

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Őefi: Uz Dr Yavuz ERYILMAZ

HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA EZETEMİB
MONOTERAPİSİNİN LİPİD PROFİLİ İLE ENFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Belgin KÜÇÜKKAYA

İSTANBUL - 2008

TEŞEKKÜR

İyi bir hekim olma sanatını öğreten, klinik deneyim ve tecrübeleri ile yetişmemizde emeği geçen, eski klinik şefim Sayın Prof. Dr. Ömer GÜVEN'e,

Bilgi ve desteğini esirgememiş olan, rahmetle andığım muteveffa değerli hocam, Sayın Uz. Dr. Durmuş ŞENDAĞ'a,

Uzmanlık eğitimimi tamamlamama destek veren ve tezimin oluşmasında önemli katkıları olan, bilgi birikimi ve deneyimlerinden faydalandığım çok değerli klinik şefim Uz. Dr. Sayın Yavuz ERYILMAZ'a

İhtisas sürem boyunca, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm şef yardımcılarımız Sayın Uz. Dr. Mithat Feyiz KARA, Sayın Uz. Dr. Hayrullah TÜRKERİ, çok değerli uzmanlarımız Sayın Uz. Dr. Hayriye ENGİN, Sayın Uz. Dr. Seher KEBAPÇIOĞLU, Sayın Uz. Dr. Eşref Özer, Sayın Uz. Dr. Enver BERBER, Sayın Uz. Dr. Meltem Sertbaş, Sayın Uz. Dr. Yaşar SERTBAŞ, Sayın Uz. Dr. Coşkun Turan'a

Başhekimimiz, Sayın Op. Dr. Kemal Memişoğlu'na ve değerli yardımcılara, Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşilerimize, hastanemiz personel ve memurlarına,

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim ve çocuklarıma,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr Belgin KÜÇÜKKAYA

KISALTMALAR

AMİ	: Akut miyokardiyal infarkt
ACAT	: Açıl kolesterol açıl transferaz
Apo	: Apolipoprotein
CETP	: Kolestrol ester transfer protein
CM	: Şilomikron
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
ELAM	: Endotlieial cell adhesion molecule
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF	: Fibroblast growth factor
FL	: Fosfolipid
GM-CSF	: Granulocyte macrophage stimulating factor
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HL	: Hepatik lipaz
HMG-CoA	: Hidroksi metil glutaril-koenzim A
Hs-CRP	: Hassas C-reaktif protein (high sensitif)
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
IDL	: Ara(orta) yoğunluklu lipoprotein
IL- 1, -6	: İnterlökin-1, -6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KE	: Kolesterol ester
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
LP	: Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
LRP	: LDL reseptörü ile ilişkili protein

LT	: Lökotrien
LX	: Lipoksin
M-CSF	: Macrophage stimulating factor
NPC1L-1P	: Niemann Pick C1 like 1 protein
PAH	: Periferik arter hastalığı
PAI	: Pazminojen aktivator inhibitör
PDGF	: Platelet derived growth factor
PG	: Prostaglandin
PPAR-δ	: Perksizom proliferator aktive reseptör-gama
S1P, S2P	: Site 1 protease, site 2 protease
SAB	: safra asid bağlayıcıları
SCAP	: Sterol cleavage activating protein
SR	: Scavenger receptor
SR-B1	: Scavenger reseptor class B tip 1
SRE	: sterol regulatory element
SREBP-1, -2	: Sterol regulatuar element bağlayıcı protein -1, -2
TG	: Trigliserid
TGF	: Transforming growth factor
TX	: Tromboksan
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VLA-4	: Very late antigen
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL-K	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YA	: Yağ asitleri

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	Sayfa no
GİRİŞ	6
GENELBİLGİLER	7
1- LİPİTLERİN BİYOKİMYASAL DÖNGÜSÜ	7
1-1 Yağ asitlerin sınıflandırılması	7
1-2 Yağ asitlerin biyosentezi	8
1-3 Lipogenezi düzenleyen faktörler	9
2- LİPİTLERİN ÖNEMİ VE FONKSİYONLARI	10
2-1- Trigliseritler (trیاçil gliseroller)	10
2-2- Kolesterol	10
3-LİPOPROTEİN DÖNGÜSÜ VE ELEMANLARI	13
3-1-Lipoproteinler:	14
3-2-Apoproteinler:	17
3-3-Plazma lipid enzimleri:	19
3-4- Plazma lipid reseptörleri	20
3-5- Lipoprotein metabolizması:	22
4-DİSLİPİDEMİ ESASLARI	25
4-1-Tanım	25
4-2-Prevalans	26
4-3-Sınıflandırmalar	26
4-4- Dislipidemilerde riskin belirlenmesi	30
4-5- Dislipidemilerde risk faktörlerin tedavi hedefleri	31
4-6- Kolesterol düzeyinin kontrol altında tutulmasının yolları	37
5-HİPERLİPİDEMİ VE ATEROSKLEROZ	40
5-1 Tanımı:	40
5-2 Risk faktörleri:	41
5-3 Moleküler patogenezi:	44
5-4 Ateroskleroz, oksidatif stres ve enflamatuvar parametreler.	45

6-LİPİD DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR	47
6-1 Statinler	47
6-2 Nikotik asid	48
6-3 Fibrik asid türevleri	48
6-4 Safra asid bağlayıcıları (SAB)	49
6-5 Balık yağı	49
6-6 Kolesterol emilim inhibitörü	49
MATERYAL VE METOD	51
BULGULAR	53
TARTIŞMA	57
ÖZET	59
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	61

GİRİŞ

Erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların patolojisindeki primer lezyon ATEROSKLEROZ'dur. Ateroskleroz patogenezin esası ise "kolesterolün damar duvarında birikmesidir". Plazmadaki lipoproteinlerin tamamına yakını bu süreçte yer alır. Bunlara ek olarak çevresel faktörler, enflamasyon ve genetik faktörler de rol almaktadır.(1- 3)

Koroner kalp hastalıklarının önlenmesindeki stratejilerin geliştirilmesinde en önemli atımlardan biri risk faktörlerin (yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, çeşitli kolesterol fraksiyonları, fibrinojen düzeyi ve diabetes mellitus) tespiti olmuştur (4).

Çeşitli epidemiyolojik ve prospektif çalışmalarda, ateroskleroz patogenezinde enflamatuvar süreçlerin görev aldığı ortaya çıkmaktadır.(5, 6) Aterosklerotik lezyonların hiperlipidemi düzeyi ile hastalık ilişkisinin çok yakın paralellik göstermesi ve en önemlisi, aterosklerotik sürecin geri döndürülebilmesi için bu enflamatuvar sürecin engellenmesi ve lipid düşürücü tedavisinin önemli olduğu ortadadır.(7)

Lipid metabolizması bozukluklarının düzeltilmesinde statin grubu ilaçlar uzun süreden beri kullanılmaktadır. Bazı hastalarda statinlerin dozunu artırmak, ya beklenen sonucu vermemektedir ya da yan etkiler nedeniyle (hepatotoksisite, miyopati vb...) kontrolde başarısızlık görülmektedir.

Son birkaç yıldır piyasaya sürülen ezetimib, barsaklardan kolesterol emilimini, kolesterol taşıyıcı bir molekül olan Niemann- Pick C1 like -1 (NPC1L1P) protein aracılığı ile inhibe etmektedir. Sıklıkla, statinler ile kombinasyonu önerilmektedir. Bu yolla kontrol edilemeyen hiperlipidemik hastaların, statin dozlarını artırmadan ve statinlerin neden olduğu yan etkilerin meydana gelmesine izin vermeden sağlanması dikkat çekmektedir. Statinler, lipid parametrelerin üzerindeki, pleotropik ile antiinflamatuvar etkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır.(8) Buna karşın ezetimib monoterapisinin tüm etkilerinin araştırılması, şu ana kadar yeterince ilgi görmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, ezetimib monoterapisinin lipid parametrelerin yanı sıra, enflamatuvar belirteçlerin (lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, fibrinojen, hsCRP gibi) üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1- LİPİTLERİN BİYOKİMYASAL DÖNGÜSÜ

Organizmanın temel enerji kaynağı olan lipidler hidrofobik yapıları nedeniyle suda çözünemeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir.

Plazmada, başlıca trigliseridler (TG), kolesterol esterleri (KE) ve fosfolipidler (FL) halinde bulunurlar. Bu moleküllerin hepsi de uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir. Plazmada bulunan başlıca yağ asitleri; miristik, palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, linoleik, araşidoneik, eikosapentoneik asit ve dokosaheksanoik asitlerdir. Bunlarda linoleik asit ve metaboliti araşidonik asit esansiyel yağ asitleridir, vücutta sentez edilmezler. Diğerleri ise, karaciğerde karbonhidrat prekürsörlerinden elongasyon ile, yağ açıl zincirlerin mikrozomal enzimler tarafından denatürasyona uğratarak oluşurlar.(8, 9)

1-1 Yağ asitlerin sınıflandırılması

Yağ asitleri lipid sentezi için gereken öncü maddelerdir. Bir ucunda karboksil grubu (-COOH) bulunan, tek veya çift bağlarla birbirine bağlanan karbon zincirleridirler. Çift bağ bulunmayanlar doymuş (satüre), bir veya daha fazla çift bağ içerenler ise doymamış (mono veya poliunsatüre) yağ asitleridir. Palmitik, stearik, miristik ve laurik asit doymuş, linoleik, araşidonik, eikosapentoneik ve dokosaheksonoik asitler çoklu doymamış yağ asitleridir.(Tablo 1)

TABLO 1: Major yağ asitleri:

KİMYASAL ADI	GENEL ADI	BESİN KAYNAKLARI
Doymuş YA	Laurik asit Miristik asit Palmitik asit Stearik asit	Hindistan cevizi yağı Hindistan cevizi, tereyağı Yağ, peynir, et Bonfile, çikolata
Tekli doymamış YA	Oleik asit	Zeytinyağı, kanola yağı
Çoklu doymamış YA		
Omega 6	Linoleik Araşidonik	Ayçiçeği, mısır, soya yağı Ayçiçeği, mısır, soya yağı
Omega 3	Eikosapentoneik asit Dokosaheksanoik asit	Som, marina, uskumru, ton balıkları

Diyet ile alınması zorunlu olan ve eksikliklerinde hastalık belirtilerine (örneğin, deri belirtileri) yol açan yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denir ve linoleik, alfa-linolenik ve araşidonik asitler olarak örneklendirilir. Bunlardan araşidonik yağ asidi (C20), eikosanoidlere dönüşür. Bunlar: prostoglandinler (PG), tromboksan (TX), lökotrien (LT) ve lipoksin (LX)'lerdir. Prostoglandinler trombosit agregasyonunu azaltıp vazodilatasyon yaparken, tromboksanlar trombositlerde sentezlenir, vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonu sağlar. Lökotrienler, lökosit, trombosit ve mast hücreleri ile makrofajlarda oluşur; bronş düz kasının kasılmasını, vasküler geçirgenliği ve mukus salgısını artırır, lökositlere kemoatraktandır. Lipoksinler ise immünregülasyonda görev alırlar.(10)

1-2 Yağ asitlerin biyosentezi

Yağ asitlerinin de novo sentezindeki ana yol (lipogenez) sitozolde yer alır. Bu biyosentez yolağı, başlıca karaciğerde , daha az olmak üzere beyin, akciğer, meme bezi ve yağ dokularında oluşmaktadır. Bu traktusun kofaktör gereksinimleri NADPH, ATP, Manganez iyonları, biotin ve bikarbonat (karbondioksit kaynığını sağlar) moleküllerini kapsar. Asetil-KoA primer substrat olup son ürün ise serbest palmitat'tır.

Yağ asitlerin sentezinde başlıca yapıtaşı olan asetil-KoA molekülü, mitokondri içinde piruvatın oksidasyon yoluyla karbonhidratların katabolizması sonucu oluşur. Daha sonra sitrat döngüsü sayesinde asetil-KoA sitozole taşınır ve lipogenez için hazır hale gelir. Asetil-KoA'nın malonil-KoA'ya çevrimi için asetil-KoA Karboksilaz enzimine gereksinim duyar. Daha sonra, yedi ayrı enzim etkinliğine sahip tek bir polipeptid zincirinden oluşan yağ asitidi sentetaz enzimin katalizör etkisiyle, bir asetil-KoA ve yedi malonil-KoA molekülünden palmitat sentezlenir. Bu biyosentez yolu için şart olan diğer molekül- NADPH' in kaynağı ise pentoz fosfat yoludur. Bunun sayesinde de yağ asitlerinin indirgeme yoluyla sentezleri için gereken hidrojen iyonları temin edilmiş olur.

Yağ asiti zincirlerin uzaması (elongasyonu) endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Bu tepkime kaskadında yağ asiti elongaz enzim sistemi ile malonil-KoA'yı asetil verici, NADPH'i indirgen olarak kullanıp, yağ asit zincirine iki karbon molekülü ekleyerek zincir uzamasını sağlar.(11)

1-3 Lipogenezi düzenleyen faktörler

1-3-1 Beslenme

Organizmanın beslenme derecesi lipogenez hızını denetleyen ana etmendir. Lipogenez olayı, glukozun katabolizmasından oluşan piruvat, laktat ve asetil-KoA gibi ara maddelerinin yağa dönüşmesi ile gerçekleşir. Dolayısıyla yüksek karbonhidrat içerikli diyetlerde lipogenez hızlanırken; kalori alımının kısıtlandığı durumlarda veya yüksek yağ içerikli diyetlerde bu enzimatik yol baskılanmaktadır.(12)

Ayrıca hepatik lipogenez ile serum serbest yağ asitleri arasında tersine bir ilişki vardır. Lipogenezde en etkili inhibisyon, plazma serbest yağ asitlerinin plazmada 0,3- 0,8 mikromol/mL düzeylerinin üzerinde olduğu durumlarda görülür. Bu da organizmanın tokluktan açlığa geçiş sırasındaki serbest yağ asitlerinin artışına denk gelir.

Diyetteki yağ oranının %10'u aşması üzerine lipogenezde ciddi baskılanma görülür. İstisnai olarak fruktoz molekülü, fosfofrüktokinaz denetim noktasını atladığı için lipogenik yola direkt olarak katılır ve lipogenezi artırır. Bu nedenle sukroz (glukoz+ fruktoz moleküllerinden oluşur) içeren diyetler lipogenezi hızlandırır.(12)

1-3-2 Enzimatik denetim yolları

Uzun zincirli yağ asiti sentezi, enzimlerin allosterik ve/veya kovalan modifikasyonlar geçirmesi ile kısa etkili, enzimlerin sentez hızını kontrol eden genlerin ekspresyonunun değişmesi ile uzun etkili olarak denetim söz konusudur.(8, 9, 12) Örneğin, lipojenik yolda hız kısıtlayıcı tepkime asetil-KoA karboksilaz basamağıdır. Bu enzim allosterik yapıdadır. Asetil-KoA derişimin yüksek olduğu durumlarda, asetil-KoA karboksilaz enzimin dimerik formundan polimerik bir konfigürasyona geçer ve etkinliği azalır.

1-3-3 Hormonal denetim

İnsülin lipogenezi birçok mekanizma ile etkiler. İnsülin glukozun hücre içine (örneğin adipositler) taşınmasını artırır ve böylece, hem yağ asit sentezine piruvat kaynağını sağlar hem de yağ asitlerin esterleşmesi için gerekli olan gliserol 3- fosfat molekülünün kullanılabilirliğini artırır. Ek olarak, asetil-KoA karboksilaz enziminin etkinliğini geri dönüşümlü fosforlama yolu ile denetler. Diğer taraftan, insülin hormonu, hücre içi cAMP düzeyini bastırma yeteneği ile yağ dokusunda lipolizi engeller; böylece lipogenez inhibitörü olan açıl KoA konsantrasyonunu azaltarak, inhibitörü inhibe eder.

Glukagon ve adrenalin hormonları adipositlerde CAMP bağımlı protein kinaz enzimini defosforilize ederek, asetil KoA karboksilaz enzimini ve dolaylı olarak lipogenezi inhibe eder.(8)

2- LİPİTLERİN ÖNEMİ VE FONKSİYONLARI

Lipitler, primer olarak triaçilgliserollerden, fosfolipidlerden, sfingolipidlerden, ve glikolipidlerden oluşur.

Triaçilgliseroller temel enerji depo lipidleri iken fosfolipidler, sfingomiyelin ve glikosfingolipidler amfipatik yapıda olup hücre zarlarında bulunurlar. Özgül işlevlerinden; hormonal ikinci haberciliği, akciğer sürfaktanlığı, trombosit aktivatörlüğü sayılabilir.

Bu çalışmamızda, major klinik olarak önem taşıyan, obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi hastalıklarda etmen olan başlıca plazma lipidleri: trigliseridler ve kolesteroldür. (11- 20)

2-1- Trigliseridler (triaçil gliseroller)

Yağ asitleri, ATP, KoA kullanarak Açıl-KoA sentaz enzimin tarafından etkinleştirilir ve gliserol 3 fosfat ile birleşerek kademeli olarak triaçilgliserol oluşturulur.

2-2- Kolesterol

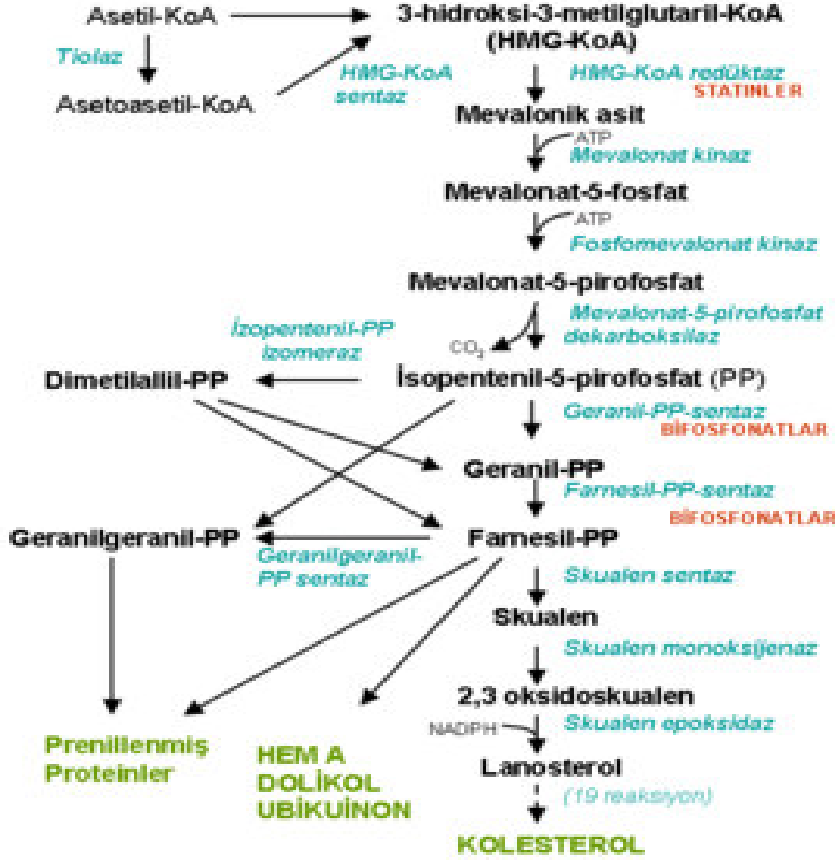
Vücuttaki kolesterolün çoğu vücut tarafından imal edilir. Günlük üretimim %20-25'i karaciğerde gerçekleşir, ayrıca, ince bağırsak, adrenal bezleri ve üreme organlarındaki sentezlenme miktarı diğer dokulara kıyasla daha yüksektir. Yaklaşık 70kg ağırlığındaki bir kişinin vücudunda toplam 35g kolesterol vardır. Günlük dahili üretim miktarı 1 g, besin yoluyla alınan miktar ise 200- 300 mg'dır. Bağırsaklara (safra ve besin yoluyla) giren 1.200- 1.300 mg'ın yarısı kana geçer.(13, 14, 20)

2-2-1 Kolesterol biyosentezi

Kolesterol çoğu hücre ve dokuda HMG-KoA Redüktaz enziminin başlattığı mevalonat yolu adlı reaksiyon zinciri ile sentezlenir, asetil-KoA ve asetoasetil-KoA ile başlayan tepkimeler, skualen, lanostrol ve en son kolesterol yapısına dönüşür.(Şekil 1)(20)

Şekil 1: Kolesterol sentezi:

(yeşil olarak yazılan enzimlerin adıdır, kırmızı olarak gösterilenler tepkimeyi inhibe eden ilaçlardır.)



2-2-2 Kolesterolün önemi ve fonksiyonları

Kolesterol, D vitamini ve çeşitli steroid hormonlarının öncülüdür. Ayrıca safra asitleri de kolesterolden sentezlenir.

Kolesterol hücre zarlarının (membranlarının) inşası ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren membranlar daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar. Kolesterol, yağların sindirimine yarayan safranin sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca aralarında yağda çözünen vitaminlerin (A,D, E ve K vitaminleri gibi) metabolizmasında rolü önemlidir. Aldosteron, testosteron, östrojen ve projesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolün sentezlerinde yer alır. Başka araştırmalar kolesterolün sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde rol oynadığını gösterir. Hücre membranının

yapısına etkisi sonucunda hücre sinyal iletimine ve membranlardaki iyon ve proton geçirgenliğine de etki eder.(Şekil 2)(15, 20)

Şekil 2: Steroid sentezinde kolesterolün yeri



2-2-3-Hücre içinde kolesterol düzeyinin denetimi:

Kolesterol biyosentezi, mevcut kolesterol seviyesine bağlıdır, ancak bunu sağlayan homeostatik mekanizma henüz bilinmemektedir. Besin yoluyla gelen kolesterol miktarındaki artış, dahili üretimin azalmasına yol açar, besinden gelen miktarın azalması da karışık sonucu doğurur. En önemli düzenleme mekanizması, hücre içinde endoplazmik retikulumdaki kolesterol miktarının SREBP1 ve 2 (İngilizce *Sterol Regulatory Element Binding Protein*, sterol düzenleme elemanına bağlanan protein 1 ve 2) tarafından algılanması ile gerçekleşir. Hücre içi kolesterol arttığı durumlarda, SREBP1 proteini diğer iki proteine bağlanır: SCAP (*SCAP- sterol cleavage activating Protein*) ve Insig 1. Kolesterol seviyesi azaldığı zaman Insig1, SREBP-SCAP kompleksinden ayrışır, bu kompleks Golgi aygıtına geçer ve orada S1P ve S2P (İngilizce *Site 1 Protease* ve *Site 2 Protease*) tarafından kesilir (bu iki proteaz enzimleri kolesterol seviyesi düştüğü zaman SCAP tarafından aktive olurlar). Kısalıp bir transkripsiyon faktörüne dönüşen SREBP hücre çekirdeğine girer ve orada bir takım genlerin önünde yer alan SRE'ye (*Sterol Regulatory Element*) bağlanarak bu genlerin transkripsiyonunu artırır. Bu genler arasında HMG-CoA redüktaz ve LDL reseptörü genleri vardır. HMG-CoA redüktaz hücre içi kolesterol üretiminin artmasına neden olur, LDL reseptörü ise kanda dolaşan LDL'in hücrelere bağlanıp taşımakta olduğu kolesterolü hücrelere vermesini sağlar.(16,17)

2-2-4-Kolesterolün vücuttan atılımı :

Kolesterol karaciğerden safra aracılığıyla atılır ve bir kısmı ince bağırsak tarafından geri alınır (enterohepatik siklüs). Safra kesesi içinde, konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle kristalleşebilir ve bu durumda safra taşı oluşumuna yol açabilir (ancak daha ender olarak lesitin veya bilirübinden oluşmuş safra taşları da görülebilir).(18- 20)

2-2-5-Kolesterolün aterosklerozdaki rolü:

Oksitlenmiş kolesterol içeren küçük boyutlu LDL taneciklerinin yüksek düzeyde olduğu hallerde bu LDL damar çeperlerinde aterom denen birikmelere yol açar, bu duruma ateroskleroz denir. Ateromlar, hangi organın damarlarını tutarsa, ilgili organa ait hastalıklar ortaya çıkar. Örneğin, kalbi besleyen atardamarlarda (koroner arterler) aterom plakların bulunması koroner arter hastalığı'na, böbrek damarlarında bulunması hipertansiyona ve/veya böbrek hastalıklarına, beyin damarlarında bulunması ise inme yol açar.

HDL tanecikleri, özellikle büyük boyutlu HDL, ateromlardaki kolesterolü karaciğere geri taşıyabilir. Bu yüzden yüksek HDL ile aterosklerozun yavaşlaması hatta gerilemesi ile ilişkilidir. Aralarında LDL, IDL ve VLDL bulunan diğer lipoprotein türleri ateroskleroza yol açar. Bu lipoproteinlerde bulunan kolesterol miktarı ile aterosklerozun ilerlemesi ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden toplam kolesterol seviyesine değil bu kolesterolün ne kadarının hangi tür lipoproteinlerde bulunduğuna bakılmalıdır. (18, 19)

3-LİPOPROTEİN DÖNGÜSÜ VE ELEMANLARI

Trigliseridler ve kolesterol suda çok az çözüldüğünden plazmada serbest olarak taşınamazlar. Bunun için lipoproteinlerin aracılığı gerekmektedir. Bu süreçte, lipoproteinler, apoproteinleri, plazma lipid enzimleri, lipoprotein reseptörleri, karaciğer, damar sistemi ve adipoz doku görev alır.(10)

Bu lipoproteinler kolesterol esterleri ve trigliseridlerden teşekkül eden bir nötral lipid merkezi ve polar lipidlerden (esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipidler) ve apoproteinlerden oluşan bir yüzey kılıfı içerirler.(11- 21)

3-1-Lipoproteinler:

Lipoproteinler (LP) kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan lipid-protein kompleksleridir. Lipoproteinler diyet kolesterolünün, uzun zincirli yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, TG, kolesterol, ve yağda çözünen vitaminlerin karaciğerden periferik dokulara ve kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında hayati rol oynar.(18, 21, 22)

3-1-1- Lipoproteinlerin çeşitleri:

Lipoproteinler, vücut sıvılarıyla temastaki hidrofilik lipidler ile (fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol), “apolipoprotein” olarak isimlendirilen proteinleri içeren dış tabaka ve hidrofobik lipidleri (TG, kolesteril esterler) içeren çekirdekten oluşur. Yoğunluklarına göre şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak beş ana sınıfa ayrılırlar.(11, 18, 22) Lipoproteinler elektroforetik mobilitelerine göre de farklılaşırlar (pre-beta, beta ve alfa)(Tablo 3).

Tablo 3: Lipoproteinlerin özellikleri.

Lipoprotein ^a	Yoğunluk gr/ml ^b	Boyut nm ^c	Elektroforetik Hareket ^d	Apolipoproteinler		Diğer içerikleri
				Majör	Diğerleri	
Şilomikronlar (CM)	0,93	75-1200	Orijin	Apo-B48	AI,AIV,CI,CII,CIII	Retinil esterler
Şilomikron artıkları	0,93-1,006	30-80	Yavaş pre-β	Apo-B48	E,AI,AIV,CI,CII,CIII	Retinil esterler
VLDL	0,93-1,006	30-80	Pre- β	Apo-B100	E,AI,AII,AV,CI,CII,CIII	Vitamin E
IDL	1,006-1,019	25-35	Yavaş pre- β	Apo-B100	E,CI,CII,CIII	Vitamin E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	Apo-B100		Vitamin E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	Apo-AI	AII,AIV,E, CIII	LCAT,CETP paroksonaz
Lp-(a)	1,050-1,120	25	Pre- β	Apo-B100	Apo-(a)	-

^a Tüm lipoprotein sınıfları, değişen oranlarda fosfolipidler, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol ve trigliserid içerirler(bakınız tablo 2).

^b Partikül yoğunluğu, ultra-sentrifügasyon ile belirlenir.

^c Partikül boyutu, jel elektroforezi kullanılarak ölçülür.

^d Partikülün agaroz jel elektroforezindeki hareketi, büyüklüğünü ve yüzey elektriksel yükünü yansıtır; LDL'nin pozisyonu β, HDL'nin pozisyonu α olarak adlandırılır.

Lipoproteinlerin genel görevi, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınması için bir araç işlevi görmeleridir.(21- 24)

Tablo 4: Lipoproteinlerin içerik yüzdeleri.

% ağırlık	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Total lipid	98-99	90-92	VLDL ile LDL arasındaki değerler	75-80	40-48
TG	80-95	45-65		4-8	2-7
Kolesterol esterler	2-4	15-23		47-51	24-45
Fosfolipidler	7-9	15-21		28-30	42-51
Protein	1-2	6-10		18-22	45-55

Apolipoproteinler LP' lerin yapısı ve bütünlüğü için gerekli olmakla birlikte LP'lerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına ve LP metabolizmasında görevli enzimlerin aktivasyonuna da aracılık ederler. Karaciğer ve barsakta sentezlenen ApoA-I, tüm HDL partiküllerinde bulunurken, ApoA-II HDL' lerin 2/3' ünde bulunur. ApoB CM, VLDL, IDL ve LDL'in ana yapısal proteini olup, her bir LP partikülü Apo B- 48 (CM) veya ApoB- 100 (VLDL, IDL, LDL)' den birini taşır. Apo B- 48 barsakta sentezlenirken, Apo B-100 karaciğerde sentezlenir. ApoE çok sayıda kopya halinde CM, VLDL ve IDL' de bulunur ve Apo- C' lerin her üç serisi gibi TG'den zengin parçacıkların metabolizma ve klirensinde görev alır.(20, 23, 24) (Tablo 4)

3-1-1-1- Şilomikronlar:

En büyük lipoprotein olarak plazmanın ultrasantrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilirler. Ana işlevleri, dışarıdan alınan kolesterol ve trigliseridlerin, metabolize edilecekleri veya depolanacakları dokulara taşınmalarıdır. Barsak lümeninden emilerek epitel hücrelerinde kolesterol esterleri ve TG' lere dönüştürülen diyetdeki yağlar, apo B -48, apo A-I ve apo A-IV ile birleşerek şilomikron partiküllerini oluşturur. Emilen şilomikronlar lenfatikler aracılığıyla dolaşım sistemine ulaşır. Şilomikronlar, postprandiyal plazmada bulunur. Normalde 12 saatlik açlıktan sonra kanda şilomikrona rastlanmaz. Şilomikron kalıntıları, karaciğer tarafından plazmadan temizlenir. Şilomikronların temizlenmesi lipoprotein lipaz (LPL) adlı enzim tarafından düzenlenir. Şilomikron kalıntılarının damar endotelini zedeleyerek aterojenik oldukları düşünülür. Bu nedenle kandan temizlenmelerinin gecikmesi istenmemektedir. LPL ve apo C-II' nin kalıtsal olarak eksikliği, şilomikronların temizlenmelerinin gecikmesine neden olabilir. Bu da hastaların klinik olarak aterogenezle karşımıza çıkmasına neden olur. (10, 22, 24)

3-1-1-2-VLDL:

Yapı ve içerik olarak şilomikronlara benzerse de, TG içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla, sentez yeri ve taşıdıkları TG'in türünün farklı olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen TG'yi taşımaktır. Ancak bazı VLDL'ler ince barsakta da sentezlenirler ve safra kaynaklı YA ile endojen kolesterolün reabsorbsiyonunda rol alırlar. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızının ve karaciğere serbest YA akışının fazlaştığı durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. Lipoliz sonucu VLDL partikülleri daha da küçülür ve "VLDL kalıntıları" ya da "IDL (orta yoğunluklu lipoprotein)" adını alır. Orta (ara) yoğunluklu lipoprotein tanımı VLDL'nin LDL'ye dönüşürken ara ürün olmasından kaynaklanır. Karbonhidrat nedeniyle hipertrigliseridemide VLDL partiküllerinin hem sayısı hem de büyüklüğü artar ve buna bağlı olarak da LDL kolesterolde bir düşüş meydana gelir(21-25).

3-1-1-3-IDL:

Ailesel hiperkolesterolemide IDL birikiminin görülmesi, onun normalde LDL reseptörlerince temizlendiğini göstermektedir. Bu bağlanmada, IDL yüzeyinde yerleşmiş olan apo E aktif rol oynar.

3-1-1-4-LDL:

İnsanlarda kan kolesterolünün % 60-75'i dolaşımdaki kolesterolün ana kaynağı olan LDL ile taşınır. Plazmada LDL'nin yarılanma ömrü 2-3 gündür.

LDL partikülleri boyut, yoğunluk ve kimyasal kompozisyon bakımından farklılıklar göstermektedir. Austin ve arkadaşları, LDL'yi tip A(büyük: çapları>25,5 nm ve daha az yoğun) ve tip B (küçük: çapları<25.5 nm ve yoğun) olmak üzere başlıca iki sınıfa ayırmıştır. B fenotipinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bilinmektedir. Oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL, büyük LDL'ye oranla dolaşımdan daha geç temizlenmektedir. LDL'nin 2/3'ü karaciğer tarafından ve LDL reseptörleri ile tanınır alınırken, 1/3'ü periferik hücreler tarafından alınır. İnsanda plazma LDL düzeyi ve karaciğer LDL reseptörü sayısı arasında ters bir orantı vardır. LDL reseptörü plazma kolesterol düzeylerinden sorumlu ana faktördür, bunun yanı sıra VLDL sentez hızı, LPL ve diğer lipazların aktiviteleri, VLDL reseptörü ve diğer metabolik olaylar LDL düzeylerini belirler. Doymuş yağdan ve kolesterolden zengin bir diyet LDL reseptörü sayısını azaltırken, kan LDL kolesterol düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır.(20, 23, 25)

3-1-1-5-HDL:

HDL lipoproteinler içerisinde en heterojen olanıdır, yapısı ile fonksiyonu arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Kompozisyon farklılığı şekil, boyut, yoğunluk ve yüzey yük farklılıklarına neden olduğundan heterojeniteden sorumludur. Ultrasantrifügasyon ile HDL, yoğunluklarına göre HDL₂ (1.063- 1.125 gr/ml) ve HDL₃ (1,125- 1,21 gr/ml) olarak iki fraksiyona ayrıştırılmaktadır. HDL₂' nin plazmadaki konsantrasyonu ve içerdiği protein, HDL₃'ten daha azdır. Son çalışmalarda HDL'nin daha fazla alt grupları olduğu gösterilmiştir. Modifiye PAGE (poliakrilamid gradyant gel elektroforezi) yöntemi ile 14 kadar alt HDL alt grubu elde edilmektedir.

HDL hem karaciğer hem de ince barsakta sentezlenir ve "nascent" formu, elektron mikroskopunda iki tabakalı diskler şeklinde görülür. Bu nascent partiküller, başlıca apo E, apo C, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşurlar. Daha sonraları, apo E' lerin yerini apo A1'ler alır ve serbest kolesterol LCAT aracılığıyla kanda esterleştikçe partikül küreselleşmeye başlar. Apo E ve apo C, başlıca karaciğerde sentezlenirken, apo AI hem karaciğer hem de ince bağırsaklarda eşit oranda sentezlenir (25).

3-2-Apoproteinler:

Apolipoproteinler olarak da adlandırılan proteinler kısmen suda (hidrofilik) kısmen de yağda (hidrofobik) eriyebilir ve lipitlerin taşınmasında kritik bir role sahiptirler. Apoproteinlerin yalnızca yapısal değil, ek olarak metabolik görevleri de vardır. Apoprotein B100 ve apoprotein E lipoproteinlerin hücrelerdeki reseptörlere bağlanması için gereklidir. (22, 23, 26, 27)

3-2-1- Apo B-100:

Molekül ağırlığı 540 kD olup 4563 aminoasitten oluşur. Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. VLDL'deki proteinlerin %30'u, IDL'dekilerin %60'ı ve LDL'dekilerin %95'i apo B-100'dür. Her VLDL ve LDL partikülü bir adet apo B- 100 molekülü içerir. Özellikle LDL'nin ve daha az olmakla beraber diğer lipoproteinlerin hücreler tarafından alınması için rol oynar. Ayrıca, karaciğerde VLDL sentezi ve sekresyonu için apo B- 100 bulunması gerekmektedir.

3-2-2-Apo B-48:

Apo B-100'ün amino terminal kısmındaki 1'den 2512'ye kadar olan aminoasitlerden (yani apo B-100'ün %48'i) oluşur. Bu nedenle de LDL reseptörüne bağlanamaz. Apo B- 48 sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Apo B- 48 taşıyan büyük lipoprotein patikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde yeni tanımlanmış olan apo B- 48 reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şekline değişmesine sebep olabilir.

3-2-3-Apo C-I, apo C-II, apo C-III:

Genellikle beraber değerlendiriler. Hepsi de karaciğerde sentezlenir. Apo C-I şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'nin minör bir komponentidir. Şilomikronların ve VLDL'nin LDL reseptörüne ve "LDL reseptörü ile ilişkili protein"(LRP)'e bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'de bulunur. Lipoprotein lipaz enziminin aktivasyonu için gereklidir. Apo C-III VLDL'nin major protein komponentidir (%40). Şilomikronlar, IDL ve HDL'de de bulunur. Apo C-III hem lipoprotein lipaz enzimini aktivitesini baskılar hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller. Hipertrigliseridemi olan apo C-III'ün ve apo C-III/apo C-II oranının artığı görülebilir.

3-2-4-Apo E:

Esas olarak karaciğerde sentezlenir ve LDL hariç tüm lipoproteinlerde bulunur. Şilomikron ve VLDL'nin protein yapıtaşdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır. Plazmadaki apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL aynı zamanda apo E'nin önemli fonksiyonlarından biri olan lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını da sağlar. Apo E karaciğerde LDL reseptörüne ve "LDL reseptörü ile ilişkili protein"(LRP)'e bağlanma özelliği gösterir. Ayrıca, son yıllarda tanımlanan VLDL reseptörüne de bağlanır. Apo E2, E3, ve E4 izoformları mevcuttur. LDL reseptörüne bağlanma gücüne zayıf olan apo E2 için homozigot olanlarda VLDL birikimi ile karakterize ciddi hiperlipidemi (tip III) gelişir.

3-2-5-Apo A-I:

Karaciğer ve barsakta sentezlenir. Apo A-I tersine kolesterol taşınmasında (reverse kolesterol transport) önemli rol üstlenir. HDL'deki proteinin %80'ini teşkil eden apo A-I şilomikronlar dahil çeşitli lipoproteinlerde bulunur. Apo A-I, VLDL ve şilomikronlardaki

minör apoproteindir. HDL'deki proteinin %10'u apo A-II'dir. Apo A-II ve Apo A-IV'ün fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır.

3-2-6-Apo (a):

LDL'nin Apo B 100'ü ile disülfid bağı olan apo (a), lipoprotein (a)'nın komponentidir. Fizyolojik rolü bilinmemektedir. Ateroskleroz patogenezindeki rolü plazminojen ile gösterdiği homoloji ile izah edilmeye çalışılmıştır.(Tablo 2)

Tablo 5: Majör apolipoproteinler.

Apolipoprotein	Kaynak	İlişkili Lipoprotein	İşlevi
Apo A-I	Bağırsak, karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini! LCAT' i aktive eder.
Apo A-II	Karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini!
Apo A-IV	Bağırsak	HDL, CM	Bilinmiyor
Apo A-V	Karaciğer	VLDL	Bilinmiyor
Apo B-48	Bağırsak	CM	Şilomikronun yapısal proteini!
Apo B-100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	VLDL, LDL, IDL ve Lp(a)' nın yapısal proteini! LDL reseptör ligandı!
Apo C-I	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Bilinmiyor
Apo C-II	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	LPL' ın kofaktörü!
Apo C-III	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Lipoproteinlerin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.
Apo D	Dalak, beyin, testis, adrenaller	HDL	Bilinmiyor
Apo E	Karaciğer	CM artıkları, IDL, HDL	LDL reseptör ligandı!
Apo H	Karaciğer	CM, VLDL, LDL, HDL	Fosfatidil serine bağlanmada yüksek affiniteli!
Apo J	Karaciğer	HDL	Bilinmiyor
Apo L	Bilinmiyor	HDL	Bilinmiyor
Apo (a)	Karaciğer	Lp(a)	Bilinmiyor

3-3-Plazma lipid enzimleri:

3-3-1-Lipoprotein lipaz (LPL):

Bu enzim yağ dokusu ve kas hücrelerinde sentezlenir. İyi bilinmeyen mekanizmalarla kapiller endotel hücresi yüzeyine gelir ve heparan sülfat proteoglikanları ile bağlı olarak

trigliseridten zengin lipoproteinlerle etkileşime girer. Lipoproteinlerdeki trigliseridleri hidrolize ederek yağ asitlerinin serbestleşmesini sağlar. Bu reaksiyonda apo C-II bir kofaktör olarak rol alır. Apo C-III ise, bu reaksiyonda inhibitör bir etli göstererek dengeleyici bir görev üstlenir. Yağ dokusunda bulunan trigliseridlerin hidrolizini ve “hormon duyarlı lipaz enzimi” sağlar. Bu enzim, özellikle açlıkta enerji sağlanmasında etkilidir.(24- 28)

3-3-2-Hepatik lipaz (HL):

Karaciğerde sentezlenir. Yer aldığı dokular; karaciğer, sürrenal ve over endotel hücrelerinin yüzeyidir. Trigliserid hidrolaz ve fosfolipaz olarak görev alır. Lipoprotein lipazın etkisi ile kısmen hidrolize olmuş şilomikron ve VLDL-K artıkları karaciğerde hepatik lipazın etkisi ile ikinci bir lipoliz işlemine maruz kalarak trigliseridlerin ve fosfolipidlerin serbestleşmesi ile sırasıyla IDL-K ve LDL-K'e dönüşürler. Ayrıca hepatik lipaz HDL₂'nin HDL₃'e dönüşmesinde etkili görev alır.

3-3-3-Lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT):

Karaciğerde sentezlenir. Aktivasyonu için apo A-I'e ihtiyaç duyulur. Asıl görevi HDL kolesterolünü lesitinden aldığı bir yağ asidi ile kolesterol esteri haline dönüştürmektir ve kolesterolden zengin HDL-K'ün oluşmasını sağlamaktır.

3-3-4-Kolesterol ester transfer proteini (CETP):

Karaciğerde sentezlenir. VLDL-K, şilomikronlar ve artıklardaki trigliseridlerin HDL-K ve LDL-K'deki kolesterol esterleri ile karşılıklı değişimini sağlar. Bu değişiminin ne oranda olacağını plazmada bulunan trigliseridten zengin lipoproteinlerin derişimi belirler. Hipertrigliseridemisi olanlarda HDL-K düzeyinin düşük olması ve LDL-K'ün küçük yoğun partiküller şeklinde olmasında etkili olan enzimdir. (27, 28)

3-4- Plazma lipid reseptörleri

3-4-1- LDL reseptörü:

Bu reseptörü tanımlayan araştırmacılara, Goldstein ve Brown; 1985 yılında Nobel ödülü verilmiştir. Molekül ağırlığı 160 000 kD olup, glikoprotein yapısındadır. İlk kez, insan fibroblast hücre kültürü deneylerinde gösterilmiştir. Karaciğer hücreleri başta olmak üzere vücuttaki birçok hücrede mevcuttur. LDL reseptörü apo B- 100 ve/veya apo E içeren

lipoproteinleri bağlar. Dolayısıyla LDL-K, şilomikron artıkları, VLDL-K, VLDL-K artıkları, IDL-K ve apo E içeren HDL-K'ün hücre içine alınmasını sağlar. Reseptör-lipoprotein kompleksi, hücre yüzeyinde örtülü çukur (coated pit) olarak adlandırılan özel bir bölgeye taşınarak lipoproteinlerin endositozu sağlanır. Hücre içinde lizozomal enzimlerin etkisiyle esterleşmemiş kolesterol serbestleşir. Hücre içi kolesterol birikmesinin geribildirimi, HMG-CoA redüktaz enziminin aktivitesinin baskılanmasıyla ve LDL reseptör yüzey ekspresyonlarının “down regulation” (azaltılması) ile gerçekleştirilir. Ek olarak, hücre içindeki ACAT (açıl kolesterol açıl tansferaz) enzim aktivitesinin artırılması ile kolesterolün esterleşmesi ve böylece depolanması sağlanır. LDL partiküllerinin %70'i LDL reseptör aracılığı ile hücre içine alınarak plazmadan LDL temizlenmesi sağlanır. Herhangi bir reseptör kusurunda ise ciddi hiperkolesterolemi tablosu görülür. (29, 30)

3-4-2-Şilomikron artıkları reseptörü (apo E reseptörü):

LDL reseptörü ile aynı aileye ait, fakat farklı olarak apo E molekülüne daha çok affinite göstermektedir. Böylece özellikle şilomikron artıkların temizlenmesinde görev alır. Bu nedenle LDL reseptör ile ilişkili protein (LDL related protein- LRP) olarak tanımlanmıştır. Başlıca karaciğerde bulunmasına rağmen diğer dokularda da varlığı tespit edilmiştir. LRP, özellikle LDL reseptörünün yetersizliği durumunda apo E içeren lipoproteinlerin plazmadan temizlenmesinde rol alır.

3-4-3- HDL reseptörü:

Bu reseptör HDL partiküllerin hücre yüzeyine bağlanır ve kendisi hücre içine geçmeden kolesterolün hücre içine transferi gerçekleştirir. Karaciğer parankim hücrelerinde, over, adrenal bez ve testisin steroid hormon sentezleyen hücrelerinde bulunur, “scavenger receptor, class-B type I-SR-BI”(çöpçü reseptörü, sınıf- B, tip I) olarak da adlandırılır. Steroid hormon sentezleyen hücrelerin trofik hormonlar tarafından stimüle edilmesi, bu hücrelerdeki selektif reseptörlerin aktivitesini artırır. Deney hayvanlarında karaciğer hücrelerindeki SR-BI reseptörlerin aktivitesinin artması sonucu plazma HDL konsantrasyonları dramatik bir şekilde düşerken, safrada ise kolesterol konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. SR-BI reseptörünün ortadan kaldırılması durumunda ise plazma HDL düzeyinin arttığı, safradaki ve steroid hormon sentezleyen hücrelerdeki kolesterol düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir.(32) SR-BI reseptörü LDL ve VLDL partiküllerini de bağlayabilir. Bu reseptörün yetersizliği durumlarında, kanda HDL düzeyi yüksek görülmesi,

genel kanının tersine aterojenik bir yapıya işaret edebilir. Reseptör aktivitesi artmış olanlarda ise plazma HDL düzeylerin düşmesine rağmen ateroskleroz gelişmesi baskılanmaktadır.

3-4-4- Cöpçü (scavenger) reseptör:

Bu reseptör ailesi tanımlanmış ve de klonlanmıştır. Bu ailede SR sınıf A, B, C, D ve E reseptörleri bulunur. Cöpçü reseptörlerin tipik özelliği, negatif yüklü ligandları ve okside LDL gibi modifiye proteinleri alıp plazmadan temizlemesidir.(31)

3-4-5- Apo B-48 reseptörü:

Monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde trigliseritten zengin lipoproteinleri bağlayan apo B- 48 reseptörü son yıllarda tarif edilmiştir.(31)

3-5- Lipoprotein Metabolizması:

Lipoprotein metabolizması iki yol ile meydana gelmektedir. Bunlar oluşan lipidin kaynağına göre, eksojen ve endojen yollardır. Karaciğer, bu iki yolda da bir koordinatör olarak rol alır. Apolipoproteinler, enzimler ve reseptörler de bu yolun regülasyonunda görev alırlar. (25- 31)

3-5-1-Eksojen Yol:

Lipoproteinlerin büyük kısmı diyetdeki yağın taşınmasında kullanılır. Yağlı bir yemekten sonra, diyetdeki kolesterol ve trigliserid ince barsak epitel hücrelerinde şilomikron denilen büyük lipoprotein partiküllerini oluşturur. Şilomikronlar mezenterik lenf kanallarından duktus torasikus yolu ile genel dolaşıma geçer. Bu sekresyon sırasında şilomikronlar apo A-I, apo A-II ve apo A-IV' ü taşır, sekresyondan sonra ise apo C ve HDL'den transfer edilen apo E'yi kazanır. Daha sonra, şilomikronlar yağ dokusu ve iskelet kasındaki kapillerlerin endotelial yüzeylerine bağlanır. Burada LPL enzimine maruz kalır ve serbest YA ile monogliseridler açığa çıkar. Şilomikronların içerdiği apo C-II, LPL'yi aktive eder. YA, endotelial hücreler arasından geçerek yağ ve kas hücrelerine girer. Orada ya yeniden trigliseridlere esterleşir, ya da oksitlenir. Şilomikronların çekirdeklerindeki TG'ler serbest bırakıldıktan sonra, geri kalan kısmı kapiller endotelinden ayrılarak tekrar dolaşıma katılır. Böylece TG'den fakir ve kolesterol esterlerinden zengin bir partikül oluşur. Oluşan partikül aynı zamanda apo B, apo C-III ve apo E'den zengindir. Bu madde karaciğere girer ve

orada apo E'nin hepatositlerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanması ile hepatositlerde tutulur, hücre içine alınarak lizozomlarda parçalanır.

Özetle, şilomikron transport işleminin sonucu, diyetteki TG'in yağ dokusuna, kolesterolün ise karaciğere taşınmasıdır. Karaciğere ulaşan kolesterolün bir kısmı safra asitlerine çevrilir. Kolesterolden safra asitlerinin meydana gelmesi 7- α hidroksilaz enziminin aktivitesine dayanmaktadır. Böylece diyetteki yağın absorpsiyonu kolaylaşır. Ayrıca bir kısım kolesterol de metabolize olmadan safra yoluna atılır. Kolesterolün geri kalan kısmı ise, karaciğer tarafından diğer organlara dağıtılır.

3-5-2-Endojen Yol:

Diyetle aşırı miktarda karbonhidrat alındığı zaman, karaciğerde TG sentezi artar. Karaciğer diyet ile alınan karbonhidratı YA'lerine çevirir. YA, gliserol ile esterleştirilir ve oluşan TG'ler VLDL halinde kana verilir. Bu işlem hepatositlerin endoplazmik retikulumunda meydana gelir. Bu partiküller, TG'den zengin ve aynı zamanda kolesterol esterleri de içeren bir çekirdek ile karakterizedir. VLDL ile bağlanan ana protein apo B100'dür. VLDL kolesterol partikülleri doku kapillerlerine taşınır ve orada LPL enzimi ile reaksiyona girer. LPL, yağ dokusu ve diğer dokuların endoteliumunda bulunur ve bu enzim bir aktivatör olarak apo C-II'nin varlığına ihtiyaç gösterir. Böylece VLDL kolesteroldeki TG'ler hidrolize edilir ve açığa çıkan YA, yağ dokusunda TG sentezi için kullanılır. Bu arada oluşan VLDL kolesterol artıklarının bir kısmı, yani LDL, karaciğer tarafından katabolize edilir, kalan VLDL kolesterol artıkları ise yeniden değişime uğrar. Bu işlem sırasında apo B hariç tüm apolipoproteinler, özellikle apo E, partikülden çıkar. Sonuç olarak, VLDL partikülü kolesterolden zengin LDL'ye dönüşür. LDL kolesterolün çekirdeği hemen tamamen kolesterol esterlerinden ibarettir ve yüzeyinde sadece apo B bulunur. Normal bir insanda plazmada bulunan total kolesterolün 3 / 4'ü LDL kolesterol partikülleri içerisindeydir. LDL partikülleri önemli miktarda kolesterol ve çok az TG ile birlikte LDL reseptörlerine bağlanan apo B100 içerirler.(32, 33)

LDL kolesterol, karaciğer haricinde adrenal korteks hücreleri, lenfositler, kas hücreleri gibi çeşitli ekstrahepatik parankim hücrelerine kolesterol sağlamaktadır. Bu hücrelerde, hücre yüzeyine yerleşmiş LDL reseptörleri vardır. Bu reseptöre bağlanan LDL kolesterol, reseptörün sağladığı ortamda endositoza uğrar ve hücrelerdeki lizozomlar tarafından sindirilir. LDL kolesteroldeki kolesterol esterleri, lizozomal kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilir ve serbest bırakılan kolesterol hem membran sentezi için, hem de steroid hormon prekürsörü olarak kullanılır.(30- 32)

Karaciğer ve diğer dokular tarafından sekrete edilen HDL partikülleri HDL₃ 'ten ek bir protein parçası kazanarak HDL₂'ye değişir. HDL partikülleri hızla serbest kolesterolü alır ve vücut hücreleri arasında taşır. Bu partiküller bazı dokulardan kolesterolün temizlenmesinde önemli rol oynar. HDL ile birlikte olan protein, apo A-I, LCAT enziminin aktivatörüdür. Hücreler ölür ve yenilenirken plazmaya esterlenmemiş kolesterol salgılanır. O da, başlangıçta plazmada HDL kolesterole bağlanır. Bu serbest kolesterol, LCAT enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyon sonucunda YA ile birleşir. HDL kolesterol yüzeyinde oluşan kolesterol esterleri, VLDL ve sonunda LDL kolesterole gönderilir. Böylece bu sıklısta kolesterol, HDL kolesterol yolu ile ekstrahepatik hücrelerde LDL kolesterole dönüştürülür.

Şilomikronlar kolesterol ve trigliseridleri ince bağırsaktan karaciğere taşır. Bu kolesterolün bir kısmı besin yoluyla edinilmiştir, bir kısmı ise vücudun sentezleyip karaciğerden salgıladığı safradan kaynaklanır. Şilomikronlar taşıdıkları lipidlerin bir kısmını vücuttaki dokulara bırakıp daha sonra karaciğer tarafından alınırlar. Şilomikronların konsantrasyonunun çok azaldığı yemek arası-açlık durumlarında ise kolesterolün başlıca kaynağı karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol ve diğer lipidlerin vücuttaki diğer dokulara ulaştırılması için çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL-very low density lipoprotein) içinde kana salgılanır. VLDL'de bulunan trigliserid ve kolesterol hücrelere aktarıldıkça VLDL'in yapısı ve yoğunluğu değişir, önce IDL (intermediate density lipoprotein), sonra da LDL'ye (low density lipoprotein) dönüşür. Bu sürecin sonunda artı kalan kolesterolü içeren LDL karaciğer tarafından geri alınır. Kandaki LDL miktarının yüksek olması bu lipoproteinlerin arter damarlarının çeperlerinde birikmesine yol açar, bu da aterosklerozun ilk aşamasıdır. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL-high density lipoprotein) ise vücut hücrelerinde sentezlenen kolesterolü vücuttan atılması için karaciğere taşır. (Şekil 3)(30- 34)

4-2-Prevalans

1990 yılında yapılan TEKHARF (4) çalışmasında ülkemizde koroner kalp hastalığı için mevcut risk faktörlerin prevalansı belirlenmiştir. Bu taramada 240 mg/dL üzerinde kolesterol düzeyleri popülasyonun %6,8'inde bulunmuştur. İdeal kolesterol düzeyi olarak 200 mg/dL kabul edilirse, Türk toplumunun %25'inde yani 8 milyon kişide yüksek değerler saptanmıştır.(41) Gelişmiş batı ülkelerinde de 40 yaş üzerindeki insanların yarısından fazlasında, toplam kolesterol değerinin 200 mg/dl'den yüksek olduğu bildirilmiştir.(42, 43) Beslenmeye bağlı hipertrigliseridemi ise çok daha yaygın olarak gözlenmektedir. Ancak primer hipertrigliseridemilerin toplam nüfusa oranı %3- 5 arasında olarak bildirilmektedir. (43- 47)

4-3-Sınıflandırmalar

4-3-1-Hiperlipidemiler, trigliserid ve kolesterol düzeylerine göre 3 gruba ayrılabilir:

(41-48)

1- Hipertrigliseridemi

Normal: < 200 mg/dl,

Sınırdaki yüksek: 200- 400 mg/dl,

Yüksek: 400- 1000 mg/dl,

Çok yüksek: > 1000 mg/dl

2- Hiperkolesterolemi

Çocuklarda Total kolesterol normal değeri: < 170 mg/dl

Normal: T.Kolesterol : < 200 mg/dl ve LDL: < 130 mg/dl,

Sınırdaki yüksek: T.Kolesterol: 200- 239 mg/dl ve LDL: 130-159 mg/dl,

Yüksek: T.kolesterol > 240 mg/dl ve LDL > 160 mg/dl

3- Kombine Hiperlipidemi

Kolesterol ve trigliserid değerlerinin birlikte yüksek olduğu durumlardır.

4-3-2-Primer ve sekonder dislipidemiler olarak da sınıflandırılır (41-48)

4-3-2-1-Primer dislipidemiler :

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi: LDL-K normalin iki katı (190- 350 mg/dL) arasındadır. Klinik bulgu olarak tendon ksantomları, korneal arkus görülür. Erken ateroskleroz gerçekleşir.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi: 400- 1000 mg/dL aralığında kolesterol düzeyleri tespit edilir. Çok sayıda ksantomlar (deri, tendon, vs), korneal arkuslar görülür. Ciddi ve yaygın ateroskleroz gerçekleşir.

Ailesel defektif apo B- 100: ailesel hiperkolesterolemi ile benzer fenotip gösterir. Aşırı yüksek LDL-K seviyeleri ile tendon ksantomları ve korneal arkuslar görülür.

Poligenik hiperkolesterolemi: kolesterol yükselmesi genelde heterozigot ailesel hiperkolesterolemiden daha azdır. LDL-K \geq 190 mg/dL'dir. Ksantomlar nadirdir. Koroner kalp hastalığı riski üç kat artmıştır.

Ailesel kombine hiperkolesterolemi: artmış kolesterol (250- 350 mg/dL), trigliserid (250- 500 mg/dL) veya ikisi birlikte görülebilir. Özel klinik bulgusu yoktur.

Ailesel disbetalipoproteinemi (Tip III hiperlipidemi): yüksek kolesterol (300- 600 mg/dL) ve trigliserid (400- 800 mg/dL) seviyeleri tespit edilir. Ksantomlar, ksantolesmalar ve korneal arkus görülür. Klinik olarak hipotiroidi, obezite, östrojen eksikliği, ve glikoz intoleransı eşlik edebilir.

Ailesel hipertrigliseridemi: trigliserid seviyeleri tip IV fenotipinde 200- 500 mg/dL arasında, tip V fenotipinde ise $>$ 1000 mg/dL'dir. Total kolesterol sadece orta dercede artmıştır, LDL-K/HDL-K oranı düşüktür. Karın ağrısı, koroner kalp hastalığı, pankreatit, eruptif ksantomlar, hepatosplenomegali, glikoz intoleransı, hiperürisemi de eşlik edebilir.

Ailesel düşük HDL kolesterolü (hipoalfalipoproteinemi): çok nadirdir. HDL-Kolesterolü <10 mg/dL düşük olabilir. Korneal opasite, ksantomatoz, tonsil anormallikleri, nöropati, hepatosplenomegali ve amiloidoz gibi klinik bulgular da görülebilir.

Ailesel şilomikronemi: nadirdir. Otozomal resesif olarak akraba evliliklerinde tespit edilebilir. Tekrarlayan akut pankreatit, eruptif ksantom, retinal lipidemi, hepatosplenomegali, psiko-nörolojik bulgular (elde parestezi ve hafıza kayıpları gibi) görülür. Heterozigotlarda trigliserid normal ya da hafif artmış olabilir. Homozigotlarda trigliserid >1000 mg/dL olabilir.

Ailesel hiperlipidemiler fenotipik olarak 6 grupta incelenir: (Tablo 6)

Tablo 6: Ailesel hiperlipidemilerin fenotipik sınıflaması.

HL tipi	Artan lipoprotein	Artan lipid fraksiyonu	Örnek	KAH riski
I	CM	TG	LPL eksikliği	-
IIa	LDL	Kolesterol	Ailesel hiperkolesterolemi Defektif apoprotein B100	+++
IIb	VLDL+LDL	TG+ Kolesterol	Ailesel kombine hiperlipidemi	++
III	IDL	TG+ Kolesterol	Ailesel disbetalipoproteinemi	+++
IV	VLDL	TG	Ailesel hipertrigliseridemi	?
V	CM+VLDL	TG+ Kolesterol	Apo C-II eksikliği Ailesel hipertrigliseridemi	?

4-3-2-2-Sekonder dislipidemileri: (44, 45)

A- Sekonder dislipidemilerin yükselen ana lipid fraksiyonuna göre sınıflandırılması:

A-1-Hiperkolesterolemi yapan sebepler:

- Hipotiroidi
- Kolestaz
- Nefrotik sendrom
- Anoreksiya nevroza
- Akut intermittan porfiri
- Bazı ilaçlar: Östrojenler, tiazid diüretikleri, siklosporinler

A-2-Hipertrigliseridemi yapan sebepler:

Şişmanlık	Akut hepatit
Diyabetes mellitus	Monoklonal gammopatiler (MM, vb)
Ürem	İlaçlar(ör:östrojenler,tiazid, β -blokerler)
Alkolizm	Gut
Lipodistrofi	Bulimia nervoza
Glikojen depo hastalıkları	Akromegali
Sepsis	Otoimmün hastalıklar
Gebelik	
İleal bypass cerrahisi	
Stres	

B- Sekonder dislipidemilerin fizyopatolojik olarak sınıflandırılması:

- 1- TG yapımı ve endojen VLDL sentez artışı: Obezite, östrojenler, gebelik, glukokortikoidler, regüle Tip 2 DM, akromegali, alkol
- 2- TG uzaklaştırılmasının azalması, LPL fonksiyon bozukluğu: Kontrolsüz Tip I DM, hipotiroidi, üremi, disglobulinemi(SLE, MM gibi)
- 3- Remnant uzaklaştırılmasında azalma: Hipotiroidi
- 4- Yüzey lipid birikimi: Kronik karaciğer hastalığı
- 5- LDL uzaklaştırılmasında azalma: Hipotiroidi, anoreksiya nevroza
- 6- Kombine hiperlipidemiler(örneğin LDL ve VLDL kolesterol artışı): Hipotiroidi, glukokortikoidler, nefrotik sendrom

C- Sekonder dislipidemilerin hastalıklara göre sınıflandırılması: (45)

Diabetes Mellitus tip 1: lipid değerleri çok değişkendir ve glisemik kontrole bağlıdır. Kötü bir kontrolde trigliserid düzeyleri artar, HDL-K düzeyleri ise azalır. Lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı olarak hiperşilomikronemi görülebilir.

Diabetes Mellitus tip 2: kötü glisemik kontrol trigliserid düzeylerini artırır, HDL-K düzeylerini ise azaltır. Optimal glisemik kontrolde dahi çoğunlukla lipid değerleri normale dönmez.

Hipotiroidizm: LDL-K'ün reseptör aracılı klirensi kısmen de olsa tiroid hormon aktivitesine bağlıdır. VLDL-K ve trigliserid seviyelerindeki artış, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesine bağlıdır. HDL-K üzerindeki etkiler ise çelişkilidir.

Obezite: artmış bel/kalça oranı insülin direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Primer biliyer siroz: serbest kolesterol fraksiyonunda artma. Anormal lipoprotein (lipoprotein X)-LCAT (Lesitin-kolesterol açil transferaz) enzim aktivitesinin azalması sebebiyle biriken olgunlaşmamış HDL-K formu bulunmaktadır.

Tıkaçıcı karaciğer hastalığı: karaciğer fonksiyon testlerinde, özellikle GGT'yi içeren ılımlı artış izlenir. Bu durumun neden değil de sonuç da olabileceği düşünülmektedir.

Cushing sendromu: lipid anormallikleri glukokortikoidlerin etkilerine bağlıdır.

Sigara kullanımı: HDL-K düzeylerini ortalama 5-10 mg/dL azaltır.

Nefrotik sendrom: Bu durumda görülen hiperlipideminin muhtemel mekanizması, hepatik VLDL-K sentezinin artması, ve LDL-K katabolizmasının azalmasıdır. Düşük ya da normal kolesterol seviyeleri kötü prognoz göstergesidir.

Üremi: artmış trigliserid seviyesi, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak VLDL-K katabolizmasındaki düşüşle açıklanabilir. Renal transplantasyon sonrası HDL-K ve trigliserid seviyelerinde iyileşme gözlenir.

İlaçlar: tiazid diüretikler, beta blokerler, östrojenler, progestinler, glukokortikoidler, siklosporin, alkol, proteaz inhibitörleri.

4-4- Dislipidemilerde riskin belirlenmesi

Dislipideminin uygun tedavisi, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve periferik arter hastalıkları riskini % 25–50 oranında azaltır. LDL kolesteroldeki her % 1'lik düşüş ve HDL kolesteroldeki her % 1'lik artış ile kardiyovasküler olay riskinin sırasıyla %2 ve %3 azaldığı tahmin edilmektedir. KKH' nın diğer önemli düzeltilebilir risk faktörleri arasında TG, Lp(a), küçük-yoğun LDL parçacıkları, Homosistein, C-reaktif protein(özellikle yüksek duyarlılıklı CRP: hs-CRP) ve fibrinojen seviyelerinin yüksekliği yer alır. (4, 14, 41- 51)

Koroner kalp hastalığını ön görmede, Framingham Kalp Çalışması'nın sonuçlarından yola çıkarak ortaya konan majör risk faktörleri iki grupta toplanabilir: (40)

1- Değiştirilebilir olanlar: Sigara içimi, hipertansiyon, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü.

2- Değiştirilemeyenler: Yaş (erkek \geq 45, kadın \geq 55 yaş), erkek cinsiyet, erken KKH' na dair aile anamnezi (birinci derece erkek akrabada $<$ 55, birinci derece kadın akrabada $<$ 65 yaş KKH), genetik anormallikler.

Yine aynı çalışmanın ortaya koyduğu ve halen yenilerinin eklenmeye devam ettiği, asıl etkilerini majör faktörlere eğilim yaratarak ortaya koydukları sanılan minör risk faktörleri ise obezite, fiziksel inaktivite, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısıdır.

Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanı sıra yeni risk faktörleri de saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein(a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar(Cytomegalovirüsler, Chlamidya pnömonia, Helicobacter pylori) gibi (47, 48, 49)

Yeni risk faktörleri 2 sınıfa ayrılabilir(tablo 7):

1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler,
2. İnflamasyon göstergeleri.

Tablo 7: Yeni risk faktörleri (50, 51)

Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler	İnflamasyon göstergeleri
<ul style="list-style-type: none">✓ Fibrinojen✓ PAI-1, tPA✓ APC rezistansı✓ v-WF, F VII, F VIII✓ Hiperhomosisteinemi✓ Lp(a)	<ul style="list-style-type: none">1- Akut faz reaktanları<ul style="list-style-type: none">✓ CRP✓ Fibrinojen, vWF, F VII, PAI-1, tPA✓ Cu, Fe✓ Lp(a)2-Periferik belirleyiciler<ul style="list-style-type: none">✓ ICAM-1✓ VCAM-1✓ E-Selektin✓ Hsp-603-IL-6, TNF-α4- Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2

Ayrıca aterojenik diyet, bozulmuş açlık glukozu, diğer protrombotik ve proinflamatuvar faktörler de gittikçe daha fazla önem kazanmaya başlamaktadır.

4-5- Dislipidemilerde risk faktörlerin tedavi hedefleri

1985' te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayıs' ında üçüncüsü yayınlanıp (48), 2004' te güncelleştirilen, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif terapötik yaklaşımın önemini vurgulamıştır. NCEP-ATP III' ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

NCEP-ATP III'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:
(48- 52)

- 1- Yaş (erkekler ≥ 45 yaş; kadınlar ≥ 55 yaş)
- 2- Sigara kullanımı(son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),
- 3- Hipertansiyon(Kan basıncı $> 140/ 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),
- 4- Düşük HDL kolesterol(< 40 mg/dl veya < 1.05 mmol/l)(HDL kolesterolün ≥ 60 mg/dl veya ≥ 1.55 mmol/l olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır!),
- 5- Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (< 55 yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve < 65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması).

HDL seviyesinde her 1 mg/dl'lik artış, KAH riskini % 2-3 oranında azaltır. Hatta HDL düşüklüğü, erken yaşta ateroskleroz gelişen erkek hastalarda en sık görülen lipid metabolizma bozukluğudur (7, 10, 11)

Diyabetik dislipidemi, TG yüksekliği (≥ 150 mg/dl), HDL kolesterol düşüklüğü (< 40 mg/dl) ve kolayca oksitlenen ve oldukça aterojenik olan küçük-yoğun LDL parçacıklarının artmasıyla karakterizedir. LDL kolesterol düzeyleri normal veya hafif yüksektir ve genellikle diyabetik olmayan hastalardaki düzeylerden farklı değildir. Diyabetik dislipidemi hastalarında sıklıkla oldukça aterojen olan küçük LDL parçacıklarının oranının fazla oluşundan, protrombojenik hemostatik fonksiyondan (bozuk fibrinoliz, aktive trombositler) ve endotel disfonksiyonundan ötürü KKH hızlı ilerler. Diyabetik dislipideminin, LDL' nin 150–220 mg/dl olmasıyla benzer bir kardiyovasküler risk taşıdığı hesaplanmaktadır. Üstelik KKH bulunmayan diyabetik hastalardaki kardiyovasküler olay riski, diyabetik olmayan KKH hastalarıyla aynıdır ve diyabet hastalarının % 80 kadarı sonunda kardiyovasküler nedenlerle ölmektedir. Diyabete eşlik eden kötü kardiyovasküler prognoz düşünüldüğünde, NCEP-ATP III, diyabeti pozitif bir risk faktörü olmaktan ziyade, “koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri” olarak yeniden sınıflandırmış ve KKH hastalarıyla aynı LDL hedeflerini ve ilaca başlama düzeylerini önermiştir (51- 54).

Prospektif çalışmaların son zamanlarda yapılan meta-analizleri, yüksek TG'lerin de KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Genel toplumda yükselmiş TG seviyelerine katkıda bulunan faktörler şu şekilde sıralanabilir: Fazla kilolu olmak, fiziksel hareketsizlik, sigara veya aşırı alkol kullanmak, karbonhidrat oranı yüksek diyetler (% 60'ından fazlası), çeşitli hastalıklar (Tip 2 DM, KBY, nefrotik sendrom gibi), kimi ilaçlar (kortikosteroid, östrojenler, retinoidler, vs) ve genetik hastalıklar (ailesel hiperlipidemiler).

NCEP-ATP III kılavuzu, TG düzeyleri yüksek hastalarda (≥ 200 mg/dl) tedavinin ikinci hedefinin LDL + VLDL kolesterol toplamı (“non-HDL kolesterol” olarak ifade edilen total kolesterol- HDL kolesterol farkı) olması gerektiğini savunur. Yüksek serum TG düzeyli vakalarda non-HDL kolesterol hedefi, LDL-K hedefinin 30 mg/dl fazlası ile sınırlandırılmıştır. Buradan da anlaşıldığı gibi, VLDL-K düzeyinin normal üst sınırı 30 mg/dl olmalıdır.

ATP III’e göre iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan kişilerde, KKH riskinin saptanmasında Framingham risk skorlaması olarak bilinen ek bir hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Kadın ve erkekler için ayrı ayrı düzenlenmiş, yaş, HDL kolesterol, tedavi altında veya tedavisiz sistolik kan basıncı, total kolesterol ve sigara içiminin göz önüne alındığı bu skorlama sisteminde hesaplanan toplam puan, kişilerin gelecekteki 10 yıllık KKH riskini tahmin etmede kullanılmaktadır.

Lipid tedavisine duyulan gereksinim ve tedavinin yoğunluğu, kişinin kardiyovasküler olay riskiyle bağlantılıdır. En yüksek risk altındaki kişiler, en agresif tedaviye gereksinim duyarlar. Güncellenmiş NCEP-ATP III kılavuzu majör koroner olayların (koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI) 10 yıllık riskine dayalı olarak 4 risk kategorisi tanımlar: Yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük:

1- Yüksek risk: KKH ve KKH riski eşdeğerleri: Bu kişilerin 10 yıllık majör koroner olay (koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI) riskleri $> \%20$ ’ dir. Bu grupta şu özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan kişiler yer alır: Saptanmış KKH (eski MI, sessiz iskemi, angina pectoris, eski CABG veya koroner anjiyoplasti/stent); abdominal aort anevrizması dahil olmak üzere periferik arter hastalığı; karotis arteri hastalığı (geçici iskemik atak veya karotis kökenli inme, asemptomatik karotis stenozu $> \%50$); diğer aterosklerotik damar hastalıkları (örneğin; renal arter stenozu); diabetes mellitus (açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya standart 75 gr’lık Glukoz yüklemesinden iki saat sonraki plazma glukozu ≥ 200 mg/dl) veya 10 yıllık KKH riskinin $> \% 20$ olmasına yol açan çoklu risk faktörleri. Yüksek risk altındaki hastalar için ATP III’ün LDL hedefi < 100 mg/dl’dir. Çok yüksek risk altındaki hastalar için opsiyonel olarak < 70 mg/dl’lik daha düşük bir LDL hedefi göz önüne alınmalıdır (49, 55)

2-Çok yüksek risk: bu hastalara örnek olarak saptanmış kardiyovasküler hastalığına ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlası bulunanlar verilebilir:

- (a) Çoklu majör risk faktörleri(özellikle diyabet);
- (b) Ciddi ve yetersiz düzeyde kontrol altında olan risk faktörleri(özellikle süregelen sigara kullanımı);

(c) Metabolik sendromun risk faktörleri(özellikle ≥ 200 mg/dl olan artmış TG ve < 40 mg/dl olan düşük HDL kolesterolle birlikte ≥ 130 mg/dl olan HDL dışı kolesterol);

(d)Akut koroner sendromlu hastalar.

3- Orta-yüksek risk: Çoklu(≥ 2) risk faktörleri ve % 10-20'lik 10 yıllık KKH riski,

4- Orta-düşük risk: Çoklu(≥ 2) risk faktörleri ve $< \%10$ 'luk 10 yıllık KKH riski,

5- Düşük risk: 0–1 risk faktörü taşıyan vakalar. Bu kişiler $< \% 10$ 'luk 10 yıllık olay oranıyla daha düşük bir koroner olay riski altındadır. Bu vakalarda, Framingham risk değerlendirmesi hesaplamasına gerek yoktur (40)(Tablo 8, 9).

Tablo 8 : Framingham Risk Skoru: Koroner Kalp Hastalığı'nın 10 yıllık riski (Ölüm veya Ölümcül olmayan Mİ)

Birinci Adım: Toplam Puanı hesaplayın.					
Yaş (yıl)		Puan (erkek/kadın)			
20-34		-9 / -7			
35-39		-4 / -3			
40-44		0 / 0			
45-49		3 / 3			
50-54		6 / 6			
55-59		8 / 8			
60-64		10 / 10			
65-69		11 / 12			
70-74		12 / 14			
75-79		13 / 16			
HDL kolesterol (mg/dl)		Puan (erkek/kadın)			
≥ 60		-1 / -1			
50-59		0 / 0			
40-49		1 / 1			
< 40		2 / 2			
Sistolik KB (mmHg)		Tedavi altında olmayan		Tedavi altında	
< 120		0 / 0		0 / 0	
120-129		0 / 1		1 / 3	
130-139		1 / 2		2 / 4	
140-159		1 / 3		2 / 5	
≥ 160		2 / 4		3 / 6	
Total kolesterol	Yaş: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
160-199	4 / 4	3 / 3	2 / 2	1 / 1	0 / 1
200-239	7 / 8	5 / 6	3 / 4	1 / 2	0 / 1
240-279	9 / 11	6 / 8	4 / 5	2 / 3	1 / 2
≥ 280	11 / 13	8 / 10	5 / 7	3 / 4	1 / 2
Sigara	Yaş: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Sigara içmeyen	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Sigara içen	8 / 9	5 / 7	3 / 4	1 / 2	1 / 1
TOPLAM PUAN:		Erkek:-----		Kadın: -----	

Tablo 9: NCEP ATP III' e göre LDL ve HDL dışı kolesterol hedefleri.

Risk kategorisi	Tanımlama	LDL hedefi(mg/dl)	Non-HDL hedef (mg/dl) ^a
Yüksek	KKH veya KKH risk eşdeğeri (10 yıllık KKH riski > % 20)	< 100 (Opsiyonel < 70) ^c	< 130 (Opsiyonel < 100) ^c
Orta-yüksek	≥2 risk faktörüyle birlikte 10 yıllık KKH riski % 10-20 ^b	<130 (Opsiyonel < 100) ^d	< 160 (Opsiyonel < 130)
Orta-düşük	≥2 risk faktörüyle birlikte KKH için 10 yıllık risk < % 10 ^b	< 130	< 160
Düşük	0-1 risk faktörü	< 160	< 190

^a Non-HDL (HDL dışı) kolesterol = Toplam kolesterol – HDL kolesterol. HDL dışı kolesterol (LDL + VLDL kolesterol), TG ≥ 200 mg/dl olan kişiler için LDL kolesterolün ardından tedavinin ikinci hedefidir.

^b NCEP ATP III' e göre sahip olunan toplam majör risk faktörlerinin sayısına karşılık hesaplanan Framingham risk skor puanı 10 yıllık KKH riskini yansıtmaktadır.

^c Çok yüksek riskli hastalardaki tedavi hedefidir.

^d Orta-yüksek riskli hastalarda, başlangıçta veya yaşam tarzı değişikliklerine uyulurken saptanan LDL = 100-129 mg/dl ise, mevcut klinik çalışma verilerine dayanılarak, LDL<100 mg/dl olacak şekilde önlemler alınmalıdır (51).

Framingham veri tabanına bakıldığında, 10 yıllık risk değerlendirilmesinde total kolesterolün LDL'den daha güçlü olduğuna dair daha fazla veri bulunduğundan risk hesaplanırken total kolesterol kullanılır. Ancak tedavinin birincil hedefi yine LDL'dir. (Tablo 10)

Tablo 10: ATP-III risk kategorilerine göre LDL-kolesterol hedefleri ve terapötik eşik değerleri

Risk kategorisi	LDL kolesterol hedefi	YTD'ye başlamak için eşik değer	İlaç tedavisi için eşik değer ⁸
Yüksek risk: KKH ¹ veya KKH-eş değeri ² (10 yıllık risk > %20)	< 100 mg/dl (opsiyonel hedef < 70 mg/dl) ⁵	≥100 mg/dl ⁷	≥100 mg/dl ⁹ (< 100 mg/dl: İlaç tedavisi opsiyonel!) ⁸
Orta-yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü ³ (10 yıllık risk : % 10-20)	< 130 mg/dl ⁶	≥ 130 mg/dl ⁷	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl : İlaç tedavisi opsiyonel!) ¹⁰
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü ³ (10 yıllık risk: < %10)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥160 mg/dl
Düşük risk: 0-1 risk faktörü ⁴	< 160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl: LDL düşürücü tedavi opsiyonel)

Günümüzdeki laboratuvar testleri LDL ve HDL kolesterolünü ayrı ayrı belirleyebildiği için, bu basit kılavuz artık biraz demode kalmıştır. Arzulanan LDL düzeyi 100 mg/dL'dir (2,6 Mol/L), yakın zamanlarda elde edilen yeni bulguların ışığında yüksek riskli kişilerde hedef <70 mg/dL düşünülebilir. Toplam kolesterolün HDL kolesterola oranınının 5/1 olması daha da sağlıklı sayılabilir.

LDL ölçüm teknikleri aslında LDL'yi doğrudan ölçmez ekonomik nedenlerden dolayı LDL değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır (Friedewald, Levy, Fredrickson Formula).
(25)

Hesaplanan LDL değeri= toplam kolesterol – toplam-HDL – trigliserid değerinin %20'si.

4-6- Kolesterol düzeyinin kontrol altında tutulmasının yolları

Kolesterolü azaltmak için kişilerin hayat tarzlarında değişiklik yapmaları gerekir. Amerikan Millî Kolesterol Eğitim Programı'nın bu konuda yaptığı öneriler şöyledir. (20, 51-58)

4-6-1-Kilo kaybı

Yüksek kilolu kişilerin kilolarını azaltmaları, özellikle düşük HDL, yüksek trigliserid veya büyük bel çevresi (erkeklerde 100 cm, bayanlarda 85 cm) gibi yüksek risk faktörleri bulundurluyorsa, önemlidir. İdeal vücut ağırlığına (Vücut kitle indeksi-VKİ=21-25 kg/m²) ve ideal bel çevresine (erkeklerde < 102 cm, kadınlarda < 88 cm) ulaşılması ve bu değerlerin korunması için toplam kalori alımıyla enerji harcaması arasındaki dengenin korunması gerekmektedir. İlk hedef 6 aylık dönemde vücut ağırlığının %10'unu kaybetmek olmalıdır. Bu hedefi tutturmak için VKİ 27- 35 kg/m² arasında olanlarda 300-500 kkal/gün'lük, VKİ > 35 kg/m² olanlarda 500-1000 kkal/gün'lük kalori açığı ile sağlanabilir. Belirtilen hedefe ulaştıktan sonra ek kilo kaybı gündeme gelebilir. Kalori açığı en iyi diyet kısıtlaması ve fiziksel aktivitenin artırılması yöntemlerinin birlikte uygulanması ile mümkündür.

4-6-2-Diyet

Kalp hastası olmayan bir kişide yüksek kolesterol bulunduğu zaman doktorlar hastayı genelde Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin önerdiği "Birinci Adım" diyetine başlatır. Bu programda hasta günlük kalori gereksiniminin % 8-10'unu doymuş yağlardan, %30'dan azını

yağlardan almalı, besin yoluyla günde 300 mg'dan fazla kolesterol almamalı ve sağlıklı bir kiloda kalmasına yetecek kaloriden fazlasını almamalıdır. Eğer bu diyet programı kolesterol düzeylerinin inmesini sağlamazsa doktorlar "İkinci Adım" rejimi uygular; doymuş yağ miktarı toplam kalorinin %7'sinin altına, kolesterol da 200 mg'ın altına indirilir. "İkinci Adım" diyeti kalp hastalarına da uygulanır. Kolesterol düşürücü diyete başladıktan birkaç hafta sonra kolesterol seviyelerinin düşmesi gerekir. Diyet yoluyla zaman içinde toplam kolesterol rakamları 10- 50 mg/dL kadar düşebilir.(53, 54) (Tablo 11)

Tablo 11: Bazı besinlerin içinde bulunan kolesterol miktarı

Besinlerde Kolesterol Miktarları			
Gıda	Kolesterol miktarı (mg/100 g)	Gıda	Kolesterol miktarı (mg/100 g)
dana beyni	1 810	dana özdeni	225
yumurta sarısı	1 560	kaymak	124
koyun veya kuzu böbreği	400	tavuk	90 - 100
domuz böbreği	365	peynir	50 - 100
domuz ciğeri	340	dana eti	84
dana ciğeri	314	mezgıt	77
sığır ciğeri	265	sığır eti	67
tereyağ	260	balık	60 - 70

4-6-3-Fiziksel aktivitenin artırılması

Fiziksel aktivitenin artırılması kilo azaltıcı programın önemli bir parçası olup, kalori açığında artma, kardiyovasküler risk faktörlerinde, duygu-durum ve kendine güvende iyileşme sağlamaktadır. Yürüme, obez hastalar için mükemmel bir fiziksel aktivite tercihidir. Haftada 3 defa olmak üzere, 10 dakika günlük yürüyüşlerle başlanıp, haftanın çoğu veya tüm günlerinde yapılan 30- 45 dakikalık yürüyüşlere kadar çıkarılabilir. Olağan günlük ev işleri de önemli miktarda kalori açığı sağlayabilir. Bilinen kardiyovasküler veya pulmoner hastalığı olanlar ve 2 ya da daha fazla risk faktörü taşıyan (hipertansiyon, dislipidemi, diabetes

mellitus, sigara, aile hikayesi) 40 yaşından büyük erkeke ve 50 yaşından büyük kadınlar bir egzersiz programına başlamadan önce egzersiz testi ile değerlendirilmelidir. Düzenli fiziksel faaliyet HDL-K'ü yükseltir, LDL-K'ü azaltır. (48)

4-6-4-Doğal ürünler

Enginar yapraklarında bulunan *cynarin* adlı madde karaciğerin safra üretimini artırarak vücuttaki fazla kolesterolun atılmasına yardımcı olur. Enginar yaprak ekstreleri içeren kapsüller alan kişilerin LDL kolesterolunun plasebo alanlara oranla %10 düştüğü, HDL seviyelerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Enginar yapraklarında bulunan antioksidan maddelerin de ateroskleroz gelişimini yavaşlattığına dair bulgular vardır.

Balıklarda bulunan omega-3 yağ asitleri yağları da kolesterol kontrolünde kullanılır. yüksek dozlarda, apo B-100'ün hücre içi yıkımını artırarak VLDL-K sentezini azaltmaktadır. Trigliseridlerin seviyesi tipik olarak %20- 50 azalır. HDL-K cevabı değişken olmakla birlikte genelde ılımlı artışlar (%5- 10) meydana gelir. LDL-K normolipemik hastalarda düşer iken hipertrigliseridemik hastalarda genelde yükselme gözlenir. Bununla birlikte bu yükselişin, LDL partilülünde büyüme ve dolayısıyla daha az aterojenik türe dönüşmenin göstergesi olduğu düşünülmektedir. (52, 53)

4-6-5-Bitkilerde kolesterol

Bazı kaynaklar bitkilerde kolesterol bulunmadığını iddia etse de, bu doğru değildir. Bu yanılığın kaynağı bitkilerde kolesterolün çok daha az miktarda olmasıdır (kolesterolün toplam lipid miktarına oranı, hayvanlarda 5 g/kg, bitkilerde ise 0.05 g/kg'dır). Bitkilerde kolesterolden çok sitosterol ve kamposterol adlı steroller bulunur ama bitkiler hem kolesterolü hem diğer sterollerini hücre membranlarının inşası için kullanırlar. Hayvan bağırsaklarında bitki sterollerini emildikten sonra kolesterol hariç diğerlerinin çoğu bağırsağa geri atılır. (53, 54)

4-6-6-Sigaranın bırakılması

Tütün kullanımı koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörüdür. Günde 1 paket sigara kullanımı, aynı yaştaki sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında ölçüm riski, akciğer, boğaz ve ağız kanserinde 14 kat, özofagus kanserinde 4 kat, kalp hastalıklarında ise 2 kat artmaktadır. Sigara içimine bağlı KKH risk , sigarayı bıraktıktan 3- 5 yıl sonra sigara içmeyenler ile eşitleniyor. Hastalarımızın uzun süreli prognozunu etkileyecek en önemli faktörlerden biri sigara içiminin bırakılmasıdır. (48)

4-6-7-İlaç tedavisi

Diyet, egzersiz ve kilo kaybının fayda etmediği durumlarda kolesterol düzeylerinin kontrolü için lipid düşürücü ilaç tedavisine başvurulur. Statin grubundan ilaçlar, safra asidi ayırıcıları, nikotinic asit, fibratlar ve kolesterolün bağırsaklardan emilmesini engelleyen ilaçlar kolesterol kontrolünde kullanılır. İlaç tedavisi bir sonraki bölümde ayrıntıları ile irdelenecektir. (56- 58)

5-HİPERLİPİDEMİ VE ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz küçük yaşlardan itibaren yağlı çizgilenmeler ile kendini gösteren, hayat boyu devam eden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Koroner arterler ve diğer arterlerde izlenen ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon, lipid birikimi, düz kas hücre proliferasyonu ve sıklıkla kalsifikasyonla karakterizedir. (59- 64)

5-1- Tanımı:

Ateroskleroz, çocukluk çağında (10 yaş civarı) başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik belirti veren progresif bir hastalıktır. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlarda üç temel biyolojik olay vardır.1- intimada düz kas hücreleri ve değişik sayıda makrofaj ve T-lenfositlerin birikimi, 2- çoğalan düz kas hücreleri tarafından kollajen, elastik lif ve proteoglikanlar içeren konnektif doku matriksinin bol miktarda yapılması, 3- konnektif doku çevresinde ve hücre içinde özellikle kolesteril ester ve serbest kolesterol tarzında lipid birikimi.(5- 7) Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucunda gelişen, damar lümeninin tamamen kapanmasına yol açan tromboz, aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanabilir. (59) Damarlarda tıkaçıcı lezyonlar oluşturup iskemik semptomlarla kendini gösteren aterosklerozun, ölümle sonuçlanabilen klinik biçimlere dönüşmesi; aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler (aterotromboz) ile olmaktadır. Plağın yaralanması, endotel fonksiyonlarının daha da bozulması ve inflamasyona yol açan hücreler ile bazı maddelerin etkinliklerinin artması sonucunda trombüs oluşur.(58) Aterotromboz lokal oklüzyon veya distal emboli oluşturarak üç temel klinik duruma yol açar:

Koroner kalp hastalığı (KKH), iskemik inme (serebrovasküler hastalık) ve periferik arter hastalığı (PAH). Ölümcül sonuçlara yol açan bu hastalıkların hepsi birden “Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)” olarak tanımlanır. (58)

Ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Son 20 yıl içinde yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma, ateroskleroza yol açan etkenleri tanımlamıştır. Yakın zamana kadar aterom plağının sadece yağ, kalsiyum ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülürdü. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaşıncaya klinik sonuçlara neden olduğu ve lümeni tam tıkağınca da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda moleküler çalışmalar sonucunda böyle olmadığı anlaşıldı. Artık aterom plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarındaki hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları maddeler ve bunların birbirleri ile etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir. Aterom plağının lümeni ne kadar daralttığı yanında, plağın ne kadar stabil-dinamik olduğu da önemlidir. (6, 7, 57, 58)

5-2- Risk faktörleri:

Kardiyovasküler hastalıktan korunma ve tedavideki başarı, aterosklerotik lezyonların oluşumuna eşlik eden mekanizmalar ve risk faktörlerinin anlaşılmasıyla yakından ilişkilidir. Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere “majör risk faktörleri” denilmektedir. Majör risk faktörleri popülasyondaki risk artışının % 90’ından sorumludur. (52, 58)

5-2-1.Yaş:

Amerikan kılavuzlarında, erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir. ESH/ESC 2003 Hipertansiyon Kılavuzu’nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü esas alınmaktadır.

5-2-2. Cinsiyet:

Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır.

5-2-3. Sigara kullanımı:

En önemli düzeltilebilen çevresel risk faktörlerinden birisidir. Sigara endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeyini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi indükler. Bu etkilerle protrombotik etki oluşturur. Çok sayıda çalışmada sigara içenlerde fatal koroner olayların % 70 arttığı, nonfatal koroner olayların 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. TEKHARF çalışmasına göre, Türk erkeklerinin % 60'ı, kadınların %20'si sigara kullanmaktadır.

5-2-4. Aile öyküsü:

Ailede veya birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde, erken koroner ateroskleroz riski 12 kat fazladır. Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında; tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, DM ve diğer metabolik bozukluklar gibi poligenik bozukluklar vardır.

5-2-5. Hipertansiyon:

Kan basıncının 140/90 mm Hg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi görüyor olmak bu risk faktörünün pozitif kabul edilmesi için yeterlidir. Hipertansiyon, birkaç mekanizma ile ateroskleroza neden olur. Hipertansiyonun erken evrelerinde endotel disfonksiyonu vardır. Endotele bağımlı vazodilatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar permeabilitesinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit yapışabilirliği endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir.

5-2-6. Hiperkolesterolemi:

Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda lipidlerin rolü hakkında bildiklerimiz, diğer risk faktörleri

hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Plazma kolesterolü, özellikle düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünün (LDL-K) en aterojenik lipoprotein olduğu şüphe götürmez bir gerçektir. LDL-K düzeyi yüksek olmadığında, öbür risk faktörleri bulunsa bile KKH nadirdir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak LDL-K düşürülmesinin yalnızca KKH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KKH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı ortaya çıkmıştır.(57, 58)

Kolesterol seviyesi ile ilgili olarak farklı kılavuzlarda farklı değerler sınır olarak belirlenmiştir. Aralarında küçük farklılıklar vardır. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) 2002 Korunma ve Tedavi Kılavuzu (47), kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ile ilgili olarak 2001'de Amerika'da yayınlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) kriterlerini benimsemiştir. Bu iki kılavuzda; total kolesterolün 200 mg/dl'nin altı normal, 240 mg/dl'nin üstü yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl olması düşük, ≥ 60 mg/dl olması ise yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayınladığı Avrupa Kılavuzu'ndaki lipid değerleri ise biraz daha farklıdır: Total plazma kolesterolü < 190 mg/dl (5 mmol/L) ve LDL-K< 115 mg/dl (3 mmol/L) olmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve diyabetiklerde hedefler daha düşük olmalıdır: Total plazma kolesterolü < 175 mg/dl (4.5 mmol/L) ve LDL-K< 100 mg/dl (2.5. mmol/L). HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1 mmol/L), kadınlarda <46 mg/dl (1.2 mmol/L) olması ve trigliseridlerin > 150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması artmış KKH riskini yansıtır. (48)

5-2-7. Diabetes mellitus:

Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması DM olarak tanımlanır. DM bir risk faktörü olmasının yanında, KKH varlığına eş değer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır. DM'nin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. DM'de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL paterni, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI- 1) düzeylerinde artış ve tromboza eğilim de vardır. DM'de LDL düzeyi normal olmasına rağmen, küçük yoğun LDL oranı yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikozile olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta % 80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir.(.49, 58)

5-2-8. HDL-Kolesterol düşüklüğü:

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişmesinde koruyucu bir rolü vardır. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı sanılmaktadır. HDL kolesterolün 60 mg/dl ve üzerinde olması KVH riskini azaltır ve risk hesaplanmasında bir risk faktörünün düşürülmesini sağlar.

Gelişen ateroskleroza her hastada bu risk faktörleri ile açıklamak olası değildir. Minör risk faktörü diye adlandırdığımız bazı risk etmenlerinin de ateroskleroz patogenezinde katkısı olduğu düşünülmektedir. Ancak, bunların önemi majör faktörler kadar kuvvetli değildir. Asıl etkilerinin majör faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır. Minör faktörler arasında obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir.

5-3 Moleküler patogenezi:

Ateroskleroz, kompleks bir hastalık olup, arteriyel duvarın iyileşme ve tamir cevapları ile çeşitli hasar oluşturuca uyarılar (enflamatuvar süreçler) arasındaki birçok etkileşimler nedeniyle ortaya çıkar. Vasküler endotel, bütün damarların içini kaplayan tek sıra halinde ve kana geçirgen olmayan bir tabakadan oluşur. Endotel hücreleri pasif bir bariyer değildir. Son derece aktif bir organ olup damar tonusu ve pıhtılaşmaya eğilim gibi fonksiyonlarda düzenleyici rol oynar. Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli olan bir yapıdır. Ancak yukarıda sayılan risk faktörleri endotel hücrelerinde bazı genleri aktive ederek bir enflamatuvar süreç başlatırlar. Endotel hücrelerinden adhezyon moleküllerinden VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1 ve selektinlerin ekspresyonu artar. Büyüme faktörlerinden PDGF, FGF, TGF, IL-1, TNF-alfa yanı sıra M-CSF, GM-CSF de salınır. Bu sekrete edilen maddelerin etkisiyle, mononükleer hücrelerin üzerindeki VLA- 4, integrin VCAM-1'e bağlanınca adhezyon sağlanır. Özellikle okside LDL ile yüklü monositler subendotelyal bölgeye geçerek aktive lipidten zengin makrofajları oluştururlar.

Aterosklerozun ilk lezyonu bu köpük hücrelerden zengin yapı olup “yağlı çizgi” (fatty srteak) adını alır.(7, 35, 36)

Zamanla risk faktörlerin devam etmesi üzerine, subendotelyal depolanma giderek artar ve bu süreç düz kas hücrelerinin çoğalması ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezinin artması ile devam eder. Artık arter lümeni kısmen tıkalıdır ve ara ara semptomlara neden olur.(36)

Ancak asıl klinik olaylar aterosklerotik plağın rüptüre olması ile gelişir. Olağan koşullarda aterosklerotik plağın fibröz çatısında yapım ve yıkım süreçleri dengededir. Süregelen

enflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar bazı matris metaloproteinazları salgırlar. Bunlardan kollagenaz, jelatinöz B ve stromyelisin plağın fibröz çatısını giderek yıpratır ve inceltir. Plağın rüptüre olmasıyla, yüksek derecede trombojenik olan subendotelial doku kan hücreleri ile temasa geçerek trombus oluşumunu başlatır ve damar lümeninin tıkanmasına neden olur. Böylece akut klinik iskemik sendromlar ortaya çıkar.(58)

5-4 Ateroskleroz , oksidatif stres ve enflamatuvar parametreler.

Yukarıda bahsedildiği gibi aterosklerozun patogeneğinde endotel hasarı mevcuttur. Bu hasar oluşmasına neden olan faktörlerin ortak yolu “oksidatif stres”ten geçer. Doğal LDL-K partikülleri kendi içlerinde aterojenik değildir. Okside LDL-K partikülleri ise hem aterom plağında yüksek oranda bulunmaktadır hem de oksidatif süreci artıran kemotaktik faktörlerin aktivasyonunda rol almaktadır. HDL-K partikülleri ise bu enflamatuvar süreci inhibe etme kapasitesine sahiptir. (59)

Son 15 yıl içinde yapılan epidemiyolojik ve serolojik çalışmalar bazı kronik enfeksiyon türleri ile koroner kalp hastalığı arasında yakın bir ilişkiyi ortaya koyar. Çalışmalar başlıca Chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori ve cytomegalovirus etkenleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Aterosklerotik plaklarda mikroorganizmaların gösterilmesi bu ilişkiyi daha da kuvvetlendirmiştir.(59) Enfeksiyon ajanlarının doğrudan (düz kas hücrelerin uyarılması, apoptozun inhibisyonu, lipid birikimi, endotel disfonksiyonu, vs) ve genel sistemik etkileriyle ateroskleroza başlatıcıları veya süreci hızlandırdıkları düşünülmektedir. (60, 61)

Klasikleşmiş risk faktörlerinin yanı sıra son zamanlarda bazı yeni risk faktörlerinin de saptandığı görülmektedir. (62) Yeni risk faktörleri arasında, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, ürik asit gibi moleküllerin yanı sıra, Lökosit sayımı, fibrinojen, CRP ve hsCRP gibi enflamatuvar belirteçlerin yüksekliği sayılabilir. (61- 85)

Çalışmamıza dahil ettiğimiz enflamatuvar belirteçler aşağıda tarif edilmiştir:

Lökosit değerleri:

Pratik bir şekilde ölçülebilen bir enflamasyon parametresidir. Hemogram ölçümü esnasında total lökosit sayısı olarak tespit edilir. Birçok çalışmada, MI, USAP, Koroner kalp hastalığı gibi durumlarda mortalite ile morbidite ile ilgili bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

(64) Epidemiyolojik araştırmalar, lökosit sayısı normalin üst sınırına yakın olan şahıslarda, normalin alt sınırına yakın olanlara göre miyokard infarktüsü riskinin ortalama 4 kat yüksek olduğu göstermiştir. (65- 71)

C-RP ve High sensitivity-C-reaktif protein (HS-CRP)

Akut faz proteinlerinin prototipidir. Pnömonokların “Capsul” antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. 5 eşit alt birimden oluşan 125000 D molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin- 1 (IL- 1)’nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır, ve enflamasyonun non-spesifik bir göstergesidir. Kalsiyum iyonların varlığında fosforilkolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonara bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive edebilir. (66) CRP düzeyleri, yıllarca doku hasarı ve enflamasyonunun teşhisinde yararlanılmıştır. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde enflamasyonun ve oksidatif stresin etkileri aydınlatıldığıca, CRP’nin bir belirteç olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Bu amaçla “High-sensitivity- CRP”(hsCRP, hassas CRP, yüksek sensitiviteli CRP) analizi geliştirilmiştir.(67, 68) Kararsız anjina pektorisli hastalarda serum CRP düzeyinin 3 mg/L’nin üstünde olmasının anlamlı olarak kötü prognozla birlikte olduğu görölmüştür. (81) Akut miyokard enfarktüsünde, hs-CRP düzeyinin infarkt alanının genişliği ile korrelasyon gösterdiği ileri sürölmüştür. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) çalışmasında, hs-CRP düzeyleri ile iki yıllık süre içinde ortaya çıkan AMİ ve ani kardiyak ölüm arasında anlamlı bir korrelasyon olduğu görölmüştür.(79- 82)

Fibrinojen:

Fibrinojen, hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemlidir, ayrıca fibrin oluşumlarının substadı olup, trombosit agregasyonunda görev alır. Ek olarak akut faz reaktanı da olduğu bilinmektedir. Plazma düzeyi 200-400 mg/dL’dir. Kardiyovasküler olaylarda, non stabil anjina ve AMI olgularında C-RP ile ciddi korelasyon göstererek yüksek düzeylerde bulunmaktadır.(83- 86) Miyokard hasarından sonraki 5. günde pik seviyeler gözlemek mümkündür. (84, 85)

Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH):

0,4 cc sitrat ie 1,6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde, Westergreen tübündeki çöme hızının saptanmasıdır. Erkeklerde saatte 15mm’ye, kadınlarda da saatte 20 mm’ye kadar olan değerler normal kabul edilir. Ek olarak ESH yaşla

artar. ESH ölçümünün üstünlüğü, çok basit ve ucuz bir test olmasıdır. Fibrinojen, α -2 makroglobulin ve immünglobuliner gibi çeşitli proteinlerin kan düzeylerinin artması ESH değerini yükseltir. Buna karşılık, orak hücreli anemi, polisitemi, sferositoz, hepatik ve kardiyak yetmezlik gibi patolojilerde ESH değerleri düşüktür. ESH, plazma fibrinojen değerine bağımlı olduğu için, CRP'e göre daha geç yükselir ve düzelmesi daha uzun sürer. (76, 79, 86)

6-LİPİD DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR

6-1 Statinler

Statinler, hepatik kolesterol biyosentezinin kritik basamaklarından olan hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG CoA)'nın mevalonata dönüşümünü sağlayan HMG CoA redüktaz enzimini inhibe ederler. Karaciğerden hücre içi kolesterol yapımını azaltarak, hepatik LDL reseptör aktivitesini artırır. Böylece LDL-K'nin dolaşımdan klirensine yardımcı olur. Ek olarak statinlerin pleotropik etkileri olarak ifade edilen aterom plak stabilitesini sağladığı gösterilmiştir. Bunu destekleyen mekanizmalar: endotelial nitrik oksit sentezinin artması, makrofajlarda ve hücre dışında lipid birikiminin azalması, neointimal enflamasyonun gerilemesi, makrofajlardan matrikse salınan metaloproteinaz-9 enziminin azalması ile fibröz kapsülün sağlamlığının artırılması, ve disfonksiyonel endotele antitrombotik ve vazodilatatör özelliklerin kazandırılmasını olarak tarif edilir. (87- 92)

Statinler LDL-K düzeylerini %18- 55 oranında azaltırken, HDL-K değerlerini ise %5- 15 yükseltebilir. Trigliserid düzeyleri de %7- 30 oranında düşürüldüğü gösterilmiştir. (88- 90) Lovastatin bu sınıfın ilk ilacı olup 1987 yılında onaylanmıştır. Daha sonra pravastatin, simvastatin, fluvastatin ve atorvastatin piyasaya sürülmüştür. Servastatin, bildirilen fatal rabdomiyoz vakaları nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir.(91- 94)

6-2 Nikotinik asid

Niasin, 40 yıldan beri dislipideminin tedavisinde kullanılmaktadır. Niasine bağlı erken dönem görülen yan etkileri nedeniyle tolerabilitesi %50- 65 düzeyindedir. Bu nedenle piyasaya düşük doz yavaş salınlı preparatlar hazırlanmıştır.

Niasin çok düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlerin (VLDL-K) yapımını ve salınımını azaltarak etki gösterir. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımını inhibe eder.

1,5- 4,5 gr/gün dozlarında niasin, LDL-K değerlerini %5-25, HDL-K değerlerini %15-35 yükseltirken trigliserid düzeylerini ise %20-50 azalttığı gösterilmiştir. (93- 95)

6-3 Fibratik asid türevleri

Fibratlar, artmış trigliserid seviyelerini düşürmekte en etkin ajanlardır. HDL-K değerlerinde de anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Statinlerle kombinasyonlarında miyopati ve rabdomiyoliz riski artmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan fibratlar, gemfibrozil ve fenofibrattır.

Fibratlar, VLDL-K partiküllerinden trigliseritleri yıkan “lipoprotein lipaz” enzimini aktive ederek trigliserid seviyelerini düşürür. Diğer etkileri ise, hepatik kolesterol sentezin azaltılması ve safra yoluyla kolesterolün atılmasını sağlamaktır. (93, 96, 97) Fibrat tedavisiyle gözlenen HDL kolesterolündeki artış PPAR-gama (peroxisome proliferator activated receptor) aracılığı ile olmaktadır.(97) Bu sayede apo A-I, apo A-II ve lipoprotein lipaz transkripsiyonu indüklenir, hepatik apo A-III transkripsiyonunun ise baskılanır.

Fibratlar, trigliserid düzeylerini %20-50 azaltır. HDL-K değerlerinde ise %10-30 artış gözlenir.

6-4 Safra asid bağlayıcıları (SAB)

Safra bağlayıcıları, aslında LDL-K'nün daha fazla düşmesi için statin ile kombine edilen anyon değiştirici reçinelerdir. Birinci jenerasyon SAB olan kolestiramin ve kolestipol kullanımında sıkça kabızlık görülmesi, hasta-ilaç uyumunu zorlamaktadır. Daha yeni olan kolesevelam ise iyi tolere edilmektedir.

SAB, barsaklarda safra asitlerine bağlanarak enterohepatik siklüsü engeller ve dışkı ile atılmalarını artırır. Böylece, karaciğerin eldeki kolesterolü daha fazla safra asidine dönüştürmesine yol açar ve intrahepatik kolesterol miktarında azalma görülür. (89, 97- 100)

6-5 Balık yağı

Omega-3 yağ asitleri, yüksek dozlarda hipertrigliserideminin tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması, apo B-100'ün hücre içi yıkımını artırarak VLDL-K sentezini azaltmaktır. Trigiserid %20-50 oranında azalma gösterebilir. LDL-K, normolipidemik hastalarda azalırken, hiperlipidemik hastalarda değerleri yükselme gösteriri. Bununla birlikte bu yükselişin, LDL-K partiküllerinde büyüme ve daha az aterojenik türe dönüşmenin göstergesi olduğu ifade edilir. (89, 101)

6-6 Kolesterol emilim inhibitörü

Bu çalışmada kullanılan ilaç, ezetemib selektif olarak kolesterolün intestinal emilimini engelleyen yeni bir grup lipid düşürücü ajanıdır. İlk deneylerde, kimyasal adı SCH 58235 olarak geçmekteydi ve 2-azetidione sınıfının bir üyesiydi.(102- 103) İlk zamanlarda, LDL-K partiküllerinin ek düşmelerine ihtiyaç duyulan hastalarda, statinlere eklenerek kullanılması uygun görüldü. Daha sonra yapılan araştırmalarda ezetemib'in monoterapi olarak da etkili olabileceği tespit edildi.

Bağırsaktaki kolesterolün %50'si hepatik sekresyonlardan, %30'u diyetten, %20'si ise epitelyal hücrelerin metabolizmasından kaynaklanır.(104) Ezetemib, bağırsakta kolesterolün ve sitosterol gibi fitosterollerin emilimi engelleyerek serum kolesterol miktarını azaltır. (104) Etki mekanizması, diğer barsak-emilim engelleyici preparatlar (fitosterol/fitostanol, reçineler, polimerler) gibi değildir. Ezetemib, ince barsaklarda bulunan "Niemann-Pick C1 like 1 protein" adlı taşıyıcı proteine bağlanarak ATP-bağımlı sterol transporterlerini engeller (ATP-binding cassette transporters G5 and G8-ABCG5/G8), ve %90'nın üzerinde bir oranla kolesterol emilimini inhibe eder.(103- 105) Böylece enterohepatik kolesterol taşınması sekteye uğrar. Hepatik kolesterol depoları azalırken, hepatik LDL reseptör sayısı yükselir ve kandaki kolesterolün klirensi artar.(105)

Ezetemib, LDL kolesterolünü %18, trigliseritleri %8 oranında düşürürken , HDL-K partiküllerini %1 oranında artırır. Kolesterol düşürücü etkisi hem monoterapi olarak

kullanıldığında, hem de statinlerle eklendiğinde gözlenir.(106) Ezetemib, sürmekte olan statin tedavisine eklendiğinde, tek başına statin alanlara göre total kolesterol değerlerinde %17, LDL-K %25, ve trigliserid düzeylerinde %14'lük "ekstra" düşüş sağlanır. HDL-K değerlerinde ise ek %3'lük artış görülür.(107- 110)

Ezetemib tedavisinin pik etkisi 2. haftadan itibaren görülür ve bu etki sürdürülebilir düzeydedir. Statinlere eklendiğinde ezetemib C-RP dğerlerinde %10'luk ek düşüş sağlamıştır.(110)

Ezetemib 10 mg/günlük dozda yemekle birlikte veya yemek dışında olmak üzere, ve istenirse statinlerle ek olarak, kullanılabilir. Renal yetersizlikte ve hafif derecede karaciğer yetersizliğinde doz ayarlamaya gerek yoktur. (104)

Ezetemib düşük yan etki profili nedeniyle iyi tolere edilmektedir. Monoterapi olarak verildiğinde karaciğer enzimlerinde yükselme, miyopati, ya da rabdomiyoliz yapma sıklığı plasebodan farklı değildir. (111) Statinlere eklendiğinde, transaminaz yükselmesi (normalin 3 atı) %1,3 hastada gözlenirken, bu oran sadece statin kullananlarda %0,4'tür. Yükselmeler genellikle asemptomatiktir, kolestaza neden olmaz ve ilaç kesildiğinde transaminaz düzeyleri normale döner.(112)

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 02/ 02/ 2006 tarihinde 28 nolu karar sayısı ile kabul edilip hastalardan ayrıca bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Şubat 2006- Haziran 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye kliniği ve Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran kişiler arasından, 12 saatlik açlıkta lipid profilleri çalışılmış ve total kolesterol>200 mg/dL, LDL-K>150 mg/dL'den yüksekliği olan, herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmemiş, son 6 ay içinde herhangi bir antilipemik tedavi almamış olan 77 hasta (59 kadın, 18 erkek) araştırmamıza dahil edilmiştir. Diyabet hariç sekonder dislipidemiye neden olabilecek durumları (kontrolsüz hipotiroidizm, nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, hepatobiliyer hastalıklar, oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi, glukokortikoid ve bağımlılık düzeyinde alkol kullanımı gibi) taşıyan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yaş, sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi için aile hikayesi sorgulandı. Ayrıca her hastanın bel çevresi, vücut ağırlıkları ve yağ oranları bioelektriksel empedans analize dayanan TANITA BC- 532 cihazı ile ölçülerek kayıt edildi.

Bu hastalarımıza 3 ay süresince ezetemib 10 mg/gün tedavisi başlandı. Monoterapi öncesi ve sonrası lipid profilleri, 1.saatlik sedimantasyon hızı (ESH), lökosit sayımı, fibrinojen, Hs-CRP parametreleri çalışıldı.

Total kolesterol, HDL kolesterol ve TG ölçümleri, S.B. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 5200 AU Olympus marka otoanalizörde fotometrik/enzimatik yöntemlerle çalışılmıştır ve sonuçlar mg/dL olarak verilmektedir.

Lökosit sayımı aynı laboratuvardaki Beckmann-Coulter Hematology Analyser ile çalışılıp x1000/mikroL olarak değerler verilmiştir.

Fibrinojen testleri ise sitratlı plazmada, Sirlend yöntemi ile Sismax CA 1500 koagülasyon cihazında çalışılmıştır. Değerler mg/dL olarak verilmiştir.

ESH, ise manuel Westergreen yöntemi, 37° C'de inkübasyonu ile yapılmıştır, sonuçlar mm/saat olarak rapor edilmiştir.

High sensitivity-CRP düzeyleri, S.B. Fatih Sultan Mehmet E.A. hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Dade- Behring BN 2 otomatik nefelometre cihazı ile, tam heparinize plazmadan, BN Prospec serum kullanılarak partikülle-güçlendirilmiş immünonefelometrik yöntemle ölçülmüştür. Kullanılan kit N Latex Hs-CRP reaktifi olup içerisinde 3x2 ml N Latex Hs-CRP reaktifi içeren poliklonal tavşan antikorları bulunmaktadır. Sonuçlar mg/L olarak verilmektedir.

İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi; paired-sample karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed ranks test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan vaka sayısı 77 idi. Bunların 18'i erkek (%23,4), 59'u ise kadındı (%76,6). Yaş ortalamaları, 54,03 \pm 9,07 olup, en küçük yaş 41, en büyük yaş ise 79 olarak tespit edildi. Kadınların yaş ortalaması 52,84 (\pm 8,54) iken erkeklerin yaş ortalaması 56,79 (\pm 9,72) idi. Kadınların bel çevresi ölçümleri, ortalama 88,49 (\pm 11,2) cm olarak tespit edildi, erkeklerin bel çevresi ölçümü ise, ortalama 99,04 (\pm 9,8) cm, genel ortalama 93,76 (\pm 10,8)cm olduğu görüldü.

Metabolik sendrom kriterleri arasında olan bel çevresi ölçümünün değerlerinin, kadınların %65'inde 88 cm'den yüksek olduğu, erkeklerin %62'sinde ise 102 cm'nin üzerinde olduğu gözlemlendi. Hastalarımızın vücut ağırlıkları ile vücut kitle indeksi (VKİ) incelendiğinde genel ortalamanın sırayla 75,42 (\pm 13,7) kg ve VKİ: 27,55 (\pm 9,2) olduğu görüldü. Kadınlardaki dağılım ise sırayla 73.86 (\pm 12,5) kg ve VKİ: 28,5 (\pm 7,8) iken, erkeklerde 76,98 (\pm 14,2) kg ve VKİ: 26,6 (\pm 10,5) değerleri tespit edildi. Olgularımızın, yağ oranları bioelektriksel empedans analize dayanan TANITA BC- 532 cihazı ile ölçüldüğünde, genel ortalama, kadın ve erkek ortalamaları sırayla % 33,91 (\pm 7,1) , % 34,88 (\pm 7,9) ve % 33,01(\pm 6,8) olarak kaydedildi. Bu değerlerinin ışığında hastalarımızın büyük bir kısmının hafif ve orta-yüksek VKİ değerlerine sahip olduklarının tespit ettik. 3 aylık ezetemib tedavisinin sonrasında yapılan incelemelerinde, hastalarımızın bel çevreleri ölçümlerinde, vücut ağırlığı ile vücut kitle indeksi ve yağ oranları değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

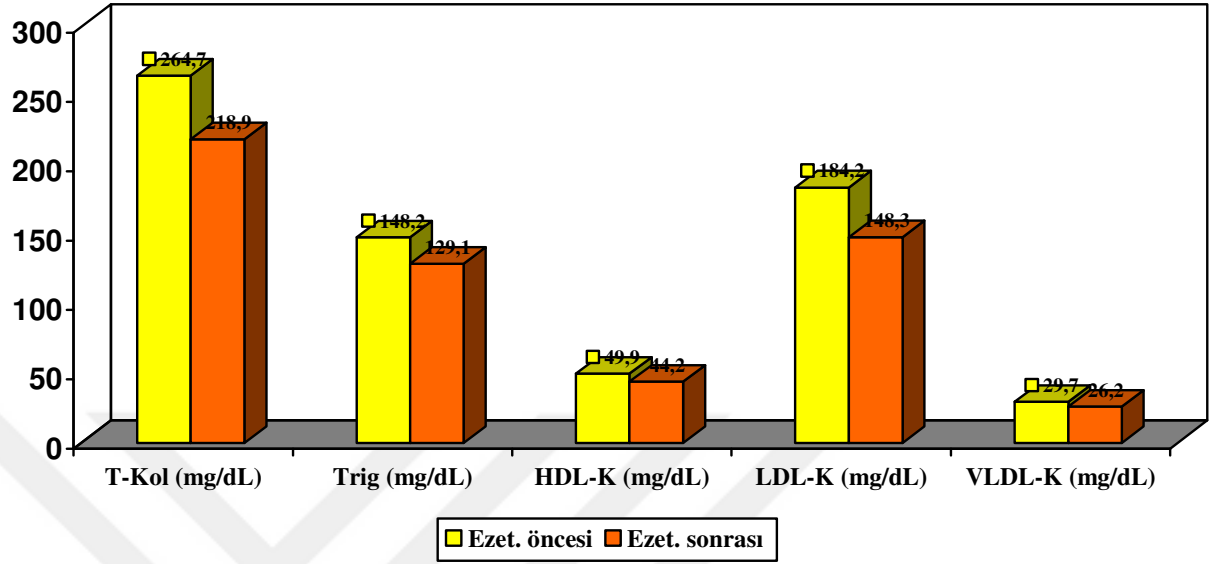
Hastalarımızın genelinde sigara kullanımının oranı % 33,7 (26 kişi) idi; kadın /erkek oranları ise sırasıyla % 18,1 ve % 15,6 idi. Hiperlipidemi aile öyküsü, vakalarımızın % 13,9'unda pozitif olarak değerlendirildi. Vakalarımızın %54,9'unda (kadınlarda %47,1, erkeklerde %7,8) hipertansiyon mevcuttu. Hastalarımızın %43,9 oranında (kadınlarda % 25,8, erkeklerde %18,1) diabetes mellitus tespit edildi. (Tablo 12)

Tablo 12: Vakaların demografik özellikleri.

Demografik özellik	Cinsiyet (%)		Total ortalama
	Kadın	Erkek	
Sayı(%)	59 (% 76,6)	18(% 23,4)	77
Yaş ortalaması(± SD)	52,84 (± 8,54)	56,79 (± 9,72)	54,03 (±9,07)
Bel çevresi ((cm ± SD)	88,49 (±11,2)	99,04 (±9,8)	93,76 (±10,8)
Vücut ağırlığı ort. (kg± SD)	73,86 (±12,5)	76,98 (±14,2)	75,42 (±13,7)
Vücut kitle indeksi (± SD)	28,5 (±7,8)	26,6 (±10,5)	27,55 (±9,2)
Yağ oranı (% ± SD)	34,88 (±7,9)	33,01(±6,8)	33,91 (±7,1)
Sigara			
İçenler	14 (% 18,1)	12 (% 15,6)	26 (% 33,7)
İçmeyenler	45 (% 58,5)	6 (% 7,8)	51 (% 66,3)
Hipertansiyon			
Yok	23 (% 29,5)	12 (% 15,6)	35 (% 45,1)
Var	36 (% 47,1)	6 (7,8%)	42 (% 54,9)
Hiperlipidemi Aile öyküsü			
Yok	52 (% 66,8)	15 (% 19,3)	67 (% 86,1)
Var	7 (% 9,7)	3 (% 4,2)	10 (% 13,9)
Diabetes mellitus			
Yok	39 (%51,1)	4 (% 5,0)	43 (% 56,1)
Var	20 (% 25,8)	14 (% 18,1)	34 (% 43,9)

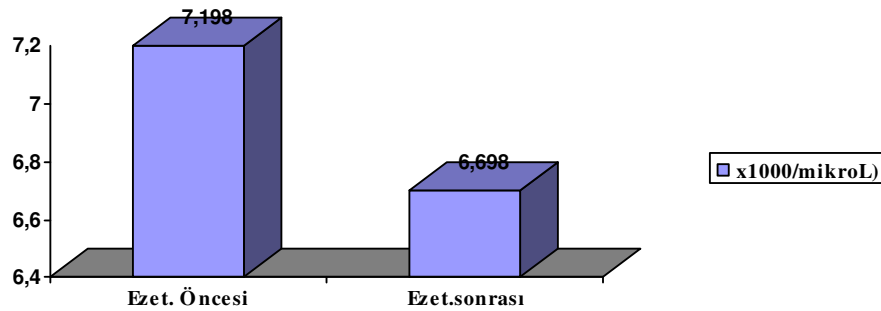
10 mg/gün ezetemib monoterapisinden 3 ay sonra, hastaların total kolesterol düzeylerinde %17,4'lük (p=0,0001), LDL-K seviyelerinde %19,5'lik istatistiksel olarak anlamlı (p=0,00001) düşüş izlendi. Trigliserid ve dolayısıyla VLDL-K düzeylerinde ise %12,8'lik azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Diğer taraftan HDL-K serum seviyelerinde, istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009) bir azalma görüldü. (Şekil 4)

Şekil 4: Ezetemib tedavisinin sonucunda lipid parametrelerdeki değişiklikler



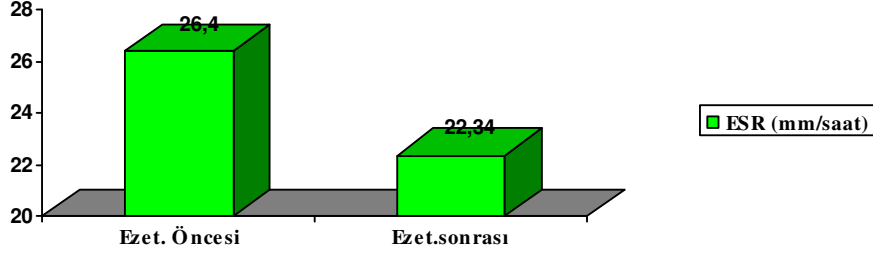
Ezetemib monoterapisinin sonunda, enflamasyon parametrelerinden lökosit sayımlarında %7'lik ($p=0,0033$) oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi.(Şekil 5) Monoterapi öncesi lökosit değerleri $7,198 (\pm 1,826) \times 1000/\text{mikroL}$ iken ezetemib tedavisi sonucunda $6,698 (\pm 1,964) \times 1000/\text{mikroL}$ ortalama değerleri gözlemlendi.

Şekil 5: Ezetemib tedavisinin sonucunda lökosit değerlerindeki değişiklikler



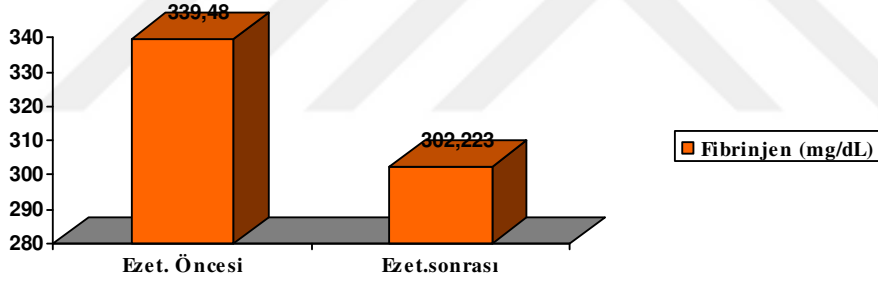
ESH düzeylerinde ise, ezetemibe tedavisi öncesinde ortalama değer $26,4 (\pm 17,15)$ mm/saat iken tedavi sonrasında $22,34 (\pm 13,78)$ mm/saat derleri hesaplanması üzerine, %15'lik ($p=0,0031$) oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma rapor edildi. (Şekil 6)

Şekil 6: Ezetemib tedavisinin sonucunda ESH değerlerindeki değişiklikler



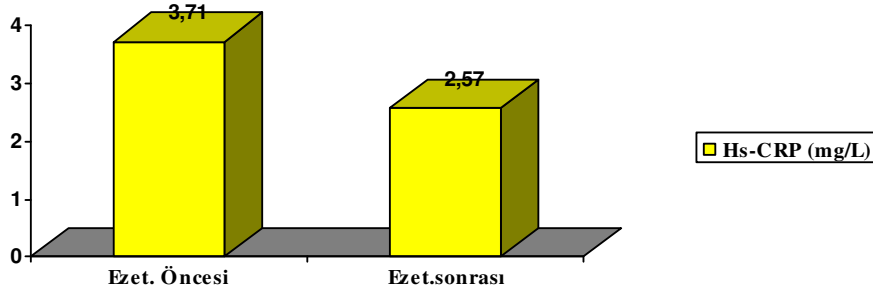
3 aylık ezetemib tedavisinin sonucunda, fibrinojen düzeylerinin, 339,48 (\pm 61,92) mg/dL ortalama değerlerinden 302,22 (\pm 54,76) mg/dL ortalama değerlerine düştüğü ve bunun %11'lik ($p=0,021$) bir azalmaya denk olduğu tespit edildi. (Şekil 7)

Şekil 7: Ezetemib tedavisinin sonucunda fibrinojen değerlerindeki değişiklikler



Hs-CRP düzeylerinde, tedavi öncesi 3,71 (\pm 4,00) mg/L ortalama değerinden tedavi sonrası 2,57 (\pm 2,34) mg/L ortalama değeri ölçüldü, bunun sonucunda %30'luk ($p=0,01$) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma rapor edildi (Şekil 8).

Şekil 8: Ezetemib tedavisinin sonucunda hs-CRP değerlerindeki değişiklikler



TARTIŞMA

Hiperlipidemik hastalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve mümkünse değiştirilmesi, tedavinin temel noktalarından birisidir. (30- 37)

Kanda aşırı miktarda bulunan kolesterol yıllar içinde damar duvarında birikir, damarda daralmaya (tromboz ve yağlı çizgilenme) ve tıkanmaya yol açar. Kişilerde hastalık belirtileri ise, ilgili damar tıkanıklığına bağlı olarak ve bu durumun sonucunda gelişir.(47)

Bu nedenle anti-hiperlipidemik tedavi protokollerinde birincil hedef kolesterol düzeylerinde, özellikle LDL-K değerlerinde kalıcı azalma sağlamaktır. Diğer bir taraftan ise HDL-K değerlerini de yükseltmektir. (48, 49)

Bu amaca ulaşmak için, yıllardır statin grubu ilaçlara çok önem verilmiştir. (90, 91) Yapılan birçok çalışmada, farklı statin grupların farklı dozlarda T-Kol'de %27-%42, LDL-K düzeylerinde ise %34-%48'e varan oranında düşmeler tespit edilmiştir. (91- 94) Ayrıca, statinlerin "pleotropik" olarak adlandırılan antienflamatuvar etkileri, bu ilaç grubunun kullanımını daha da popüler hale getirmiştir. (93). Statin tedavisinin yan etkileri klinik pratikte gittikçe önem kazanması ve bazı vakalarda tek başına yeterli olmaması nedeniyle yeni ilaç arayışına gidilmiştir. (56, 95)

Çalışmamızda, piyasaya yeni sürülen, ezetemib preparatları kullanıldı.(102) Olgularımıza, 3 ay boyunca tek doz olarak 10 mg ezetemib/gün verildi. Bu sürenin sonunda, T-kol değerlerinde % 17,4'lük, LDL-K düzeylerinde ise %19,5'lik istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Trigliseric düzeylerinde düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K değerlerinde %12,1'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Bu bulgular, Van Heek ve ark tarafından yapılan, ezetemib preparatın faz 2 ve faz 3 çalışmalarında rapor edilen oranlar (sırasıyla LDL-K'de %17- 18 istatistiksel olarak anlamlı, TG'de %5- 11 oranlarında anlamlı olmayan, azalma) ile tam bir uyum içindeydi. (113, 114) Diğer taraftan, Van Heek ve ark.'nın raporlarında, HDL-K değerlerinde hafif (%2- 3,5) artış tespit edilmiştir, bizim araştırmamızda ise HDL-K düzeylerinde düşüş gözlemlendi.

Yüksek kolesterol düzeylerini azaltmak için kullanılan statin sınıfındaki ilaçların antienflamatuvar etkilerini (pleotropik etkileri) konu alan binlerce çalışma yapılmıştır.(87- 93)

Özellikle hs-CRP düzeylerinde, çeşitli çalışmalarda % 14- % 20 arasında ifade edilen düşüşler, statin grubundaki ilaçların endikasyonlarını güçlendirmiştir.(75- 82)

Diğer akut faz reaktanları ile (lökosit sayımı, fibrinojen, ESH gibi) yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılıp, bu belirteçlerin risk belirlemede kullanılabileceği rapor edilmiştir. (83- 84)

Literatürde, ezetemib preparatların statin tedavisine eklendiğinde, ek bir antiinflamatuvar etki görüldüğü belirtilir. Pearson ve ark'nın (110) simvastatin, simvastatin + ezetemib ve farklı dozlarda atorvastatin protokolleri ile yapılan araştırmalarında, hs-CRP düzeylerinin azalmasının, en fazla simvastatin + ezetemib kombinasyonunda (% 31) görüldüğü rapor edilmiştir. Yalnızca simvastatin kullanan hastalarda hs-CRP derişimlerinde % 14,3'lük, yalnızca atorvastatin (20mg- 80mg) kullanan hastalarda ise %21'lik düzeylerine varan ve yükselen atorvasattin dozları ile orantılı olan azalmalar bildirilmiştir.

Ezetemib monoterapisinin ise enflamasyon parametreleri üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, 3 aylık ezetemib monoterapisinin öncesinde ve sonrasında ölçülen enflamasyon parametrelerinden, lökosit sayımlarında %7'lik (p=0,0033), ESH değerlerinde %15'lik (p=0,0031), fibrinojen düzeylerinde %11'lik (p=0,021), hs-CRP değerlerinde ise %30'luk (p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edildi. Efrati ve ark'nın (115) araştırmalarında ise, ezetemibe monoterapisi kullanılan hastalarda hs-CRP değerlerinde azalma ifade edilmedi.

Seçtiğimiz enflamasyon belirteçleri, herhangi bir sağlık merkezinde kolayca ulaşılabilecek laboratuvar analizleri olmasına rağmen yeterince özgül olduklarını düşünmemekteyiz. Literatür taramasında, bizim araştırma protokolüne benzer, ezetemib monoterapisinin çeşitli enflamatuvar parametrelerin üzerindeki etkileri gösteren (Efrati ve ark'nın (115) makaleleri hariç) çalışmalara rastlanılmadı. Bu nedenden dolayı, elde edilen sonuçları, diğer benzer çalışmalar ile karşılaştırma olanağı bulunamadı.

Sonuç olarak, ezetemib preparatları ile gözlenen bu antiinflamatuvar etkilerinin, ilacın etkisine mi veya kolesterol düzeylerinin düşüşüne mi bağlı olup olmadığını ayırt etmek için ve moleküler patogenezi ortaya çıkartmak için ek çalışmalara gerek olduğunun kanısındayız.

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kalp ve damar hastalıklarının patogeneğinde hiperlipideminin ve enflamasyon sürecinin önemli görev aldığı bildirilmektedir.

Ezetemib, lipid düşürücü bileşikler sınıfından, kolesterol emilim inhibitörlerinin üyesidir. Bu molekül, gıdalarla alınan ve safra yoluyla gelen kolesterolün emilimini bağırsak lümeninde inhibe etmektedir. Kolesterolün ezetemib ile inhibisyonunun moleküler mekanizmasının “Niemann-Pick C1 like 1 protein” ile ilişkili olduğu çok yakın bir tarihte gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, hiperlipidemik hastalarda, ezetemib monoterapisinin, enflamasyon parametreleri üzerindeki etkilerini ve olası ilişkilerini araştırmaktır.

Araştırmamıza, dahiliye poliklinikliniğimize başvuran ve herhangi ek bir enfeksiyon hastalığı bulunmayan 77 (59 kadın, 18 erkek) hasta dahil edilerek, 3 ay süresince ezetemib 10 mg/gün tedavisi başlanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası lipid profili, 1.saatlik sedimantasyon hızı (ESR), lökosit sayımı, fibrinojen ve hs-CRP parametreleri çalışılmıştır.

Elde edilen sonuçlarda, T-kol, LDL-K ve HDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandığı görüldü. TG düzeylerinde azalma tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Enflamasyon parametrelerinden, lökosit sayımlarında %7'lik ($p=0,0033$), ESH değerlerinde %15'lik ($p=0,0031$), fibrinojen düzeylerinde %11'lik ($p=0,021$), hs-CRP değerlerinde ise %30'luk ($p=0,01$) anlamlı azalmalar tespit edildi.

Sonuç olarak, ezetemib monoterapisinin antilipemik olarak etkili olduğu gibi antienflamatuar etkilere de sahip olduğu göz önünde tutulmalıdır. Bunun patogeneğini açıklamak için ek çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

SUMMARY

In recent studies, hyperlipidemia and inflammatory process are claimed to play important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

Ezetemibe, a drug newly found, is a member of cholesterol absorption inhibitors. It inhibits both alimentary and bilious cholesterol absorption on the luminal part of small intestines. It was shown that this inhibitory mechanism is related with a molecule named as “Niemann-Pick C1 like 1 protein”.

The main objective of this work is to investigate possible relationships between ezetemibe monotherapy and inflammatory markers.

77 patients (59 females, 18 males) who attended to our out-patient clinic, and who had no other infection, were included in this study. They were treated with 10 mg/day ezetemibe during 3 months. Before and after the treatment, lipid parameters, 1 hour eritrocyte sedimentation rates, leucocytes counts, fibrinogen and hs-CRP were measured.

In our results, we detected significant decreases in the levels of total cholesterol, LDL-C, and HDL-C concentrations. On the other hand, TG concentrations were diminished too but they were not statistically significant. Among the inflammatory markers, we measured significant decreases in the levels of leucocyte count by 7%(p=0,0033), of eritrocyte sedimentation rate by 15% (p=0,0031), of fibrinogen by 11% (p=0,021), and of hs-CRP by 30% (p=0,01), respectively.

Finally, we concluded that ezetemibe may possess antilipidemic as well as anti-inflammatory effects. Nevertheless, in order to clarify this anti-inflammatory process more studies should be considered.

KAYNAKLAR

1. 2001 Heart and Stroke statistical update. Dallas: American Heart Association; 2000.
2. Rayner M, Petersen S. European Cardiovascular Disease Statistics. London, British Heart Foundation, 2000.
3. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva, WHO, 1996.
4. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, İstanbul: TEKHARF Ohan Matbaacılık; 2000: 16-23.
5. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15
6. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Circulation 91:2488-2496,1995.
7. Kaş Y, Şahin M. Ateroskleroz, Aterotromboz ve Kardiyovasküler Korunma. (2003 Avrupa Kalp Korunma Kılavuzu'nun Işığında). Syf:4-5, 2003.
8. Mayes PA. Metabolism of unstaured fatty acids abd eicsanoids. Harper's Biochemistry.edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp218-226,1990.
9. Koloğlu Endokrinoloji-Temel ve klinik. MN Medikal ve Nobel, Ed: Prof Dr Gürbüz Erdoğan 2005
10. Mayes PA. Lipid transport and storage.Harper's Biochemistry.edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp234-249,1990.
11. Goodridge AG: Fatty acid synthesis in eukaryotes. In: Biochemistry of lipids and membranes. Vance DE, Vance JE (eds). Benjamin/Cummigs, 1985.
12. Goodridge AG: Dietary regulation of gene expression: Enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism. Annu Rev Nutr 7:157, 1987

13. Oğuz A. Plazma lipoprotein ve ölçüm yöntemleri. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 30-41,2002.
14. Goldstein JL, Brown M. How LDL receptor influence cholesterol and atherosclerosis. Scientific american 251: 52-60,1984.
15. Davis CG, Goldstein JL, Südhof TC et al. Acid-dependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth factor homology region. Natute 326:760-765,1987.
16. Mabrouk GM ve ark: Acute hormonal Control of acetyl CoA carboxylase. J Biol Chem 265:6330. 1994
17. Engström G, Hedblad BO, Stavenow L et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensiive plasma proteins. Circulation 110:27-31,2004.
18. Soydan İ. Lipoprotein metabolizması. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 44-60,2002.
19. Voet & Voet, Biochemistry, 3rd Edition, p. 942-958.
20. Mayes PA. Cholesterol synthesis, transport and excretion.Harper's Biochemistry,edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp 249-261,1990.
21. Rigotti A, Krieger M. Getting a handle on "Good" cholesterol with the high density lipoprotein receptor. N Engl J Med 341:26,1999.
22. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. Endocrinol Metab Clin North Am 27:503-518,1998.
23. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation 82:1574-1594,1990.
24. Shepherd J. Lipids in health and disease. Biochem. Soc. Trans. 32: 1051-1056, 2004.
25. Tietz NW. Texbook of Clinical Chemeistry. WB Sauders Company pp:829-895,1986
26. Istvan ES & Deisenhofer J. The structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase. Biochim. Biophys. Acta 1529: 9-18, 2000
27. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y. Plasma lipids and their interelationship in Turkish adults. J Epidemiol Community Health. 46: 470, 1992
28. Anderson RGW. Joe Goldstein and Mike Brown: from cholesterol homeostasis to new paradigms in membrane biology. Trends in Cell Biol. 13: 534-539, 2003.

29. Hampton RY. Proteolysis and sterol regulation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 18: 345-378, 2002.
30. Ballantyne CM, O'Keefe JH, Gotto AM. Dislipidemi esasları. Karpuz H çeviri ed. Avrupa Tıp kitApçılık, 2003.
31. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ, Türkmen S, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Sansoy V. Türk yetişkinlerde kesitsel bir incelemede, serum total fosfolipidlerin metabolik sendrom ve koroner risk ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 32:168-177,2004.
32. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P & Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 86: 839-848, 2004.
33. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, İşler M, Özışık U, Karaarslan Y, Gözükara Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R. Türkiye'de erşkinlerin kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması 4. Kanda kolesterol ve trigliserid değerleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:88. 1991
34. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun patogenezi. *TKlin J Med* 18:360-368,1998.
35. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143,2002.
36. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001*. Kültürsay H(ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001: 31-66.
37. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma*. Şubat 2003; Cilt 3, Sayı 1: 4-15.
38. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340(2):115-126, 1999.
39. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 89:763-771,2001.
40. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *Arteriosclerosis* 1998; 8: 737-41.
41. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.
42. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 87:201-204,2002.

43. Gabay C, Kushner I. Mechanism of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340 (6):448-453,1999.
44. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart disease*, WB Saunders Company, Philadelphia 995-1009, 2001.
45. Engström G, Hedblad BO, Stavenow L et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 110:27-31,2004.
46. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ, Türkmen S, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Sansoy V. Türk yetişkinlerde kesitsel bir incelemede, serum total fosfolipidlerin metabolik sendrom ve koroner risk ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 32:168-177,2004.
47. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalıkları Korunma ve Tedavi Kılavuzu.
48. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme, NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). *JAMA* ;285:2486-97,2001.
49. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115:e356-e375,2007.
50. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 69:4204-4210, 1997.
51. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 156:1-10,2001
52. Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 90:1056-1069,1994.
53. Lyon diet heart study. *Circulation* 99:779,1999
54. Diet and reinfarction trial. *Lancet* 2:757,1989
55. Pahor M, Elam MB, Garisson RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 237-45.
56. Ersanlı M. Importance of statins in the treatment of dyslipidemia. *Turkish society of cardiol. Vol 35 issue : suppl 1: 1-7,2007*

57. Mo H & Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp. Biol. Med.* 229:567-585,2004
58. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115:e356-e375,2007.
59. Mercanoğlu F. Aterosklerozda infeksiyonun rolü. *ANKEM derg.*18(ek 2):36-40,2004.
60. Nieto FJ. Viruses and atherosclerosis: A critical review of epidemiologic evidence. *Am Heart J* 138:453-460,1999.
61. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 84:149-61,2000.
62. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488-2496,1995.
63. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 344:793-795,1994.
64. Navab M, Imes SS, Hama SY et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemoattractant protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest.* 88:2039-2046,1991.
65. Ruff AH, Stewart MD, Harvey D, White DSc. Et al. White Blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation* 111:1756-1762,2005.
66. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477-1482,1998.
67. Hal V, Baron MD, Christopher P, Cannon MD et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 102: 2329-2334,2000.
68. Lavi S, Prasad A, Yang EH et al. Smoking is associated with epicardial endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 115: 2621-2627,2007.

69. Ernst E, Hammerschmid DE, Bagge U, Matraim A, Dormandy JA. Leucocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 257:2318,1987.
70. Mehta J, Dinerman J, Mehta P et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 80:549-552, 1989.
71. Danes J, Wheeler JG, Hirshfield GM, Eda S et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350: 1387-1397,2004.
72. Baron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 102:2329-2334,2000.
73. Lavi S, Prasad A, Yang E, Mathew V et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 115,2621-2627,2007.
74. Steward RAH, White HD, Kirby AC, Heritier SR et al. White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation* 111:1756-1762,2005.
75. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: essential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 103:1813-1818,2001.
76. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557-1565,2002.
77. Rifai N and Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 47: 403-411,2001.
78. Gürmen T, Pehlivanoglu S, Ersanlı M, Öztürk S, Kcazeybek B, Demiroglu C. Unstable angina C-reaktif protein yükselmesinin anlamı. *GKD derg* 1:98-101,1992.
79. Topal K, Sandıkçı S, Demirhindi H, Akpınar E, Saatçi E. Akut miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum CRP düzeyi ve diabetes mellitus ile ilişkisi. *Marmara Med J* 19(2):58-64,2006.

80. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100:96-102,1999.
81. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65(3):168-172,1990.
82. Haverkate F, Thomson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349:462-466,1997.
83. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Walentin L, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 96:4204-4210,1997.
84. Onat A, Erer B, Çetinkaya A, Başar Ö et al. Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif proteinile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji derneği Arşivi*. 29:72-79,2000.
85. Demiralp E, Ulusoy RE, Uslu ve ark. Kardiovasküler risk faktörü olarak fibrinojenin ateroskleroz tedavi ve takibinde kullanımı. *Gülhane Tıp Dergisi* 46(3):232-237 ,2004.
86. Keser G. Romatolojik hastalıkların tanısında laboratuvar testleri. Klinik romatoloji el kitabı. Eds Prof Dr Eker Doğanavşargil, Prof Dr Gürbüz Gümüşi. İzmir Güven kitabevi, sayf: 117-135, 2003.
87. Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dislipidemia. Hardman JG, Limbird, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10.ed. New York: McGraw- Hill, :971-1002, 2001.
88. Ersanlı M. Importance of statins in the treatment of dyslipidemia. *Turkish society of cardiology* 35(1) ,2007
89. Ballantyne CM, O'Keefe JH, Gotto AM. *Dyslipidemia Essentials*. ISBN 1-890114-42-
90. Vaughan CJ, Gotto AM, Phil D. Update on statins: 2003. *circulation* 110:886-892,2004.
91. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Athero. Thromb Vasc Biol*. 21:3-5,2001.
92. Philips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Int Med* 137(7):581-585,2002.

93. Statinler ve ötesi. Ed Prof Dr H. Karpuz. ISBN 975-98622-0-4, 2004.
94. Gotto AM Jr, Farmer JA. Reducing the risk for stroke in patients with myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL)substudy. *Circulation* 106:1595-1598,2002.
95. Grundy SM, Vega GL, Mc Govern ME et al. Efficacy and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 162:1568-1576, 2002.
96. R Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? *Curr Opin Lipidol* 14:575-583,2003.
97. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events:VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1585-1591,2001.
98. Smith SC jr, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V:Beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 101:111-116,2000.
99. Smith SC jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic coronary disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from American Heart Association and The American College of Cardiology. *Circulation* 104:1577-1579,2001.
100. Gotto AM jr. Treating hypercholesterolemia: looking forward. *Clin Cardiol* 26 (suppl):121-128,2002.
101. Iso H, Rexrode KM, Stamfer MJ et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 287:1815-1821,2001.
102. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 107:3124-3128,2003.
103. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 11(11):1587-1604,2002.
104. Sudhop T, Lütjohan D, Kodali A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in human. *Circulation* 106:1943-1948,2002.
105. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, et al. Niemann-Pick C1 like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303:1201-1204,2004.

106. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleotropic and lipid lowering effects on endothelial function in human. *Circulation* 111:2356-23963,2005
107. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 40(12):2125-2134,2002.
108. Pearson TA, Denke M, McBride PE et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 80(5):587- 595,2005.
109. Maki-Peteja KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 50(9):852- 858,2007.
110. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shal A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 99(12):1706- 1713,2007.
111. Maeder M, Blank R, Feucht J, darioli R, Rickli H. İsviçre’li poliklinik hastalarında statin tedavisi ile birlikte uygulanan ezetimibin etkisi. *Kardivaskulare Medezin* 8:399- 409,2005.(çeviri)
112. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, Gumbiner B. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid rofile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med REash and Opn* 20(9):1437- 1445,2004.
113. Van Heek M, Farley C, Compton D et al. The novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, selectively inhibits the intestinal absorption of free cholesterol in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Atherosclerosis* 151:155 (abstract),2000.
114. Van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol*.415:79- 84,2001.
115. Efrati S, Averbuch M, Disly V et al. The effects of simvastatin and their combination on lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Clinical Pharmacol and Therapeutics*. 79: p1-p1,2005.