

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

İZOLE HİPERKOLESTEROLEMİLİ OLGULARDA
TERAPÖTİK YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİĞİ VE HMG-KOA
REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN KAN TWEAK
(TNF-related weak inducer of apoptosis) DÜZEYİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gökhan ÖZGÜR
Dz. Tbp. Yzb

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**İZOLE HİPERKOLESTEROLEMİLİ OLGULARDA
TERAPÖTİK YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİĞİ VE HMG-KOA
REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN KAN TWEAK
(TNF-related weak inducer of apoptosis) DÜZEYİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Gökhan ÖZGÜR
Dz. Tbp. Yzb

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesinin İç Hastalıkları Bilim Dalı
Uzmanlık Eğitimi için öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır

TEZ DANIŐMANI
İlker TAŐŐI
Doç. Tbp. Yb.

ANKARA
2010

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
ANKARA

HRK. :/...../200
KİMLİĞİ
Sınıf ve Rütbesi : Dz.Tbp.Kd.Ütğm.
Adı Soyadı : Gökhan ÖZGÜR.....
Baba Adı : Şerif.....
Doğum Yeri : Tekirdağ.....
Doğum Tarihi : 20.09.1980
Sicil No : 2003-0009
İhtisas Şubesi : İç Hastalıkları.....

(TEZ SAVUNMA MAZBATASI)

Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları BD.Bşk.lığında kanuni olan 4 (Dört) Yıllık Tıpta Uzmanlık süresini 28 Ekim 2010 tarihinde tamamlayacak olan yukarıda açık kimliği yazılı Dz.Tbp.Kd.Ütğm. Gökhan ÖZGÜR (2003-0009) 'ün "İzole hiperkolesterolemili olgularda teropötik yaşam şekli değişikliği ve HMG-KoA Redüktaz İnhibitörü Tedavisinin kan TWEAK (TNF related weac inducer of apoptosis) Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması" konusunda hazırlanmış olduğu tezi tetkik edildi. Huzurumuzda yapmış olduğu müdafaasının Uzmanlık Tezi olarak kabule şayan olduğunu bildirir jüri mazbatasıdır. 28/07/2010

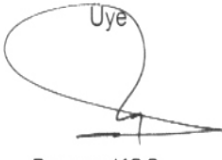
Jüri Başkanı


Kenan SAĞLAM
Prof.Tbp.Kd.Alb.
İç Hastalıkları BD Başkanı

Üye


Çağatay ÖKTENLİ
Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.
H.paşa İç Hast. Servis Şefi

Üye


Bayram KOÇ
Doç.Tbp.Kd.Alb.
İç Hast. BD Öğr. Üy.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı tarafından Aralık 2007 tarihinde verilmiş olup, proje teklifi olarak GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Başkanlığı'na sunulmuş ve proje kabulü sonrası Mayıs 2009 tarihinde başlanarak Nisan 2010 tarihinde bitirilmiştir. Bu çalışmada izole hiperkolesterolemili olgularda terapötik yaşam şekli değişikliği ve HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisinin kan TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) düzeyi üzerine etkisi araştırılmıştır.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Kenan SAĞLAM olmak üzere, İç Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Refik MAS, Doç. Dr. Bayram KOÇ, Doç. Dr. M. Fatih BULUCU, Doç. Dr. Y. Alper SÖNMEZ, Doç. Dr. Teoman DOĞRU, Doç. Dr. Gökhan ERDEM, Yrd. Doç. Dr. Nuri KARADURMUŞ'a ve emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Selahattin ERİKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgisi ve kişiliği ile örnek olan, yakın ilgi ve desteğini bir an olsun esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. İlker TAŞÇI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Araştırmanın gerçekleşmesinde büyük emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Serkan TAPAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum İç Hastalıkları Bilim Dalı başhemşire, hemşire ve personeline ilgi ve destekleri için teşekkür ederim. Ayrıca, her zaman olduğu gibi uzmanlık öğrenciliğim süresince de desteğini her zaman hissettiğim eşim Ayşe ÖZGÜR'e teşekkür ediyorum.

Dz. Tbp. Yzb. Gökhan ÖZGÜR

ÖZET

Tbp. Yzb. Gökhan Özgür, “İzole hiperkolesterolemili olgularda terapötik yaşam şekli değişikliği ve HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisinin kan TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) düzeyi üzerine etkisinin araştırılması” Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

Dislipidemi majör kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Kardiyovasküler olaylar ile dislipidemi ilişkisinde inflamasyon belirteçleri çok sık incelenmiştir. Son yıllarda hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış ve inflamatuvar belirteçlerin tedavi süresince seyri araştırılmıştır. Hiperkolesterolemili hastaların tedaviye verecekleri cevapta bir takım belirteçler ön plana çıkmıştır. Yakın dönemde dislipidemi ve inflamasyon ilişkisinde, yeni tanımlanmış bir sitokin olan apoptozu zayıf indükleyen tümör nekroz faktör ilişkili sitokin (TNF-related weak inducer of apoptosis-TWEAK) önemli rol oynadığına yönelik veriler elde edilmiştir.

Bu çalışmada, izole düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği bulunan olgularda (I) 12 hafta terapötik yaşam şekli değişikliği (TYŞD) uygulaması sonunda ve (II) TYŞD ile LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerilemeyen olgulara 12 hafta statin tedavisi sonrasında olmak üzere iki durumda kan TWEAK düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

İzole hiperkolesterolemili toplam 132 hasta çalışmaya alınmış ve altı ay sonunda çalışmayı tamamlayabilen 50 erkek 50 bayan hasta örneklenmiştir. Plazma sTWEAK düzeyleri ile beraber pentraksin-3, TNF-alfa, insülin ve HOMA-IR indeksi de ölçülmüştür.

TYŞD uygulanan grupta LDL-kolesterol düşüşü ile birlikte plazma sTWEAK düzeylerinde artış saptanmıştır. TYŞD uygulamasıyla LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerilemediği için statin tedavisi alan ve bu yolla kolesterol

düşüşü sağlayan bireylerde ise sTWEAK düzeyinde değişiklik olmamıştır. Çalışma süresince her iki grupta da pentraksin-3 düzeylerinde azalma olmakla birlikte değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. TNF-alfa seviyeleri beklendiği gibi tedavi ile gerileme göstermiştir. TYŞD grubundaki sTWEAK artışı ile LDL-kolesterol seviyesinde ki azalma arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bu çalışmada izole hiperkolesterolemili olgularda plazma sTWEAK seviyesinin sadece TYŞD grubunda artması statin tedavisine ihtiyaç duyan olguların daha uzun süredir subklinik inflamasyona maruz kalmakta olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkolesterolemi, Terapötik Yaşam Şekli Değişikliği, Statin, İnflamasyon, TNF-related weak inducer of apoptosis, Pentraksin-3.

SUMMARY

Gökhan ÖZGÜR, Captain, Military Doctor, “The effect of therapeutic lifestyle changes and HMG-CoA reductase inhibitor treatment on blood TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) level in patients with isolated hypercholesterolemia”, Gülhane School of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara 2010.

Dyslipidemia is one of the major cardiovascular risk factors. The relation of inflammatory markers and dyslipidemia in cardiovascular events has been studied in depth. In recent years, many developments have been achieved in the treatment of patients with hypercholesterolemia, and the course of inflammatory markers throughout the treatment were well studied. Some markers gained attention in following response to treatment in patients with hypercholesterolemia. Recent data suggest a role for a newly described cytokine, TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), in relation of inflammation to dyslipidemia.

In this study, we aimed to measure blood sTWEAK level in two conditions; (I) before and after therapeutic lifestyle change (TLC) intervention for 12 weeks, and (II) after a 12-week statin therapy in patients unresponsive to TLC intervention in terms of low density lipoprotein (LDL)– cholesterol reduction.

A total of 132 patients with hypercholesterolemia have been enrolled. By the end of the study 50 individuals with response to TLC intervention and 50 patients treated with statin were sampled. Along with plasma sTWEAK level, pentraxin-3, TNF-alfa, insulin and HOMA-IR values were measured.

Plasma sTWEAK level increased while LDL cholesterol decreased in the TLC responsive group. No change in blood sTWEAK level was observed in patients unresponsive to TLC intervention either during the initial 12 weeks or following statin treatment which lowered plasma cholesterol to the target

level. Although small amount of decreases were found in pentraxin-3 blood level during TLC or medical interventions, none was statistically significant. Blood TNF- α level decreased significantly after attainment of target LDL cholesterol either through TLC or statin treatment. In the TLC responsive group, the increase in sTWEAK correlated positively with the decrease in LDL-cholesterol level.

In this study, the increase in plasma sTWEAK level in patients with isolated hypercholesterolemia after TLC but not after statin treatment even with achieving LDL cholesterol reduction suggests that people resistant to TLC who require statin therapy have relatively higher grade of subclinical inflammation possibly for a longer period.

Key words: Hypercholesterolemia, Therapeutic Lifestyle Change, Statin, Inflammation, TNF-related weak inducer of apoptosis, Pentraxin-3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLOLAR DİZİNİ	XIII
GRAFİKLER DİZİNİ	XV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lipid metabolizması	3
2.1.1. Lipoproteinler	3
2.1.2. Kolesterol	7
2.1.3. Kolesterol sentezi	8
2.1.4. Kolesterol sentezinin düzenlenmesi	9
2.1.5. Kolesterol metabolizması	10

2.2. Hiperkolesterolemi	10
2.2.1. Hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	11
2.3. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı	12
3. Yetişkin Tedavi Paneli	
2.3.1. Laboratuvar değerlendirmesi	15
2.3.2. Kardiyovasküler risk hesaplanması	15
2.3.3. Hiperkolesterolemi tedavisi	18
2.3.3.1. Düşük riskli hastalarda tedavi yaklaşımı	19
2.3.3.2. Orta riskli hastalarda tedavi yaklaşımı	19
2.3.3.3. Orta derecede yüksek riskli hastalarda tedavi yaklaşımı	22
2.3.3.4. Yüksek riskli hastalarda tedavi yaklaşımı	22
2.4. Hiperkolesterolemi ve inflamasyon ilişkisi	23
2.4.1. C-Reaktif Protein	24
2.4.2. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa	26
2.4.3. Leptin	26
2.4.4. Rezistin	27
2.4.5. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1	27
2.4.6. Monosit Kemotaktik Protein-1	27
2.4.7. Retinol Bağlayıcı Protein-4	27

2.4.8. İnterlökinler	28
2.4.9. Pentraksin-3	28
2.5. Apopitozu Zayıf İndükleyen Tümör Nekrozis Faktör Benzeri Sitokin:	31
TNF-related weak inducer of apopitozis (TWEAK)	
2.6. Hipotez	32
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta grubu seçimi	35
3.2. Demografik veriler ve örnek toplanması	35
3.3. Takip programı	36
3.4. Biyokimyasal analiz	37
3.5. İstatiksel analiz	39
3.6. Araştırmaya dahil olma ve araştırmaya alınmama kriterleri	39
BULGULAR	41
TARTIŞMA	49
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
EKLER	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	: American Heart Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP III	: Adult Treatment Panel III
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
Fn-14	: Fibroblast Growth Factor Inducible-14
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GFR	: Glomerular Filtration Rate
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG KoA	: β -hidroksi- β -metilglutaril-Koenzim A
hsCRP	: High Sensitive C-Reaktif Protein
İL	: İnterlökin
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Low Density Lipoprotein

MKP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mRNA	: Mitokondriyal Ribo Nükleik Asit
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
RBP-4	: Retinol Bağlayıcı Protein-4
ŞM	: Şilomikron
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör α
TYŞD	: Terapötik Yaşam Şekli Değişikliği
TWEAK	: Tnf-Related Weak Inducer of Apoptosis
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kolesterol biyosentezi	8
2.2. Dislipidemi inflamasyon ilişkisi	24
2.3. TWEAK ve fonksiyonları	33
2.4. TWEAK'in akut ve kronik hasar durumunda fonksiyonu	34
3.1. Yöntem şeması	38
5.1. TWEAK ve TNF İlişkisi	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Lipoproteinlerin sınıflandırılması	4
2.2. Total ve LDL-kolesterol sınıflaması	14
2.3. Risk grupları için hedef LDL-kolesterol değerleri	14
2.4. Framingham Risk Skorlaması-Erkek	16
2.5. Framingham Risk Skorlaması-Kadın	17
2.6. Hiperkolesterolemi tedavisinde genel yaklaşım	18
2.7. 0-1 risk faktörü olan hastalarda tedavi yaklaşımı	20
2.8. Multipl risk faktörü ve 10 yıllık kardiyovasküler riski <%10 olan hastalarda tedavi yaklaşımı	21
2.9. Multipl Risk Faktörü ve 10 yıllık kardiyovasküler riski:%10-20 olan hastalarda tedavi yaklaşımı	21
2.10. Kardiyovasküler hastalık veya eşdeğeri hastalığa sahip hastalarda tedavi yaklaşımı	23
4.1. Demografik özellikler	41
4.2. Statin tedavisi alan grup	44
4.3. Terapötik yaşam şekli değişikliği grubu	45

4.4. Statin uygulanan grupta TWEAK ile korele parametreler	47
4.5. Terapötik yaşam şekli değişikliği uygulanan grupta TWEAK ile korele parametreler	48

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
4.1. Statin uygulanan grupta sTWEAK düzeyleri	46
4.2. Terapötik yaşam şekli değişikliği uygulanan grupta sTWEAK düzeyleri	46

1. GİRİŞ

Dislipidemi aterosklerotik kalp hastalıkları için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Son yıllarda fiziksel aktivitedeki azalma ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi birçok faktör nedeniyle dislipidemi sıklığı giderek artış göstermiştir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği dislipideminin en önemli komponentini oluşturmaktadır. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda LDL-kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir.

Hiperkolesterolemili olguların yönetimi ile ilgili olarak bir takım kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni son olarak 2001 yılında yayınlanan Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, 3. Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) kılavuzudur. ATP III kılavuzu güncel klinik çalışmalar eşliğinde 2004 yılında güncellenmiştir. Hangi hastaya hangi tedavi seçeneğinin başlanması gerektiği ve hedeflenmesi gereken LDL-kolesterol düzeyleri net olarak belirtilmiştir.

Hiperlipidemik hastaların tedavisinde terapötik yaşam şekli değişikliği (TYŞD) ve ilaç tedavisi olmak üzere iki ana yaklaşım bulunmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları iki farklı tedavi olarak değil, birbirinin tamamlayıcısı olarak düşünülmelidir. Tedavi planlanmasında kardiyovasküler risk önemlidir. ATP III kılavuzu kardiyovasküler risk hesaplanması amacıyla Framingham risk skorlamasını kullanmayı önermektedir. Bu skorlama yöntemine göre hastalar 10 yıllık kardiyovasküler riski $<10\%$, $10-20\%$ ve $>20\%$ olmak üzere üç kategoride incelenmektedir. Buna göre izole hiperkolesterolemili olgularda 10 yıllık kardiyovasküler risk $<10\%$ olarak kabul edilmiş ve tedavi planlamasında öncelikle TYŞD uygulamasının başlanması önerilmiştir.

Hiperlipidemik hastanın tedavisinde TYŞD uygulamasının önemi ve faydası bilinmekte olup diyet ve egzersize yanıt bireyler arasında farklılık göstermektedir. TYŞD uygulamasına her bireyde yanıt alınmadığı uzun süredir bilinmektedir. Diyet ve egzersizle inflamasyon mediatörleri arasında ilişki olduğunu bildiren birçok araştırma yapılmıştır.

Kan LDL-kolesterol düzeyinin tümör nekrozis faktör (TNF)- α , yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) gibi birçok sitokinle ilişkili olduğu bilinmektedir. Hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ilişkisi düşünüldüğünde hem TYŞD uygulamasının hem de statin tedavisinin inflamasyonla ilişkisi geniş şekilde araştırılmaktadır. Son yıllarda dislipidemi, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisinde, yeni tanımlanmış ve popülerliği giderek artan bir sitokin olan TNF-Related Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK)'in önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda izole hiperkolesterolemi olgularında subklinik ateroskleroz mekanizmasında rol oynadığı daha önce gösterilmiş olan TWEAK'in kan düzeyinin hem TYŞD hem de statin tedavisi ile nasıl değiştiğinin araştırılması hedeflenmiştir. Hiperlipidemi ve inflamasyon ilişkisinde, mevcut diğer risk faktörlerinin etkisini önlemek amacı ile hipertansiyon, diyabetes mellitus veya morbid obezite gibi ek hastalığı olmayan seçilmiş bir grupta araştırma yapılmıştır. Çalışma sonunda elde edilecek verilerin hiperlipidemi ve inflamasyon arasındaki ilişki hakkında önemli katkılar sağlayabileceği ve bu konuda ileri çalışmaları teşvik edebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD METABOLİZMASI

Lipidler organizmanın en önemli besin kaynağını oluştururlar. Başlıca lipidler arasında serbest yağ asitleri, trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol bulunur. Kolesterol ve serbest yağ asitleri basit lipidler olarak adlandırılabilir. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri ile esterleşmesi sonucunda ise kompleks lipidler oluşur. Organizmada bulunan başlıca kompleks lipidler kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidlerdir. Serbest yağ asitleri dışında tüm lipidler plazmada lipoprotein adı verilen makromoleküller halinde taşınırlar.

2.1.1. Lipoproteinler

Lipoproteinler, sentezlenen lipid moleküllerini sentez yerlerinden alarak metabolize olacakları dokulara taşıyan protein-lipid karışımından oluşan yapılardır. İlk kez 1972'de tanımlanmışlardır ve kolesterol ile lipid taşınmasında görev almalarının yanısıra immunoregülasyonda da görev aldıkları bilinmektedir (1). Yapısal olarak merkezde nötral veya nonpolar bir lipid tabakası (trigliserid, kolesterol esterleri ve çok az bir oranda serbest kolesterol) ve bunu çevreleyen polar yapıda fosfolipid ve apolipoprotein gibi suda çözünür moleküllerden meydana gelen dış tabakadan oluşmaktadır. Bu nonpolar yüzey, plazmada aşırı derecede insolubl olan kolesterol esterleri ve trigliseridlerin taşınmasına olanak sağlar.

Lipoproteinler büyüklük, yoğunluk, elektroforezde göçleri, lipid ve protein içeriklerine göre sınıflandırılırlar (Tablo-2.1). Lipoproteinlerin çapları küçüldükçe kolesterol içerikleri ve dansiteleri artmaktadır. Taşıdıkları lipid içeriklerini kendi reseptörlerine bağlanarak dokular arasında alışveriş yapmaktadır (2).

Şilomikronlar plazma lipoproteinleri içinde en büyük olanıdır (>1000 Å° çapta). Yoğunluğu 0.95 mg/dl'den daha azdır ve santrifüj sonrası

yoğunluklarının düşük olması nedeniyle yüzeide bulunurlar. Yapısında %2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid ve %85 oranında trigliserid bulunur (3).

Tablo-2.1. Lipoproteinlerin sınıflandırılması

Lipoprotein	ŞM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Boy (nm)	75-1000	30-80	25-40	20	7.5-10
Dansite	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Protein	2	8	10	20	50
Serbest Kolesterol	2	4	5	7	4
Kolesterol Ester	3	16	25	46	16
Trigliserid	90	55	40	6	5
Fosfolipid	3	17	20	21	25
Kaynak	Barsak	Karaciğer- Barsak	VLDL	IDL	Karaciğer- Barsak
ŞM: Şilomikron, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, IDL: Ara yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein					

(Kaynak 3'den uyarlanmıştır)

Yemek sonrası barsaktan emilerek plazmaya taşınan lipoproteinler başlangıçta apolipoprotein (Apo) B-48 ve Apo A içerir. Daha sonra dolaşım sürecinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile etkileşme sonucunda Apo E ve lipoprotein lipazı aktive eden Apo C-II şilomikronlara katılır. Barsak epitel hücrelerinde alınan serbest yağ asitleri ve monogliseridler intestinal hücrelerin apikal bölgesindeki düz endoplazmik retikulumda trigliseridlere dönüştürülür. Bu eksojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve transport edilebilir şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar sekrete edildikten sonra mezenterik lenf dolaşımına girerler ve

torasik duktus aracılığıyla sistemik dolaşıma katılırlar. Dolaşımda bulunan şilomikronlar, aktive olan lipoprotein lipaz etkisiyle daha az trigliserid fakat daha yüksek kolesterol içeren şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Şilomikron kalıntıları kısa zaman sonra Apo E reseptörleri veya LDL reseptör ilişkili proteine bağlanarak karaciğer hücrelerine alınarak dolaşımdan temizlenir.

Karaciğerden alınan şilomikron artıklarından karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) meydana gelir. VLDL'nin dansitesi $<1,006$ g/ml olup çapı şilomikrondan daha küçüktür ($300-700 \text{ \AA}$). VLDL plazma kolesterolünün %10-15'ini taşır. Şilomikrona göre lipid içeriği daha düşük (%85-90 arasında lipid) ve protein içeriği yüksektir (%10-15). Başlıca içerdiği apolipoprotein apo B-100 olup ama aynı zamanda Apo E ve C de içerir. VLDL karaciğerde sentezlenir ve üretimini etkileyen başlıca faktör karaciğer içine yağ asidi giriştir (4). Karaciğere yağ asidi girişi diyetle yağ miktarının artması ile diyabet ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıklarda daha fazladır (5).

Lipoprotein lipaz Apo C-II tarafından aktive edilerek VLDL içindeki trigliseridleri hidrolize eder ve kolesterolden zengin ve daha küçük partiküller oluşur. Bu ara ürün orta yoğunluktaki lipoprotein olan IDL'dir. IDL, hepatik lipaz etkisiyle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'e dönüşür. Bu şekilde VLDL'nin %50'si LDL'ye dönüşmüş olur. Geriye kalan kısmı da VLDL kalıntıları ve IDL olarak dolaşımdan temizlenir. Lipoprotein lipaz aracılığıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salınan yağ asitleri, yağ dokusunda trigliserid olarak depolanır.

IDL'nin plazma yoğunluğu çok düşüktür (dansite= $1.006-1.019$ g/ml) ve büyüklük bakımından VLDL ve LDL arasında yer alır. LDL reseptörü ile dolaşımdan temizlenir. Biyokimyasal analizlerde, LDL kolesterol içerisinde kabul edilmektedir (6).

LDL (dansite= $1.019-1.063$, çap= 200 \AA) plazmada kolesterol taşınmasından sorumlu başlıca aterojenik lipoproteindir (7-9). Total plazma kolesterolünün yaklaşık %60-70'i LDL'de bulunmaktadır. LDL molekül

içeriğinin 3/4'ü lipid (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid ve %20 fosfolipid) ve 1/4'ü proteinlerden oluşmaktadır. Başlıca apolipoproteinleri Apo B-100 ve Apo E'dir. LDL molekülünün 2/3'ü LDL reseptörü aracılığıyla karaciğer tarafından alınır. Diğer dokularda LDL alımı yapabilirler. Bütün hücreler yeniden (de novo) kolesterol sentez edebilir. Bununla beraber, LDL-kolesterol birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır. Karaciğer aldığı kolesterolü membran oluşturmak için, VLDL sentezi ve safra asidi yapımı için kullanabilir. Böbrek üstü bezi, over ve testis gibi steroidejenik dokular hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre onarımı ve çoğalmasında kullanılırlar.

Karaciğer ve ince barsak duvarında sentezlenen diğer önemli lipoprotein ise yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'dir. İnsan plazmasındaki kolesterolün %20-30'unu taşır ve hücrelerden kolesterol fazlasının taşınması ile ilişkilidir. HDL en küçük (çapı 70–120 Å) partikül fakat içlerinde dansitesi en yüksek olanıdır (dansite= 1.063–1.21 g/ml). İçeriğinin yarısını lipidler (%25 fosfolipid, %15 kolesterol esteri, %55 serbest kolesterol, %5 trigliserid) diğer yarısını da proteinler oluşturur. Protein yapısının yaklaşık %65'ini Apo A-I, Apo A-II ve geri kalan az kısmını da Apo E ve C oluşturur. Apo E, HDL molekülünün sub grubu olan HDL-1 in bir parçasıdır, plazmadaki Apo E'nin yarısı HDL'nin yapısındadır. HDL dolaşımında diğer lipoproteinlere Apo E ve C sağlama görevini de yapar. HDL, diğer lipoproteinlerden veya kolesterol fazlası olan hücre zarından serbest kolesterol alır. Plazmadaki serbest kolesterolü alıp esterleştirilen enzim lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT)'dir. Olgun küresel HDL (HDL-3) aynı zamanda serbest kolesterolü alarak hacmini artırır ve HDL-2 oluşturur. HDL-2 kolesterol esterden zengin hale gelir.

HDL, lipidlerin lipoproteinler ve hücreler arasında transferini sağlar. Ters yönlü kolesterol transportu olarak bilinen olayın merkezinde yer alır. HDL hücrelerden kolesterolü alır ve atılım için karaciğere veya kolesterole ihtiyacı olan hücrelere aktarır. HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu antiaterojenik etki oluşturur.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL-kolesterol düzeyi ile koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir. Ortalama 1 mg/dl HDL-kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı (KKH) riskini %2-3 artırmaktadır (10,11). KKH için düşük (<40 mg/dl) HDL-kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL-kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu dislipidemi kılavuzlarında vurgulanmıştır (6).

2.1.2. Kolesterol

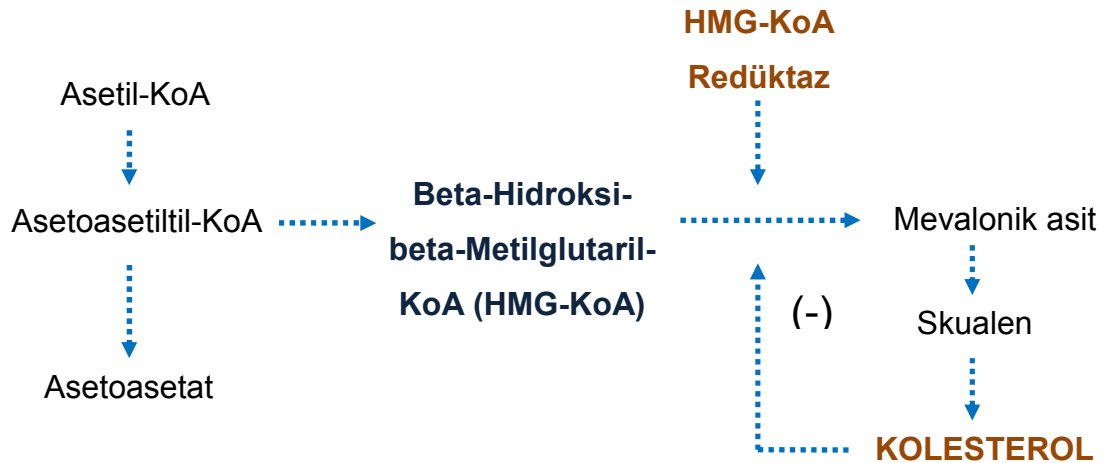
Kolesterol, vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan, suda çözünmeyen, dört halkalı ve sekiz karbonlu yan zincire sahip hidrokarbon yapıda bir steroldür. Sadece hayvansal organizmalarda bulunan kolesterolün esas yapısı asetil-KoA moleküllerinden sentezlenen bir sterol çekirdeğidir (12). Kolesterol ekirdeği siklopentanoperhidrofenantren halkası içerir. Bu halkanın 3. karbon atomuna bir hidroksil (-OH) grubu 5. ve 6. karbon atomları arasında çift bağ ve 17. karbon atomuna bağlı 8 karbon içeren bir yan zinciri vardır. Kolesterolün yetersiz alımı hücre fonksiyonlarını, doku gelişimini ve vücut fizyolojisini olumsuz etkileyebilmekle birlikte kolesterol miktarının fazlası da patolojik sonuçlara neden olmaktadır.

Kolesterol vücutta en fazla safra asidi sentezi için kullanılır. Yine böbreküstü beziinde adrenokortikal hormonların, overlerde progesteron ve östrojen, testislerde ise testosteron yapımında temel molekül olarak görev yapar. Deride çökerek ısı kaybını önlemesi, derinin direncini artırması diğer görevleri arasındadır. Bütün bu görevlerinin yanı sıra belki de en önemli işlevi hücre membran yapısına katılmasıdır. Bunun en önemli sonucu ise kolesterolün %93'nn hücre içerisinde olması ve sadece %7'sinin plazmada dolaşmasıdır.

2.1.3. Kolesterol Sentezi

Kolesterol kaynağı hem beslenme ile hem de sentez yolu ile olmaktadır. İnsanlarda total vücut kolesterolün yaklaşık %66'sı eksojen kaynaklı iken %35'lik kısmı endojen olarak sentezlenir. Endojen kolesterolün hemen hemen tümü karaciğerde yapılırsa da vücuttaki birçok hücrede bir miktar kolesterol yapılır (13,14).

Kolesterolün 27 karbonlu yapısı her ne kadar karmaşık gözüksede de bütün karbon atomları tek bir prekürsörden yani asetattan gelir. Kolesterol sentezi kısaca dört basamaktan oluşur (15). İlk basamakta asetil koenzim A kondenzasyonu ile asetoasetil koenzim A'yı ve diğer bir asetil koenzim A ile birlikte birleşerek β -hidroksi- β -metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA)'nın oluşmasıdır. Bu aşamadan sonra kolesterol sentezinin de hız kısıtlayıcı enzimi olan HMG-KoA redüktaz enzimi sayesinde HMG-KoA'dan mevalonik asit sentezlenir. 3. basamakta mevalonik asitten squalen oluşumu ve son olarak da son ürün kolesterolün ortaya çıkması gerçekleşmektedir (Şekil-2.1).



Şekil-2.1. Kolesterol biyosentezi

(Kaynak 15'den uyarlanmıştır)

Mevalonat metabolizmasının son ürün olan kolesterol hücrede sentezlenebildiği gibi reseptör bağımlı endositoz ile LDL-kolesterolden de köken alır. Vücuttaki bütün hücreler kolesterolün aşırı birikimini önlemek için bu eksojen alım ile endojen kolesterol yapımı arasında bir denge kurmak zorundadır.

2.1.4. Kolesterol Sentezinin Düzenlenmesi

Hücrelere LDL-kolesterol vasıtasıyla kolesterol sunumu azaldığında HMG-KoA redüktaz enzimi aktivitesini korur ve endojen kolesterol yapımı artar. Enzimin aktivitesi LDL-kolesterol varlığında %90 azalır ve hücreler sadece kolesterol ara ürünlerinin sentezi için gereken miktarda mevalonat üretimi sağlar. Eğer LDL-kolesterol ile sağlanan eksojen kolesterol fazla miktarda ise HMG-KoA redüktaz aktivitesi ve sonuç olarak mevalonat sentezi durur (15).

Yine bir başka düzenleme ise LDL reseptörlerinin feed-back mekanizması ile gerçekleşir. Hücre düzeyinde LDL reseptörleri Apo B-100 ve Apo E'yi tanıyarak LDL'leri bağlarlar. Bağlanmış LDL hücre yüzeyinde "clathrin" adı verilen çukurcuklar sayesinde hücre içine alınır. Hücre içinde kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol LDL reseptörlerinin sentez hızını negatif feed-back ile belirler.

Üçüncü kontrol mekanizması ise HMG-KoA redüktaz enziminin inaktif (fosforillenmiş) ve aktif (fosforillenmemiş) olmasına dayanır. Glukagon enzimin fosforillenmesini tetikleyerek kolesterol sentez hızını azaltır. İnsülin ise zıt etki ile defosforilasyon sağlayarak HMG-KoA redüktaz enzimini kolesterol üretmek üzere aktifleştirir.

Kolesterol sentezinin düzenlenmesi son olarak transkripsiyon aracılı regülasyon ile sağlanır. Karaciğer hücreleri tarafından alınan şilomikron kalıntıları ile hem karaciğer hem de periferik dokuların hücreleri tarafından alınan LDL partikülleri hücrelere kolesterol sağlarlar. Bu durumda HMG-KoA redüktaz geninin transkripsiyonunun azalmasına neden olur (15).

2.1.5. Kolesterol Metabolizması

Eksojen kaynaklı kolesterol barsakta emildikten sonra trigliseridden zengin şilomikron molekülleri içerisinde taşınır. Lipoprotein lipaz dolaşımdaki şilomikronların içindeki trigliseridleri hidrolize eder ve sonuç olarak şilomikron kalıntıları oluşur ve bu kalıntılar karaciğer tarafından hızlıca dolaşımdan temizlenir.

Karaciğer içindeki kolesterol tekrar VLDL molekülleri içinde paketlenir. VLDL lipoprotein lipaz için substrat görevi görürler. Kolesterolün büyük çoğunluğu karaciğer tarafından salgılanır. Karaciğer ve steroidojenik dokularda bulunan hücreler dışında diğer hücreler kolesterolü metabolize edemezler. Bunun yerine bu hücreler de novo kolesterol biyosentezini ve LDL reseptörü aracılığıyla kolesterol alımını feedback kontrol ederler. Çoğu hücre tipinde bu mekanizma hücre membranında aşırı kolesterol yüklenmesine izin vermeyecek biçimde düzenlenmiştir. Bazı hücreler özellikle makrofajlar endositoz ve fagositoz yoluyla kolesterolü içlerine alırlar fakat kolesterol metabolizması üzerine feedback kontrolleri yoktur. Bu hücreler fazla olan kolesterolü ester şeklinde depolar ve gerektiğinde sekrete ederler.

2.2. HİPERKOLESTEROLEMİ

Plazma kolesterol seviyesinin yükselmesine hiperkolesterolemi denir. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer hiperkolesterolemi bozuk apolipoprotein sentezi, reseptör eksikliği ve reseptör fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir (16). Sekonder hiperkolesterolemi ise daha çok obezite, fazla kalori alımı, glukoz metabolizma bozuklukları, tiroid hormon bozukluğu, sigara ve fiziksel aktivite kısıtlılığı, nefrotik sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bazı ilaçlar (kortizon gibi) ile ilişkilendirilebilir (17-20).

Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketiminin artışı, insanlar için hiperkolesterolemi tehdidini artırmaktadır.

2.2.1. Hiperkolesterolemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan (21) kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ateroskleroz önemli rol oynar. Ateroskleroz ise, KKH'na zemin hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin %33-50'sini oluştururken, miyokard enfarktüsü geçirenlerin %40'ının yaşamını yitirdiği de bilinmektedir (22).

Ateroskleroz, etkilenen organın kan akımının azalmasına, oksijen ve diğer besin maddelerinden yoksun kalmasına neden olarak dokuda iskemi ya da enfarktüse yol açar. Damar duvarında lipid depolanması ve ardından gelişen hücre proliferasyonu, aterosklerozdaki kan akımı azalmasının esas nedenidir. Plazmada yüksek oranda kolesterol, özellikle de LDL-kolesterol bulunmasının yanı sıra, HDL-kolesterolün düşük olması, tütün kullanımı, hipertansiyon, diyabet, erkek cinsiyet, egzersiz eksikliği, obezite ve stres, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir (6). Hiperkolesterolemi ile birlikte damarların intima tabakası altında lipid birikimi, hücrel-hümmoral reaksiyonlara sebep olarak ateroskleroza yol açmaktadır.

Hiperkolesterolemi vasküler dengede birçok değişikliğe yol açar. Süperoksit üretimini artırır, nitrik oksit (NO) biyoaktivitesini azaltır ve endotelin reaktivitesini artırır (23). Ateroskleroz gelişiminde NO anahtar rol oynamaktadır. NO aktivitesinin azalması hiperkolesterolemide daha erken dönemlerden itibaren başlamakta ve henüz damar duvarında yapısal değişiklikler oluşmadan denge bozulmaya başlamaktadır. Hiperlipidemi erken dönemde endotel işlev bozukluğuna, ilerleyen dönemde ise ateroskleroz gelişimine neden olduğundan (24) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (25).

KKH, inme, periferik arter hastalığı, vb. sıklığı hiperlipidemik olgularda bir başka deyişle plazma LDL-kolesterol seviyesi yüksek hastalarda belirgin şekilde yüksektir (6). Her ne kadar kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak LDL-kolesterol incelense de HDL-kolesterol düzeyinde ki düşüklüğün de aterosklerozda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek LDL-kolesterol seviyelerinin ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Framingham Heart Study (26), Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (27) ve Lipid Research Clinics (LRC) (28,29) gibi popülasyon çalışmalarında başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan erkek ve kadınlarda yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık ile LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Benzer ilişki, gösterilmiş kardiyovasküler hastalığı olan insanlarda tekrarlayıcı koroner olay riski içinde bulunmuştur (30,31). Sonuç olarak 100 mg/dl'nin üzerindeki herhangi bir LDL-kolesterol seviyesinin aterojenik olduğu kabul edilmektedir (6).

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında yayınlanan "Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu" (NCEP ATP III), yüksek plazma kolesterolü bulunan bireylerin risk sınıflandırması, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi konusunda hiperkolesterolemi tedavi eden hekimlere yol göstermektedir.

2.3. AMERİKAN ULUSAL KOLESTEROL EĞİTİM PROGRAMI, 3. YETİŞKİN TEDAVİ PANELİ (NCEP, ATP III)

Yüksek plazma kolesterolü bulunan yetişkin bireylerin saptanması, yönetimi ve tedavisi ile ilgili, ilk olarak 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan ATP I kılavuzu (32,33) daha sonra yapılan randomize, kontrollü çalışmalar ışığında 1994 yılında ATP II (34,35) ve son olarak 2001'de ATP III kılavuzu (6) olarak güncellenmiştir.

Son güncellemelere rağmen ATP II ve ATP III arasında LDL-kolesterolü düşürmek başlıca tedavi hedefi olmayı sürdürmüştür. Hangi hastalara lipid düşürücü tedavi başlanacağı, kanıtlanmış KKH veya eşdeğeri hastalıklarda yoğun LDL-kolesterol düşürücü tedavi verilmesi, tedavi hedeflerinde risk grupları ve kilo kaybının ve fiziksel aktivitenin belirgin risk azalması yapabileceği her iki kılavuzun benzer yanlarını oluşturmaktadır.

ATP III kılavuzuna göre LDL-kolesterol veya total kolesterol sınıflaması yapılmıştır. Buna göre LDL-kolesterolün 100 mg/dl'nin total kolesterolün ise 200 mg/dl'nin altında olduğu değerler optimal değerler olarak kabul edilmiştir (Tablo-2.2).

ATP III kılavuzu ile daha önceki güncellemelere göre en büyük yenilik sadece KKH'ı olan hastalar değil, primer koruma amağlı risk gruplarının belirlenmesi olmuştur. KKH risk faktörlerinin saptanması ve hedeflenen LDL-kolesterol değerinin belirlenmesi ve tedavinin buna göre yapılması gerekmektedir. KKH riski 3 grupta toplanmıştır (Tablo-2.3). Gerek primer koruma gerekse KKH'ı olan hastalarda yapılan çalışmalarda tedavi hedefi olarak LDL-kolesterolün alınması benimsenmiştir.

Elbette hiperkolesterolemi tedavisi acil bir durum değildir. Kolesterol yüksekliği saptanan bir bireyde tedavi planlaması sadece LDL-kolesterol veya total kolesterol düzeyine göre yapılmamaktadır. Burada önemli olan hastanın kardiyovasküler riskinin belirlenmesi ve tedavi şeklinin buna göre planlanmasıdır.

Majör Bağımsız Risk Faktörleri

1. Sigara içiciliği
2. Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya tedavi altında)
3. Düşük HDL-kolesterol (<40 mg/dl)
4. Ailede erken KKH yks (birinci derece akrabalarda erkeklerde <55 yaş, bayanlarda <65 yaş)

5. Yaş (Erkeklerde ≥ 45 yaş, bayanlarda ≥ 55 yaş ya da erken menapoz öyküsü)

Tablo-2.2. Total ve LDL-kolesterol sınıflaması

Total kolesterol (mg/dl)		LDL-kolesterol (mg/dl)	
< 200	Optimal	< 100	Optimal
200-239	Sınırdaki yüksek	100-129	Optimale yakın
≥ 240	Yüksek	130-159	Sınırdaki yüksek
		160-189	Yüksek
		≥ 190	Çok yüksek

(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

Tablo-2.3. Risk grupları için hedef LDL-kolesterol değerleri

Risk seviyesi	LDL-kolesterol hedefi
KKH ve eşdeğeri hastalık	<100 mg/dl
Multipl (2+) risk faktörü	<130 mg/dl*
0-1 risk faktörü	<160 mg/dl

KKH: Koroner kalp hastalığı, *Multipl risk faktörü olanlarda 10 yıllık kardiyovasküler riski $>20\%$ ise hedef LDL-kolesterol <100 mg/dl

(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

NCEP ATP III'de, risk faktörü olmayıp KKH eşdeğeri olarak kabul edilen hastalıklar ise diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması ve semptomatik karotid arter hastalığı olarak belirlenmiştir. 2004 yılında yapılan güncelleme ile kronik böbrek hastalığı da KKH eşdeğeri hastalıklar arasında kabul edilmiştir.

2.3.1. Laboratuvar değerlendirmesi

NCEP ATP III kılavuzu kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar ve birinci derece akrabalarında 50 yaş altında KKH öyküsü bulunan hastalarda açlık lipid profiline (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid) bakılmasını önermektedir. Tedavi ana hedefi olarak LDL-kolesterol düşünülduğünde en az iki ölçüm yapılmalıdır. Total kolesterol ve HDL-kolesterol açlık gerektirmemekle birlikte trigliserid en az 9 saat açlık sonrası bakılmalıdır. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ilk 24 saatte veya 3 ay sonra ölçüm yapılmalıdır.

2.3.2. Kardiyovasküler Risk Hesaplaması

En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KKH riski %10'un altındadır. 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham risk skoruması sistemi kullanılarak 10 yıllık KKH riskinin hesaplanması önerilmektedir.

Framingham risk skoruması sistemi erkek (Tablo-2.4) ve kadın (Tablo-2.5) ayrı olarak yapılmıştır. Burada ele alınan risk kategorileri, yaş, total kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyi, sigara içiciliği ve sistolik kan basıncıdır. Bu kriterlere göre hastaların 10 yıllık kardiyovasküler riski hesaplanmaktadır. Framingham risk skorumasına göre hastaların 10 yıllık KKH (miyokard enfarktüsü, stabil anjina, unstabil anjina ve KKH'dan ölüm) riski >%20, %10-20 ve <%10 olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılır. 10 yıllık KKH riski >%20 olan hastalar KKH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir.

Tablo-2.4. Framingham Risk Skorlaması (Tahmini 10 yıllık Risk)-Erkek

Yaş	Puan	Total kolesterol	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-190	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10		Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
65-69	11	Sigara yok	0	0	0	0	0
70-74	12	Sigara içicisi	8	5	3	1	1
75-79	13						
		Sistolik kan basıncı		Tedavi almıyor		Tedavi alıyor	
HDL	Puan	<120		0		0	
≥60	-1	120-129		0		1	
50-59	0	130-139		1		2	
40-49	1	140-159		1		2	
<40	2	≥160		2		3	
		Toplam puan		10 yıllık risk	Total puan		10 yıllık risk
		<0		<%1	9		%5
		0		%1	10		%6
		1		%1	11		%8
		2		%1	12		%10
		3		%1	13		%12
		4		%1	14		%16
		5		%2	15		%20
		6		%2	16		%25
		7		%3	≥17		≥%30
		8		%4			

Tablo-2.5. Framingham Risk Skorlaması (Tahmini 10 yıllık Risk)-Kadın

Yaş	Puan	Total kolesterol	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-190	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥280	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10		Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
65-69	12	Sigara yok	0	0	0	0	0
70-74	14	Sigara içicisi	9	7	4	2	1
75-79	16						
		Sistolik kan basıncı		Tedavi almıyor		Tedavi alıyor	
		<120		0		0	
		≥60		1		3	
		50-59		2		4	
		40-49		3		5	
		<40		4		6	
			Toplam puan	10 yıllık risk	Total puan		10 yıllık risk
			<9	<%1	16		%4
			9	%1	17		%5
			10	%1	20		%11
			11	%1	21		%14
			12	%1	22		%17
			13	%2	23		%22
			14	%2	24		%27
			15	%3	≥25		≥%30

(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

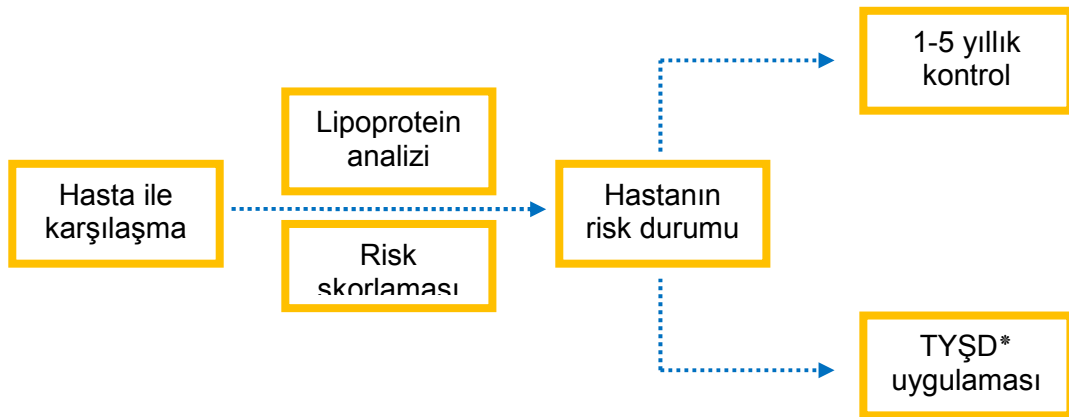
2.3.3. Hiperkolesterolemi Tedavisi

Hiperkolesterolemi tedavisinde temel prensip, hastanın kardiyovasküler riskinin belirlenmesine dayanır. Çünkü risk sınıflamasına göre tedavide hedeflenen LDL-kolesterol değeri değişmektedir. Hastalarda hedeflenen LDL-kolesterol seviyesine ulaşmada terapötik yaşam şekli değişikliği (TYŞD) ve ilaç tedavisi olmak üzere iki tedavi yöntemi bulunmaktadır (6).

LDL-kolesterol azaltılması ve HDL-kolesterol artırılması açısından TYŞD, (fiziksel aktivitenin artırılması, zayıflama, diyetle alınan doymuş yağ ve kolesterolün azaltılması, sigaranın bırakılması) çok önemlidir ve her hasta bu yönde teşvik edilmelidir.

ATP III önerilerine göre hiperkolesterolemi tedavisi iki aşamadan oluşmaktadır. Öncelikle ilk vizit esnasında hastanın 10 yıllık kardiyovasküler risk skorlaması ve tedavi hedefinin belirlenmesi yapılır (Tablo-2.6).

Tablo-2.6. Hiperkolesterolemi tedavisinde genel yaklaşım



*Eğer kardiyovasküler hastalık veya eşdeğer hastalık öyküsü varsa başlangıçta TYŞD ile birlikte ilaç tedavisi verilir.

(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

2.3.3.1. Düşük Riskli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

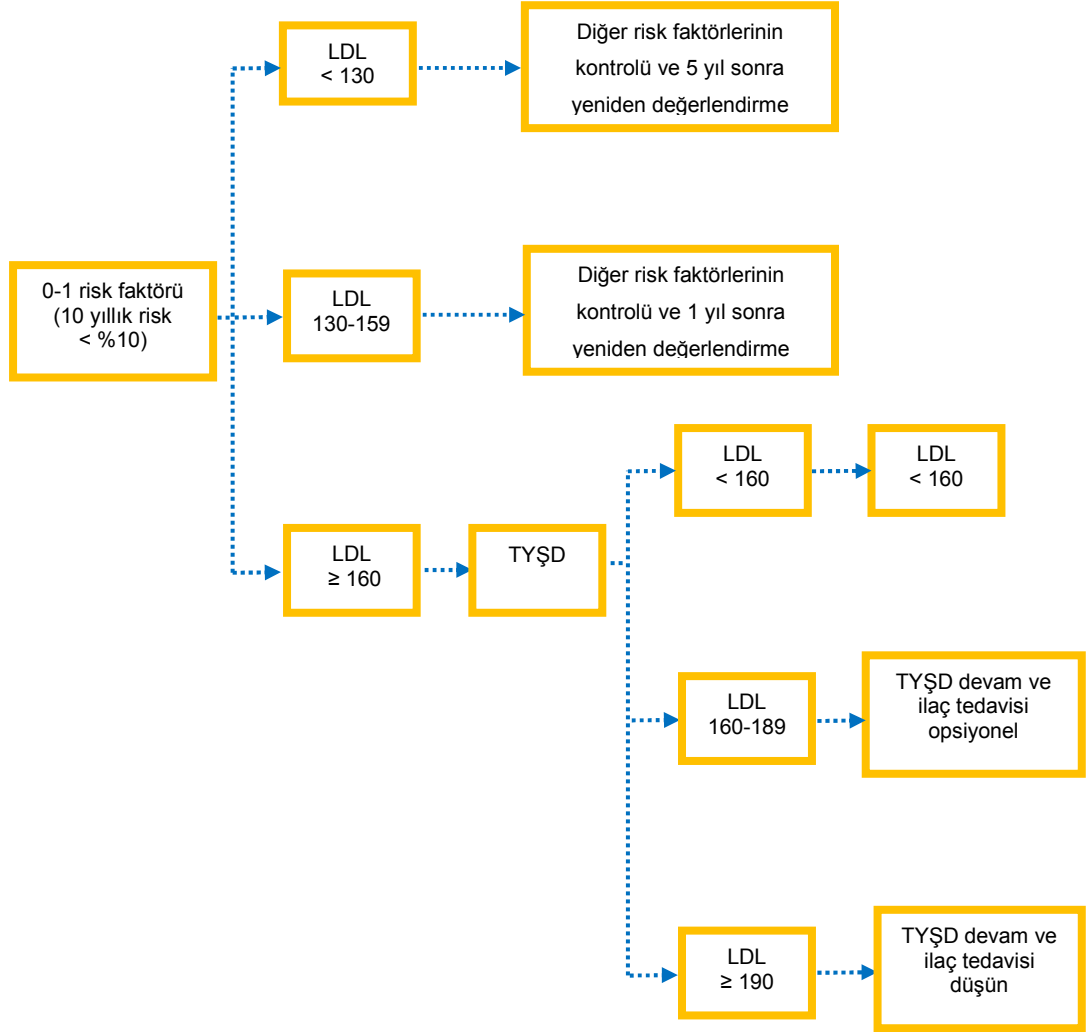
ATP III'e göre 0-1 risk faktörüne sahip asemptomatik bireylerin 10 yıllık KKH riski %10'un altındadır. Bu risk kategorisinde hedef LDL-kolesterol <160mg/dl'dir. Bu bireyler için, LDL-kolesterol düzeyi ≥ 160 mg/dl olduğunda klinik takip ve TYŞD önerilmektedir. Amaç, LDL-kolesterol düzeyinin 160 mg/dl'nin altına çekilmesidir. TYŞD uygulamasından 3 ay sonra LDL-kolesterol <160 mg/dl ise TYŞD uygulamasına devam edilir. Fakat yeterli TYŞD uygulamasına rağmen LDL-kolesterol düzeyi 160-189 mg/dl ise ilaç tedavisi, klinik karar temelinde opsiyoneldir. Ciddi tek risk faktörü varlığı (yoğun sigara içimi, kontrolsüz hipertansiyon, güçlü aile öyküsü veya çok düşük HDL-kolesterol düzeyi), birçok risk faktörü, %10'a yaklaşan 10 yıllık KKH riski ilaç kullanılmasını destekleyen durumlardır. TYŞD uygulamasına rağmen LDL-kolesterol, ≥ 190 mg/dl ise hedef LDL-kolesterol <160 mg/dl değerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülmesi gerektiği önerilmektedir (Tablo-2.7).

2.3.3.2. Orta Riskli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

NCEP ATP III'e göre en az 2 risk faktörüne sahip asemptomatik bireyler ve 10 yıllık KKH riski <%20 ise orta riskli olarak sınıflandırılır. Orta riskli hastalar 2 gruba ayrılmaktadır:

En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski %10-20 ise hedef LDL-kolesterol düzeyi <130 mg/dl'dir. Eğer LDL-kolesterol düzeyi >130 mg/dl ise yaşam tarzı değişikliğini ve bunun 3 ay devam etmesini önermektedir. TYŞD uygulamasından 3 ay sonra LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl ise, hedef LDL-kolesterol <130 mg/dl değerine ulaşmak için ilaç başlanabileceğini önerilmektedir (Tablo-2.8).

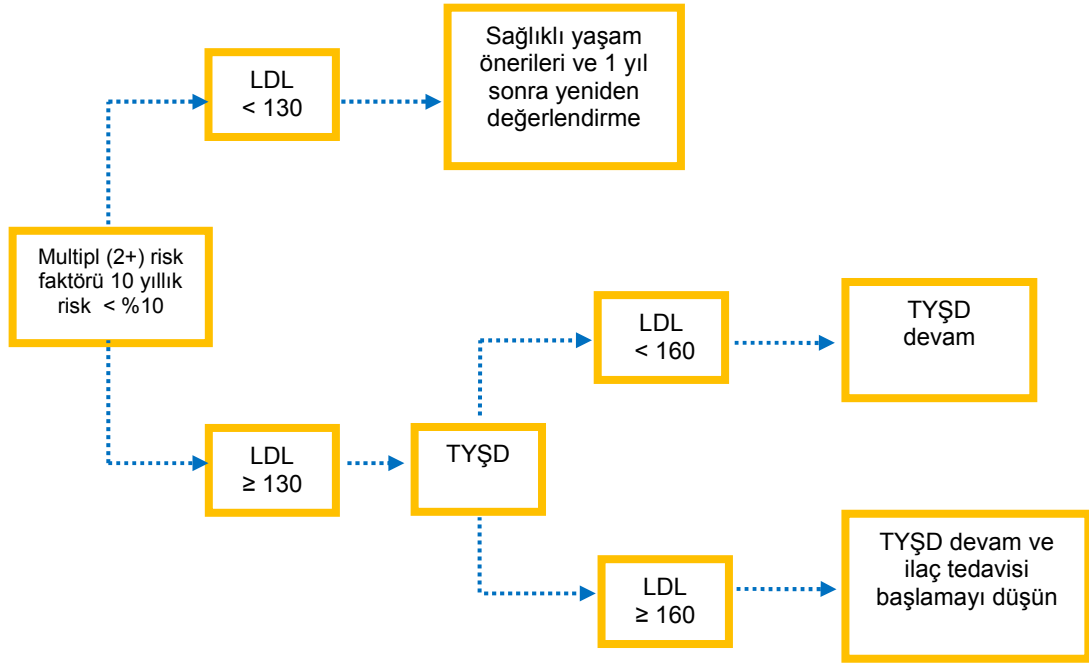
Tablo-2.7. 0-1 Risk faktörü olan (10 yıllık risk < %10) hastalarda tedavi yaklaşımı



(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

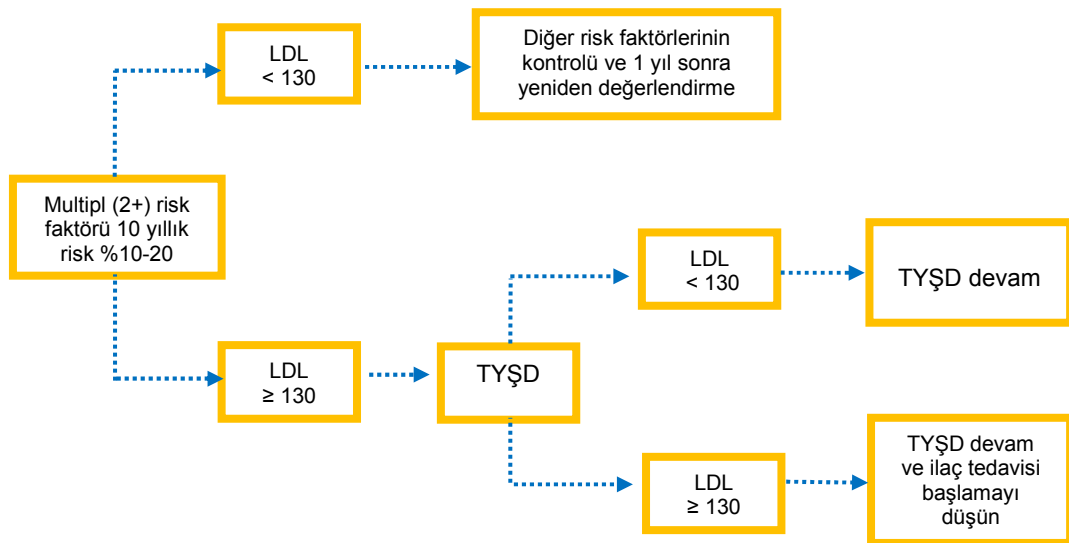
En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski < %10 olan bireylerde de LDL-kolesterol hedefi < 130 mg/dl'dir. Bazal LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl ise, LDL-kolesterol düzeylerini düşürmek için TYŞD önerilmektedir. Tek başına TYŞD ile LDL-kolesterol < 160 mg/dl ise TYŞD uygulaması devam etmelidir. LDL-kolesterol ≥ 160 mg/dl ise hedef LDL-kolesterol < 130 mg/dl düzeylerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülebileceği önerilmektedir (Tablo-2.9).

Tablo-2.8. Multipl risk faktörü ve 10 yıllık kardiyovasküler riski <%10 olan hastalarda tedavi yaklaşımı



(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

Tablo-2.9. Multipl risk faktörü ve 10 yıllık kardiyovasküler riski %10-20 arasında olan hastalarda tedavi yaklaşımı



(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

2.3.3.3. Orta Derecede Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

NCEP ATP III, 2004 yılında yayınladığı raporda ilk kez bu risk kategorisinden söz etmektedir (36). Bu raporda, en az 2 risk faktörüne sahip asemptomatik bireyleri Framingham risk skorlaması kullanarak 10 yıllık KKH riski yönünden 3 gruba ayrılmıştır;

a) Orta riskli hastalar: 10 yıllık KKH riski $<10\%$ olanlar.

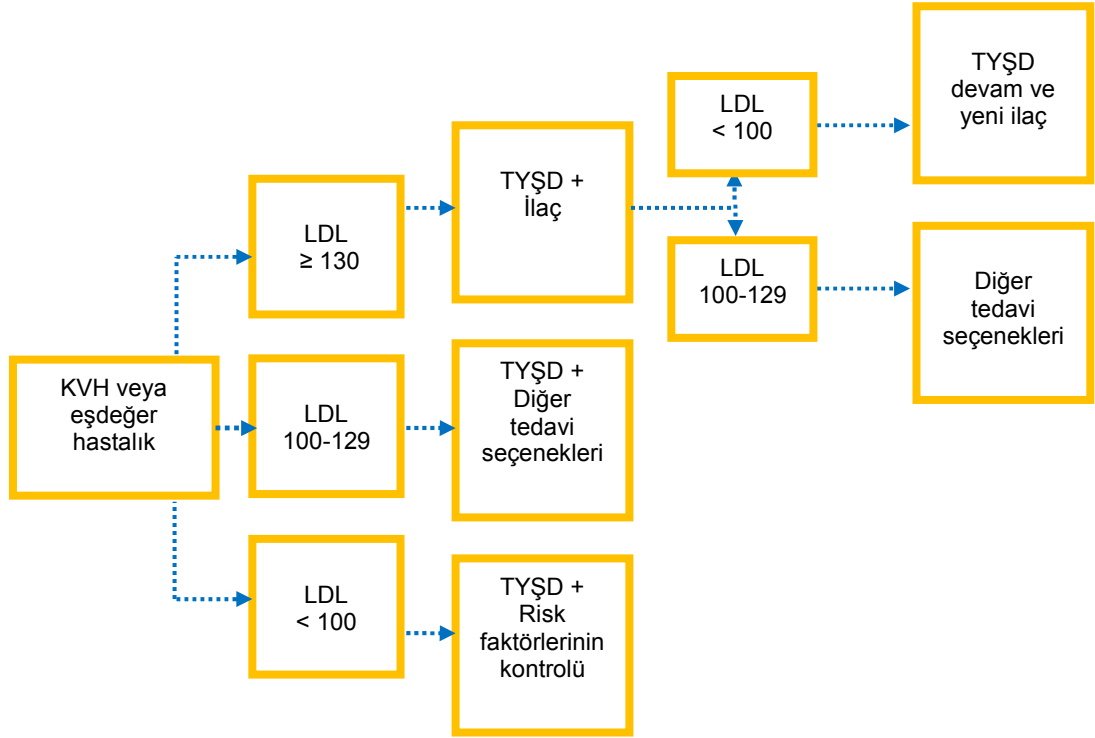
b) Orta derecede yüksek riskli hastalar: 10 yıllık KKH riski $10\%-20\%$ arasında olanlar. Bu hastalarda önerilen LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dl 'nin altıdır. Son raporda orta derecede yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliğine rağmen veya ilk tespit hiperkolesterolemili hastalarda LDL-kolesterol $100-129\text{ mg/dl}$ olduğu zaman LDL-kolesterol düzeyini 100 mg/dl değerinin altına çekmek için ilaç tedavisinin başlanması opsiyoneldir.

c) Yüksek riskli hastalar: 10 yıllık KKH riski $>20\%$ olanlar.

2.3.3.4. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

KKH'a sahip olan bireylerde tedavinin amacı risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek ek koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KKH riski 20% 'nin üzerindedir. Bu risk kategorisinde bulunan risk faktörleri KKH ve KKH eşdeğerlerini (diyabetes mellitus ve periferik arter hastalığı, semptomatik karotid arter hastalığı ve abdominal aort anevrizması gibi koroner olmayan aterosklerotik durumlar) kapsar. Bu hastalarda NCEP ATP III tarafından önerilen hedef LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dl 'nin altıdır ve bu değere ulaşmak için çoğu hastada ilaç başlanması gerekeceği belirtilmektedir. Bu nedenle, tedavi hedeflerine varmak için yaşam tarzı değişikliği uygulaması ile birlikte aynı anda ilaç başlanabileceği benimsenmiştir (Tablo-2.10). 2004 yılında yayınlanan ATP III raporunda, çok yüksek riskli hastalarda hedef LDL-kolesterol düzeyinin $<70\text{ mg/dl}$ olmasının isteğe bağlı bir seçenek olduğu belirtilmektedir (36).

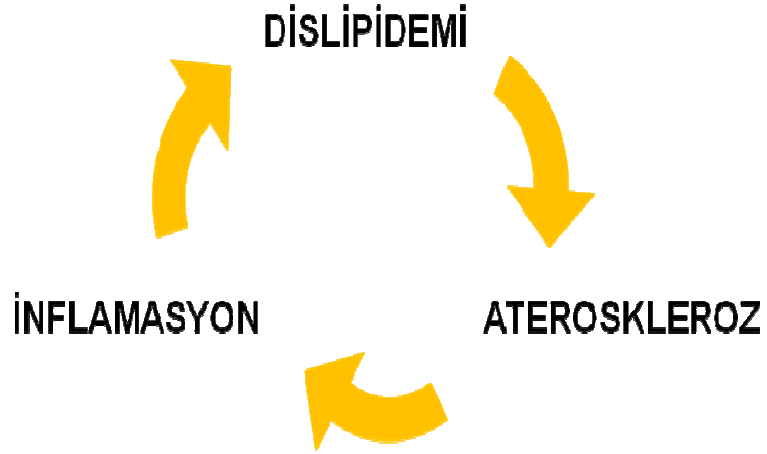
Tablo-2.10. Kardiyovasküler hastalık veya eşdeğeri hastalığa sahip hastalarda tedavi yaklaşımı



(ATP III kılavuzundan uyarlanmıştır)

2.4. HİPERKOLESTEROLEMİ VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Son yıllarda ateroskleroz sürecinde birçok inflamasyon belirtecinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aterosklerotik plak progresyonun daha erken evrelerinden itibaren moleküler inflamatuvar elemanlar etkili olmaktadır (37) (Şekil-2.2). Dislipidemi ile ilgili yapılan çalışmalar arttıkça ateroskleroz sürecinde dislipidemi-inflamasyon ilişkisinin önemi daha iyi anlaşılmiş ve ilgi odağı haline gelmiştir.



Şekil-2.2. Dislipidemi İnflamasyon İlişkisi

2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Pentraksin ailesinin üyesi olan CRP, 118.000 dalton ağırlığında, özellikle interlökin (İL)-6 ve diğer inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak esas olarak karaciğerden sentezlenen ve akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan inflamasyon belirteci bir proteindir (38). Pnömonok C polisakkaridi ile çökelti reaksiyonu verdiği için bu isim verilmiştir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindedir. (39-42). Lokal inflamatuvar sitokinlere cevap olarak insan koroner arterlerinde düz kas hücrelerinden de salgılandığı gösterilmiştir (43). Başlangıçta sadece vasküler inflamasyonun bir belirteci olarak değerlendirilse de günümüzdeki çalışmalar aterogenezde aktif rol aldığını göstermiştir. Son zamanlarda, CRP'nin lipozom ve lipoproteinlere bağlandığı, böylece LDL'nin yapısına girdiği ileri sürülmüştür (44). Yine CRP'nin okside LDL ve fosfolipidlere bağlandığı, ancak bunların doğal formlarına bağlanmadığı gösterilmiştir (45). Aterosklerotik plağın ilk evrelerinde okside-LDL'ye bağlanmış şekilde tesbit edilen CRP, arter

duvarına lökosit birikimini uyararak plak rüptürünü kolaylaştırmaktadır (46). Kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olan, yüksek-normal değer aralığında da geçerli bir ayırımı imkan veren, yüksek duyarlıkta (hs) bir CRP analizi geliştirilmiştir.

Birçok büyük, prospektif çalışma hsCRP'nin KKH olmayan kişilerde gelecekte miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olayların gelişimi için bağımsız güçlü bir öngörücü olduğunu göstermiştir (47). CRP seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde iskemik inme veya periferik arter hastalığı riskinin 2 kat, miyokard enfarktüsü riskinin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (47).

Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için hsCRP'nin bir belirteç olarak kullanılmasını öneren American Heart Association (AHA), <1.0 mg/L değerini düşük risk, 1.0-3.0 mg/L orta risk ve >3.0 mg/L değerini ise yüksek risk olarak gruplandırmıştır. AHA, KKH riski hesaplanmasında iki hafta arayla iki ölçüm yapılmasını ve bunların ortalamasının kullanılmasını önermektedir. Risk değerlendirilmesinde hsCRP'nin kolesterol seviyeleri ile birlikte kullanılması özellikle LDL-kolesterol <130 mg/dl ama hsCRP >3.0 mg/L olan yüksek riskli hastalar için önemlidir. Bu gruba giren hastaların özellikle statin tedavisinden yarar görebileceği vurgulanmıştır (48). CARE çalışmasında bazal hsCRP değeri yüksek olan hastalarda statin tedavisi sonrası koroner olaylarda belirgin azalma tespit edilmiştir (49). Primer koruma çalışması olan AFCAPS/TexCAPS'ın posthoc analizlerinde lovastatin tedavisinin özellikle hsCRP değeri yüksek, HDL-kolesterol seviyesi düşük hastalarda koroner olay açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir (50). Statinleri CRP düzeyini düşürmesi ile ilgili yapılan başka bir çalışmalarda LDL-kolesterol düşürülmesinin yanı sıra CRP düzeylerinin de gerilediği gösterilmiştir (51-56). Ayrıca statin tedavisinde, CRP'deki düşüşün LDL-kolesteroldeki düşüşle ilişkisi olmadığı, başka mekanizmalardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (51,54,57).

İzole hiperkolestorelemi olgularını içeren diğer çalışmalarda ise, hiperlipidemik olgularda hsCRP seviyesinin yüksek olduğu ve hem terapötik yaşam şekli değişikliği hem de statin tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir (58,59).

2.4.2. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)

Ateroskleroz ve dislipidemi ilişkisinde CRP ile birlikte en çok araştırılan diğer bir sitokin tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'dır. TNF- α özellikle son 15 yıl içerisinde inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda ön plana çıkmış ve bu hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. İnflamatuvar cevabın temel düzenleyicelerinden biri olan TNF- α , aktif makrofaj, lenfosit ve monositlerden salınmasının yanı sıra lokal olarak miyokard hücrelerinden de salınır. Rol aldığı birçok hastalıkta olduğu gibi inflamatuvar etkileri ile aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunur. Aterosklerozun erken evrelerinde endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan TNF- α , apoptozu önleyerek intimal kalınlaşmaya katkıda bulunur. Düz kas hücrelerinde ters yeniden yapılanmaya neden olur (60). Aterosklerotik gelişim sürecinde etkili olan hücre adezyon moleküllerinin üretimini düzenler ve makrofajları uyararak metalloproteinaz (MMP) salgılanmasına neden olur. Tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite ve insülin direncine eşlik eden inflamasyonda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (61,62). TYŞD uygulayan hastalarla statin tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, statin tedavisi alan grupta monositlerden salınan TNF- α seviyesinde %49'luk bir azalma tespit edilmiştir (63). Bu sonuçlar TNF- α 'nın dislipidemi ateroskleroz ilişkisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.4.3. Leptin

Leptin vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenmektedir (64). Santral (özellikle hipotalamus) negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasında ve obezite gelişmesinin engellenmesinde rol almaktadır (65).

Yapılan çalışmalarda, insülin direnci ile kan leptin düzeyinin kuvvetli ilişkili olduğu (66) ayrıca aterosklerotik hastalıkların gelişmesinde başlıca inflamasyonun tetiklenmesi yoluyla rol aldığı bilinmektedir (67).

2.4.4. Rezistin

Bir başka adipoz doku kaynaklı peptid olan rezistin glukoz duyarlılığında azalma ve insülin direncinde artışa neden olmaktadır (68). Özellikle diyabetik olgularda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak inflamatuvar bir mediyatör olarak fonksiyon görmektedir (69).

2.4.5. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAİ-1)

Karaciğer ve adipoz dokuda sentez edilen ve fibrinolitik aktivitenin temel belirleyicisi olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ)-1 kan düzeyi visseral adipoz artışına bağlı olarak artmaktadır (70). Plazmada PAİ-1 düzeyinde artış olması fibrinolizin bozulmasına neden olmakta ve KKH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (71,72).

2.4.6. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MKP-1)

Monosit, T hücreleri ve “naturel killer” (NK) hücreleri en kuvvetli kemoatraktanlardan olan monosit kemotaktik protein (MKP)-1 (73) kan düzeyi ile hiperkolesterolemi ve özellikle KKH arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (74).

2.4.7. Retinol Bağlayıcı Protein-4 (RBP-4)

Retinol bağlayıcı protein (RBP)-4 primer olarak karaciğer ve adipoz dokudan salınmaktadır (75). Önceleri sadece vitamin A (Retinol) bağlayıcı özelliği ile anılmaktayken yapılan çalışmalarda Tip-2 diyabetli veya obez hastalarda serum RBP-4 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (76,77).

2.4.8. İnterlökinler

İnterlökin ailesinin bazı üyelerinin vücutta inflamatuvar olayların varlığını test etmede başarılı göstergeler olduğu bilinmektedir. İL-1 α ve İL-1 β , İL-6, İL-8, İL-10 monosit-makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden salınırken İL-4 özellikle T hücrelerince sentezlenmektedir. İL-1 α ve İL-1 β tüm hücrelerde biyolojik aktivite göstermekle birlikte diğer İL'ler periferik kan hücrelerinde etkin olmaktadır (73). Vücuttaki birçok olayda rol oynamalarına karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (61,78-80)

Araştırmalar dislipidemide TNF α , hsCRP, adipositokinler, interlökinler, MKP-1 gibi birçok sitokinin aterogenez sürecinde etkili olduğu ve bu sitokin düzeylerinin lipid düşürücü tedavi ile gerilediği anlaşılmıştır.

Bunun yanında leptin, adiponektin, resistin ve visfatin gibi adipokinlerin sentez ve sekresyonundaki düzensizliklerin dislipidemik durumlara eşlik ettiği bildirilmiştir (81,82). Yine dislipidemili olgularda PAİ-1 sentez ve sekresyonunda bozukluk olduğu bilinmektedir (70).

Taşçı ve arkadaşlarının izole hiperkolesterolemisi olan vakalar üzerinde yaptığı bir çalışmada plazma apelin ve adiponektin seviyelerinin hiperkolesterolemili olgularda tedavi sonrası artış gösterdiği ve leptin ve hsCRP seviyelerinin ise tedavi sonrası anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (83). Çalışmada dislipidemik olgularda TYŞD uygulamasına yanıt alınamamasının zemininde sublinik inflamasyonun şiddetli olmasının rol oynadığı görüşü üzerinde durulmuştur.

2.4.9. Pentraksin-3

Pentraksin-3, CRP gibi pentraksin grubundan “uzun pentraksin” olarak bilinen, inflamatuvar reaksiyonları regüle eden, apoptotik hücreleri temizleyen, klasik kısa pentraksinler (CRP, serum amiloid A) gibi aynı C-terminal pentraksin ucunu paylaşan ancak N-terminal ucu farklı olan

inflamasyon belirtecidir (84). Pentraksin-3, ilk defa 1992'de tanımlanmış olup (85) pentraksin ailesi içerisinde içeriği bakımıyla özgün ve CRP gibi akut faz proteinlerine benzemeyen bir üyedir (86). Enfeksiyöz, otoimmün ve dejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik durumda artmış pentraksin-3 düzeylerinin CRP ile benzerlik taşıdığı gösterilmiştir. CRP ile pentraksin-3 arasında en önemli ve belki de tek fark İL-6 stimülasyonu sonucunda karaciğerde sentezlenen CRP'nin aksine, tüm vücut hücrelerinde özellikle vasküler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücrelerinde, adipositlerde, makrofajlarda ve nötrofillerde üretilmesidir (87). Pentraksin-3, İL-1 veya TNF- α stimülasyonu sonucunda hasarlanmış dokudan hızlıca salınır ve vaskülarizasyonun inflamatuvar durumunu yansıtır (88). Pentraksin değerleri normalde plazmada oldukça düşüktür. Ancak inflamatuvar hastalık, dejeneratif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda çok hızlı yükselir (89-91). Bu yükselme hastalığın progreyonu ile doğru orantılıdır (92-94).

CRP'nin aksine pentraksin-3'ün endotel başta olmak üzere ekstrahepatik salınımı, endotel disfonksiyonun ve inflamasyonun bağımsız bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir (88).

Yapılan birçok hayvan çalışmasında pentraksin-3 ekspresyonu gösterilmiştir. Farelere intraperitoneal lipolisakkarid enjeksiyonu sonrası, endotel hücrelerinde, kalp, akciğer ve iskelet kası hücrelerinde pentraksin-3 mRNA ekspresyonunda artış saptanmıştır (95). Metabolik sendromlu obez hastalarda, CRP düzeylerinin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, glukoz ve İL-6 ile pozitif yönde, HDL-kolesterol ve adiponektin seviyeleri ile negatif yönde korele olduğu bilinmektedir. Zıt olarak pentraksin-3 seviyeleri ise adiponektin düzeyi ile pozitif yönde, bel çevresi, vücut ağırlığı, VKİ ve trigliserid düzeyleri ile negatif yönde korele olduğu bulunmuştur (96,97).

Pentraksin-3 akut miyokard enfarktüsü (98,99), stabil olmayan anjina pektoris (100) ve kronik kalp yetmezliği (94) gibi kardiyovasküler hastalıklarda da yükselmektedir. Pentraksin-3'ün vasküler inflamasyonda

önemli bir belirteç olması, akut kardiyovasküler hastalıkta CRP'den daha iyi bir belirteç olabileceğini ve kardiyovasküler hastalıklar açısından prediktif olabileceğini düşündürmektedir (101). CRP ile karşılaştırıldığında, akut miyokard enfarktüsü hastalarda semptomların başlangıcından 6-8 saat sonra plazma pentraksin-3 seviyelerinin en üst düzeye çıktığı bulunmuştur (98). Bununla birlikte, yüksek pentraksin-3 seviyelerinin sublinik vasküler inflamasyon ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aterosklerotik plakta aktive olmuş makrofaj hücrelerinde pentraksin-3 ekspresyonunun yüksek olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (102).

İnflamatuvar sürecin orta seviyede olduğu bilinen romatoid artritli hastalarda endotelyal ve sinoviyal hücrelerde pentraksin-3 ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur (103). Bunun aksine yine inflamasyonun ön planda olduğu sistemik lupuslu hastalarda ise plazma pentraksin-3 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum lupuslu hastalarda değişik patogenetik özellikleriyle açıklanmaktadır.

İnflamasyonla ilişkisi çok sık araştırılan kronik böbrek yetmezliği hastalarını kapsayan başka bir klinik çalışmada, kronik böbrek yetmezliği hastalarında GFR azaldıkça pentraksin-3 seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (92,104).

Yüksek CRP seviyelerinin klinik tanıda kullanıldığı bir diğer hastalık olan nonalkolik steatohepatit olgularında yapılan bir çalışmada pentraksin-3 seviyelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu, üstelik nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile evre 3-4'de evre 0-2 ye göre daha yüksek pentraksin-3 seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (105).

2.5. APOPTOZU ZAYIF İNDÜKLEYEN TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR BENZERİ SİTOKİN: TNF-RELATED WEAK INDUCER OF APOPTOSIS (TWEAK)

TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) ilk olarak 1997 yılında Chicheportiche ve arkadaşları tarafından, interferon- γ tedavisi sırasında kolon karsinoma hücrelerinde yeni bir TNF benzeri sitokin olarak rapor edilmiştir (106). 1998'de ise Marsters ve arkadaşları tarafından genetik sekansları tanımlanmıştır (107). Yakın dönemde dislipidemi ve inflamasyon ilişkisinde önemli rol oynadığına yönelik veriler elde edilmiştir (108-112). Vücutta kalp, beyin, karaciğer, iskelet kası, adipoz doku ve hematopoetik sistem gibi birçok doku ve organda TWEAK (Apo3L veya TNPSF12) mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (113). TWEAK, adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinazları ve doku faktörleri gibi bir çok sitokinin ekspresyonunu artırarak kararsız plak oluşumuna katkıda bulunduğu bilinen TNF süper ailesinden bir sitokindir (114).

Bu sitokin ailesi içerisinde TWEAK'i ön plana çıkaran inflamasyonu ve hücre büyümesini kuvvetli şekilde indüklemesi, diğer yandan da apoptozu stimüle etmesidir (113). Protein yapıdaki bu sitokin "fibroblast growth factor-inducible 14-kDa protein 14" (Fn14) adı verilen bir reseptör aracılığı ile etki etmektedir (115) (Şekil-2.3). TWEAK ve Fn14 başta makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri olmak üzere birçok hücre tarafından eksprese edilmekte ve İL-8 ve MKP-1 gibi birçok proinflamatuvar sitokinin sekresyonunu artırmaktadır (116). İn-vitro çalışmalarda Fn14 aterosklerotik plakta saptanmış ve plak kararsızlığına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (113).

Aterosklerozdan etkilenmeyen damarlarda TWEAK ekspresyonunun izlenmesine rağmen Fn14'ün hemen hiç saptanmaması ayrıca, aterom plağında TWEAK ve Fn14 düz kas hücreleri ve makrofajlarla aynı lokalizasyonda izlenmesi (112) aterogenez sürecinde TWEAK/Fn14 ilişkisinin kritik olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgi TWEAK/Fn14 ilişkisinin monosit gibi inflamatuvar hücrelerin aterom plağına migrasyonu ve proliferasyonunu

artırdığı, sonrasında ise monositlerin apoptozunu indükleyerek aterom plağının rüptürle komplike olmasında rol oynadığını düşündürmektedir (113,117,118).

Yüksek doz HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisinin Fn14 ekspresyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 4-6 hafta 80 mg atorvastatin tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre aterom plağındaki Fn14 ekspresyonunun anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (112). Atorvastatinin HMG-KoA redüktazı inhibe ederek mevolonat sentezini azalttığı, böylelikle Fn14 ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür.

Yapılan birçok klinik çalışmada romatoid artrit (119), inme (111), tip 2 DM (120) ve son dönem böbrek yetmezliği (120,121) patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

TWEAK akut ve kronik olaylarda farklı etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Akut dönemde doku yeniden yapılanmasında, kronik dönemde ise doku hasarında rol aldığı söylenebilir (115) (ŞEKİL-2.4).

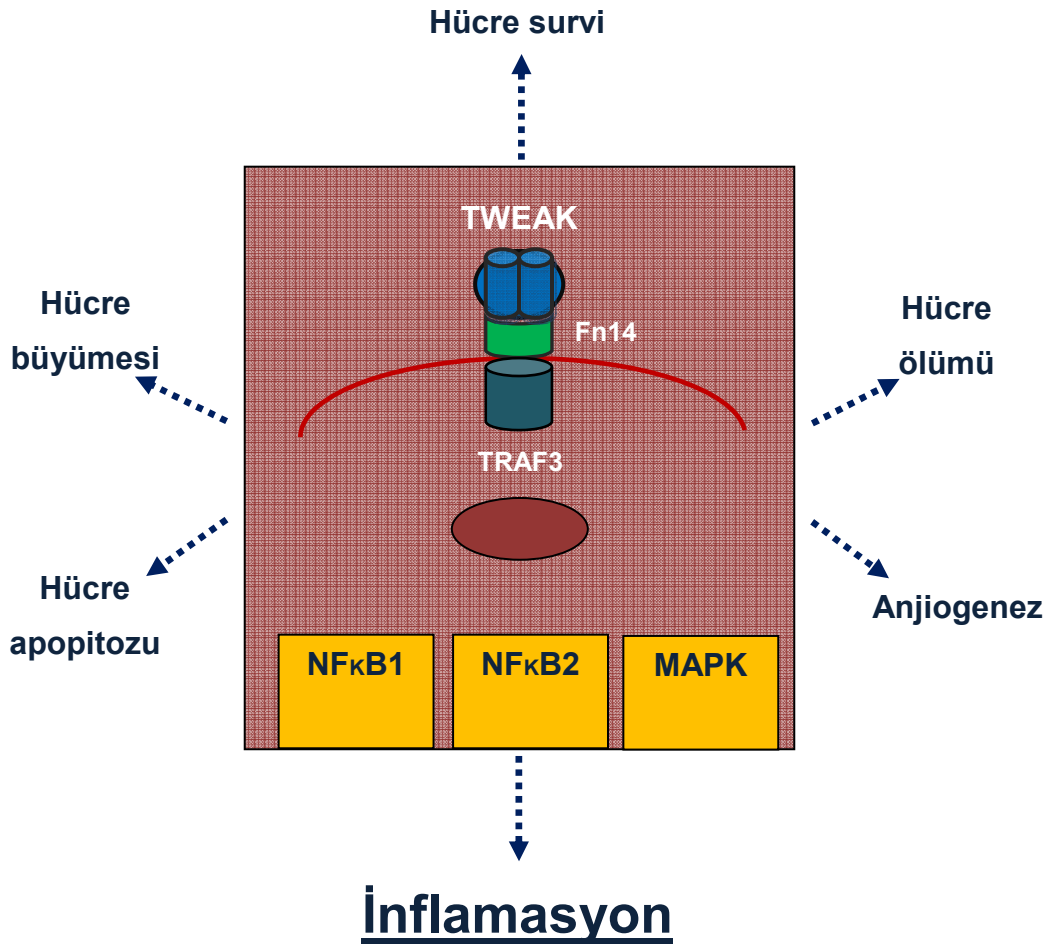
Bütün bu bulgular TWEAK/Fn14 ekspresyonunun ateroskleroz patogenezinde önemli bir mediatör olabileceğini göstermektedir.

2.6. HİPOTEZ

Dislipidemi majör kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Kardiyovasküler olaylar ile dislipidemi ilişkisinde inflamasyon belirteçleri çok sık incelenmiştir. Son yıllarda hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış ve inflamatuvar belirteçlerin tedavi süresince seyri araştırılmıştır. Hiperkolesterolemili hastaların tedaviye verecekleri cevapta bir takım belirteçler ön plana çıkmıştır.

Bu çalışmada, izole LDL kolesterol yüksekliği bulunan olgularda (I) 12 hafta TYŞD uygulaması sonunda ve (II) TYŞD ile LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerilemeyen olgulara 12 hafta statin tedavisi sonrasında olmak üzere iki durumda kan TWEAK düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Elde edilecek veriler dislipidemi-aterosklerotik hastalık ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.



Şekil-2.3. TWEAK ve fonksiyonları

(Kaynak 115'den uyarlanmıştır)



Şekil-2.4. TWEAK'in akut ve kronik hasar durumunda fonksiyonu
(Kaynak 115'den uyarlanmıştır)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU SEÇİMİ

Araştırma GATA Etik Kurulunca 15.05.2009 tarihinde, 94 protokol numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmaya alınan olguların tamamı GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine müracaat eden bireylerden seçilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu kullanılmamıştır.

Çalışma prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Tüm katılımcılar, çalışma protokolü hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

3.2. DEMOGRAFİK VERİLER VE ÖRNEK TOPLANMASI

Eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmadığının ve hiçbir şekilde ilaç kullanımının olmadığına ortaya konmasından sonra tüm olguların demografik özelliklerine ilişkin elde edilen veriler çalışmaya alınan ilk olgudan itibaren bilgisayar ortamında kayıt altına alınmıştır. İzole hiperkolesterolemi tanısı daha önce almış olan olgular 12 saat açlığın ardından GATA İç Hastalıkları BD. Polikliniğinde başlangıç vizitine alınmıştır. Yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg), VKİ, bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), kan basıncı (mmHg) ve nabız (vuru/dakika) tespiti yapıldıktan sonra tüm katılımcıların ayrıntılı fizik muayenesi yapılmıştır. Tüm katılımcıların arteriyel kan basıncı ölçümleri civalı sfingmomanometre kullanılarak yapılmıştır.

Biyokimyasal analiz için brakıyal venden 20 gauge enjektör ile 3 tüp etilen daimin tetra asetik asit (EDTA)'sız, 4 tüp 1.3 mg/dl dipotasyum EDTA içeren tüplere kan örneği alınarak hemen buz içerisine alınmış ve kan tüplerinin taşınması buz içerisinde yapılmıştır. EDTA'sız tüpler standart olarak fibrin oluşumu için 20 dakika bekletildikten sonra soğutmali santrifüj

cihazında 4000 rpm 10 dakika boyunca çevirilerek serum ve plazma ayırma işlemi yapılmıştır. Serum ve plazmalar 500 mikrolitrelik plastik tüplere konulmuştur. Serum ve plazma örnekleri ayrı kutularda test zamanına kadar -86 ° C'de muhafaza edilmiştir.

3.3. TAKİP PROGRAMI

Bütün katılımcılara Framingham risk skorlaması uygulanmıştır. 10 yıllık kardiyovasküler riski %20 ve daha fazla olan olgular KKH eşdeğeri sayılarak çalışma dışı bırakılmıştır. İki ve üzeri kardiyovasküler risk faktörü taşıyan ancak riski %10'dan düşük olan bireyler ile 0 veya 1 risk faktörü taşıyan olgular NCEP TAP III kılavuzunda belirtildiği gibi terapötik yaşam şekli değişikliği hakkında bilgilendirilmiş ve diyet uzmanına yönlendirilmiştir

Dislipidemik olgular ATP III klavuzuna göre 12 hafta terapötik yaşam değişikliği (tıbbi beslenme tedavisi+egzersiz) uygulamasına tabi tutulmuştur. Tıbbi beslenme tedavisi GATA diyet polikliniğince önceden hazırlanan (kılavuza göre) standart bir tarife göre ayarlanmıştır. İlaç tedavisi başlandıktan sonraki 2. haftada da telefon aracılığıyla olguların hem tıbbi beslenme tedavisi ve egzersize devam edip etmedikleri hem de ilaç tedavisiyle ilişkili yakınmasının olup olmadığı sorgulanmıştır. Tüm olgular için takip tamamlandıktan sonra ATP III klavuzuna göre poliklinik takibi önerilmiştir.

Kolesterol (LDL) düşürmeye yönelik tıbbi beslenme önerileri:

1. Temel öneriler

Toplam günlük enerji hesaplanması

İstenen vücut ağırlığına ulaşmayı (VKİ <30) ve/veya idame ettirmeyi sağlayacak miktarda kalori

LDL yükselmesine sebep olabilecek gıdalar

Doymuş yağlar <%7 (trans yağ asitleri özellikle azaltılmalı)

Günlük toplam kolesterol <200 mg

2. İÇERİK (toplam kalori içindeki oran)

Çoklu doymamış yağ <%10

Tekli doymamış yağ <%20

Toplam yağ %25-30

Karbonhidrat %50-60*

Protein %15

Fiber 20-30 g/gün

*Karbonhidrat içeriği çoğunlukla kompleks karbonhidratlardan sağlandı (tahıl, meyve, sebze)

Egzersiz önerileri:

Egzersiz haftada en az beş gün, iki gün üst üste ara vermeksizin, 30 dk, 100 adım/dk nispetinde bir hızla yürüyüş şeklinde planlanmıştır.

Hastalar 4. haftada terapötik yaşam şekli değişikliklerine uyum konusunda kontrol edilmiştir. 12. haftada değişebilir demografik veriler tekrar kayıt altına alınmış ve kan LDL-kolesterol düzeyleri ölçülmüştür. 12. hafta sonunda LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerilemeyen olgulara statin (rozuvastatin 10 mg/gün) tedavisi başlanmıştır. İlaç tedavisinin 12. haftasında tekrar demografik verilerin kaydı yapılmış ve LDL-kolesterol düzeyi açısından yeniden kan örnekleme yapılmıştır. Çalışma süresince terapötik yaşam şekli değişikliklerinin etkisinin de gözlenmesi amacıyla 0., 12. ve 24. haftalarda toplam 3 noktada kan örnekleme yapılmıştır (Şekil-3.1)

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

I. Temel testler:

Kan örneklemeleri 12 saatlik açlık sonrası yapılmıştır. Serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri GATA Biyokimya AD. Merkez Laboratuvarında Olympus AU 600 oto analizör (Olympus Diagnostics, GmbH,

Hamburg, Germany) ile enzimatik kolorimetrik metotla belirlenmiştir. LDL kolesterol seviyeleri Fridewald's formülü ile hesaplanmıştır.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-kolesterol} + \text{Trigliserid} / 5)$$

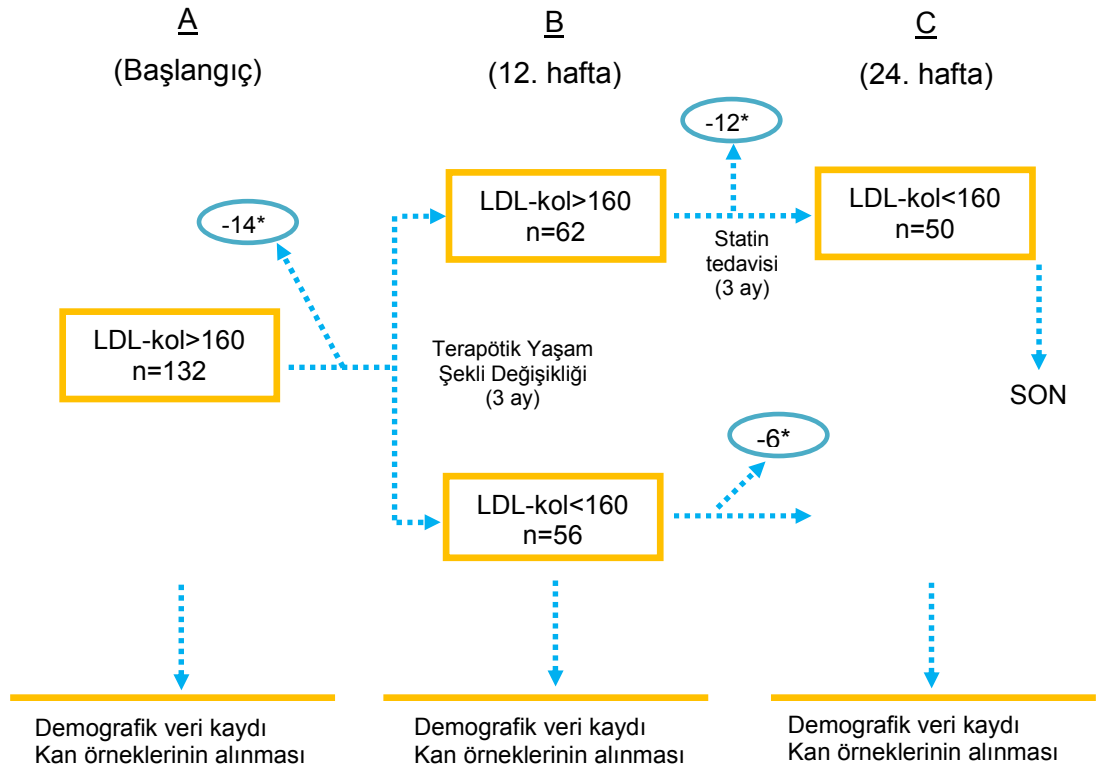
II. Plazma TWEAK düzeyi ELİSA yöntemi (Lot Nr: İmmundiagnostik AG, Bensheim, Almanya) ile belirlenmiştir. Plazma açlık insülin düzeyleri ise radyoimmün yöntem ile belirlenmiştir.

III. HOMA-İR hesaplaması (122):

$$\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{immünoreaktif insülin (IRI) } (\mu\text{U/ml}) / 405$$

formülü ile yapılmıştır. Düşük HOMA-İR değerleri yüksek insülin duyarlılığını gösterirken, yüksek HOMA-İR değerleri düşük insülin duyarlılığını göstermektedir.

Şekil-3.1. Yöntem şeması



* Çalışma dışı kalan hasta

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Ardından iki zaman noktası arasındaki fark değerlendirmesi normalden dağılım yoksa Student T testi (paired) normalden dağılım varsa Mann-Whitney U testi (2-related sample test) ile değerlendirilmiştir. Grup içi cinsiyet dağılımı Ki-kare testi ile yapılmıştır. Değişkenler arasında korelasyon analizi, normalden anlamlı dağılım yoksa Pearson testi, normalden anlamlı dağılım varsa Spearman testi ile yapılmıştır. P değeri tam değer olarak (0.000 yerine <0.001) verilmiş ve $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcılar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

3.6. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE ARAŞTIRMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

A. Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Açlık kan şekerinin <100 mg/dL olması.
2. Arteriyel kan basıncının <140/90 mmHg olması.
3. LDL kolesterol düzeyinin >160 mg/dL, majör risk faktörü sayısı $\leq 1^*$, Framingham risk skoru düşük risk grubu
4. Trigliserid düzeyi <200 mg/dL olması.
5. Vücut kitle indeksinin 35 kg/m^2 'den daha düşük olması ve vücut ağırlığının son 3 aydır stabil olması
6. Çalışma öncesinde ve çalışma sırasında herhangi bir ilaç kullanılmıyor olması.

*Majör kardiyovasküler risk faktörleri: Hipertansiyon, sigara, yaş (erkek >45, kadın >55), birinci derece akrabada kardiyovasküler hastalık (erkek <55, kadın <65 yaş).

B. Araştırmaya alınmama kriterleri:

1. İspatlanmış koroner kalp hastalığı veya eşdeğeri periferik damar hastalığı.
2. Diabetes mellitus.
3. Hipertansiyon.
4. Renal ve hepatik disfonksiyon.
5. Eşlik eden başka bir metabolik veya kronik hastalığın bulunması.

Hastaların araştırma başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma kriterleri ve araştırmadan çıkarılanların izlenme süresi şu şekilde yapılmıştır:

- a. Olgunun çalışmadan ayrılmak istemesi
- b. İlaç tedavisi gerektiren başka bir hastalığın ortaya çıkması
- c. Tedaviden dışlanma kriterlerinden birinin çalışmaya başladıktan sonra ortaya çıkmış olması

4. BULGULAR

Çalışmaya izole hiperkolesterolemili toplam 100 hasta dahil edildi. Terapötik yaşam şekli değişikliği ile LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerileyen toplam 50 hasta ve ilaç tedavisi ihtiyacı olup da tedavi sonrası LDL-kolesterol seviyesi hedef aralığa gerileyen toplam 50 hasta vardı. Toplam çalışma olgularına ait demografik veriler Tablo-4.1'de verilmiştir.

Tablo-4.1. Demografik özellikler (Ort.±SS)

	TYŞD grubu (n=50)	Statin grubu (n=50)
Yaş (yıl)	45.27±8.96	48.84±9.67
Cinsiyet (erkek/kadın)	24/26*	23/27*
VKİ (kg/m ²)	27.17±2.55	27.48±2.9
Bel çevresi (cm)	89.14±9.29	88.21±9.39
Erkek	92.23±7.22	90.65±8.67
Kadın	87.63±11.12	84.78±8.82
Kalça çevresi (cm)	100.68±7.39	101.84±8.77
Erkek	99.62±5.26	98.30±6.53
Kadın	103±8.94	103.59±8.42
Bel çevresi/Kalça çevresi	0.88±0.08	0.85±0.08718
Erkek	0.93±0.054	0.9233±0.07751
Kadın	0.85±0.09	0.82±0.06
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124.6±10.68	124.50±12.46
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	81.4±7.15	78.5±8.35
Kreatinin kinaz (IU/L)	97.91±41.71	108±15.89
Total-kolesterol (mg/dl)	253.21±19.02	273.66±26.37
LDL-kolesterol (mg/dl)	174.12±15.16	188.26±21.67
HDL-kolesterol (mg/dl)	50.34±10.29	51.66±11.27
Trigliserit (mg/dl)	145.73±36.98	162.39±54.41
Non-HDL-kolesterol	204.68±18.97	220.42±22.54
Total-kolesterol/HDL-kolesterol	5.21±0.87	5.35±0.97
LDL-kolesterol/HDL-kolesterol	3.61±0.71	3.74±0.75
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93.82±6.55	92.70±6

VKİ: vücut kitle indeksi, Ort.:ortalama, SS: standart sapma
*Ki-kare testi

Demografik özelliklere bakıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipid parametreleri ve açlık kan şekeri açısından fark olmadığı görülmektedir.

12 hafta TYŞD sonrası LDL-kolesterol seviyesi hedef aralığa gerilemeyen ve statin tedavisi sonrası hedef aralığa ulaşılan grup incelendiğinde; bu grupta 12 hafta TYŞD sonrası VKİ'de değişiklik olmadığı ($p=0.063$), ancak bel çevresi ($p=0.002$) ve bel çevresi/kalça çevresi oranında ($p=0.004$) anlamlı değişiklik olduğu gözlenmiştir. Lipid profili incelendiğinde; sadece trigliserid seviyesinde ($p=0.009$) ve az ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde total kolesterol seviyesinde azalma gösterilmiştir ($p=0.049$). 12 hafta TYŞD sonrası HOMA-İR değerinde değişiklik olmamıştır ($p=0.210$). TNF- α açısından bakıldığında, başlangıç noktası ile diğer iki örnekleme zamanı arasında beklendiği üzere anlamlı bir azalma dikkati çekmiştir. Bu grupta pentaksin-3 düzeyleri incelendiğinde tedavi öncesi ile 3. ve 6. Ay örnekleme zamanları arasında istatistiksel herhangi bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla; $p=0.898$, $p=0.421$). Çalışmada temel parametre olan sTWEAK düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0.148$). Bu grupta statin tedavisi sonrası LDL-kolesterol seviyesinin belirgin derecede azalmasına ($p<0.001$) rağmen 24 hafta sonunda sTWEAK düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0.091$) (Tablo-4.2). Sonuç olarak temel parametre sTWEAK düzeyinde, hem TYŞD hem de statin tedavisi ile LDL-kolesterol azalması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Grafik-4.1).

12 hafta TYŞD sonrası LDL-kolesterol seviyesi hedef aralığa gerileyen grup, demografik özellikler açısından incelendiğinde; VKİ'de ($p<0.001$), bel çevresinde (erkek $p<0.001$, kadın $p=0.008$), kalça çevresinde (erkek $p<0.001$, kadın $p=0.001$) istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmıştır. Lipid parametrelerine bakıldığında; total-kolesterol ($p<0.001$), LDL-kolesterol ($p<0.001$) ve nonHDL-kolesterol ($p<0.001$) değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Trigliserid seviyelerinde ise 12 hafta TYŞD sonrası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.458$). Aynı grupta açlık kan şekeri TYŞD

sonrası anlamlı bir azalma gösterilmiştir ($p<0.001$). İnsülin direnci yönünden HOMA-İR indeksi başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede azalmıştır ($p=0.001$). Bu grupta TNF- α düzeylerine bakıldığında başlangıç noktası ve 3 ay TYŞD uygulaması sonrasında anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0.001$). Bu grup pentraksin-3 düzeyleri açısından incelendiğinde TYŞD öncesi ve sonrası arasında pentraksin-3 düzeyleri açısından herhangi bir fark gösterilememiştir ($p=0.595$).

TYŞD grubunda göze çarpan nokta ise sTWEAK düzeyinde artma olmasıdır. sTWEAK düzeyi başlangıç seviyesine göre erkeklerde daha belirgin olmak üzere (erkek $p<0.001$, kadın $p=0.014$) artış göstermiştir (Tablo-4.3). sTWEAK düzeyindeki bu artış, sonuç olarak LDL-kolesterol düzeyinde azalma olmasına rağmen TYŞD grubu ile statin tedavisi alan grup arasındaki en önemli farkı oluşturmaktadır (Grafik-4.2).

Tablo-4.2. Statin Tedavisi Alan Grup (Ort.±SS)

	Başlangıç	12. Hafta	24. Hafta	P1	P2
Yaş (yıl)		48.84±9.67			
Cinsiyet (erkek/kadın)		23 / 27*			
VKİ (kg/m ²)	27.48±2.9	27.06±2.80	26.96±2.84	0.063**	0.387**
Bel çevresi	88.21±9.39	86.6579±9.62	86.16±9.99	0.002**	0.280**
Erkek	90.65±8.67	88.74±8.11	88.39±8.56	0.018**	0.304**
Kadın	84.78±8.82	83.15±9.13	82.8148±9.03	0.044**	0.518**
Kalça çevresi	101.84±8.77	101.47±8.54	100.84±8.59	0.712**	0.032**
Erkek	98.30±6.53	98.35±6.66	97.65±6.49	0.954**	0.299**
Kadın	103.59±8.42	103.85±8.24	102.96±8.22	0.606**	0.030**
Bel çevresi/Kalça çevresi	0.85±0.087	0.85±0.08	0.87±0.09	0.004**	0.489**
Erkek	0.92±0.077	0.90±0.079	0.91±0.07	0.067**	0.758**
Kadın	0.82±0.06	0.80±0.06	0.80±0.06	0.025**	0.526**
SKB (mmHg)	124.50±12.4	122.3±10.1	120.1±9.82	0.259**	0.195**
DKB (mmHg)	78.5±8.35	78.4±7.38	76.52±6.49	0.888**	0.050**
Kreatinin kinaz (IU/L)	108±15.8	130.84±89.7	121.56±60.1	0.356**	0.325**
Total-kolesterol (mg/dl)	273.66±26.3	266.34±28.4	189.±20.8	0.049**	<0.001**
LDL-kolesterol (mg/dl)	188.26±21.6	187.05±24.2	108.71±22.3	0.114**	<0.001**
HDL-kolesterol (mg/dl)	51.66±11.2	52.18±10.2	51.55±11.4	0.515***	0.671**
Trigliserit (mg/dl)	162.39±54.4	137.68±33.8	135.21±46.9	0.009***	0.961**
Non-HDL-kolesterol	220.42±22.5	211.9±26.8	139.18±24.6	0.035**	0.000**
Total-kolesterol/HDL-kolesterol	5.35±.97	5.10±.86	3.8167±.97	0.036**	0.000**
LDL-kolesterol/HDL-kolesterol	3.74±0.75	3.58±0.74	2.23±0.74	0.103**	0.000**
Açlık kan şekeri (mg/dl)	92.70±6	93.29±11.5	90.97±10.7	0.817***	0.252**
İnsülin (µU/ml)	11.89±9.27	8.88±3.77	7.89±3.23	0.007***	0.039***
HOMA-IR	2.67±2.02	2.08±1.01	1.78±0.75	0.21***	0.047***
Pentaksin-3	2.04±0.99 (0.53-4.66)	2.05±1.16 (0.32-5.18)	1.91±0.83 (0.33-3.81)	0.898	0.421
TNF-alfa	7.19±3.39 (368-20.16)	8.29±1.44 (4.57-10.81)	7.35±3.42 (3.28-19.58)	0.013	0.010
TWEAK (pg/ml)	860.58±287.24	784.48±270.99	869.28±329.31	0.148**	0.091**
Erkek	890.07±281.20	860.35±275.46	888.77±316.23	0.272**	0.582**
Kadın	835.46±277.2	748.19±275.04	869.40±313.31	0.356**	0.044**

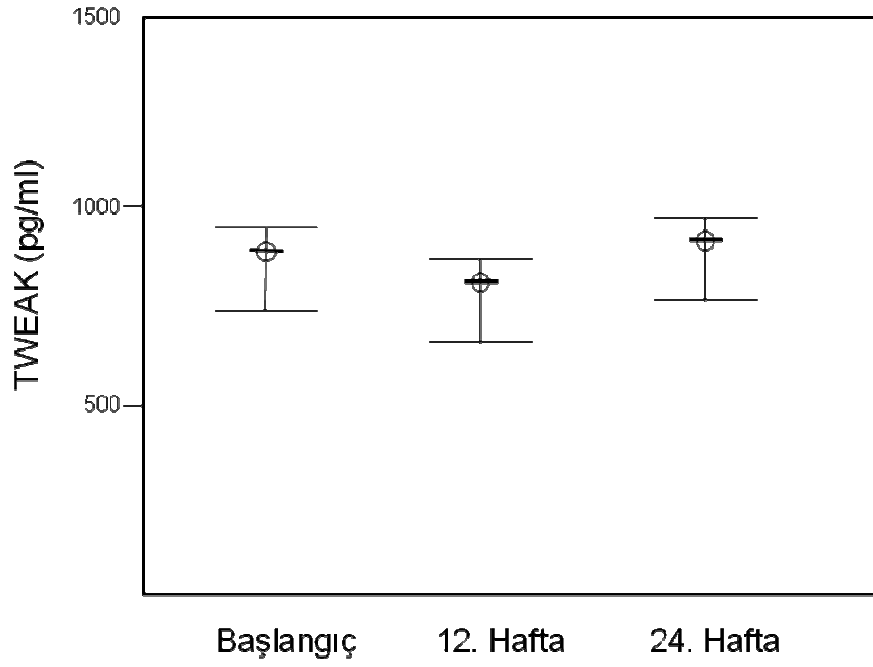
VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Ort.:ortalama, SS: standart sapma, * ki-kare testi, p=0.572, ** t-test, *** 2-related samples test

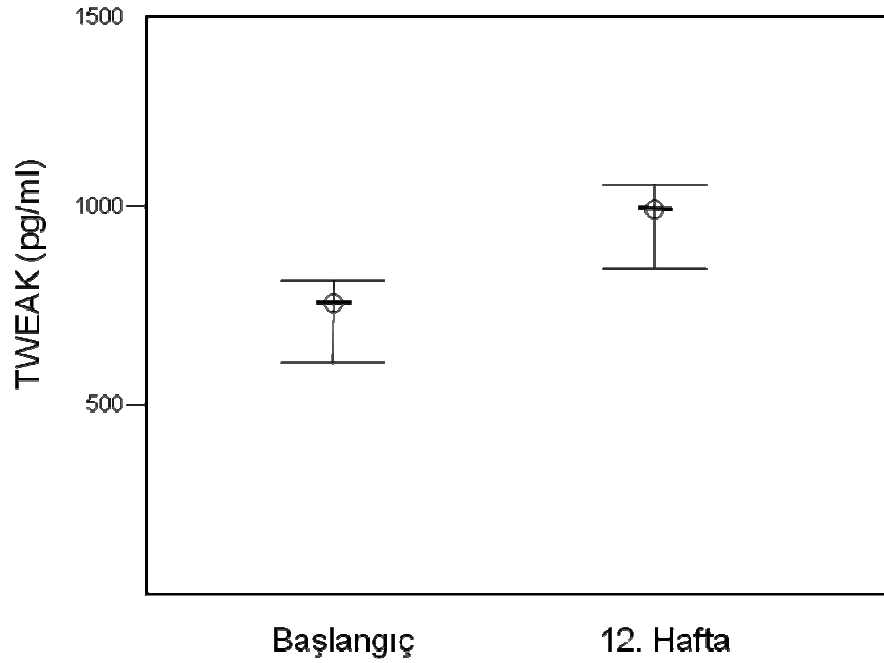
Tablo-4.3. Terapötik Yaşam Şekli Değişikliği Grubu (Ort.±SS)

	Başlangıç	12. Hafta	P
Yaş (yıl)	45.27±8.96		
Cinsiyet (erkek/kadın)	24 / 26*		
VKİ (kg/m ²)	27.17±2.55	26.63±2.82	<0.001**
Bel çevresi	89.14±9.29	86.71±8.82	<0.001**
Erkek	92.23±7.22	89.54±7.7	<0.001**
Kadın	87.63±11.1	85±9.51	0.008**
Kalça çevresi	100.68±7.39	98.86±7.18	<0.001**
Erkek	99.62±5.26	97.69±5.48	<0.001**
Kadın	103±8.94	101.25±8.63	0.001**
Bel çevresi/Kalça çevresi	0.88±0.08	0.89±0.08	0.055**
Erkek	0.93±0.05	0.92±0.05	0.112**
Kadın	0.85±0.09	0.84±0.08	0.237**
SKB (mmHg)	124.6±10.6	121.5±11.2	0.054**
DKB (mmHg)	81.4±7.15	79.3±6.93	0.103**
Kreatinin kinaz (IU/L)	97.91±41.7	121.72±62.1	0.768**
Total-kolesterol (mg/dl)	253.21±19.0	217.27±13.8	<0.001**
LDL-kolesterol (mg/dl)	174.12±15.1	139.26±12.8	<0.001**
HDL-kolesterol (mg/dl)	50.34±10.2	48.68±9.03	0.096***
Trigliserit (mg/dl)	145.73±36.9	144.64±33.3	0.458**
Non-HDL-kolesterol	204.68±18.9	167.26±14.6	<0.001**
Total-kolesterol/HDL-kolesterol	5.21±0.87	4.56±0.8	<0.001**
LDL-kolesterol/HDL-kolesterol	3.61±0.71	2.94±0.68	<0.001**
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93.82±6.55	86.96±9.8	<0.001***
İnsülin (µU/ml)	14.58±7.66	12.29±7.51	0.007***
HOMA-IR	3.41±1.88	2.67±1.78	0.001***
Pentaksin-3	1.92±0.94 (0.61-4.40)	1.88±0.77 (0.82-3.82)	0.595
TNF-alfa	7.25±1.66 (4.18-10.88)	5.26±3.99 (0.11-20.98)	0.001***
TWEAK (pg/ml)	679.69±230	928.3±369.49	<0.001**
Erkek	656.49±261	959.10±366	<0.001**
Kadın	714.98±189	905.50±352.97	0.014**

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı
Ort.:ortalama, SS: standart sapma, * ki-kare testi, p=0.777, ** t-test, *** 2-related samples test



Grafik-4.1. Statin uygulanan grupta sTWEAK düzeyleri



Grafik-4.2. Terapötik yaşam şekli değişikliği uygulanan grupta sTWEAK düzeyleri

Statin grubu için yapılan tekli değişkenli korelasyon analizinde ilk 12 haftada TWEAK ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında korelasyon bulunduğu gözlenmiştir. Aynı grupta 12 ile 24 hafta arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo-4.4).

Tablo-4.4. Statin uygulanan grupta Δ TWEAK ile korele parametreler

Statin grubu	r	p
Başlangıç-12. hafta		
Δ Sistolik kan basıncı	0.382	0.049
Δ Diastolik kan basıncı	0.321	0.018
12.-24. hafta		
-		

TYŞD grubu için yapılan tekli değişkenli korelasyon analizinde ise 12 hafta süre içerisinde TWEAK ile LDL-kolesterol, diyastolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi arasında korelasyon gözlenmiştir (Tablo-4.5). Lojistik regresyon analizi ise LDL-kolesteroldeki değişimin TWEAK değişimini belirleyen bağımsız bir faktör olduğunu ortaya koydu.

Tablo-4.5. Terapötik yaşam şekli değişikliği uygulanan grupta Δ TWEAK ile korele parametreler

TYŞD grubu	r	p
Başlangıç-12. hafta		
Δ LDL-kolesterol	0.392	0.008
Δ Diastolik kan basıncı	-0.408	0.005
Δ VKİ	-0.339	0.023

5. TARTIŞMA

Majör kardiyovasküler risk faktörleri arasında mortalite ve morbidite açısından hangisinin daha fazla tehlike oluşturabileceğini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1998'de 2693 diyabetik olguda yapılan United Kindom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'ye göre ilk koroner kalp hastalığına kadar geçen süreye, yüksek LDL-kolesterol ve düşük HDL-kolesterol seviyesi, hemogloblin A1c, sistolik kan basıncı ve sigara kullanımı önemli derecede katkıda bulunmaktadır (122). Yine 2004 yılında yapılan INTERHEART çalışmasında miyokard infarktüsü geçirme riskinin sigara kullanımı ile %2.9, diyabetle %2.4, hipertansiyonla %1.9, dislipidemi ile %3.3 oranında arttığı; ayrıca bu risk faktörlerinden ilk üçü bir arada iken KKH riskinin %13, dördüncü olarak dislipideminin ilavesi halinde ise KKH riskinin %42.3 olarak arttığı gösterilmiştir (123). Bu sonuçlar kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya geldiklerinde kardiyovasküler riski logaritmik olarak artırdıklarını ve bunlar arasında dislipideminin önemli yer tuttuğunu ortaya koymaktadır.

Hiperlipidemik hastaların tedavisinde TYŞD ve ilaç tedavisi olmak üzere iki ana yaklaşım bulunmaktadır (6). Bu tedavi yaklaşımları iki farklı tedavi olarak değil, birbirinin tamamlayıcısı olarak düşünülmektedir. Tedavi planlanmasında kardiyovasküler risk durumu önemlidir. 0-1 risk faktörü bulunan veya hiperkolesterolemi dışında risk faktörü olmayan (izole hiperkolesterolemi) hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler riski %10'dan daha düşük olduğundan bu hasta grubunda ilk tedavi yaklaşımı TYŞD olarak planlanmalıdır.

Dislipidemik hastanın tedavisinde TYŞD uygulamasının önemi ve faydası bilinmekte olup (6,124), yöntemi üzerinde temel konularda tüm dünyada görüş birliği vardır (125). Ancak diyet ve egzersize yanıt bireyler arasında farklılık göstermekte, TYŞD uygulamasına her bireyde yanıt alınmamaktadır (126-130). Bu durum hem demografik özelliklerle hem de

genetik faktörler üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır (131-136). Bununla beraber, diyet ve egzersizle inflamasyon mediatörleri arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (58,59,137,138).

LDL-kolesterol düzeyinin TNF- α , hsCRP gibi sitokinlerle pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (83). Hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ilişkisi düşünüldüğünde hem TYŞD uygulamasının hem de statin tedavisinin inflamasyonla ilişkisi yoğun şekilde araştırılmıştır. hsCRP, TNF- α , apelin, adiponektin, leptin, visfatin, rezistin, PAI-1 gibi birçok sitokinin dislipidemi ile ilişkisi ve tedavi ile değişiklik gösterdiği saptanmıştır (83).

Bu çalışmada, izole LDL-kolesterol yüksekliği bulunan olgularda TYŞD uygulaması sonunda ve TYŞD ile LDL-kolesterol düzeyi hedef aralığa gerilemeyen olgulara 12 hafta statin tedavisi sonrasında olmak üzere iki durumda kan sTWEAK düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Prospektif bir tasarıma sahip olan çalışmada 12 hafta TYŞD uygulamasına tabi tutulan bireyler, LDL-kolesterolün hedef aralığa gerilediği ve gerilemediği şeklinde ikiye ayrılmıştır. Bu iki “yanıtlı” ve “yanıtsız” grubun başlangıç parametreleri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, insülin direnci ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yönünden incelendiğinde ortalama değerlerin istatistiksel olarak benzer olduğu gözlenmiştir (Tablo-4.1).

Çalışmamızda, hem TYŞD hem de statin tedavisi grubunda LDL-kolesterol düzeyinin insülin direncinin objektif göstergesi olan HOMA-İR indeksi değerlerindeki azalma ile paralellik gösterdiği gözlenmiştir. HOMA-İR değerindeki bu azalma TYŞD grubunda daha belirgin, statin tedavisi öncesi 12 haftalık periyotda ikinci 12 haftalık döneme göre daha fazla bulunmuştur. Hiperlipidemik olgularda insülin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda inflamasyonun etkisiyle iskelet kası başta olmak üzere periferik dokularda glukoz kullanımının azaldığı ortaya konmuştur (139). Bizim çalışmamızda LDL-kolesterol düşüklüğü ile birlikte HOMA-İR değerinin azalması daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızın temel parametresi olan plazma sTWEAK düzeyi, TYŞD ile LDL-kolesterol hedef aralığa gerileyen olgularda anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Ayrıca sTWEAK düzeyindeki artma LDL-kolesterol düzeyindeki azalma ile korelasyon göstermiştir. Bu durum LDL-kolesterol düzeyindeki azalmanın plazma sTWEAK düzeyinde artışı ile karakterize olduğuna işaret etmektedir (TABLO-4.3). LDL-kolesterol düzeyi TYŞD uygulamasıyla hedef aralığa gerilemediği için statin uygulanan grupta ise hedef lipid profiline ulaşılsa bile kan sTWEAK düzeyinde anlamlı değişiklik meydana gelmemiştir (TABLO-4.2).

Her iki grupta bel ve kalça çevresi, VKİ ve arteryel kan basıncındaki değişim düşünüldüğünde plazma sTWEAK düzeylerinin sadece TYŞD grubunda anlamlı artması birkaç şekilde yorumlanabilir. Hatırlanacağı gibi statin tedavisi alan grupta hem ilk üç aylık (TYŞD dönemi) hem de ikinci üç aylık (statin tedavisi dönemi) dönemde bel çevresinde azalma gözlenmezken sadece TYŞD uygulanan grupta azalma tespit edilmiştir. Plazma sTWEAK düzeylerinin sadece TYŞD uygulamasına yanıt veren grupta belirgin olarak artması bu olgularda kronik inflamatuvar sürecin sınırlı olmasına bağlanabilir. Statin tedavisi alan grupta plazma sTWEAK düzeylerinde değişme olmaması ise bu olguların inflamatuvar sürece göreceli olarak daha uzun süredir maruz kaldığını düşündürülebilir. Sonuçlar genel olarak gözden geçirildiğinde değişimlerin plazma sTWEAK düzeyi ile paralel olması bu hipotezi kuvvetlendirmektedir.

TWEAK ile ilgili çalışmalarda aterosklerotik plakta TWEAK ekspresyonundaki artışın proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, inhibisyonunun ise nükleer faktör-kappa β (NF- $\kappa\beta$) yolu vasıtasıyla matris metalloproteinaz-9 (MMP-9) salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). MMP-9 aterosklerotik plakta fibröz kapsülün yırtılmasını kolaylaştıran bir endopeptidazdır ve AtheroGene çalışmasında (141) kardiyovasküler ölüm için konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Düşük riskli hiperlipidemi grubunda yapılan bir çalışmada ise MMP seviyelerinin TYŞD veya statin tedavisi ile değişim gösterdiği bulunmuştur (142).

TWEAK ateroskleroz ilişkisinde yapılan başka bir çalışmada deneysel miyokard enfarktüsü modelinde TWEAK/Fn-14 ekspresyonunun kardiyak yeniden yapılanmada önemli rol aldığı gösterilmiştir (143). İnflamasyon ile ilişkisi gösterilen lupus nefritinde idrar TWEAK seviyelerinin hastalık şiddeti ile pozitif yönde korele olduğu bulunmuştur (144). Aynı çalışmada böbrek biyopsi materyallerinde TWEAK/Fn-14 reseptör aktivitesinin yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında sitokin bağımlı inflamatuvar böbrek hastalıklarının tedavisinde TWEAK/Fn-14 inhibisyonunun kullanılabileceği düşünülmektedir (145). Kardiyovasküler hastalıklardan biri olan iskemik inme ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda TWEAK/Fn-14 reseptör inhibisyonunun NF- κ B yolunun ve MMP-9 aktivasyonunun inhibisyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (146). Bu bulgular özellikle akut serebral iskemide TWEAK/Fn-14 ekspresyonunun rol oynadığı ve potansiyel tedavi stratejileri arasında TWEAK/Fn-14 ekspresyonunun inhibe edilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Romatoid artrit ise özellikle erken evrelerden itibaren sinoviyal sıvıda TWEAK ekspresyonunun arttığı ve TWEAK/Fn-14 inhibisyonunun tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir. (147). Benzer bir çalışma Park ve arkadaşları tarafından 40 romatoid artritli hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalara anti-TNF tedavi (etanersept) verilmiş ve tedavi sonunda plazma TWEAK seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (148). Feng ve arkadaşlarının yaptığı ve hepatosellüler karsinomlu hücre serilerinin kullanıldığı deneysel bir çalışmada ise hepatositlerdeki TWEAK/Fn-14 ekspresyonunun insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Çalışmamızın TYŞD grubunda plazma sTWEAK seviyelerinde artış ile birlikte HOMA-İR değerinin azalması artmış TWEAK seviyelerinin insülin direnci ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bütün bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, artmış plazma sTWEAK seviyeleri, diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte incelendiğine inflamatuvar hastalıkların patogenezinde ve progresyonunda rol oynuyor gibi görünmektedir. TWEAK/Fn-14 ekspresyonunun inhibisyonunun bu hastalıkların tedavisinde yeni bir yöntem olabileceği üzerinde durulmuştur.

Bilindiği gibi dislipidemi ile yakından ilişkili hipertansiyon ve tip 2 diyabetes mellitusta inflamatuvar mediatörler sık olarak araştırılmıştır. Yılmaz Hipertansiyon ve proteinürisi olan tip 2 diyabetes mellituslu hastalar ile yapılan bir çalışmada plazma sTWEAK seviyelerinin antihipertansif tedavi ile arttığı bulunmuştur (150). Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde antihipertansif tedavi ile TWEAK seviyelerinde artış ile birlikte pentraksin-3 seviyelerinde azalma gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da pentraksin-3 düzeylerinde azalma olmakla birlikte bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda glomerüler filtrasyon değerindeki düşme ile birlikte plazma sTWEAK seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir (151). 218 hemodiyaliz hastasını kapsayan bir çalışmada ise plazma sTWEAK seviyeleri CRP ve İL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerle negatif korele bulunmuş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (152). Carrero ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada artmış plazma sTWEAK seviyelerinin hemodiyaliz hastalarında mortaliteye ek katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalarını kapsayan bu üç çalışmanın sonuçları birbiriyle paralellik göstermektedir. İnflamasyon sürecinin hızlı olduğu kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon değeri ile plazma sTWEAK düzeylerinin paralellik göstermesi TWEAK'in belki de kronik inflamasyon sürecinde yararlı etkilerinin olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızda TYŞD ile LDL-kolesterol seviyesi hedef aralığa gerileyen olgularda plazma sTWEAK seviyelerindeki artma bu düşüncüyü desteklemektedir.

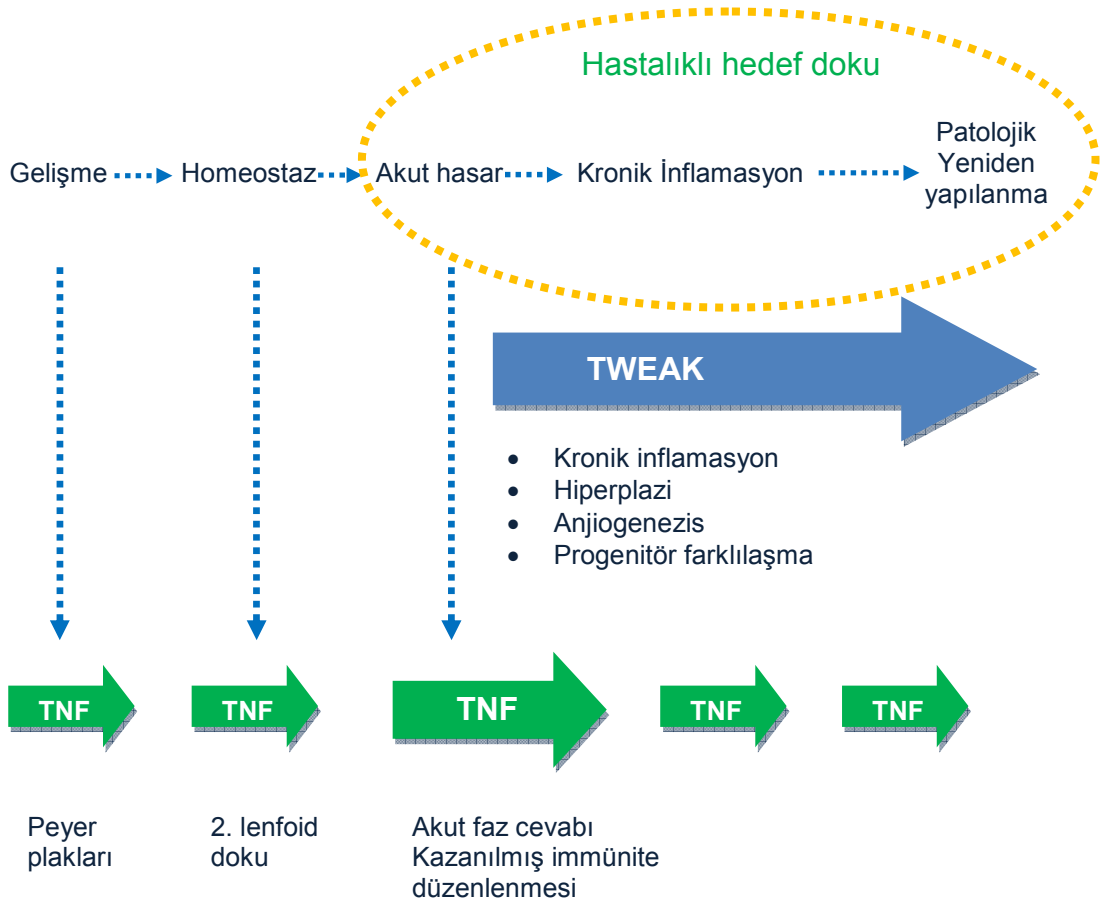
Diğer yandan TWEAK ateroskleroz ilişkisinde yapılan iki farklı çalışmanın sonuçları birbiri ile uyumlu değildir. Munoz-Garcia ve arkadaşlarının hiperlipidemik diyet verilen ApoE-knockout farelerde yaptığı çalışmada rekombinant TWEAK verilen farelerde aterosklerotik plak gelişiminin arttığı ve anti-TWEAK anikoru verilmesinin ardından bu sürecin yavaşladığı gösterilmiştir (110). Schapira ve arkadaşlarının yine Apo-E konokout fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise Fn-14 ekspresyonu

ile aterosklerotik plakta makrofajlarda lipid birikiminin azaldığı gösterilmiştir (111). Bu iki çalışmanın birbirine zıt gibi görünen sonuçları TWEAK inhibisyonunun faydalı olup olmayacağı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç doğurmaktadır.

Munoz-Garcia ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada ise statin tedavisi TWEAK/Fn14 ekspresyonu ilişkisini ortaya koymuştur. İnsan aortik düz kas hücre kültürleri üzerinde yapılan bu çalışmada proinflamatuvar sitokinler (İL-1 β ve interferon- γ) ile Fn14 ekspresyonu artmış ve sonrasında atorvastatin verilerek in vivo hücre serilerinde Fn14 ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (112). Bu çalışma statinlerin TWEAK-Fn14 kompleksi üzerine etkilerini gösteren deneysel bir çalışma olmakla birlikte bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırıldığında TWEAK'in iki zıt etkisi söz konusu olacaktır. TWEAK'in Fn14 reseptörü üzerinden fizyolojik etkilerini ortaya çıkardığı düşünüldüğünde sadece plazma TWEAK miktarının değil aynı zamanda Fn14 reseptör ekspresyonunun fazlalığı veya azlığı TWEAK/Fn14 kompleksinin patofizyolojik mekanizmalarını açıklayabilir (153) (ŞEKİL-5.1). Doku hasarının meydana gelmesinde hem TWEAK miktarının artması hem de Fn14 reseptör ekspresyonunun artması etkili olabilir (154,155).

Kronik inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi gösterilen temel belirteç TNF- α 'nın TWEAK ile çok benzer biyolojik aktivitelerinin olduğu bilinmektedir (106). Çalışmamızda her iki grupta da tedavi sonrası TNF- α seviyelerinde azalma meydana gelmiştir. TYŞD grubunda plazma sTWEAK seviyelerinde artış söz konusuyken inflamasyonun kuvvetli belirteçlerinden olan TNF- α seviyelerinde plazma sTWEAK seviyelerinin aksine azalma olması TWEAK'in yararlı bir mediatör olduğuna işaret edebilir. Akut ve kronik doku hasarı ayrı ayrı ele alındığında da TWEAK'in farklı roller üstlenmesi söz konusu olabilmektedir (ŞEKİL-2.3). TNF- α 'nın inflamasyonun erken evrelerinden itibaren yüksek olması ile birlikte TWEAK ekspresyonunun daha çok akut hasar durumunda yüksek olması farklı etkiler yapıyor olabilir. Kronik süreçte TWEAK'in TNF- α gibi proinflamatuvar etkinlik göstererek ancak ondan bağımsız bir patofizyolojik bir mekanizma ile doku hasarında rol aldığı da

düşünülebilir (ŞEKİL-5.1). Bu hipotez çalışmamızda TYŞD uygulamasına cevap vermeyen ve statin tedavisi alan hastalarda plazma sTWEAK seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda kronik inflamatuvar bir süreç olarak izole LDL-kolesterol yüksekliği bulunan olgularda plazma TWEAK seviyelerinin TYŞD ile artış göstermesi, yüksek sTWEAK seviyelerinin inflamasyon sürecinde olumlu bir etki yaptığını düşündürmektedir.



Şekil-5.1. TWEAK ve TNF ilişkisi

(Kaynak 115'den uyarlanmıştır)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- i. Dislipidemik bireylerde TYŞD uygulaması ile kan LDL-kolesterol düzeyinin hedef aralığa gerilemesiyle plazma sTWEAK düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bununla beraber statin tedavisi alan grupta hedef LDL-kolesterol seviyelerine ulaşılsa bile plazma sTWEAK seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.
- ii. Her iki grupta da TNF- α seviyelerinde azalma gözlenmesine rağmen statin tedavisi alan grupta TWEAK düzeylerinde değişiklik olmaması bu olguların uzun süre inflamasyona maruz kaldığını düşündürülebilir.
- iii. Dislipidemi-ateroskleroz-inflamasyon ilişkisinde kan sTWEAK düzeyinde meydana gelen değişikliklerin rol alıp almadığı daha detaylı çalışmaları gerektiriyor gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur. Heart J.* 19(Suppl A): A20–3,1998.
2. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentals of clinical chemistry. In: Stein EA, Myers GL. eds. *Lipids, Apolipoproteins and lipoproteins*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company:375–401, 1996.
3. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:503–519.
4. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, , 4th ed, Chap 10, 2002.
5. Colome C, Martinez-Gonzalez J, Vidal F, de Castellarnau C, Badimon L. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. *Atherosclerosis* 2000;149:295-302. 22.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
7. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
8. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
9. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

10. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyrole HA. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
11. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary arter disease. *Am J Cardiol* 1992;70:733-737.
12. Walker KH, Hall DW, Hurst WJ. *Clinical Methods, The History, Pyhsical, and Laboratory Examinations*, Stoneham (MA): Butterworth Publishers Third ed, Chap 31;1990.
13. Chappell DA, Medh JD. Receptor-mediated mechanisms of lipoprotein remnant catabolism. *Prog Lipid Res* 1998;37:393-422.
14. Joseph L. Goldenstein&Michael S. Brown: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-430.
15. Russell DW. Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:103–10.
16. Nabel EG. Genomic medicine: Cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 2003;72:349-60.
17. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2445-61.
18. Hayashi N, Funahashi T. Hyperlipidemia in endocrine disease. *Nippon Rinsho* 2007; 28;65 Suppl 7:417-20
19. Fujioka T, Ueno T, Matsumoto T, Watanabe H. Dyslipidemia in renal failure. *Nippon Rinsho* 2004;62(6):118-23.
20. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(7):2194-7.

21. Braunwald E. Shattuck Lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium-triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369.
22. American Heart Association Statistical Fact Sheets 2004 Populations, International Cardiovascular Disease Statistics, <http://www.americanheart.org>.
23. Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993;88:2923-8.
24. Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev* 2007;15:62-66.
25. Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: Implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2001;20:97-105.
26. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
27. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
28. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
29. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
30. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:1112-9.

31. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
32. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: the Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
33. National Cholesterol Education Program. High Blood Cholesterol in Adults: Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment. NIH Pub. No. 88-2925. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1988;87.
34. National Cholesterol Education Program. Second Report of the expert panel on detection, evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Pub. No. 93-3095. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993;180.
35. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-445.
36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Implication of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3 guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
37. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998;97:2000-2002.
38. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-7.
39. Volanakis JE. Human C-reactive protein:expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-197.
40. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-30.

41. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;6:1019-25. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
42. Dong Q, Wright J.R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996;156:4815-20.
43. Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cell. *Circulation* 2003;108:1930–932.
44. Bienvenu J, Whicher JT, Aguzzi F. C-reactive protein. In: Ritchie RF, Navolotskaia O, eds. *Serum proteins in clinical medicine*. Portland, ME: Maine Printing Group, 1996:7.01.01-7.01.06.
45. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *PNAS* 2002;20:3043-48.
46. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-99.
47. Ridker PM, Cusman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-79.
48. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, Smith SC Jr, for the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: overview. *Circulation* 2004;110:e543-44.

49. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
50. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl JMed* 2001;344.
51. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-35.
52. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/ CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
53. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose Atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-66.
54. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
55. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-97.

56. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935.
57. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.
58. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, De Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502-10.
59. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, Pearson T, Roheim P, Ramakrishnan R, Reed R, Stewart K, Stewart P, Phillips K, Anderson N. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-9.
60. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, & Forrester JS. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol* 1990;65:297-302.
61. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86:515-81.
62. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF(alpha) with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 doi:10.1210/jc.2008-0425.
63. Ferro D, Parotto S, Basilli S, Alessandri C, Violi F. simvastatin inhibit the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-431.
64. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461-4.

65. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
66. Soodini GR. Adiponectin and leptin in resistin to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;114-23.
67. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189:47-60.
68. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology&Metabolism* 2002;13:18-23.
69. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2450-7.
70. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids* 2005;40:1215-20.
71. Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-8.
72. Juhan-Vaque I, Pyke SDM, Alessi MC, Jesperjen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction on sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996;94:2057-63.
73. Galin J, Synderman R. *Inflammation, Basic Principles and Clinical Corralates*. Lippincott Williams and Wilkins 1999.
74. Czepluch FS, Berger A, Waltenberg J. Hypercholesterolemia impairs monocyte function in CAD patients. *J Intern Med* 2007;261:201-4.

75. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Canu T, Ragogna F, Schifo P, Del Maschio A, Luzi L. Serum Retinol-Binding Protein-4, Leptin and Adiponectin Concentrations are Related to Ectopic Fat Accumulation. *J of Clin Endocrin&Metab* 2007;92:4883-8.
76. Graham TE, Yang Q, Blu her M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-63.
77. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS. Serum retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2457-61.
78. Yehuda Kamari, Rachel Werman-Venkert, Aviv Shaish. Differential role and tissue specificity of interleukin-1 gene expression in atherogenesis and lipid Metabolism. *Atherosclerosis* 2007;195:31-8.
79. Mehra VC, Ramgolam VS, Bender JR. Cytokines and cardiovascular disease. *J Leukoc Biol.* 2005;78:805-18. Huber SA, Sakkinen P, Conze N, Hardin and R. Tracy. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:2364-7.
80. Huber SA, Sakkinen P, Conze N, Hardin and R. Tracy. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:2364-7.
81. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
82. von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006;52:853-9.

83. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, Acikel C, Ozgurtas T, Sonmez A. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009;204:222–228.
84. Okutani D. The role of long pentraxin 3, a new inflammatory mediator in inflammatory responses. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2006;29(3):107-13.
85. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazi V, Rocchi M, Valle GD, Dejana E, Manton-vani A, Introna M. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267:22190-97.
86. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
87. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y, Latini R: The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006;45:326-330.
88. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, D'Auria F, Praderio L, Ciboddo G, Sabbadini MG, Manfredi AA, Mantovani A, Querini PR: PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-2850.
89. Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, Uchida T, Sugiyama A, Node K. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis* 2008;197(1):368-74.
90. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155(1):75-81.

91. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39(1):38-54.
92. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):889-97.
93. Imamura M, Kawasaki T, Savchenko AS, Ohashi R, Jiang S, Miyamoto K, Ito Y, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Uchiyama M, Naito M. Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocyte-derived macrophages. *Cell Immunol* 2007;248(2):86-94.
94. Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Anan M, Komoda H, Node K. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;130(1):19-22.
95. Introna M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, De Gregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87(5):1862-72.
96. Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T. Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(9):1871-4.
97. Moon DK, Lee DH, Youn HJ, et al. Pentraxin 3 as an inflammatory marker in subjects with metabolic syndrome. *Korean J Med* 2007; 451S. Abstract.

98. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Mocetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102:636-641.
99. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A; Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110(16):2349-54.
100. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Kodama T. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(1):161-7.
101. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE 1997 Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996:2520-2525.
102. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, Emura I, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008; 215:48-55.
103. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Inrona M, Gabrielli A. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000;119:196-202.
104. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schroder M, Pommer W, Fischer C, Becker H, Muller C, Schindler R: Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2224-2229.

105. Masato Y, Takashi U, Shingo K, Hiroki E, Koji F, Kyoko Y, Hironori M, Hiroshi I, Hirokazu T, Hiroyuki K, Masahiko I, Yuichi N, Noritoshi K, Kensuke K, Satoru S, Shiro M, Mina S, Hiroyuki A, Tatsuhiko K, Atsushi N. Plasma Pentraxin3 is a Novel Marker for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterology* 2008;8:53.
106. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, Garcia I, Browning JL. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J. Biol. Chem* 1997;272:32401-32410.
107. Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, Brush J, Goddard A, Ashkenazi A. Identification of a ligand for the death-domain-containing receptor Apo3. *Curr Biol* 1998;8:525-528.
108. Campbell S, Burkly LC, Gao HX, Berman JW, Su L, Browning B, Zheng T, Schiffer L, Michaelson JS, Putterman C.J Proinflammatory effects of TWEAK/Fn14 interactions in glomerular mesangial cells. *Immunol* 2006;176(3):1889-98.
109. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Munoz-Garcia B, Moreno JA, Meilhac O, Ortiz A, Egido J. TWEAK and Fn14. New players in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Biosci* 2007;12:3648-55.
110. Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, Jakubowski A, Burkly LC, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2061-8.
111. Schapira K, Burkly LC, Zheng TS, Wu P, Groeneweg M, Rousch M, Kockx MM, Daemen MJ, Heeneman S. Fn14-Fc fusion protein regulates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and inhibits macrophage lipid uptake in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2021-7.

112. Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. *Stroke* 2006;37(8):2044-53.
113. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TWEAKR/Fn14 receptor. *Cytokine Factor Rev* 2003;14:241-249.
114. Kim SH, Lee WH, Kwon BS, Oh GT, Choi YH, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 may destabilize atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases. *Jpn Circ J* 2001;65:136-138.
115. Linda CB. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: Role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine* 2007;40:1-16.
116. Han S, Yoon K, Lee K, Kim K, Jang H, Lee NK, Hwang K, Lee SY. TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor superfamily member, activates NF- κ B through TNF receptor-associated factors. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305:789-796.
117. Kaplan MJ, Lewis EE, Shelden EA, Somers E, Pavlic R, McCune WJ, Richardson BC. The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol* 2002;169:6020-6029.
118. Donohue PJ, Richards CM, Brown SAN, Hanscom HN, Buschman J, Thangada S, Hla T, Williams MS, Winkles JA. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:594-600.
119. Park MC. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:173-178.

120. Kralisch S. Serum levels of the atherosclerosis biomarkers TWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2008;199:440-444.
121. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura JL, Bárány P, Heimbürger O, Marrón B, Metry G, Snaedal S, Lindholm B, Egido J, Stenvinkel P, Blanco-Colio LM. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):110-118.
122. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
123. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
124. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
125. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31:1033-62.
126. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ., Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association, *Circulation* 2000;102:2284-99

127. Katan MB, Van Gastel AC, De Rover CM, Van Montfort MA, Knuiman JT. Differences in individual responsiveness of serum cholesterol to fat-modified diets in man. *Eur J Clin Invest* 1998;18:644-7.
128. Lakka TA, Salonen JT. Physical activity and serum lipids: a cross-sectional population study in eastern Finnish men. *Am J Epidemiol* 1992;136:806-18.
129. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, Ordovas JM, Clevidence BA, Judd JT, Goldin BR, Woods M, Gorbach S, Lichtenstein AH. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65:823-30.
130. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2445-61.
131. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity, *Annu Rev Nutr* 2001;21:283-95.
132. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:15-22.
133. Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families. *JAMA* 2000;284:2740-7.
134. Friedlander Y, Leitersdorf E, Vecsler R, Funke H, Kark J. The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis* 2000;152:239-48.
135. Rice T, Després JP, Pérusse L, Hong Y, Province MA, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C, Rao DC. Familial aggregation of blood lipid response to exercise training in the health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) Family Study. *Circulation* 2002;105:1904-8.
136. Williams PT. The relationships of vigorous exercise, alcohol, and adiposity to low and high high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Metabolism* 2004;53:700-9.

137. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur Heart J* 2005;26:2018-25.
138. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
139. Heinonen SE, Leppänen P, Kholová I, Lumivuori H, Häkkinen SK, Bosch F, Laakso M, Ylä-Herttua S. Increased atherosclerotic lesion calcification in a novel mouse model combining insulin resistance, hyperglycemia, and hypercholesterolemia. *Circ Res* 2007;9;101(10):1058-67.
140. Se-Hwa K, Yoon-Joong K, Won-Jung K, Dong-Kyun W, Yoon L, Dong-Ik k, Yong Bok P, Byoung SK, Jeong-Euy P, Won-Ha L. TWEAK Can Induce Pro-Inflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinase-9 in Macrophages. *Circ J* 2004;68:396-399.
141. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease.; AtheroGene Investigators. *Circulation* 2003 1;107(12):1579-85.
142. İlker Taşçı, Serkan Tapan, Gökhan Erdem, Gürkan Çelebi, Gökhan Özgür, C.Nuri Erçin, Alper Sönmez, Teoman Doğru. İzole LDL-kolesterol yüksekliği bulunan olgularda hipolipidemik tedavinin plazma MMP-2, MMP-3 ve TIMP-2 düzeyleri üzerine etkisi. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, 2009. S11.
143. Mustonen E. Tumour necrosis factor –like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor Fn-14 During cardiac emodelling in rats. *Acta Physiol* 2010;199:11-12.

144. Hua-Xin G. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokine* 2009;46:24-35.
145. Campbell S. Proinflammatory effects of TWEAK/Fn14 interactions in glomerular mesangial cells. *Journal of Immunology* 2006; 176:1889-1898.
146. Zhang X, Winkles JA, Gongora MC, Polavarapu R, Michaelson JS, Hahm K, Burkly L, Friedman M, Li XJ, Yepes M. TWEAK-Fn14 pathway inhibition protects the integrity of the neurovascular unit during cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27(3):534-44.
147. van Kuijk AW, Wijbrandts CA, Vinkenoog M, Zheng TS, Reedquist KA, Tak PP. TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):301-4.
148. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37(3):173-8.
149. Feng F, Wang L, Albanese N, Holmes A, Xia P. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis attenuates the action of insulin in hepatocytes. *Endocrinology* 2008;149(4):1505-13.
150. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, Yaman H, Yenicesu M, Eyileten T, Moreno JA, Egido J, Blanco-Colio LM. Combined Therapy with Renin-Angiotensin System and Calcium Channel Blockers in Type 2 Diabetic Hypertensive Patients with Proteinuria: Effects on Soluble TWEAK, PTX3, and Flow-Mediated Dilatation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(7):1174-81.
151. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Yenicesu M, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1716-23.

152. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura JL, Bárány P, Heimbürger O, Marrón B, Metry G, Snaedal S, Lindholm B, Egido J, Stenvinkel P, Blanco-Colio LM. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):110-118.
153. Sanz AB, Sánchez-Niño MD, Izquierdo MC, Moreno A, Uceró C, Benito-Martin A, Santamaria B, Burgos C, Egido J, Ramos A, Berzal A, Merzal S, Coto E, Ruiz-Ortega M, Blanco-Colio LM, Ortiz A. The facilitator in acute kidney injury: TWEAK. *Nefrologia* 2008;28(6):587-592.
154. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, Ortiz A, Meilhac O, Egido J. Identification of Soluble Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (sTWEAK) as a Possible Biomarker of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:916-922.
155. Sanz AB, Justo P, Sánchez-Niño MD, Blanco-Colio LM, Winkles JA, Kretzler M, Jakubowski A, Egido J, Ruiz-Ortega M, Ortiz A. The Cytokine TWEAK Modulates Renal Tubulointerstitial Inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:695-703.

EKLER

EK-A

GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE OLUR (RIZA) FORMU ÖRNEĞİ

Protokol Numarası:

Tarih:

Çalışmanın Adı:

İzole hiperkolesterolemili olgularda terapötik yaşam şekli değişikliği ve HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisinin apoptozu zayıf indükleyen tümör nekrozis faktör benzeri sitokin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması

Araştırmacının:

Adı-Soyadı : İlker TAŞÇI

Adresi : GATA İç Hastalıkları B.D.

Telefon No : 0312 3044018

Hastanın Adı-Soyadı:

Bu bilgilendirilmiş olur (rıza) formu anlamını bilmediğiniz kelime ve deyimler içerebilir.

Lütfen form içinde geçen ve anlamadığınız her türlü ifadenin anlamını çalışmayı yapan hekime sorunuz.

Araştırmanın Şekli ve Amacı:

Bu formun amacı sizi çalışma hakkında bilgilendirmek ve bahsi geçen çalışmaya gönüllü olarak katılıp katılmayacağınızı sormaktır. Yapılan muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda sizde kolesterol yüksekliği tespit edildi. Bunun dışında herhangi bir hastalık tespit edilmedi.

Kolesterol yüksekliği damar sertliği ve koroner kalp hastalığı için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık, inme, periferik arter hastalığı, vb. kolesterol yüksekliği olan insanlarda kolesterol düzeyleri normal

olanlara göre daha sık meydana gelmektedir. Kolesterol yüksekliği olanlarda damar sertliğinin gelişmesine katkıda bulunan diğer faktörler arasında yağ dokusundan salgılanan bazı hormon ve/veya maddelerin de etkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca, vücutta genel olarak bulunan bir inflamasyon durumu da bu olayın hızlanmasını neden olmaktadır.

Bu inflamasyon ile ilgili son yıllarda tanımlanmış bir madde “apoptozu zayıf indükleyen tümör nekrozis faktör benzeri sitokin (TWEAK)’dir. İnflamatuvar aktivite ile belirgin ilişkisi vardır. Ancak, kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkisi bilinmemektedir. Kolesterol yüksekliği olanlarda kan TWEAK düzeylerinin nasıl seyrettiği bilinmemektedir. Bu sitokinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli etkiledikleri gösterildiğinden sizin durumunuzdaki (başka hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan) insanlarda kan düzeyini tespit etmek faydalı sonuçlar ortaya koyabilecektir. Fakültemiz Etik Kurulu tarafından bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu’nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Çalışma öncesinde bu uygulamayı istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

Ayrıca tıbbi durumunuzdan dolayı, araştırmacı gerekli gördüğu takdirde sizi araştırma dışı bırakabilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmanın Süresi:

Bu çalışmanın toplam süresi 6 (altı) ay olarak planlanmıştır.

İzlenecek İşlemler ve Uygulamalar:

Bu çalışmaya katılmaya gönüllü olmanız halinde size güncel klinik gerekliliklerin dışında bir uygulama veya tedavi yapılmayacaktır. Sizden toplam iki kez kan rneği alınacaktır. Kan alma işlemi sabah erken saatte yapılacak ve a olarak gelmeniz istenecektir.

Karşılaşılabilecek Rahatsızlık ve Riskler:

Çalışma süresince sizden alınacak kan miktarı ortalama iki yemek kaşığı kadardır. Kan alma işlemi sırasında iğnenin damarınıza girmesi sırasında çok hafif düzeyde bir acı duyacaksınız. Bu işleme bağlı bir risk beklenmemektedir.

Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Bu araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle kolesterol yüksekliğinde altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi mümkün olacaktır. Bu araştırma sonucunda elde edilecek bilgiler sizin tedavinizi direkt olarak etkilemeyecektir.

Gönüllü Katılma İlkesi:

Bu çalışmaya ancak gönüllü olarak katılabilirsiniz. Bu çalışmaya katılmamak sizin hakkınızdır. Ayrıca alışma süresince istediğiniz anda çalışmaya katılmaktan ve/veya çalışmayı sürdürmekten vazgeebilirsiniz. Bu durumda hekim ve hastane olarak sizin tıbbi takibinizde hiçbir aksaklık olmayacaktır. Ayrıca, araştırıcının da çeşitli sebeplerle sizi çalışma dışında bırakmaya hakkı olduğunu bilmelisiniz.

Çalışmadaki Gönüllülerin Sayısı:

Bu çalışmaya yaklaşık 100 hastanın alınması planlanmaktadır.

Bilgi Alınacak Kişi:

Çalışmayla ilgili herhangi bir sorunuz olursa lütfen aşağıdaki araştırmacıyla temas kurunuz.

Dr. Gökhan ÖZGÜR
Tel: 0312 304 4015

Olur (Rıza) Onayı:

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı ve alınan kan örneklerinde bu çalışmanın yürütücüsünün kontrolünde hastalığımla ilgili başka araştırmaların da yapılmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı: İmzası Tarih

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: İmzası Tarih

Rıza alma işlemine tanıklık eden görevlinin

Adı Soyadı: İmzası Tarih

Görevi:

EK-B

HASTA TAKİP FORMU ÖRNEĞİ

Gönüllüleri bilgilendirme ve olur (rıza) formunun doldurulması
Olgunun genel fizik muayenesinin yapılması
Kan örneklerinin alınması

Demografik hasta bilgileri

Doğum Tarihi :
Cinsiyeti :
Telefon no :
Adres :

I. VİZİT (..... / / 200....)

Fizik Muayene:

Boy :..... AKB :
VA:..... Nabız :
Bel çevresi :..... Kalça çevresi:.....
Sigara kullanımı (süre/miktar) :.....

Biyokimya Tetkikleri:

AKŞ : Total Kol. : LDL: HDL: Trigliserid:
Üre: Kreatinin : AST : ALT : TSH:

II. VİZİT (12. hafta sonu) (..... / / 200....)

Hastanın yakınması var mı?

Fizik muayene:

TA: Nabız:..... VA:.....

Bel çevresi: Kalça Çevresi:.....

Uyum değerlendirmesi: Diyet:..... Egzersiz :.....

Tedavi başlandı mı? Evet Hayır

LDL hedef değerde mi? Evet Hayır

Tedavi ajanının ismi ve dozu:.....

Biyokimya Tetkikleri :

AKŞ : Total Kol. : LDL: HDL: Trigliserid:

Üre: Kreatinin : AST : ALT :