cholesterol ester storage disease. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:187-193.
43. Yatsu FM, Hagemenas FC, Manaugh LC, Galambos T. Cholesteryl ester hydrolase activity in human symptomatic atherosclerosis. *Lipids* 1980;15:1019-1022.

44. Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clin Chem*. 1995;41:111-114.
45. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, et al. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab*. 2009;97:143–148.
46. Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, Poupetova H, Ledvinova J, Maas S, et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol*. 2000;32:528–534.
47. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol*. 1997;27:744–750.
48. Elleder M, Ledvinova J, Cieslar P, Kuhn R. Subclinical course of cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in adulthood. Report on two cases with remarks on the nature of the liver storage process. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;416:357–365.
49. Elleder M, Chlumska A, Ledvinova J, Poupetova H. Testis – a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma. *Virchows Arch*. 2000;436:82–87.
50. Vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. Hepatosplenomegalic lipidosi: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase-1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol*. 1999;31:741–746.
51. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease; A Textbook of Cardiovascular Medicine (1th ed). Philadelphia. Saunders-Elsevier, 2007;1071-1091.

52. Mergen H, Mergen BE, Tavlı T, Öngel K, Tavlı V. Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2010;14:38-45.
53. Chawla A, Saez E, Evans RM. "Don't know much bile-ology". Cell. 2000;103:1-4.
54. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2015;19-54.
55. Sloan HR, Fredrickson DS. Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. J Clin Invest. 1972;51:1923-1926.
56. Sloan HR, Fredrickson DS. Rare familial diseases with neutral lipid storage. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, (eds). The metabolic basis of inherited disease (3rd ed). New York, McGraw Hill Inc, 1972;808.
57. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. Am J Dis Child. 1956;91:282-286.
58. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. Ann Intern Med. 1963;58:718.
59. Aslanidis C, Ries S, Fehring P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. Genomics 1996;33:85-93.
60. Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. Pediatrics. 1961;28:742-757.
61. Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. Arch Dis Child. 1969;44:331-341.
62. Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, Christensen NC, Skovby F, Nickel V, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase (Leu336→Pro) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:773-778.

63. Longhi R, Vergani C, Valsasina R, Riva E, Galluzzo C, Agostoni C, et al. Cholesteryl ester storage disease: risk factors for atherosclerosis in a 15- year-old boy. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11:143–145.
64. Bernstein DL, Hůlková H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58:1230-1243.
65. Anderson RA, Rao N, Byrum RS, Rothschild CB, Bowden DW, Hayworth R, et al. In situ localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics*. 1993;15:245–247.
66. Aslanidis C, Klima H, Lackner KJ, Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA). *Genomics*. 1994;20:329–331.
67. Koch G, Lalley PA, McAvoy M, Shows TB. Assignment of LIPA, associated with human acid lipase deficiency, to human chromosome 10 and comparative assignment to mouse chromosome 19. *Somatic Cell Genet*. 1981;7:345–358.
68. Roussel A, Canaan S, Egloff MP, Riviere M, Dupuis L, Verger R, et al. Crystal structure of human gastric lipase and model of lysosomal acid lipase, two lipolytic enzymes of medical interest. *J Biol Chem*. 1999;274:16995–17002.
69. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, et al. The human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med*. 2008;2009:13.
70. Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, Schmitz G. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest*. 1993;92:2713–2718.
71. Ameis D, Brockmann G, Knoblich R, Merkel M, Ostlund Jr RE, Yang JW, et al. A 50 splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 1995;36:241–250.
72. Lohse P, Maas S, Lohse P, Elleder M, Kirk JM, Besley GT, et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 2000;41:23–31.

73. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1866–1868.
74. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci.* 2009;54:168–173.
75. Wolf H, Hug G, Michaelis R, Nolte K. Unusual congenital cholesterol ester storage in the liver. *Helvetica Paediatr Acta.* 1974;29:105–118.
76. Kuntz HD, May B, Schejbal V, Assmann G. Cholesteryl ester storage disease in the liver (author's transl). *Leber Magen Darm.* 1981;11:258–263.
77. Zlatkovic M, Stankovic I, Prokic D, Plamenac P. Pathohistologic diagnosis of cholesterol ester storage disease. *Srp Arhiv Celok Lek.* 2001;129:207–210.
78. Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11:2364–2366.
79. Navarro C, Fernandez JM, Dominguez C, Ortega A, Sancho S, Garcia J. Muscle involvement in cholesterol ester storage disease. *Neurology.* 1992;42:1120–1121.
80. Haller W, Sharif K, Millar AJ, Brown RM, McKiernan PJ. Gallbladder dysfunction in cholesterol ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:555–558.
81. Dincsoy HP, Rolfes DB, McGraw CA, Schubert WK. Cholesterol ester storage disease and mesenteric lipodystrophy. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:263–269.
82. Cagle PT, Ferry GD, Beaudet AL, Hawkins EP. Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD). *Am J Med Genet.* 1986;24:711–722.
83. Hill SC, Hoeg JM, Dwyer AJ, Vucich JJ, Doppman JL. CT findings in acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1983;7:815–818.

84. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols Jr BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr*. 1977;90:910–914.
85. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R, Balli F, Gridelli B. Treatment and liver transplantation for cholesterol ester storage disease. *J Pediatr*. 1995;127:509–510.
86. Beaudet AL, Lipson MH, Ferry GD, Nichols Jr BL. Acid lipase in cultured fibroblasts: cholesterol ester storage disease. *J Lab Clin Med*. 1974;84:54–61.
87. Michels VV, Driscoll DJ, Ferry GD, Duff DF, Beaudet AL. Pulmonary vascular obstruction associated with cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr*. 1979;94:621–623.
88. Pagani F, Pariyarath R, Garcia R, Stuani C, Burlina AB, Ruotolo G, et al. New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 1998;39:1382–1388.
89. Desai PK, Astrin KH, Thung SN, Gordon RE, Short MP, Coates PM, et al. Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus. *Am J Med Genet*. 1987;26:689–698.
90. Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metabol*. 1999;68:333–345.
91. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract*. 2004;200:231–240.
92. Bindu PS, Taly AB, Christopher R, BharatKumar PV, Panda S, Netravathi M, et al. Cholesterol ester storage disease with unusual neurological manifestations in two siblings: a report from South India. *J Child Neurol*. 2007;22:1401–1404.
93. Partin JC, Schubert WK. Small intestinal mucosa in cholesterol ester storage disease. A light and electron microscope study. *Gastroenterology*. 1969;57:542–558.

94. Lageron A, Polonovski J. Histochemical abnormalities in liver and jejunal biopsies from a case of cholesterol ester storage disease. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11:139–142.
95. Redonnet-Vernhet I, Chatelut M, Basile JP, Salvayre R, Levade T. Cholesteryl ester storage disease: relationship between molecular defects and in situ activity of lysosomal acid lipase. *Biochem Mol Med* 1997;62:42–49.
96. Redonnet-Vernhet I, Chatelut M, Salvayre R, Levade T. A novel lysosomal acid lipase gene mutation to a patient with cholesteryl ester storage disease. *Hum Mutat* 1998;11:335–336.
97. Schiff L, Schubert WK, McAdams AJ, Spiegel EL, O'Donnell JF. Hepatic cholesterol ester storage disease, a familial disorder. I. Clinical aspects. *Am J Med* 1968;44:538–546.
98. Tylki-Szymanska A, Maciejko D, Wozniwicz B, Muszynska B. Two cases of cholesteryl ester storage disease (CESD) acid lipase deficiency. *Hepatogastroenterology* 1987;34:98–99.
99. Tonissen R, Kuntz HD, May B. Morphology and differential diagnosis of cholesterol ester storage disease. *Die Med Welt* 1983;34:704–706.
100. Thavarungkul P, Hemsrichart V, Supradish P. Cholesterol ester storage disease: a reported case. *J Med Assoc Thai* 1995;78:164–168.
101. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987;80:1692–1697.
102. Poznansky MJ, Hutchison SK, Davis PJ. Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J* 1989;3:152–156.
103. Du H, Schiavi S, Levine M, Mishra J, Heur M, Grabowski GA. Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Human Mol Genet*. 2001;10:1639–1648.

104. Du H, Levine M, Ganesa C, Witte DP, Cole ES, Grabowski GA. The role of mannosylated enzyme and the mannose receptor in enzyme replacement therapy. *Am J Human Genet* 2005;77:1061–1074.
105. Du H, Cameron TL, Garger SJ, Pogue GP, Hamm LA, White E, et al. Wolman disease/cholesteryl ester storage disease: efficacy of plant-produced human lysosomal acid lipase in mice. *J Lipid Res* 2008;49:1646–1657.
106. Enns G, Balwani M, Deegan P, Malinova V, Honzik T, Sharma R, et al. Initial human experience with sbc-102, a recombinant enzyme replacement therapy in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;105:S29.
107. Guy J, Butterworth J. Acid esterase activity in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells using 4-methylumbelliferyl palmitate. *Clin Chim Acta*. 1978;84:361–371.
108. Rosenbaum AI, Rujoi M, Huang AY, Du H, Grabowski GA, Maxfield FR. Chemical screen to reduce sterol accumulation in Niemann–Pick C disease cells identifies novel lysosomal acid lipase inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2009;1791:1155–1165.
109. Rosenbaum AI, Cosner CC, Mariani CJ, Maxfield FR, Wiest O, Helquist P. Thiadiazole carbamates: potent inhibitors of lysosomal acid lipase and potential Niemann–Pick Type C disease therapeutics. *J Med Chem* 2010;53:5281–5289.
110. Turğut M, Feyzioğlu S, Türkiye Aile Yapısı Araştırması Tespitler Öneriler. TC Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. 2011;133-134.
111. Tylki-Szymanska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Prilozi* 2014;35:99-106.
112. Kron AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, Uijen GJH, Reiber JHC, Bruschke AVG, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS), effect of agresive versus conventional lipi lowering tretment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826–1835.
113. Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198:247-255.

114. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002;40:220–227.

115. Bramlage CP, VW Armstrong, A Zapf, et al. Low-density lipoprotein apheresis decreases ferritin, transferrin and vitamin B12, which may cause anemia in serially treated patients. Ther Apher Dial. 2010; 14:136–142.

116. Kalkan İH, Suher M, Koç Eyüp. Hiperlipidemi Osteoporoz İlişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2006;12:1-4.

117. Altındağ Ö, Soran N, Sert C. Vücut Total Yağ Kütlesi ve Lipid Profilinin Kemik Mineral Yoğunluğu İle İlişkisi. Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15:27-30.

118. Nuzzo V, de Milita AM, Ferraro T, Monaco A, Florio E, Miano P, et al. Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. 2009;35:717-72.

