T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE DİSLİPİDEMİ SIKLIĞI VE BİLİNCİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özgür YAKICI

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

ONAY ..... **ii**

ÖZET ..... **iii**

ABSTRACT ..... **iv**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **58**

4. BULGULAR **60**

5. TARTIŞMA **74**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER **103**

7. KAYNAKLAR **104**

ONAY

"İç Hastalıkları Polikliniğinde Dislipidemi Sıklığı ve Bilincinin Araştırılması'' konulu tez çalışması; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 28.04.2010 tarihli, 05 sayılı oturumunun 13 no'lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 30.12.2010 tarihli, 5 sayılı oturumunun 26 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.02.2011 tarihli, 2 sayılı oturumunun 4 no'lu kararı ile başvuru sonrası Prof. Dr. Güngör AKÇAY denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Özgür YAKICI tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

ÖZET

İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE DİSLİPİDEMİ SIKLIĞI VE BİLİNCİNİN ARAŞTIRILMASI

Koroner kalp hastalıkları günümüzde dünya genelindeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak görülmektedir. Bu konuda yapılan tüm çalışmalara rağmen aterosklerotik kalp hastalıklarının halen daha artmaya devam etmekte olduğu izlenmektedir. Türkiye'de de benzer bir durum mevcuttur. Aterosklerotik kalp hastalıklarının ülke ekonomilerine oldukça büyük yük getirdiği bilinmektedir.

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı tüm İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne Şubat 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran toplam 1553 hasta üzerinde yapıldı. Hastalardan kan alındıktan sonra anket çalışması yapıldı. Böylece İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran hastalarda dislipidemi sıklığı, dislipidemi bilinci ve antilipidemik ilaç kullanım oranları, dislipidemiye eşlik eden hastalıkların sıklığı belirlendi.

Sonuç olarak; İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran insanların dörtte üçünde dislipidemi olduğu, bu insanların dislipidemi için ilaç kullanımlarının ve dislipidemi bilinçlerinin çok düşük olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, Sıklık, Bilinçlilik.

SUMMARY

RESEARCHING OF THE PREVALENCE AND THE AWARENESS OF DYSLIPIDEMIA IN THE INTERNAL MEDICINE POLICLINICS

Coronary heart diseases are the most important cause of morbidity and the mortality in worldwide. Despite all efforts in this area, we show that the prevalence of atherosclerotic heart diseases are still increasing. The situation is similar in Turkey. We know that atherosclerotic heart diseases brought very large burdens to the economies of countries.

This study includes of 1553 patients who referred to Internal Medicine policlinics of Atatürk University Medicine Faculty participating the survey between February 2011 and June 2012. We performed a questionnaire for all of the patients after taking their blood samples. So we determined dyslipidemia prevalence, prevalences of awareness, and antilipidemic drug using in dyslipidemia, and the diseases that associated with dyslipidemia in our patients who referred to Internal Medicine policinics.

In conclusion; we saw that three quarters of the peoples who referred to Internal Medicine Policilinics have dyslipidemia, but the prevalences of their antilipidemic drug using for dyslipidemia and the awareness of dyslipidemia was very low.

Key words: Dyslipidemia, Prevalence, Awareness.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dislipidemi, dolaşımdaki yağların miktarının anormal olması durumudur (1). Hücre duvarlarının yapımında, hormon üretiminde, beyin, deri ve diğer organların fonksiyonunda vücudun düzenli olarak çalışması için kolesterole ihtiyaç duyarız (2-6). Total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliseridlerin (TG) serum düzeylerinin yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K) serum düzeylerinin düşüklüğü dislipidemiyi oluşturan faktörlerdir (5).

Dislipidemi sıklığı ise milliyet, etnik köken, genetik, sosyokültürel, ekonomik faktörlere göre değişkenlik gösterir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve diyetin de etkili olduğu gösterilmiştir (7).

Eşlik eden tıbbi sebebe bağlı olmayıp muhtemelen genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları ‘‘primer lipid bozuklukları’’ olarak adlandırılır. Eşlik eden bir takım diğer sebeplere bağlı görülen sekonder lipid bozukluklarının belirlenmesi ise, altta yatan durumun düzeltilmesi ile tedavi edilebilir olmaları açısından önemlidir (8). Sekonder dislipidemilerin en önemli sebepleri: diabetes mellitus (DM), biliyer tıkanıklık, böbrek hastalıkları, tiroid hastalıkları, obezite ve ilaçlardır (9).

İnsandaki tüm organ sistemlerinin fonksiyonunda önemli rol oynayan kolesterol, batı dünyasındaki tüm ölçümlerin üçte birinden fazlasının nedeni olan Koroner Kalp Hastalığı (KKH) patogenezindeki önemli unsurlardan birisidir. Yüzyıla yakın bir süre içinde elde edilen epidemiyolojik ve deneysel veriler, bir kolesterol taşıyıcı protein olan LDL’in aterosklerozla olan ilişkisini kuşkuya yer bırakmayacak nitelikte ortaya koymuştur. Artık pandemik hale gelen aterosklerotik hastalıklarla mücadelenin önemli bir unsuru olan kolesterol düşürücü tedaviler günümüz Kardiyovasküler (KVS) Tıbbın en önemli uğraşlarından birini oluşturmaktadır (10).

Güncel kılavuzlar kalp damar hastalığı ve diabeti bulunmayanlarda LDL-K hedeflerini belirlerken yaş, cinsiyet, TK, HDL-K, sigara içimi ve sistolik kan basıncı değerlerinden faydalanarak global risk hesaplaması yapılmasını önermektedir (11).

Yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, kilo verme, sigarayı bırakma ve egzersiz ile metabolik ve lipid anormalliklerinde düzelme olmasına rağmen çoğu hastada genellikle

farmakolojik tedavi uygulamak gerekmektedir (12). 20 yaş ve üzerindeki kişilerde en azından her 5 yılda bir tam plazma lipid profilinin ölçülmesi önerilmektedir (5).

Yeter ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre dislipidemi nedeniyle ilaç kullanan hastaların Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerine göre ancak yarısı tedavi hedeflerine ulaşmıştır. Tedavi hedefine ulaşamayan hastaların önemli bir kısmının düzenli ilaç kullanmadıkları ve yaşam tarzı değişikliklerine dikkat etmedikleri görülmektedir (10). Dislipidemiye yol açan faktörler hakkında çok az sayıda Türk çalışması bulunup daha ileri bölgesel çalışmalar ve yaşam tarzı farklılıklarını ortaya koyan çalışmaların yapılması gerekmektedir (14,15).

Dislipidemi toplumumuzda sık görülen önemli bir hastalık olup birçok önemli komplikasyonlara neden olabildiği bilinmektedir. Ülkemizde hastalara lipid düşürücü tedavi suboptimal düzeyde uygulanmaktadır. Bu konudaki bilinçlilik ve kılavuzlara başvurma çabalarına rağmen hastaların hedef lipid düzeylerine ulaşma oranı özellikle yüksek riskli hastalarda % 50'nin altındadır. Poliklinikte değerlendirilen hastalar bazen bu risk değerleri dikkate alınmadan tedavi edilmektedir. Tedavi alması gereken hastalar tedavi almamakta, bazen de hastalara gereksiz tedavi verilmektedir. Bazı hasta gruplarında hayat tarzı değişiklikleri vurgulanmadan sadece ilaç tedavisi ile hasta tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu konuda gerek hekimler açısından, gerekse hastalar açısından alınması gereken bir hayli yol vardır. Bölgemizde dislipidemi sıklığı ve bilinci hakkında da yeterli miktarda çalışma yapılamamıştır. Biz çalışmamızda, İç Hastalıkları Poliklinikleri'mize başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardaki kolesterol düzeylerini, bunların yaş ve cinsiyetle olan ilişkisini, dislipidemi ve antilipidemik ilaç kullanma sıklığını, dislipidemide bilinçlilik oranlarını ve dislipidemik hastalara eşlik eden endokrin, metabolik ve iç hastalıklarının sıklığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Neredeyse tüm endokrin hastalıklar serum ve dokulardaki lipid düzeylerinde önemli değişiklikler meydana getirmekte olup altta yatan primer ve sekonder lipid bozukluklarının metabolizmasının anlaşılması, ilgili hekimler açısından oldukça yol gösterici olacaktır (4).

2.1 Lipidlerin Sınıflandırılması:

2.1.1 Kolesterol:

Kolesterol, diyette düzenli olarak tüketilmekte olup suda çözünmeyen bir moleküldür (3). Kolesterol karaciğer tarafından asetattan hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz enzimi ile sentezlenmektedir (2,6,16). Vücudun kolesterol havuzuna girişinin ikinci bir yolu ise diyetle emilimdir. Diyetsel kolesterolün sadece % 40'ı bağırsaktan emilir. Vücuttaki hücrelerin kolesterol sentezleme kapasitesine rağmen çoğu hücrede lokal sentezlenen kolesterol hücre içinde membran oluşumu için kullanılır ve plazma kolesterol konsantrasyonuna katkıda bulunmaz (16). Plazmadaki kolesterolün üçte ikisi uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşmiş, üçte biri ise serbest (esterleşmemiş) halde bulunur (2,15,16). Kanda lipoproteinler halinde taşınırlar (5). Vücuda günlük kolesterol girişi sentezle 50-100 mg, diyetle 0-1400 mg olup kolesterol çıkışı ise safra ve feçesle 400-1300 mg, deriyle 80-100 mg'dır. Gebelik ve laktasyonda ise bu değerler değişkendir. Günlük 50-1400 mg kolesterol dokularda birikir (16).

Kolesterolün görevleri:

1. İnsan vücudunda bulunan ana steroldür (16).
2. Hücre membranlarının yapısal bir bileşenidir (2,3,6).
3. Plazma membranında kolesterolün bulunması membran akışkanlığını sağlamada önemlidir (4).
4. Östrojen, projestin, androjen, aldosteron, vitamin D, glukokortikoidler ve safra asitlerinin sentezinde gereklidir (2-6).
5. Kolesterol eksikliği gelişme geriliğine neden olur (4).
6. Kolesterol fazlalığı ise safra taşı ve vasküler hastalığa neden olur (4).
7. Steroid çekirdek vücutta parçalanamadığından kolesterolün atılana kadar vücutta kalması, kolesterolün benzersiz bir rolünü göstermektedir (16).

Kolesterolün vücuttan atılımı karaciğer tarafından safra ile başlar (2,16). Safra asitleri feedback inhibisyonla kolesterolden safra asitlerinin sentezini inhibe ederler (16). Atılım esas olarak steroid çekirdeğinin, kolesterol veya onun bakteriyel değiştirilmiş ürünleri olan koprosterol, koprostanon ve safra asitleri olarak göründüğü, dışkı yoluyla gerçekleşir (16). Vücuttan kolesterol çıkışının %60'ı kolesterol olarak (veya koprastanol), diğer % 40'ı ise sekonder safra asitleri olarak gerçekleşir (16). Kolesteril esterleri dolaşan kolesterolün hakim formu olup yine aterom ve ksantomlarda hakim olarak bulunurlar (16).

2.1.2 Trigliserid (TG):

Trigliseridler (TG), bağırsaklarda emilmiş yağ asitlerinden (ya) veya karaciğer tarafından asetat ve yağ asitlerinden sentezlenir, gliserolün yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşurlar (2,4,16,17). Diyette düzenli olarak tüketilir ve suda çözünmezler (3). Plazmaya 4 ana lipoprotein formundan birisi olarak geçer; Şilomikron (ŞM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein LDL) (16). Kanda dolaşan trigliseridler adipoz doku trigliseridlerinin yağ asidi içeriğini yansıtır ve tüm kaynaklar ise diyetsel yağ asidi içeriğini yansıtır (4). Trigliseridlerin hidrolizi ile serbest yağ asitleri üretilir (2,16). Hipertrigliseridemi fazla sentez, bozulmuş katabolizma veya her ikisinin birlikteliği ile görülebilir (16). Trigliseridler vücudun esas enerji deposu olarak görev yaparlar (2,16). Vücuttaki adipoz doku kitlesinin ve depo yağlarının çoğunu oluştururlar (4,6,17). Kandaki TG yüksekliği pankreatite neden olabilir (4).

2.1.3 Fosfolipidler (FL):

Fosfolipidler, hücre membranında asimetrik dağılmakta olup hidrofilik kolin içeren lipidler dış yüzeye yönelirken, hidrofobik amin içeren lipidler sitoplazmik yüzeye yönelirler (4). Başlıca görevleri şunlardır:

1. Hücre zarının yapısındaki başlıca moleküllerdendir (2).
2. Hücre membranı ve yüzey lipoprotein içeriklerinin üretimini uzun zincirli yağ asitlerinin varlığında sağlarlar (4).
3. Kolayca hücre membranları ve lipoproteinler arasında değiştirilebilirler (16).

4. Yüzeydeki aminofosfolipid fosfotidilserinin belirlenmesi; kanın pıhtılaşması ve fagositoz için apopitotik hücrelerin belirlenmesini başlatır (4).

Plazma fosfolipidlerinin neredeyse tamamı, bağırsak mukozası ve karaciğerdeki sentezden elde edilmekte olup vücuttaki diğer çoğu dokuda da sentezlenebilmektedir (16). Plazma fosfolipidleri diyetsel fosfolipidler gibi emilmez ve bağırsak sularındaki fosfolipaz ile hirolize olurlar (16). Lizolesitin hızla metabolize edilen toksik bir molekül olup doku fosfolipazı veya lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) tarafından oluşturulabilir (16).

2.1.4 Yağ Asitleri (YA):

Yağ asitleri plazmada serbest, albumine bağlı veya kompleks oluşturmak üzere diğer bazı organik moleküllerle esterleşmiş olarak bulunur (17). Plazma serbest yağ asitleri oleik, palmitik, linoleik ve stearik asit olup bunların içerisinde linoleik asit farklı olarak esansiyel asittir ve insanda sentezlenemez (16). Linoleik asit ve araşidonik asit ω-6 yağ asitleridir (4). Doymuş yağ asitleri ve oleik asit gibi bazı doymamış yağ asitleri esansiyel değildir ve vücutta sentezlenebilir (4). Serbest yağ asitleri yağ dokusunda depolanan trigliseridlerin lipolizinden elde edilir (16). Yağ asitlerinin ikinci bir kaynağı; lipoprotein lipaz (LPL) aktivasyonuyla, VLDL-K ve şilomikronlardaki plazma trigliseridlerinin hidrolizidir (16). Serbest yağ asitlerinin 4-8 dakika gibi çok kısa yarı ömürleri vardır (16). Vücudun kas hücreleri tarafından plazmadan kolayca alınır (16). Katabolizmalarında ikinci bir yolak ise karaciğer tarafından alınıp, karaciğere VLDL-K şeklinde taşınabilen trigliseridlerin tekrar sentezlenmesi veya asetil CoA'nın oksidasyonudur (16). Fizyolojik olarak serbest yağ asitlerinin kandaki düzeyleri vücudun enerji ihtiyacını karşılama şekline göre hızla artıp azalabilir (16). Karbonhidrat absorbsiyonundan sonra, artmış insülin sekresyonuyla birlikte düzeyleri düşük olma eğilimindedir (16). Fakat postprandiyal olarak glukoz düşünce artarlar (16). Açlık durumunda 400-600 μEq/L düzeyleri sık görülürken, 24-72 saate kadar uzamış açlıkta, serbest yağ asidi düzeyleri 1000-1500 μEq/L düzeyleri arasında değişir (16). Plazma serbest yağ asitlerinin majör fizyolojik düzenleyicisi insülin ve epinefrindir (16). Yağ asitlerinin bazı görevleri şunlardır:

1. Linoleik asit, araşidonik asit metabolizması ve prostoglandin oluşumu için öncül maddedir (16). Beyin ve retinada membran oluşumunda önemlidir (16). Vücudun büyümesi ve membran oluşumu için gereklidir (16). Çoğu ω-6 ve ω-3 yağ asitleri esansiyel olup sentezlenememektedirler ve özellikle gelişim döneminde ve fizyolojik streste yaşam için gereklidirler (4).
2. Serbest yağ asitleri vücut için majör metabolik yakıt oluştururlar (2,16).
3. Balık yağı; ω-3 yağ asidi olup lipidleri düşürme özelliği, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkileri vardır (4).

2.2 Lipoproteinlerin (LP) Sınıflandırılması:

Lipoproteinler, lipidlerin (kolesterol, trigliseridler ve yağda eriyen vitaminler) taşınmasında gerekli olan protein kompleksleridir (3,18,9). Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidleri taşırlar (2). Lipoproteinler, hidrofobik bir lipid merkez (trigliserid veya kolesterol esteri) ve etrafında hidrofilik bir kılıftan (fosfolipidler, serbest kolesterol, sfingomyelin ve apolipoproteinler) meydana gelen partiküllerdir (2-4,6,9,18,19). Dışta polar, içe nötral lipidler bulunur (19).

Lipoproteinlerin çoğu globüler yapıdadır (6) Bu partiküllerin bir araya gelmesinde çekirdeklerinde bulunan lipidlerin apolipoproteinlere nonkovalent olarak bağlanması etkilidir (6,19). Apoproteinler (apo) de hidrofilik protein taşıyıcıları olup suda çözünmeyen lipidlerin taşınması için gereklidir (6). Beklendiği gibi lipoproteinler in vivo olarak farklı işlevsel özelliklere sahiptirler (9). Lipoproteinler;

1. Lipidleri organ ve dokulardan vücut sıvılarına taşır, vücut sıvılarından da organ ve dokulara taşırlar (18,19).
2. Diyetteki kolesterol, uzun zincirli yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerin emilimine aracılık eder (18).
3. İlaçlar (probukol, siklosporin vb.), bazı virüsler ve bazı antioksidan enzimler (paraoksanaz, trombosit kökenli aktive edici faktör, hidrolaz) gibi birçok maddeyi taşırlar (19).

Plazmada lipoproteinler dinamik olarak hareket eder. İnsanlar ömürlerinin çoğunu öğün sonrası olarak geçirir (4). Yemek yenmesi ile birlikte oluşan lipoproteinler enzimlerin uyarılmasıyla metabolize edilmekte, plazma lipoproteinlerinin etkileşimi ile

lipid ve protein içerikleri değişmektedir. Lipoprotein boyutlarında hızlı bir değişim meydana gelmekte, lipoproteinlerin çapları küçülmektedir. Dolaşımda yeni lipoproteinlerin oluşması ve fazla yüzey içeriklerinin çekilmesi sonucu; önemli besin ve vitaminlerin dokuya göçüne neden olmaktadır (4). Hastalık riskinin klinik olarak belirlenmesi açlık ölçümlerine dayanmakta; fakat hastalıkların çoğu, lipoprotein göçüne bağlı olarak tokluk durumunda oluşmaktadır (4). Trigliseridlerin çoğu, şilomikronlar veya VLDL ile, kolesterolün çoğu LDL ve HDL ile kolesterol esterleri şeklinde taşınır (18). Plazmadaki lipoproteinlerin yoğunluklarının hidrasyonu ile lipid kısımları 0.8-0.9 g/ml olup bu da diğer plazma proteinlerinden daha hafif benzersiz bir yoğunluğa sahip olmalarına neden olur (16).

Lipoproteinler çap, yoğunluk, lipid içeriği, apoliporoteinleri, elektroforezdeki göçleri ve diğer faktörlere bağlı olarak farklılık gösterirler (9,18). Bu açıdan farklı şekilde sınıflandırılabilirler.

Agaroz jel elektroforezindeki elektrik yüklerine bakıldığında şilomikronlar orijinde; şilomikron kalıntıları ve ara yoğunluklu lipoprotein kolesterol (IDL-K) yavaş pre-β bandında; lipoprotein (a) [Lp(a)] ve VLDL-K pre-β bandında; LDL-K β bandında; HDL-K α bandında yer alır (3,6,18).

Apoprotein parçalarına göre alfabetik olarak apo-A, apo-B, apo-C, apo-D, apo-E olarak ayrılmışlardır (16).

Aterojenitelerine göre; Lp(a) > LDL-K > ŞM ve VLDL-K kalıntıları > VLDL-K > ŞM > HDL-K şeklinde sıralanırlar (16).

En yaygın gruplama ise yoğunluklarına göre yapılmaktadır (19). Lipoprotein partikülünün dansitesi partikülde bulunan lipid ve proteinlerin rölatif miktarları ile ilişkilidir (6,18). Saf yağın yoğunluğu sudan azdır (17). Dolayısıyla lipoproteinlerin yoğunluğu, içinde lipid oranı arttıkça azalır (17). En hafifinden (lipid içeriği fazla, protein içeriği az) en yoğununa doğru sıralama şöyledir: ŞM, VLDL-K, IDL-K, LDL-K, HDL-K (9,16-19).

İnsan plazma lipoproteinlerinin içerik, yoğunluk, kaynak ve çaplarına göre sınıflandırılması tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Plazma Lipoproteinleri'nin İçerik, Yoğunluk, Kaynak ve Çaplarına Göre Sınıflandırılması (2-4,6,16,17,19,21)

Tip	Yoğunluk (g/ml)	Kaynak	Lipidler	%	Apoliproteinler		Çap (nm)
					Majör	Minör	
ŞM	<0.950	Bağırsak	TG	84	B48 E CI CII CIII	AI AII AIV	100-500
			FL	7			
			Kol esteri	5			
			Protein	2			
			Serbest kol	2			
			N yağ asidi	1			
ŞM kalıntıları	<1.006	Şilomikronlar	TG	60	B48 E	Yok	80-125
			Kol	20			
VLDL	<1.006	Karaciğer	TG	51	B100 E CI CII CIII	D	30-80
			FL	19			
			Kol esteri	13			
			Protein	8			
			Serbest kol	7			
			NYA	2			
IDL (LDL1)	1.006-1.019	VLDL-K	Kol	35	B100 E	CIII	25-35
			TG	25			
LDL (LDL2)	1.019-1.063	IDL-K	Protein	50	B100	Yok	18-25
			FL	23			
			Kol esteri	18			
			Serbest kol	4			
			TG	4			
			NYA	1			
HDL2	1.063-1.125	Karaciğer, bağırsak, plazma	Kol esteri	37	AI AII	C D E J	5-12
			FL	22			
			Protein	21			
HDL3	1.125-1.210		TG	11			
			Serbest kol	8			
			NYA	1			
Lp(a)	1.050-1.090	Karaciğer	Kol	60	B100 Apo(a)	Yok	30
			TG	5			

IDL: ara dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein; ŞM: şilomikron; TK: total kolesterol; TG: trigliserid; Kol: kolesterol; FL: fosfolipid; NYA: nonesterifiye yağ asidi; yüzde değerler lipoprotein kuru ağırlık yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

2.2.1 Şilomikronlar (ŞM):

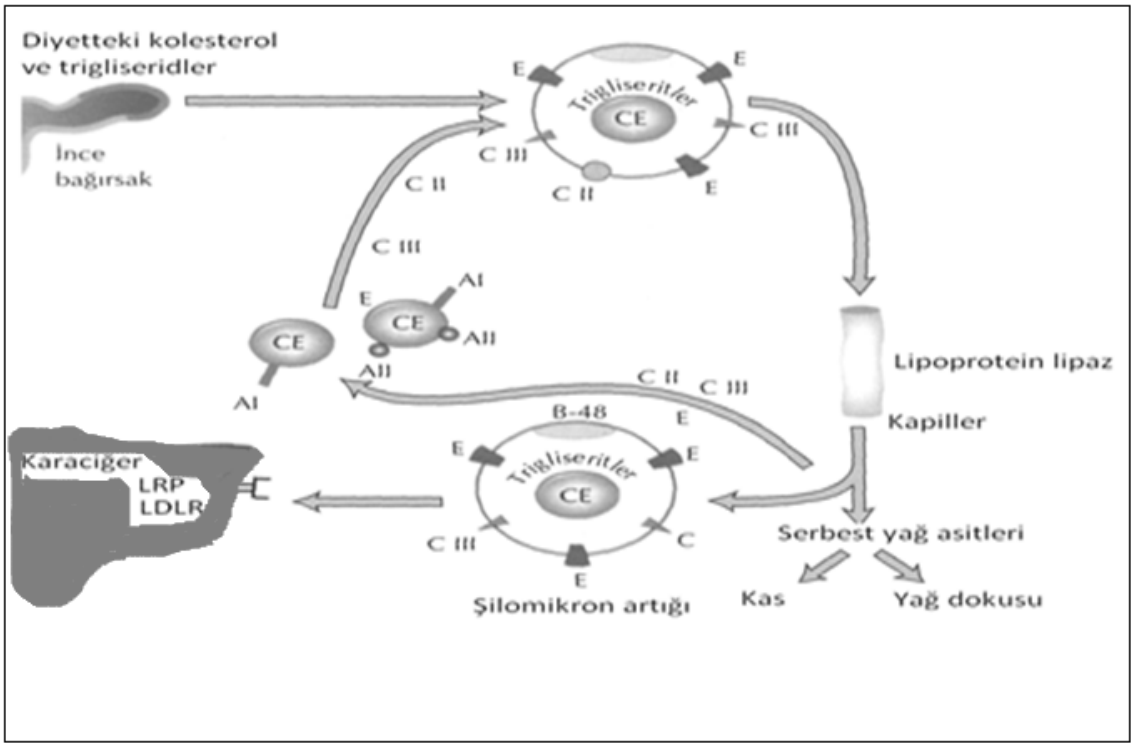
Şilomikronlar ve bunların kalıntıları en büyük lipoproteinlerdir (3). Postprandial plazmada bulunurlar (16,17). Lipidden zengin bir yemek sonrasında şilomikron trigliseridlerinin yağ asidi içeriği genellikle tüketilen diyetsel yağa benzerdir (2,16). Diyetsel yağ alımının artmasıyla daha büyük parçacıklar üretilir (16). Şilomikronların büyük boyut ve yüksek trigliserid içerikleri süt benzeri görünüme neden olur (16). Plazmanın gece 4^0 C'de bekletilmesiyle şilomikron tabakanın sudan daha hafif olmasından dolayı plazma örneğinin üzerinde yüzerler (4,16).

2.2.1.1 Metabolizması:

Eksojen (diyetsel) kaynaklı yağın bağırsaktan taşınmasında primer rol oynar (2,3,16,21). Besinsel kaynaklı triaçilgliserolleri kas ve yağ dokusuna, kolesterolü ise karaciğere ulaştırırlar (6). İncebağırsakta diyetsel yağ emilimine cevap olarak yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir (2,6,16). Lipidler ve apoproteinler birleşerek ŞM'ları oluştururlar (6). ŞM'lar ekzositoz ile veziküller içinde hücre membranının lateralinden dışarı salınırlar (6). ŞM'lar barsağı lenfatikler yolu ile terk eder ve duktus torasikus ile sistemik dolaşıma geçerler (6,16). ŞM'lar açlık plazmasında bulunmamakta olup diyetteki TG'lerin esas taşıyıcısıdır (17). Sistemik dolaşıma giren şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo-C-II'yi alırlar. LPL'ın aktivatörü olan apo-C-II'yi kazandıktan sonra ŞM'ların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar (2). Apo-E'nin de yardımıyla ŞM'lar metabolize olup kalıntıları oluşmaya başlar (4). Ayrıca serbest yağ asitleri açığa çıkar (17). Serbest yağ asitleri trigliserid olarak depolanmak, enerji kaynağı olarak oksitlenmek veya yeniden trigliserid yapımında kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar (2,17).

ŞM parçacıkları yemek sonrası hızla temizlenmekte olup (yarılanma ömrü 5-15 dk) gece açlığı sonrası yok olmaktadır (3,4,16,17). Apo-A-I ve apo-A-II, HDL'de bulunan apo-C ve apo-E ile değişime uğrar. Dolaşımdaki ŞM'lar böylelikle LPL etkisiyle trigliseridden fakir, kolesterolden zengin ŞM artıklarına dönüşürler (2,6,16,17). Tüm bunlar için HDL'den apo-E ve apo-C'nin ters taşınması ve yeni HDL-K parçacığı öncülü olarak etki eden şilomikron yüzey içeriğinin olması gerekir (16). Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır (2). Bu parçacıklar karaciğer tarafından muhtemelen LDL reseptörü (LRP) olarak spesifik apo-E reseptörleri tarafından alınır ve

alımda LDL veya apo-B reseptörleri rol oynar (16). Hepatik lipaz (HL) ŞM artıklarının hepatositler tarafından alınmasının son aşamasında da rol oynar (17). ŞM artıkları, kısa sürede apo-B-48 ve apo-E'yi tanıyan karaciğer parankim hücreleri tarafından plazmadan temizlenir ve aterojenik oldukları düşünülmektedir (4,17). ŞM alımı, hepatik kolesterol içeriğinin artmasına ve de nevo kolesterol sentezinin azalmasına neden olur (16). Şilomikron metabolizması şekil 1'de özetlenmiştir (22).



Şekil 1: Şilomikron Metabolizması (22).

2.2.2 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL):

LDL, insan plazmasında kolesterol, kolesteril ester ve fosfolipidlerin majör taşıyıcısıdır (2,16). LDL, serum kolesterolünün % 60-70'ini oluşturmakla birlikte majör aterojenik lipoproteindir (2,5,17). Apo-B-100 LDL'in protein içeriğinin % 95'ten fazlasını oluşturur (16,17). LDL'in yapısında bulunan apo-B-100'ün tümüyle VLDL kaynaklı olduğu gösterilmiştir (6).

2.2.2.1 Metabolizması:

LDL insanda kolesterolün esas taşıyıcısıdır (4,23). Çoğu insanda plazmada VLDL-K ve IDL-K'ün intravasküler katabolizmasından elde edilir (2,16,33). LDL-K

yapımının miktarı, karaciğerin aldığı VLDL-K artıkları ile VLDL-K yapım hızı arasındaki ilişki ve karaciğer veya diğer dokuların LDL-K klirens hızına da bağlıdır (2). LDL'in uzun ömürlü olması, dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar (17). Dolaşımdaki LDL-K'ün % 75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer (2). Karaciğer, LDL-K'ün plazmadan uzaklaştırılması için en önemli organdır (16,19). Plazma LDL'inin, LDL reseptörü aracılığıyla, özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında; yapıdaki apoB-100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir (19). Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur (2). LDL'in hücre içine alınması; endojen kolesterol biyosentezinin baskılanması, hücre içi kolesterol esterifikasyon oranının artması ve hücre yüzeyinde yüksek afiniteli LDL reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olur (16,19,21). LDL (apo-B/E) reseptör ekspresyonu negatif feedback kontrolü ile hücresel kolesterol gereksinimini ve LDL'in hücre içine alımını düzenler (21). Bu yüzden LDL konsantrasyonu için reseptör sentez hızı anahtar rol oynar (2). Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra, lizozomlarda apo-B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleri de serbest kolesterol haline hidrolize olur (2). Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi; geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini, hem de kolesterol sentezini yavaşlatır (2). Hepatik LDL kolesterol safra asitlerine çevirilerek bağırsak lümenine salgılanabilir (21).

LDL'lerin, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşımasında, LDL için spesifik yapılar içeren birçok hücre apo-B-100'ü tanır, LDL'lerin ve dolayısıyla kolesterol ile kolesterol esterlerinin hücre içine alınmasını sağlarlar (16,19). LDL-K nonhepatik dokular tarafından alınarak hormon üretimi, hücre duvarı sentezi için kullanılabilir ve esterifiye formda depolanabilir (21). LDL-K'deki kolesterolün, önemli öncülü olan steroid hormonların sentezi için yüksek kapasiteye sahip belli endokrin organlarda rölatif alım oranları en fazladır (adrenal korteks ve overin korpus luteumu gibi) (16). Miktarı kontrol edilemeyen fazla LDL-K, oksidasyon veya farklı modifikasyonlar sonucu modifiye LDL-K'e dönüşür, makrofaj ve fibroblastlarda bulunan çöpçü reseptörleri tarafından tanınıp alınır. Bunun sonucunda köpük hücreleri oluşur (19,21). Köpük hücreleri de yağlı çizgilerden başlamak üzere aterom plaklarının oluşumuna katılırlar (19,21). Aterojenik lipoproteinler: VLDL-K, ŞM, şilomikron kalıntıları, küçük yoğun LDL-K, küçük yoğun HDL-K, okside LDL-K'dür (19).

2.2.3 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL):

HDL, çapları en küçük, yoğunlukları en fazla olan lipoproteinlerdir (19). HDL'in yarısı lipid, yarısı ise proteinden oluşur (2,3,6,16,17,19,23). Serum kolesterolünün % 20-30'unu oluşturur (5). Çoğu globüler şekilli olan HDL partiküllerindeki serbest kolesterol, HDL partikülünün yüzeyi ile çekirdeği arasında dağılmıştır (19). En fazla protein içeren ve TG içeriği en az olan lipoproteindir (6). Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT), kolesteril ester transfer protein (CETP), fosfolipid transfer protein (PLTP), asetil-plazma trombosit aktive edici faktör (PAF) hidrolaz ve paraoksonaz (PON) gibi bazı proteinlerin enzimatik aktiviteleri bulunmaktadır (19). TG ve kolesterol esterleri lipoprotein molekülünün merkezinde yer alırken protein yapılar yüzeyde yerleşmişlerdir (19). HDL_1, plazmadaki apo-E'nin yarısını içermekteyken HDL_2 ve HDL_3 apo-E içermez (4,17,19). HDL, plazmada diğer lipoproteinlere apo-E ve apo-C sağlamak için depo işlevi görür (6,17). Apo-C ve apo-E'yi ŞM'lara ve VLDL'lere transfer edip geri alırlar (6). Plazma HDL düzeyinde meydana gelen dalgalanmalar genellikle HDL_2 formundan kaynaklanmaktadır (19).

2.2.3.1 Metabolizması:

HDL parçacıklarının karmaşık bir biyolojisi vardır (4). HDL, vücuttaki dokulardan karaciğere kolesterol taşıyan bir lipoprotein sınıfıdır (16,18,19). Serbest kolesterolü dokulardan alıp esterifiye ederler(6). HDL-K, kanda TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizması ve periferik dokulardan yan ürünü olarak oluşur (3). HDL, karaciğer ve ince bağırsakta enterositler tarafından sentezlenir ve lipoproteinlerin metabolizması sonucu olgunlaşmamış şekilde ekzositozla plazmaya verilir (2,4,6,16). HDL partikülü sentezlendiği zaman çift katlı disk (nascent, yeni sentezlenen) şeklindedir (6,16,17,19,22). Bu proteinden zengin bir partikül olup bu dönemde HDL'in apoproteinleri apo-A-I ve apo-A-II dir (6). Esas yapı olarak proteine ilaveten fosfolipid ve serbest kolesterol içermektedir (16,17).

TG içeren lipoproteinlerin lipolizi süresince HDL serbest kolesterol alıcısı olarak hareket eder (21). Kolesterol açısından rölatif olarak fakir olan diskoid HDL partikülü, ekstrahepatik dokulardan, diğer lipoproteinlerden ve damar endotelinden serbest kolesterolü alır (2,6,21). Kolesterolün ekstrahepatik dokulardan alınıp karaciğere transportu; ''revers kolesterol transportu'' olarak bilinir (6). Kolesterolün, periferik

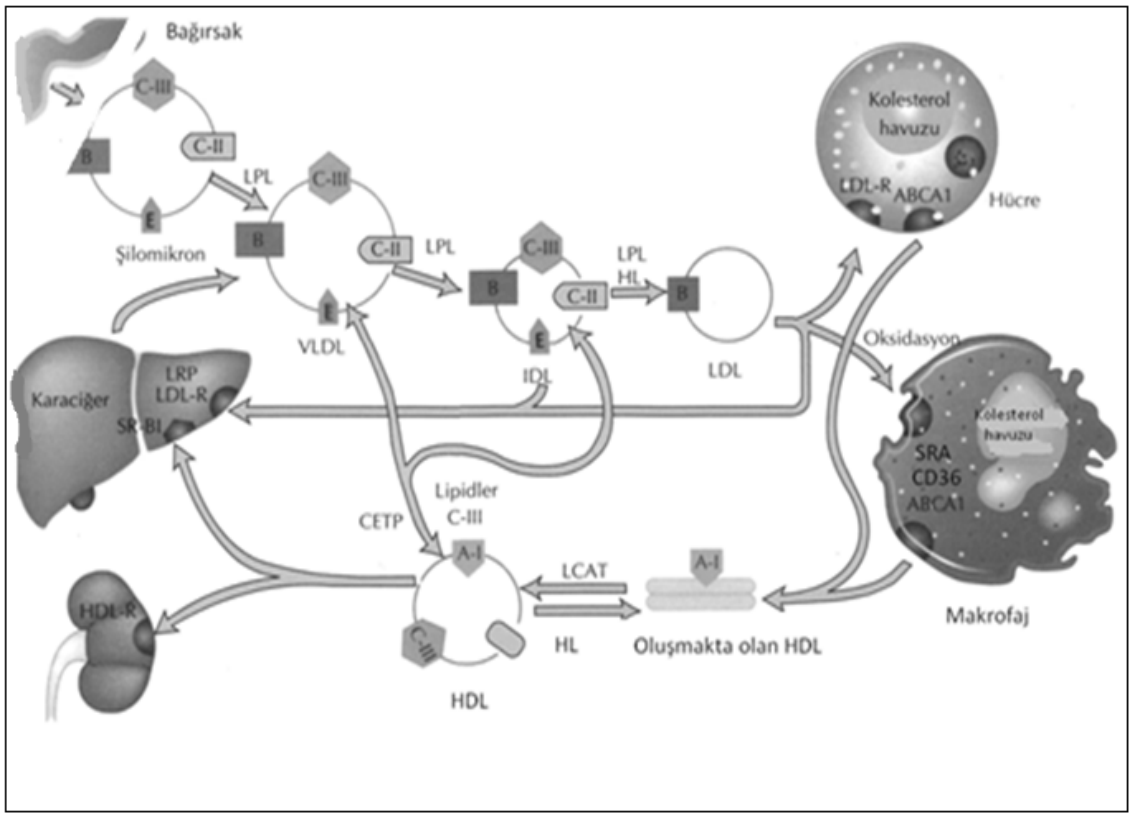
dokulardan diskoidal HDL'ye, ABCA-1 reseptörüne bağlanarak akışı; plazma HDL kolesterolünün esas kaynağı olabilir (16). HDL yüzeyindeki apo-A-I bu işlemde merkezi rol üstlenir (21). Serbest (esterifiye olmamış) kolesterolün HDL'e difüzyonundan sonra karaciğerde sentezlenen LCAT; apo-A-I ile aktifleştirilir ve kolesterol kolesteril esterlerine dönüştürülürek depolanmaya başlar (2,6,17,21).

Esterleşme sonrası, kolesterol esterleri HDL partikülünün hidrofob yapıda çekirdek kısmına geçer, böylece hücre membranları ile HDL arasında, serbest kolesterol için bir konsantrasyon gradyentinin oluşması sağlanır (6,16). Bunun sonucunda HDL'e daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur (2). Aynı zamanda disk şeklindeki olgunlaşmamış HDL, küre biçimini almaya başlar, en küçük ve yoğun formu olan HDL_3 oluşur (6,17). Kolesterol esterleri, lipoproteinin çekirdeğine girerek HDL_3 denilen partikülü meydana getirir ve bu partikül, kolesterol ester içeriğini giderek arttırarak, boyutu daha büyük olan HDL_2'ye dönüşür. Dolaşımda apoE'nin taşınmasını sağlayan partikül ise HDL_1 olarak adlandırılır (2). Karaciğerde hepatik lipaz, HDL_2'nin trigliseridlerini ve fosfolipidlerini hidrolize ederek; HDL_3 haline dönüştürür. HDL_2'deki kolesterol esterleri, VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL_2, karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL_3'e dönüşür ve HDL döngüsü tamamlanır. Böylece kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden toplayıp karaciğere taşıma işlevini gerçekleştirmiş olur (2,6). HDL reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır ve içerdiği kolesteril esterleri sentez işlemlerinde kullanılır (17,21) HDL'in yarılanma ömrü apo-A-I ve apo-A-II'de belirlendiği gibi 4-6 gün olup diyet ve ilaçlardan etkilenir (16).

VLDL'i artıran karbonhidrattan zengin diyetler, HDL'in azalmasına neden olur ve HDL turnoverini artırır (16). Bu nedenle düşük yağlı diyet sonrasında, HDL'deki mütevazi düşüş; HDL'in periferik dokulardan karaciğere akışında yararlı artışı belirleyebilir (16). HDL metabolizmasındaki tüm etkiler, muhtemelen VLDL sentezi ve HDL katabolik oranlarındaki değişikliklerin sonucudur (16). Bu da VLDL ve HDL düzeylerindeki ters değişim görüşünü desteklemektedir (16). HDL katabolizmasının esas yeri karaciğer ve böbrektir (16). HDL'in hepatik katabolizması; HDL kolesteril

esterlerinin, karaciğer ve steroidojenik dokularda, SR-B1 reseptörü ile selektif alımı aracılığı ile olur (16). HDL'in böbrek katabolizması cubulin aracılığı ile olur (16).

HDL-K endotel hasarı ve aterosklerotik plak gelişimine karşı koruyucudur (19). HDL-K seviyeleri ile koroner arter hastalığı (KAH) riski arasında ters orantı mevcuttur (4,5). HDL_2'nin aterosklerozdan koruyucu etkisinin, HDL_3'e göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (6). HDL-K aynı zamanda LDL oksidasyonunu önleyebilir (19). Bazal durumda antiinflamatuar, akut faz yanıtında ise proinflamatuar etkiye sahiptir (19). Koagülasyon ve fibrinolizde etkilidir. Trombositlerde agregasyonu inhibe ederken nitrik oksit (NO) sentezini apo-E aracılı aktive eder ve HDL-K düşüklüğü, trombüs oluşumuna neden olur (19). HDL metabolizması ve ters kolesterol taşınması şekil 2'de özetlenmiştir (22).



Şekil 2: HDL Metabolizmasına Genel Bakış ve Ters Kolesterol Taşınması (22).

2.2.4 Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL):

VLDL, TG'den zengin olup endojen TG'lerin esas taşıyıcısı ve LDL'in öncülüdür (2,3,5,21,23). Yapısında % 92 lipid ve % 8 protein bulunur (6). Serum

kolesterolünün ancak % 10-15'ini oluşturur (5). VLDL kolesterol, denovo sentez edilir ya da lipoprotein yıkımından elde edilir (6,17). Besinler ile alınan veya lipoliz ile açığa çıkan yağ asitleri ve karbonhidratlar, karaciğerde triaçilgliserollere çevrilip VLDL'in yapısına katılarak dolaşıma verilirler (6). VLDL trigliseridleri, LPL ve daha az oranda HL etkisiyle hidrolize edilir (17). VLDL'de bulunan TG'ler, endotelde bulunan LPL tarafından hidrolize uğrar ve açığa çıkan yağ asitleri kas ile yağ dokusu tarafından kullanılırlar (2,6). Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'in yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'e transfer eder (2). Bunun sonucunda giderek küçülen partiküllere dönüşür (17). Bu işlemler esnasında HDL'den kolesterol esterlerini, apo-C ve apo-E'leri alır (2,6,17). Oluşan VLDL artıklarında, kolesterol esterleri VLDL-K'e göre artmıştır (5). VLDL kalıntıları, VLDL-K'ün IDL-K'e dönüşümünü sağlamakta olup aterojenik olduğu düşünülmektedir (4). VLDL-K'ün yaklaşık yarısı, VLDL artıkları veya IDL şeklinde, karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'e dönüşür (2). TG'lerin kaybı ve apo-C'nin HDL'ye transferi sonucu VLDL, IDL'e dönüşür (6).

2.2.5 Ara Yoğunluklu Lipoprotein (IDL):

VLDL'in, triaçilgliserollerini ve apo-C'yi kaybetmesi ile kısa ömürlü IDL partikülleri oluşur (3,6). Çoğu, hepatik lipaz ve LPL tarafından yıkılır (6). IDL ise TG'lerini ve apo-E'yi kaybederek, LDL'e dönüşür (6). Bu dönüşüm sırasında IDL partikülü, apo-B-100 dışındaki tüm apoproteinlerini kaybeder (6). Büyüklük ve içerik açısından, VLDL ve LDL arasında yer alır (17). Majör lipidleri, kolesteril esterleri ve TG'lerdir (3,21). Plazma konsantrasyonu çok düşüktür (2,17). LDL reseptörü ile dolaşımdan uzaklaştırılır (17). Küçük bir bölümü ise karaciğer tarafından alınır. IDL'in hepatosit tarafından alınması apo-B-100 ve apo-E'lerin LDL reseptörü tarafından tanınması sonucu gerçekleşir (6). Ekzojen ve endojen lipoproteinlerin metabolizması şekil 3'te özetlenmiştir (18).

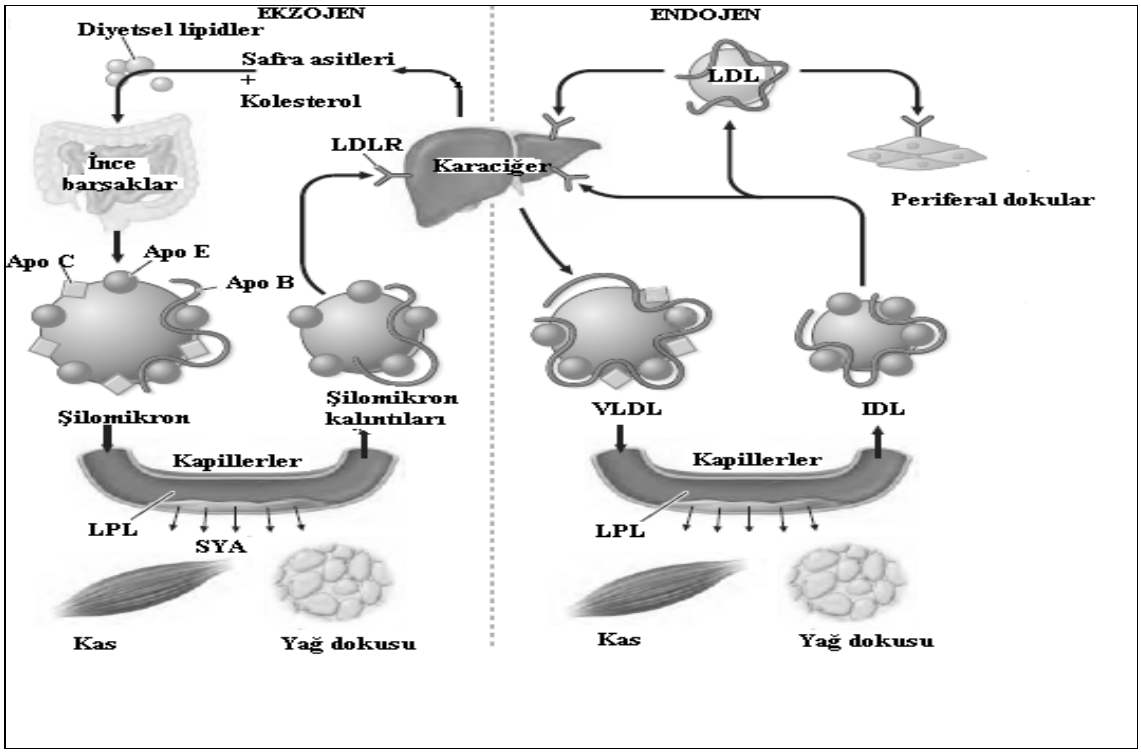
2.2.6 Diğer:

2.2.6.1 Lipoprotein a [Lp (a)]:

Lipoprotein (a), karaciğerde üretilir (4,6,17). Dansitesi HDL'e, yapısı LDL'e benzer (6,17). Ancak plazmada LDL'den daha düşük konsantrasyonda bulunur ve

oldukça farklı ek bir protein bileşeni olan apo (a) taşır (17). Apo (a)'nın kovalent olarak apo-B-100'e bağlandığı LDL-K partikülünden oluşur (4,17,21). Protein komponentinin % 65'ini apo-B-100, % 15'ini albümin, kalanını apo (a) oluşturur (6,21). LDL'in yapısal bütünlüğünde Lp (a) oluşumu LCAT tarafından düzenlenir (21). Plazminojene olan yapısal benzerliği ile Lp (a); plazminojenin plazminojen reseptörleri, fibrinojen ve fibrine bağlanmasıyla yarışarak fibrinolize katılır (6,21).

Lp (a)'nın hem trombojenik, hem de aterojenik özellikleri olduğu düşünülmektedir (6,17,21). Lp (a)'nın 30 mg/dL'nin üzerinde olmasının, KKH riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (4,6). Lp (a)'nın, KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. LDL-K referans aralığı içinde olsa bile Lp (a) yüksekliği KKH riskini artırmaktadır (6).



Şekil 3: Ekzojen ve Endojen Lipoprotein Metabolik Yolakları (18).

2.2.6.2 Küçük-yoğun LDL (sdLDL):

Çapı 25.5 nm ve altında olan, sdLDL'in, dansitesi 1.044-1.063 gr/ml'dir (17). Küçük yoğun LDL partikülleri; oksidasyona artmış yatkınlık, LDL reseptörü için azalmış afinite, artmış VLDL kalıntı düzeyleri ve düşük HDL kolesterol ile ilişkili

olarak, koroner arter hastalıkları için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (19). Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması, şilomikron, VLDL ve LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece; trigliserid içeriği artan LDL, hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak, daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır (2).

2.2.6.3 Lipoprotein (x) [Lp (x)]:

Anormal bir lipoprotein olup genellikle % 90 lipid, %10 protein içerir (6,17). Lipid içeriğinin büyük kısmını, fosfolipidler ve serbest kolesterol oluştururken; az miktarda kolesterol esteri içerir (6,16,17). Protein olarak apo-B, apo-C ve albumin ihtiva eder (16,17). 40-60 nm çap ve 10 nm kalınlığı olan, bilamellar diskoidal yapı gösterir (16). Dansitesi LDL'e yakın olsa da elektroforezde göç paterni farklıdır (6). Sağlıklı kişilerde saptanamazken kolestazda ve ailesel LCAT eksikliği olan hastalarda karakteristik olarak görülür (6,16,17).

2.3 Apolipoproteinler (apo):

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler, ''apolipoprotein'' (apo) olarak adlandırılır (17). Farklı apolipoproteinlerin değişik fonksiyonlarını anlamak; apolipoprotein metabolizmasındaki bozuklukların, lipid taşınmasında anormalliklere yol açması nedeniyle klinik olarak önemlidir (21). Lipoproteinlerin birleşimi ve yapısı için apolipoproteinler gerekir (18). Apolipoproteinler; hem lipoprotein çekirdekteki lipidler, hem de plazmadaki sulu ortamla etkileşebilen amfipatik moleküllerdir (3). Karaciğer ve bağırsaklarda, apolipoprotein içeren proteinlerin toparlanma ve salgılanması; lipidleri apolipoprotein B'ye taşıyan mikrozomal trigliserid taşıyıcı proteinine bağlıdır (21). Apolipoproteinlerin serumda ölçülmesinin klinik kullanımı olabilir. Örneğin; apo-B-100 düzeyinde artış ve apo-A-I düzeyinde azalma vasküler hastalıkla ilişkilidir (3).

2.3.1 Apolipoproteinlerin İşlevleri:

1. Sıvı ortamda polar olmayan lipidlerin (trigliserid, kolesteril esterleri) çözünmesini sağlarlar (6,17).
2. Lipoprotein yapısındaki fosfolipidlerle birleşir (17).

3. Lipoprotein metabolizmasında yer alan enzimler (LCAT, LPL, HL gibi) için kofaktör olarak işlev görürler (6,16,17).
4. Lipoprotein molekülleri tarafından lipidlerin spesifik yerlere götürülmesi, kabulü ya da modifikasyonunda, biyokimyasal anahtar olarak görev yaparlar (3,6).
5. Lipoproteinlerin hücresel reseptörlerine bağlanması için ligand görevi yaparlar (6,17,18).

2.3.2 Apoprotein (apo) türleri:

Apoproteinler 5 tür ve bu türlerin alt gruplarına ayrılırlar;

2.3.2.1 Apo-A Ailesi:

HDL'de bulunan major proteinlerdir. Fakat şilomikronlarda da bulunurlar (6,17). HDL'in % 50'si protein yapısında olup bunun % 90'ını apo-A-I ve apo-A-II oluşturur (6).

2.3.2.1.1 Apo-A-I:

Karaciğer ve ince bağırsak tarafından sentezlenir (4,16-18). LCAT'ın aktivatörüdür (6,16,17,21). Hemen hemen tüm HDL partiküllerinde bulunur (18). HDL reseptörü, SRB1, ABCA1 için liganddır (4,16).

HDL için yapısal protein olup hem HDL_2, hem HDL_3'te görülür (6,17,21). Ters kolesterol nakil işleminde, önemli bir basamak olan kolesterol akışına aracılık eder. Antiaterojenik bir protein olarak kabul edilmelidir (4). Kadınlarda serum düzeyleri, erkeklere göre biraz daha yüksektir (6,17).

2.3.2.1.2 Apo-A-II:

Genellikle karaciğerde sentezlenir (4,17). HDL_3'ün yapısında bulunur (6,17). Tüm HDL partiküllerinin yaklaşık 2/3'ünde bulunmaktadır (18). HDL-K metabolizmasındaki, lipoprotein işlemesinde ve LCAT inhibisyonunda, gerekli bir enzim olan hepatik lipaz aktivasyonunda rolü önemlidir (4,16,17). Apo-E'nin reseptörlere bağlanmasını engeller (4). HDL-K'ün ters kolesterol taşıma yeteneğini bozabilir. Proaterojenik bir protein olarak düşünülebilir (4).

2.3.2.1.3 Apo-A-IV:

Bağırsaktan kaynaklanır (4,24). Normalde plazmada bulunmaz. Lenf şilomikronlarının bir bileşiğidir (17,24). Yüksek yağlı yemek tüketimi ile salgılanması artar ve bağırsaktan lipid salgılanmasını artırır (4).

En ilginç fonksiyonu, hipotalamusta gıda alım sinyallerini baskılayarak; potansiyel bir tokluk faktörü rolünün olmasıdır (4). Dolaşımda, ters kolesterol taşınması ve trigliseridden-zengin lipoprotein metabolizmasında etkin bir rol oynar (24). KKH için artmış bir risk faktörüdür (24). Lipoprotein lipaz ve LCAT'ın aktivatörüdür (21).

2.3.2.1.4 Apo-A-V:

İnsanlarda karaciğer tarafından üretilir. VLDL-K ile birlikte düşük konsantrasyonlarda dolaşmaktadır (4). Hepatik VLDL sentezini inhibe edebilir (4). LPL tarafından TG'den zengin lipoproteinlerin hidrolizine katılırak TG seviyelerini düzenler (4,24).

2.3.2.2 Apo-B Ailesi:

HDL'den başka diğer tüm lipoproteinlerin majör yapısal proteinidir (6,17,18). Tüm non-HDL-K'ün (LDL-K, IDL-K, VLDL-K, lipoprotein (a), şilomikron) bir ölçüm yöntemidir; fakat genellikle LDL partiküllerinin belirlenmesi ile LDL-K veya aterojenik partiküllerin ve aterojenite riskinin belirlenmesinde, ikincil ve daha iyi bir ölçüm şekli olabilir (33). Apo-B'nin insanda iki izoformu bulunur (6,17).

2.3.2.2.1 Apo-B-100:

Apo-B-100 karaciğerden kaynaklanır (4). Apo-B'nin en çok bulunan formudur (6). VLDL, IDL, LDL ve Lp (a)'nın başlıca protein içeriğini oluşturur (6,17,21). Total plazmadaki apo-B-100'ün % 90-95'i LDL yapısındadır (6,17). Lipidlerin karaciğerden VLDL ve LDL olarak taşınmasını sağlar (4,16).

LDL reseptörünün ligandıdır (4,6,16,17,21). Karaciğer ve periferik dokularda bulunan LDL reseptörü tarafından tanınır ve LDL partikülünün hücre içine alınmasını sağlar (6). Bu şekilde, kolesterolün ekstrahepatik dokulara taşınmasında temel işlev üstlenir (6,21).

2.3.2.2.2 Apo-B-48:

İnce bağırsakta sentezlenir ve ŞM'ların yapısına katılır (4,6). Apo-B'nin intestinal formu olarak bilinir (6). Molekül ağırlığı apo-B-100'ün molekül ağırlığının % 48'ine eşittir (4,6).

Şilomikronların, bağırsaktan lipidler olarak taşınmasını sağlar (4,16). Şilomikronların toplanması ve salgılanması için gereklidir (4,6).

Apo-B-100'ün karboksi terminal alanını içermediğinden LDL reseptörüne bağlanma özelliği yoktur (6,17). Açlık plazmasında saptanmaz ve yarı ömrü apo-B-100'e göre daha kısadır (6). Makrofajlar üzerindeki apo-B-48'le ilişkili reseptörün, ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4).

2.3.2.3 Apo-C Ailesi:

Apo-C'ler karaciğerde sentezlenir (4,6,17). TG metabolizması için önemlidirler (4,18). Apo-E'lerin, lipoprotein reseptörlerince tanınmasını engeller veya lipoproteinlerde Apo-E'lerin yerlerini değiştirirler (her ikisi de TG klirensini azaltarak düzeylerini artırır) (4).

Lipoproteinler arasında kolayca aktarılan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (4,17). LDL dışındaki tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur (6,17). Açlıkta apo-C'nin çoğu VLDL ve HDL'in yapısında bulunur (6). Apo-C'nin üç formu vardır:

2.3.2.3.1 Apo-C-I:

LCAT'ın aktivatörüdür (4,16,21). Apo-E'nin, lipoprotein reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek; trigliseridden zengin lipoprotein alımını düzenler (4,17).

2.3.2.3.2 Apo-C-II:

Ekstrahepatik LPL'in kofaktörüdür (4,6,16,17,21). Ayrıca VLDL ve ŞM'ların, karaciğerde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder (6). TG'lerin apo-E ile yer değiştirmesine neden olur (4).

Mutasyonları, insanda LPL eksikliğine benzer şiddetli hipertrigliseridemiye neden olur (4).

2.3.2.3.3 Apo-C-III:

Kalıntıların reseptöre bağlanmasını düzenler (4). Apo-C-II aracılığıyla lipoprotein lipazın (LPL) aktive olmasını bozar ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipoprotein lipaza (LPL) bağlanmasını baskılar (4,16,17,24). Bu etki sonucunda bağırsak trigliserid absorbsiyonu artmakta, VLDL-trigliserid üretimi yükselmekte, lipolitik dönüşüm ve VLDL'in hepatik olarak temizlenmesi bozulmaktadır (24). İnsülin yanıtındaki azalma ile arasında ilişki gösterilmiştir (24). Çoğu dislipidemide düzeyleri artar çoğu lipid düşürücü tedavi apo-C-III düzeylerini azaltır (4).

2.3.2.4 Apo-D:

Sentezi ve katabolizması hakkında hemen hemen hiçbir şey bilinmemektedir (6). Lipoproteinler arasında lipid transferiyle ilişkilidir (4). HDL'in yapısında yer alarak CETP'in kofaktörü olarak görev yaptığı sanılmaktadır (6,17,21).

2.3.2.5 Apo-E:

En fazla sentezlendiği yerler sırasıyla; karaciğer, beyin, deri, testis ve dalaktır (4). TG partiküllerinin metabolizması ve klirensinde kritik bir rol oynar (18). Lokal lipid dağılımını sağlar. Ters kolesterol taşınmasında rol alır (4). Plazmada muhtemelen LDL-K hariç tüm lipoproteinlerin bir parçası olarak dolaşmaktadır (4,18).

Asıl fonksiyonu LDL reseptör ilişkili protein arasındaki etkileşimi düzenlemektir (4). Böylece apo-E, yemek sonrası bağırsak kaynaklı lipoproteinlerin klirensi ve VLDL ile IDL parçacıklarının LDL-K'e dönüşmeden önceki klirensinden sorumludur (4). Apo-E, plazmaya yeni sentezlenen HDL'in bir parçası olarak girer ve hızla ŞM ve VLDL'e transfer edilir (6). Hepatik şilomikron ve VLDL kalıntı reseptörleri için liganddır (21). Bu reseptörler aracılığıyla ŞM kalıntıları ile IDL'in tanınması ve yıkımında rol oynar (6).

Plazma lipoproteinlerinin, klirensine eşlik eden iki majör reseptörü olan LDL reseptörü ve 3 majör apo-E izoformu vardır: apo-E 2, apo-E 3, apo-E 4 (21). Apo-E 3'le kıyaslandığında LDL reseptörü (apo B/E) için apo-E 2 azalmış afinite, apo-E 4 ise artmış afiniteye sahiptir (21).

Apo-E 2 allelinin varlığı, koroner riski % 20 azaltır ve apo-E 4 allelinin varlığı riski hafifçe artırır (4). Apo-E 4'ün Alzheimer Hastalığı üzerinde oynadığı kritik rol üzerinde veriler giderek artmaktadır (4).

2.3.2.6 Apo-J (Klusterin):

Hücresel koruma, üretim, adezyon veya lipid transportu gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkiler ve doku hasarı, ateroskleroz veya nörodejeneratif hastalıklar gibi fizyolojik rahatsızlıklarla ilişkilidir (17).

2.3.2.7 Apo (a):

Plazminojen aktivasyon inhibitörü olan Lp (a) için yapısal bir proteindir (21).

2.3.2.8 Tp (Transfer Proteinleri):

Trigliserid, fosfolipid ve kolesterol esterlerinin lipoproteinler arasında taşınmasını kolaylaştırır (16).

2.4 Enzimler:

2.4.1 Lipoprotein Lipaz (LPL):

Trigliserid katabolizmasını ve periferal dokulara serbest yağ asidi sağlanmasını düzenler (24). HDL partiküllerinin üretimi için gereklidir (3).

2.4.2 Lesitin Kolesterol Açil Transferaz (LCAT):

Dolaşımdaki HDL-K ile ilişkili olup serbest kolesterolü esterleştirerek kolesteril esterlerinin oluşumunu sağlar (3). Proaterojenik apo-B içeren lipoproteinlerin klirensinin artması ve ters kolesterol taşınmasında artışla birlikte HDL kolesterol konsantrasyonları üzerinde artış meydana getirerek lipoprotein metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu görülür (16).

2.4.3 Hepatik Lipaz (HL):

Bir miktar TG lipaz aktivitesi olan bir fosfolipazdır. Lipid ve vitaminlerin karaciğerden uzakta dokulara periferik dağılımını sağlar ve lipoprotein

metabolizmasında santral rol oynar (4). VLDL ve VLDL kalıntı parçacıklarındaki TG ve fosfolipidlerin hidrolizini LDL'e dönüşümünü artırarak sağlar. Aynı zamanda HDL'deki TG ve fosfolipid parçacıklarını hidrolize eder ve taşıyıcı proteinlerle birlikte HDL parçacıklarının hacim ve plazmadaki düzeylerini azaltır (16). IDL'i LDL'e çevirir, HDL_2'yi HDL_3'e çevirir ve muhtemelen şilomikron kalıntılarının son metabolizmasında LRP1 tarafından alımında rol oynar (4).

2.4.4 Endotelyal Lipaz (EL):

TG lipaz aktivitesi olmayan bir fosfolipaz olup fazla ekspresyonu HDL'i azaltır ve ateroskleroza neden olabilir (4).

2.4.5 Kolesteril Ester Transfer Protein (CETP):

HDL-K'deki bir molekül kolesteril esteri ile VLDL-K gibi apo-B içeren partiküllerdeki bir molekül TG'in değişimini sağlar (3).

2.4.6 Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (PCSK9):

LDL reseptörünü bozarak vasküler hastalıklara neden olur (4).

2.4.7 Fosfolipid Transfer Protein (PLTP):

HDL metabolizmasının majör düzenleyicisidir. Lipoproteinler arasında fosfolipid taşınmasında rol alır. Antiaterojenik özelliği olduğu öne sürülmüştür (16).

2.4.8 ATP Bağlayıcı Kaset A1 (ABCA1):

Kolesterol ve fosfolipidlerin, hücrelerden lipidden fakir olan HDL-K'ün lipoproteinlerine transferine aracılık eden bir hücre membranı proteinidir. Karaciğerdeki HDL-K oluşmasına katkı yaparken makrofajlardaki ateroskleroz gelişimine karşı korumaktadır (3).

2.4.9 Mikrozomal Trigliserid Taşıyıcı Protein (MTP):

Bağırsakta şilomikron ve karaciğerde VLDL oluşumuna katılır (16).

2.5 Lipoprotein Reseptörleri:

Son dekatta lipoprotein fizyolojisinin anlaşılması, kalabalık lipoprotein reseptörlerinin tanımlanması ve sıralanmasının sonucu olarak artmıştır. LDL reseptör ailesini LDL reseptörü, VLDL reseptörü, apo-E reseptör 2 (LR8B, nöro-apo-E reseptörü), MEGF7, LRP, LRPIB ve megalin/gp 330 oluşturur. LRP birçok liganda bağlanan multifonksiyonel bir reseptördür. Lipoprotein metabolizmasındaki primer rolü apo-E aracılı bağlanma ve kalıntı lipoproteinlerin alımıdır. LDL reseptör ailesinin tüm üyeleri apo-E'ye bağlanır. LDL reseptörü, VLDL reseptörü, apo-E reseptör 2 ve megalin aynı zamanda roeline bağlanır.

Roelin; büyük esktraselüler matriks proteini olup nöronal göç ve konumlandırmada görev alır. Megalin retinol ve steroidlerin endositik alımına aracılık eder. LR 11 beyinde eksprese edilen yeni bir LDL reseptörüdür (16).

2.5.1 Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptör Gen Ailesi (LDLR/LRP1):

Bu reseptörler beyin gelişimi, sinaptik fonksiyon ve nöroproteksiyon için önemli görünmekte olup bu da Alzheimer Hastalığı ile ilişkisini ortaya koymaktadır (4). LRP5 ve LRP6 mutasyonları osteoporoz ve diğer endokrin hastalıklarla ilişkilidir (4). LRP5'in genetik varyantları obezite ile ilişkilidir (4), LRP6'daki mutasyonlar dismetabolik sendrom ve KAH ile sonuçlanır (4). Bu protein sınıfına ayrıca VLDL reseptörleri ve şilomikronlar da dahil edilebilir (25).

2.5.1.1 Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü (LDLR, Apo B/E Reseptörü):

LDLR, lipoprotein reseptörleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır (25). LDL reseptörü, çoğu hücrede mevcut olup apo-B-100 ve apo-E'ye bağlanarak LDL-K'ün ve bazı VLDL ve IDL partiküllerinin uzaklaştırılmasına aracılık eder (3,4). Normal bireylerde plazma LDL partiküllerinin yaklaşık % 70'i LDL reseptör yolu aracılığı ile karaciğerde temizlenmektedir. Geri kalan kısım ise spesifik olmayan geri alım yoluyla temizlenmektedir (25).

HDL parçacıklarının çoğu apo-E içermez. Bu nedenle bu reseptörle veya LRP ile etkileşime girmez (4). Kolesterolün bir anahtar düzenleyici fonksiyonu da LDL reseptör ekspresyonunu kontrol etmesidir (4). LDL reseptör ekspresyonu için en önemli

yer karaciğerdir (3). Buradaki düzenlenmesine sterol düzenleyici bileşen bağlayan proteinler (SREBP'ler) eşlik eder (3). SREBP'ler LDL reseptör ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörleridir (4). Hücre içi sterol konsantrasyonlarının endoplazmik retikulumdaki SREBP'leri bağlayan SCAP (SREBP klivaj aktive edici protein) tarafından algılandığı düşünülmektedir (4).

Reseptör bağlanması olmadığında LDL'in plazmadan uzaklaştırılmasını sağlayacak etkili bir yol kalmamakta ve plazma LDL konsantrasyonları artmaktadır. Bu modelden hareketle LDL reseptör aktivitesinin plazma kolesterol derişimini nasıl düzenlediğini ve LDL reseptörlerinin yokluğunun plazma kolesterolünde artışa ne şekilde götürdüğünü anlamak daha kolay olacaktır (25). Ayrıca hücre içinde kolesterol biyosentezini aşağı çekecek LDL kaynaklı kolesterolün olmadığı durumlarda ihtiyaç olmadığı halde hücre kolesterol üretip salgılamaya devam edecektir (25).

2.5.1.2 Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü ile İlişkili Protein (LRP1, Şilomikron Kalıntı Reseptörü):

LRP1, apo-E'yi tanır. Fakat apo-B-100'ü tanımaz (4). Apo-E kalıntılarının LRP yoluyla hızlı hepatik eliminasyonu için gereklidir (25). Apo-E'ye bağlanarak bağırsak kaynaklı lipoproteinler, şilomikronların uzaklaştırılmasında yer alır (3). Lipoproteinlerin LRP ile bağlanması, apo-E ile rekabet ettiği düşünülen apo-C-I tarafından inhibe edilmektedir (25).

2.5.1.3 Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü (VLDL Reseptörü):

Apo-E içeren lipoproteinlere bağlanmakta olup LDL reseptörleri ile gen yapısı ve organizasyonu açısından neredeyse aynıdırlar (25). VLDL reseptörünün memelilerdeki fizyolojik rolü çözülebilmiş değildir (25). Reseptörün en önemli ligandı VLDL'dir (25).

Çalışmalar aynı zamanda Lp (a) alımını yönlendirdiğini göstermektedir (25). VLDL reseptörünün ekspresyonu, aterosklerotik lezyonların ve Lp (a) endositozunun görüldüğü durumlarda makrofaj içinde gerçekleşmektedir (25). Böylece reseptör, lipidlerin makrofaj içindeki hücresel birikimlerini olanaklı kılarak Lp (a)'nın aterojenik etkilerine moleküler bir zemin sağlamış olurlar (25).

2.5.2 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörleri (HDL Reseptörleri):

Apo-B içeren lipoproteinlerden farklı olarak tüm HDL bileşenleri protein aracılı veya spontan transfer mekanizmaları ile değiştirilebilir özelliktedir (25). Bu nedenle HDL lipid ve proteinlerinin birbirlerinden ve HDL partikülünden bağımsız olarak katabolize edilmesi mümkündür (25). Karaciğer ve böbrek; HDL'in veya spesifik HDL bileşenlerinin ayrı reseptörleri içeren, farklı mekanizmalar ile uzaklaştırıldığı iki temel dokudur (25).

Kubulin (intestinal intrinsik faktör-kobalamin reseptörü): HDL endositozu ve yağdan fakir apo-A-I için yüksek afinite gösteren bir reseptördür (25). Apo-A-I/HDL'in böbrek klirensinde önemli rol oynamaktadır (25). Megalin ise LDL reseptör ailesine bağlı 600 kilodalton (kDa)'luk bir transmembran proteinidir (25). Her iki reseptör, albümin ve apo-A-I gibi normal tübüler proteinlerin geri emilimi için önemlidir (25).

2.5.3 Tanıma Reseptörü Modeli:

Anormal lipid metabolizmasının en ciddi sonuçlarından birisi olan ateroskleroz, kan damarlarına aşırı lipid teslimi sonucu oluşur (4). Bu süreç doğal immun sistem ve farklı türler yerine tercihen modeli tanıyan en az iki yaygın tip reseptörü (çöpçü reseptör ve toll-benzeri) içermektedir (4).

2.5.3.1 Çöpçü Reseptör (Scavenger Receptör B1; SR-B1; CLA-1):

Çöpçü reseptörlerin bazı görevleri şunlardır:

1. Modifiye lipoproteinlerin, çok sayıda diğer biyomolekülün, apopitotik ve yaşlanan hücrelerin alım ve yıkımını kolaylaştırır (16).
2. HDL şekillenmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (25).
3. HDL-K'ü bağlar ve HDL'den karaciğere kolesteril esteri taşınmasını kolaylaştırır (3).
4. Olgun HDL formlarının karaciğerden uzaklaştırılmasından sorumludur (25).
5. Yeni oluşan LDL ve HDL'e bağlanır (16).
6. Karaciğer ve steroidojenik dokular tarafından HDL aracılığı ile kolesteril esterlerinin selektif alımına aracılık eden anahtar HDL reseptöründe önemli rolü olduğuna inanılır (16).

7. Fosfolipidler ve TG'lerin hücre içine alımını sağlar (25).
8. Kolesterol taşımasını artırır (25).
9. Ekspresyon düzeyine bağlı proaterojenik ve antiaterojenik etkileri mevcut olabilir (25). İnaktivasyonu HDL-K düzeylerini artırır ama ateroskleroza neden olur (3).

Antiaterojenik etkisi arter duvarından ABCA1 yoluyla veya apo-B içeren lipoproteinlerden doğrudan aktarılarak HDL içinde biriken aterojenik lipidlerin uzaklaştırılması ile ortaya çıkabilmektedir (25). HL'ın selektif olarak SRBI aracılı HDL kolesterole ester alımının temel modülatörüdür. HDL'in CETP ve LCAT tarafından şekillenmesi HDL'in SRBI tarafından alımının önemli bir belirleyicisidir (25).

Makrofajların LDL'in modifiye formlarını içine alabilmesine rağmen doğal LDL'i içine alamadığı ortaya konulmuştur (4). A sınıfı reseptörler (SR-A) sadece okside LDL'e bağlanırlar. Ateroskleroz, apopitotik hücrelerin klirensi ve Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (4). B sınıfı reseptörler ise CD 36 ve SRBI (insanda CLA-1 olarak isimlendirilir) olup; modifiye LDL, VLDL, doğal LDL ve HDL'e bağlanabilirler (4).

2.5.3.2 Toll Benzeri Reseptörler (TLR):

Doğal immun sistemin kilit reseptörlerini içermektedirler (4). Kronik inflamatuar hastalıklarda aktive olurlar (4). TLR4, insülin direnciyle ilişkilidir (4).

2.5.4 Peroksizom Proliferatörünü Tetikleyici Reseptörler (PPAR):

PPAR-α ve PPAR-δ; HDL kolesterol artışında, PPAR-γ ise adipogenez ve ateroskleroza dahil olan genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde (PPAR-γ agonistleri, restenoz ve aterosklerozu kısıtlamaktadırlar) rol almaktadır (25).

2.6 Tanımlamalar:

2.6.1 Hiperlipidemi:

Hiperlipidemi; TK, LDL-K ve TG'lerden bir veya bir kaçının kandaki düzeylerinin yükselmesi anlamını taşır (27). Dislipideminin önemli kısmını oluşturan hiperlipidemi; aterosklerotik vasküler hastalık (KKH, inme, periferik vasküler hastalık) ile arasında güçlü nedensel bir ilişki bulunması, dokulardaki lipid birikiminin eksternal

bulguları olarak kabul edilen kozmetik problemler oluşturabilen cilt ve tendon ksantomları ile korelasyon göstermesi, karın ağrısı, akut pankreatit, akut batına yol açabilmesi ve sekonder olduğu başka bir hastalığı gösterebilmesi nedeniyle önem arz etmektedir (16).

2.6.2 Dislipidemi:

Dislipidemi, daha geniş bir terim olup hiperlipidemiyi ve/veya düşük HDL-K düzeylerini kapsamaktadır (27). Herhangi bir bireyden 12-14 saatlik açlık sonrasında alınmış olan venöz kan örneğinde bakılan düzeylerde; TK ≥ 200 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl, HDL ≤ 50 mg/dl, LDL ≥ 160 mg/dl kritelerinden bir veya daha fazlasının saptanması ile dislipidemi tanısı konur (1). Dislipideminin diğer bir tanımlaması ise TK, LDL-K, TG veya Lp (a) seviyelerinin toplumun % 95'inin üzerinde olması veya HDL-K veya apo-A-I düzeylerinin toplumun % 10'unun altında olmasıdır (26).

2.6.3 Karışık Dislipidemi:

Eş zamanlı hiperlipidemi ve düşük HDL-K düzeyini tarif etmekte kullanılmaktadır (27).

2.6.4 Dislipoproteinemi:

Serum lipoprotein düzeylerinin düşük veya yüksek olduğu durumlar olarak tanımlanır (28).

2.6.5 Karışık (Mikst) Hiperlipidemi:

TK ve TG düzeylerindeki artışı yansıtmaktadır (27).

2.6.6 Hiperkolesterolemi:

Yüksek TK düzeyini temsil etmektedir (27).

2.7 Dislipidemilerin Sınıflandırılması:

Dislipidemilerin en yaygın sınıflaması Fredrickson'un lipoprotein elektroforezine göre yapmış olduğu sınıflamaya göre yapılmaktadır. Bu sınıflama tablo 2'de verilmiştir.

Yine dislipidemiler nedenlerine göre de primer ve sekonder olarak 2 alt gruba ayırılabilmektedir:

2.7.1 Primer (Genetik, Ailesel) Dislipidemiler:

2.7.1.1 Hiperkolesterolemi ile Seyreden Ailesel Lipoprotein Bozuklukları:

2.7.1.1.1 Otozomal Dominant (OD) Hiperkolesterolemiler:

Çok nadir görülen bir izole hiperkolesterolemi olup kolesterol 7-α hidroksilazı kodlayan gende mutasyon vardır. Kolesterolün kolik aside dönüştürülmesi bozulmuştur (4). Plazma LDL kolesterol yüksekliği (azalmış LDL parçacık klirensine bağlı) ve prematür aterosklerozla ilişkili bir klinik bozukluktur (26). En az üç bağımsız genetik mutasyona bağlı olarak meydana gelir.

Tablo 2: Lipoprotein Elektroforezine Göre Dislipidemiler (16,19,29).

TİP	Bekletilen serumun görüntüsü	Artan parçacıklar	Eşlik eden klinik hastalıklar	Serum TK Tipik değerler (mg/dl)	Serum TG Tipik değerler (mg/dl)	%
I	Yüzeyde kremsi tabaka	ŞM	LPL eksikliği, apo-C-II eksikiliği	→ 320	↑↑ 4000	Çok nadir
IIa	Şeffaf	LDL	AH, polijenik hiperkolesterolemi, nefroz, hipotiroidizm, AKH	↑↑ 370	→ 90	10
IIb	Şeffaf	LDL, VLDL	AKH	↑↑ 350	↑ 400	15
III	Bulanık	IDL	Disbetalipoproteinemi	↑ 500	↑ 700	5
IV	Bulanık	VLDL	AHTG, AKH, sporadik HTG, DM	→↑ 220	↑↑ 400	70
V	Üst taraf kremsi, alt taraf bulanık	ŞM, VLDL	DM	↑ 700	↑↑ 5000	Nadir

IDL: intermediate density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; ŞM: şilomikron; TK: total kolesterol; TG: trigliserid; ↑: artmış; ↑↑: fazlaca artmış; →: normal; →↑: normal veya artmış; LPL: lipoprotein lipaz; HTG: hipertrigliseridemi; DM: diabetes mellitus; AKH: ailesel kombine hiperlipidemi; AHTG: ailesel hipertrigliseridemi; AH: ailesel hiperlipidemi. Fredrickson, Levy, Leeds ve WHO Komiteleri kaynak alınmaktadır.

2.7.1.1.1.1 Ailesel Hiperkolesterolemi (AH, Ailesel Ksantamatöz Hiperkolesterolemi, Tip IIa ve Tip IIb Hiperlipoproteinemi, Hiperbetalipoproteinemi):

Hiperkolesteroleminin nedeni; plazmadan LDL'in hepatik uzaklaştırılmasını sağlayan LDL (apo B/E) reseptörünü veya reseptör proteinini kodlayan gendeki bozukluktur. LDL reseptörünün (LDLR) ekspresyonu ve fonksiyonel aktivitesi azalmış veya saptanamayacak oranlardadır. Buna bağlı olarak LDL katabolizma ve klirensi azalırken plazmada LDL ve kolesterol-kolesterol öncüllerini taşıyan lipoproteinler artar (3-5,9,16,18,23,26,30,31,34). Bu nedenle plazma kolesterol konsantrasyonları orta derecede artmışken plazma TG düzeyleri normal veya düşük (tip IIa) olup bazen yükselebilir (tip IIb) (16). Genel olarak LDL-K düzeyleri kalıntı LDL reseptör aktivitesi ile ters orantılıdır (26).

Etkilenen bireylerin LDL-K düzeyleri kardeşlerinin yaklaşık iki katıdır (32). 300 mg/dl üzerindeki kolesterol değerlerinde AH için araştırma gerekmektedir (4). Gendeki doz etkisine bağlı olarak homozigotlar, heterozigotlardan olumsuz yönde daha fazla etkilenir (18,26,34).

Homozigot formunun Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) prevalansı 1/1.000.000'dur (4,5,18,32). Bu hastalığın oluşması için belirleyici bir gen veya Asya göçmeni olma gibi kan bağı olması gerekir (32). Tüm ebeveynlerde kolesterol düzeyleri yüksektir (33). Bunlar intrauterin yaşamda belirlenebilmekle birlikte genellikle çocukluk çağında tespit edilir (16,32,34). Esas klinik bulguları olan, kütanöz ksantomlar hayatın ilk birkaç ayında etkilenen çocuklarda çeşitli yerlerde turuncu-sarı renkli, subkütan planar ve tüberöz ksantomlar olarak kalça, antekübital bölge, eller, dizler ve parmak aralarında görülürken sonraki zamanlarda yerini tendon ve

daha geniş tüberöz ksantomlara bırakır. Aynı zamanda bu hastalarda ateroskleroz oranları da belirgin şekilde artmıştır (4,5,16,18,26,32,34). 10-15 yaşlarında veya daha öncesinde koroner ateroskleroz semptomları oluşur (4,16). Erken KAH'na ilaveten şiddetli ve yaygın ateroskleroz mevcut olup koroner, karotid, ilyak, femoral arter ve aortik kökünü tutabilir (5,16). Aort kökündeki aterosklerotik tutuluma bağlı olarak valvüler ve supravalvüler aort stenozu riski (%50) artmıştır (4,5,16,18,23,26). Eğer tedavi edilmezlerse adölösans veya erken yetişkinlik döneminde miyokard iskemisi veya aort stenozuna bağlı ölüme neden olurlar (4,18,32). Transplantasyon yapılmazsa hayatta kalmaları zordur (3). Hastaların LDL-K seviyeleri 4 kat artmıştır ve 550-950 mg/dl arasında seyreder (4,5,33). TK seviyeleri 700-1200 mg/dl arasında seyreder (3,5,16,33). TG düzeyleri normal, HDL–K düzeyleri ise azalmıştır (23). Aşırı artmış plazma kolesterol düzeyleri ve ksantomları olan her çocukta AH'den şüphelenilmelidir (4,34).

Heterozigot formu ise Kuzey Amerika ve Avrupa'da 500 kişide 1 görülüp ılımlı-şiddetli hiperkolesteroleminin en sık genetik nedenlerinden birisidir (3-5,9,16,18). Mutant LDL allelinin birinin kalıtılması ile olur. En sık görülen tek gen hastalıklarındandır. Kodominant olup penetransı yüksektir (29,34). Ebeveyn ya da kardeşlerin yaklaşık yarısında hastalık görülür (18). Her iki cinste de hiperkolesterolemi doğumda veya doğumdan hemen sonra görülmekte olup herhangi bir yaşta görülebilir. Fakat genellikle erişkin döneme kadar sıklıkla saptanmaz (4,16,18). TK ve LDL-K düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle fiziksel anormallikler sık görülmez (16).

Fazla LDL'in bir kısmı arterlerde aterom, tendon ve deride ksantom ve ksantelezma olarak depolanır. Ksantom sıklığı yaşla birlikte artar ve heterozigotların % 75'inde görülür (4,9,34). Küçük planar ksantomlara bağlı egzersizle birlikte tekrarlayan aşil tendinitleri, heterozigotların %50-75'inde sıklıkla yirmili yaşlara doğru görülür (4,16). Bu ataklar hastaların tendonlarında LDL'in sinsi birikiminin yansımasıdır (16). AH'nin ayırıcı özelliği olan tendon ksantomları hasta yaşlandıkça belirgin hale gelir (16). Eğer ksantom yoksa ateroskleroz da nadir görülür (34). Artraljiler, lipid yüklü makrofajların oluşturduğu inflamasyona sekonderdir (3). Ksantalezmalar, yaşlı hastaların % 20'sinden azında görülmekle birlikte AH için spesifik değildir (3,16). Sıklıkla normal lipid değerleri olan hastalarda ortaya çıkar (16). 35 yaşından önce

korneal arkus varlığı diğer bir ayırıcı özelliğini oluştumakta olup ilginç olarak şiddetli hiperkolesterolemisi olan bazı hastalarda görülmemektedir (3,4,16,18). Çoğu hastada uzun bir süre sadece hiperkolesterolemi olması klinik bulguların önüne geçmektedir (4,16).

Genellikle rutin tarama veya tendon ksantomunu ve erken gelişen aterosklerotik hastalıkların araştırılması sırasında tespit edilir (18). Erkeklerde 30-40, kadınlarda 40-50 yaşından önce prematür KAH sıklığı artmıştır (4,5,16,34). Prematür KAH, heterozigot AH'nin karakteristiğidir (16). KVS olayların penetransı değişkendir (3). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) başlama yaşı; LDL reseptörünün defekt derecesi ve diğer kardiyak risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Aile hikayesinin belirlenmesi bu hastalarda kardiyak olayların önüne geçme açısından önemlidir. AH hastalarında, KVH prevalansı yüksek olan toplumlarda bile erken KVH riski artmıştır (32). Aynı zamanda plazma Lp (a) konsantrasyonları yüksek olanlarda daha sık olarak görülürler (16). Homozigotlardaki durumun aksine; ateroskleroz erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen vasküler komplikasyonlar erkek ve kadınlarda benzer şekilde izlenmektedir (16). Ortalama semptomatik KAH yaşı erkeklerde 40-45 yaş (tedavi edilmezse 60 yaşından önce % 50 miyokard enfarktüsü geçirme ihtimali), kadınlarda 50-60 yaştır (18,16,31). Yapılan bir çalışmaya göre 60 yaşından önce kalp krizi geçiren erkeklerin % 4'ünde heterozigot AH tespit edilmiştir (4,29).

Tanıda sekonder hiperlipidemi yapan diğer nedenler dışlanmalıdır (33). Bu hastaların kolesterol konsantrasyonları genetik olarak etkilenen bireylere göre daha düşüktür (16).

Heterozigot formda ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda genellikle TK (240-450 mg/dl) ve LDL-K (160-400 mg/dl) düzeyleri artmış, normalin 2 katı düzeylerde iken TG düzeyleri normaldir (5,16,32). HDL-K düzeyleri seyrek olarak 5-10 mg/dl düzeylerine kadar azalmakta iken homozigotlarda daha da düşüktür (16,23,32). Diğer primer lipid metabolizma bozuklukları (ör. ailesel kombine hiperlipidemi), Tip III hiperlipoproteinemi veya hipotirodizm, nefrotik sendrom gibi sekonder bozuklukların varlığında daha fazla kolesterol yüksekliği (genellikle TK 500-600 mg/dl) tespit

edilebilir (16). Plazma elektroforezinde tip II a paterni (LDL-K konsantrasyonunu yansıtır) ve Lp (a) düzeylerinde artış görülür (31,34).

Homozigot hastalarda ise aşırı artmış plazma kolesterol düzeyleri (>500 mg/dl) mevcuttur (34). Bu artışlar LDL kolesterol konsantrasyonundaki artışlarla uyumludur (16). Hastalarda hiperkolesterolemiye bağlı olarak PON1 aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (17).

AH kesin tanısı genetik analizle konulabilmekte olup klinik tanısı konulan hastaların sadece % 30-50'sinde genetik mutasyonlar belirlenebilir (31). Klinik ve biyokimyasal faktörler ile DNA değişikliği varlığının birlikte değerlendirilmesi altın standarttır. LDLR delesyon ve yeniden düzenlenmesini taramak için çoğul bağlama prob amplifikasyon yöntemi kullanılabilmekte olup bu yöntem AH hastalarının % 5'inde delesyonu gösterebilmektedir (30). Hücresel çalışmalar tanının desteklenmesini sağlar (9). Deri biyopsisi ile kültüre deri fibroblastlarının görülmesi veya hücre ayıklama yöntemi ile lenfosit yüzeyindeki LDL reseptör sayısının doğrulanması ile tanı konulabilir. Kesin tanısal tetkiki yoktur. Klinik tanı ve deri biyopisi tartışmalıdır (18). Bu yüzden AH'lerin çoğunun tanısı özel lipid laboratuarlarında LDL reseptör gen mutasyonları ve reseptör fonksiyonlarının ölçümünü gerektirdiğinden klinik olarak konulmaktadır (4).

Çocukluk çağında kolesterol yüksekliği sebeplerinin sınırlı olması nedeniyle LDL-K yüksekliği tespit edilmesi neredeyse tanı koydurucudur (32). Erken tanı için AH tanısı alanların kardeş ve çocukları taranmalıdır (34). Aile bireylerinin de koroner hastalık gelişebilme riski nedeniyle taranması ve bu hastalara genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir (4). Erkeklerde 50, kadınlarda 60 yaşından önce KAH varlığında yüksek TK düzeyleri saptanması, TK artışının diğer sebeplerini belirlemek için aile taraması gerektirir (32). Mutasyonlar % 80-90 oranında tespit edilmekte olup bu ancak sayılı Avrupa ülkelerinde yapılabilmektedir. Mutasyonların ülkeler arasında değişmesinden dolayı her ülkenin kendi genetik test programı mevcuttur (3,30,32). Dutch Lipid Kliniği gibi klinikler ve Avrupa Kardiyoloji ve Ateroskleroz Topluluğu (ESC/EAS) gibi kılavuzlarda hastaların aile hikayeleri, birinci derece akrabaları, klinik hikayeleri, fizik muayene bulguları, LDL kolesterol değerleri ve LDL genindeki

fonksiyonel mutasyonlar değerlendirildikten sonra bunlar için puanlama yapılarak tanı kriterleri getirilmiştir (31,32).

2.7.1.1.1.2 Ailesel Defektif Apo-B-100 (Tip IIa Hiperlipoproteinemi):

LDL parçacıklarının, LDL reseptörlerine bağlanmasında bozuklukla sonuçlanan apo-B-100'ün 3500. pozisyonundaki glutaminin arjinin ile yer değiştirmesi sonucu meydana gelen OD bir bozukluktur (4,5,9,16,18,29,30). Heterozigot AH'ye benzemektedir (4,9,18,29). Fakat AH'ye göre daha ılmlıdır (30). Bu mutasyon LDL parçacıklarının LDL reseptörüne afinitesini azaltır. Etkilenen bireylerdeki LDL-K, plazmadan normale göre daha yavaş temizlenir (5). Apo-E'nin LDL reseptörüne bağlanmasında ise problem yoktur ve IDL-K klirensi normaldir (34). Prevalansı toplumlar arasında değişmekle birlikte ABD'de 1/700-1000'dir (5). Hiperkolesterolemi ile sonuçlanmakta olup bugüne kadar tespit edilmiş tüm hastalar heterozigottur (16).

Kliniğinde etkilenen bireylerde prematür ateroskleroz ve tendon ksantomları görülebilir (4,5,18,23,31). Bazı bireylerde daha ılımlı bir hiperkolesterolemi mevcut olup polijenik hiperkolesterolemiden ayırt edilemezler (5). Ilımlı hiperkolesterolemi varlığında ise hiperkolesteroleminin oküler, kütanöz ve tendon bulguları görülmez. Yaşın ilerlemesi ve hiperkolesteroleminin şiddetlenmesiyle tendon ksantomlarının sıklığı ve bu tendonlarda LDL birikimine paralel olarak koroner ve karotid arter sıklığı artar. Yine prematür korneal arkus görülebilir (16).

Genetik tanı, heterozigot AH ile tedavilerinin de benzerliğinden dolayı çok gerekli değildir (18). Otozomal dominant kalıtılmaktadır (31). Gen sıklığı farklı popülasyonlarda değişkenlik gösterir. İngiltere, Almanya ve Kuzey Amerika'da 1/700 sıklığında görüldüğü tahmin edilmektedir (16).

Laboratuar tanı sadece özel laboratuarlarda moleküler tarama teknikleri ile konulabilir (5). Tanı; apo-B'nin 10.699. nükleotidinde bulunan glutaminin arjininin yerine geçmesinin DNA genom amplifikasyonu ve sonrasında allele spesifik oligonükleotid problarla hibridizasyonu ile gösterilmesiyle konur. Hastaların plazmasından elde edilen defektif bağlanan LDL parçacıklarının varlığının, ^{125}I etiketli-LDL ile yapılan yarışmalı bağlanma çalışmaları ve kültüre insan fibroblastlarının

gösterilmesiyle de (daha yoğun emek isteyip spesifitesi daha azdır) tanı konulabilir. Apo-B'de diğer aminoasitlerin yer değiştirmesi muhtemel olup insan fibroblastlarının kültürü ile apo-B genindeki moleküler bozukluğun kesin olarak belirlenmesinden önce yapılabilir. Günümüze kadar saptanan hastaların tümü heterozigot formda olup plazmalarının 7:3 oranında defektif: normal LDL parçacıklarına sahip olduğu görülmüştür. Genetik etiyoloji yerine LDL'deki yükselmenin büyüklüğünün araştırıldığı bu hastalarda, LDL düzeyleri de oldukça değişkendir (16). Orta dereceli hiperkolesterolemi ve LDL-K yüksekliği vardır (23,29,34). LDL'deki artış ile fenotip olarak LDL-K artışları daha nadir görülmekte olup bu artış reseptördeki mutasyona bağlı reseptörün bağlanmasındaki kısmi bozukluğa veya apo-E aracılıklı lipoprotein alımının devam etmesine bağlıdır (4). LDL-K seviyeleri 1.5-2 kat artmıştır (> 190 mg/dl). Kadınlarda ise net bir veri yoktur (5). Plazma trigliserid konsantrasyonları genellikle normal olup HDL kolesterol konsantrasyonları normal sınırlarda tespit edilmektedir (16,18).

2.7.1.1.1.3 Ailesel PCSK9 Mutasyonu:

Yeni tanımlanmış üçüncü bir gen bozukluğu olan protein dönüştürücü subtilisin/keksin tip 9'daki (PCSK9) bozukluk monojenik hiperkolesterolemiye neden olur (30). LDL reseptör salınımının bozulması ile hücre içerisinde LDL parçalanamamaktadır. Fonksiyonel mutasyonların artması ile LDL reseptörlerinin sayısı azalır ve böylece karaciğerden LDL-K klirensi bozulur. Fonksiyonel mutasyonların azalması ile TK ve LDL-K düzeyleri azalmakta, bu da KAH'nda azalma meydana getirmektedir. Bu nedenle PCSK9 inhibitörleri hiperkolesterolemi tedavisinde araştırılmaktadır (4).

2.7.1.1.2 Otozomal Resesif (OR) Hiperkolesterolemiler:

LDLRAP1 genindeki mutasyonlarla, hepatosit yüzeyinde LDL'in LDL reseptörü ile hücre içerisine alınmasını sağlayan uygun proteinin (ORH) kodlanmasında bozuklukla seyreden nadir görülen bir hastalıktır (4,18). Kliniği homozigot AH'ye benzer; hiperkolesterolemi, tendon ksantomları, prematür KAH görülür. LDL reseptör fonksiyonu; kültüre fibroblastlarda normal veya hafif azalmış, lenfosit ve karaciğerde ise ihmal edilebilir düzeylerdedir (18).

2.7.1.1.2.1 Polijenik Hiperkolesterolemi (Tip IIa Hiperlipoproteinemi, Ksantomasız Ailesel Hiperkolesterolemi):

Hiperkolesteroleminin sekonder nedenleri olmadan normal plazma TG düzeyleriyle birlikte kolesterol düzeylerinde yükseklik görülür (9,18,23). Prevalansı yaşa bağlı olarak 1/10-20'dir (5). Plazma kolesterol düzeyi çevresel faktörlerin ve birden fazla genin etkisi altındadır (5,34). Diyet ve yaşam tarzı LDL-K'e etki etmekte olup LDL-K yüksekliğine neden olan çoğu genetik ve çevresel faktörler bilinmemektedir (4). Ilımlı hiperkolesterolemi ve LDL-K yüksekliği mevcuttur (23,29,34). LDL-K düzeyleri ≥ 190 mg/dl'dir (5). LDL-K artışının nedeni; LDL reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olan apo-E-4 fenotipi varlığında LDL reseptör sentezinin azalması ve apo-B sentezinin artması ile giden bozukluklardır (9). LDL reseptörleri normalken LDL-K klirensinin bozulmasına veya LDL-K üretiminin artmasına bağlı olarak LDL-K yükselir (4). Heterozigot AH'ye göre plazma kolesterol artışları daha ılımlıdır. KKH prevalansı 3-4 kat artmıştır (5). Prematür KKH riski artmıştır (4,5,9,29,34). Tendon ksantomları görülmez (5,9,29). Birinci derece akrabaların sadece % 7-10'unda LDL-K düzeyleri yüksektir (5,18). Kendine özgü laboratuar bulgusu yoktur. Diğer primer genetik nedenler ekarte edilerek tanı konur (34). Standart LDL-K düşürücü tedavi verilir (9).

2.7.1.2 Hipertrigliseridemi ile Seyreden Ailesel Lipoprotein Bozuklukları:

2.7.1.2.1 Hiperşilomikronemi (Tip I ve Tip V Hiperlipoproteinemi, Ailesel Lipoprotein Lipaz ve Apoprotein C-II Eksikliği):

Şilomikronların plazmada birikimi tip I ve tip V hiperlipideminin karakteristik özelliği olup beraber ele alınmalarını sağlar. Tip I hiperlipidemide şilomikronemi bir gecelik açlık (12-16 saat) sonrası plazmadan elde edilebilir ve VLDL düzeyleri normaldir. Tip V fenotipinde, şilomikronemiye VLDL konsantrasyonlarındaki eş zamanlı artış eşlik eder. Her iki durum da primer ailesel bozukluklara veya eşlik eden sekonder bozukluğa bağlı meydana gelebilir. Tip I'deki biyokimyasal bozukluk, LPL enzimindeki fonksiyonel eksiklik veya yokluktur. Tip V'de lipolitik aktivite ile düzeltilmemiş olan şilomikron klirensinde bozukluk mevcuttur (16). Apo-C-II veya

LPL eksikliği olan hiperşilomikronemili çocuklarda TG düzeyleri genellikle 1000 mg/dl'nin üzerindedir (31).

2.7.1.2.1.1 Lipoprotein Lipaz (LPL) Eksikliği (Tip I, Tip V Hiperlipoproteinemi):

OR geçişli olup milyonda bir görülür (18,31,34). LPL geninde homozigot defekt mevcutsa süt çocukluğu döneminde görülebilir. Bazı bireyler ömür boyu asemptomatik kalırken diğerleri tekrarlayan epizotlarla karşılaşırlar (3). LPL aktivitesi azalmış veya yoktur. ŞM'ların kandan uzaklaştırılması ve hidrolizi bozulmuştur (33). Apo-C-II, apo-C-III ve apo-A-V'de mutasyonlar görülebilir (3,32). LPL eksikliği; LPL'in homozigot veya heterozigot gen mutasyonları ile meydana gelir ve TG'den zengin lipoproteinler plazmadan temizlenemeyerek TG düzeyi belirgin olarak artar (TG düzeyleri > 1330 mg/dl) (32-34). LPL'in düzenlenmesi komplike olup apo-C-II, LPL için mecburi kofaktör olarak görev yaparken GPIHBP, LPL'in kapiller lümendeki yerine bağlanmasını ve intravasküler lipolizi düzenler, lipaz maturasyon faktör 1 ise LPL aktivasyonunu sağlar (4).

Şiddetli primer HTG'lerin tahminen yarısı LPL defektine bağlıdır. Çoğu LPL enzim eksikliği, inaktif LPL proteinine bağlıdır. LPL'in katalitik fonksiyon gerektirmeyen reseptör fonksiyonu görmesine bağlı olarak protein üretimi azalır. Bunlarda hastalık daha ciddi seyreder. Şiddetli hiperşilomikroneminin çoğu yetişkin dönemde LPL'in parsiyel eksikliği veya diğer nedenlere bağlı olarak görülür. Yetişkinlerde bu nedenlerden en önemlileri; insülin direncine bağlı olarak lipoproteinlerin atımında azalma meydana getiren DM tip 2 ve obezitedir. Postprandial lipemi DM'un öne çıkan bir özelliğidir (4). Sistemik lupus, pankreatit, diabetik ketoasidoz ve immünolojik bozukluklara bağlı akur olarak meydana gelebilir (33). Fakat en sık olarak TG yüksekliğine yatkınlığı olan bir bireyde TG artışı meydana getiren bir başka hastalık eklendiğinde görülür (Ör; AKH, ailesel hipertrigliseridemisi olan bir bireyde kontrolsüz diabet, obezite, steroid, östrojen tedavisinin eşlik etmesi gibi) (3). Heparine karşı oluşan antikorlar, normal endotelyal yüzey ile normal LPL birleşmesini önler. Vasküler hastalığı veya transfüzyon ve kemoterapiye jeneralize intravasküler reaksiyonu olanlar bazen LPL defekti oluşturabilirler. LPL eksikliği, klinik olarak ve heparin sonrasındaki kanda LPL aktivitesinin eksikliğinin tespit

edilmesi ile konulabilir (4). HDL-K düzeyleri düşüktür ve prematür ateroskleroz ile gider (23). LPL eksikliğinde normalde 12 saatte dolaşımdan uzaklaştırılan ŞM'lar dolaşımda günlerce kalırlar. Açlık TG düzeyleri daima > 1000 mg/dl, açlık kolesterolü de yüksek olup daha az ciddi seviyelerdedir (18).

Homozigot formda şilomikronemi mevcuttur. Bunların hepsinde diyette yağ alımının azaltılması ve TG düşürücü terapiler esansiyeldir. Alkol yasaklanması, kilo verilmesi ve diabet regülasyonu şarttır (9).

Heterozigot LPL eksikliği, bazı toplumlarda rölatif olarak yaygın görülmektedir (4,33). Bu bireylerin yaşları kadar TG yüksekliğine yol açacak LPL eksikliğinin diğer durumlara eklenmesi de HTG'ye neden olabildiğinden önemlidir (33). HDL-K düşüklüğü için aile öyküsü olması en sık görülen lipid anormalliğidir (4).

Klinikte en sık olarak çocukluk çağı ve bebeklikte sık tekrarlayan karın ağrısı ile karşımıza çıkar (3,16,31,34). Çocuklardaki bozukluklarda genellikle ailesel nedenler etiolojiden sorumlu iken yetişkinlerde genellikle sekonder nedenler sorumludur (16). Şiddetli karın ağrısı, yaşamı tehdit edebilecek pankreatit, ŞM'ların karaciğer ve dalaktaki retiküloendotelyal sistem hücrelerine alınmasına bağlı hepatosplenomegali görülebilir (3,18). Şilomikronların amilazın kimyasal belirlenmesini etkileyebilmesi ve yanlışlıkla düşük ölçümlere neden olmasından dolayı böyle tahliller dilüe veya şilomikrondan zengin plazmada yapılmalı veya alternatif olarak serum lipaz seviyeleri veya amilaz kreatinin klirens oranları idrar örneklerinde belirlenebilir (16). Erüptif ksantomlar sırt, kalça, kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde kümeli, küçük sarımsı-beyaz, ağrısız papüller olup geriledikçe kaşıntıya neden olurlar (3,18). Varlıkları şiddetli hiperşilomikronemiyi gösterir (trigliseridler genellikle 4000 mg/dl'nin üzerindedir).

Hiperşilomikroneminin tedavi ile azaltılmasından sonra erüptif ksantomlar 4-12 haftalık bir periyotta giderek kaybolur (16). Lipemia retinalis, fundoskopide opak kan damarlarının somon pembe renkte görülmesidir. TG > 4000 mg/dl olduğunda belirginleşir ve tedavi ile birlikte gerileyebilir (3,16,18,31,34). Dispne, lenfadenopati, bellek kaybı ve periferik nöropati gibi nörolojik disfonksiyonlar görülebilir (3). Tip I hiperlipidemide aterosklerotik vasküler hastalık insidansı artmamıştır. Bunun aksine tip V hiperlipidemide koroner, serebral ve periferal aterosklerozu içeren aterosklerotik

vasküler hastalık riski artmış gözükmektedir (16). Tip V hiperlipidemili hastalar; hiperinsülinizmle birlikte yüksek hiperglisemi insidansına sahiptir ve sıklıkla ideal kilolarının üzerindedirler (16).

Laboratuarda tip I hiperlipidemide LPL aktivitesinin düşük saptanması kesin tanı için gereklidir. Tanı; heparin verildikten sonra enzimatik olarak plazma TG lipolitik aktivitesi ölçülerek konur (16,18). Plazma TG düzeyleri > 1000 mg/dl, TG/TK oranı > 9 olarak saptanır (34). Tip I hiperlipidemide hem LDL hem de HDL konsantrasyonları düşük olup tipik olarak normalin % 50'si kadardır (16). Açlık halindeki hastalara 60 IU/Kg intravenöz verilmesi LPL'in kana salınımını sağlar. 10 dakika sonra postheparin kan örneği alınıp buzda saklanır, sonrasında plazma dondurularak özel laboratuarlara gönderilir. Postheparin örneklerin pıhtılaşmaması beklenir. Pıhtılaşması heparine karşı antikor oluşması veya enjeksiyonun yanlış yapıldığını gösterir. Hasta serumu standart insan veya sığır LPL kaynağı ile karıştırılınca LPL aktivitesi belirlenebilir (4). Bu hastaların santrifüj edilen açlık kan örnekleri 24 saat buzdolabında +4 derecede bekletilirse serumun üst kısmında kremamsı bir tabaka oluşur (18,34).

Tip V fenotipinde hem VLDL hem de şilomikron değerlerinde artış gözlenir, trigliserid/kolesterol oranları 5:1-8:1 arasında değişir. Tip V'deki LDL ve HDL konsantrasyonları normalin % 50'si veya daha azıdır. Hiperglisemi genellikle eşlik etmektedir. HL ve LPL aktivitesi genellikle normaldir (16).

2.7.1.2.1.2 Apo-C-II Eksikliği (Tip I Hiperlipoproteinemi):

Ailesel apo-C-II eksikliğinde apo-C-II'nin LPL aktivasyonunda kofaktör olması nedeniyle hem şilomikronların hem de VLDL'in klirensi bozulmuştur. Bu nadir apoprotein bozukluklarının klinik özellikleri LPL eksikliğindeki tip I hiperlipidemi ile aynıdır (16). Klinik olarak LPL eksikliğine benzemekte olup OR geçişli konjenital metabolizma bozukluğudur (18,31). Çok nadir görülür. Heterozigot bireylerde TG seviyesi normaldir (18). Erüptif ksantomlar, pankreatit, lipemia retinalis ve organomegali görülür (31). Tanısı; heparin verildikten sonra enzimatik olarak plazma TG lipolitik aktivitesinin ölçülmesi ile konur. LPL aktivitesi düşük bulunur. Normal plazma eklenmesi ile LPL aktivitesi düzelir (18).

2.7.1.2.2 Ailesel Hipertrigliseridemi (AHTG, Tip IV, Tip V Hiperlipoproteinemi, Hiperbetalipoproteinemi):

Oldukça sık görülen bu hastalık 500 kişide 1 görülür ve OD olarak geçer (3,9,18,29,31,34). TG seviyelerinin artması ile giden insülin direnci, bozulmuş kan basıncı kontrolü ve ürik asit seviyelerinin eşlik ettiği bir sendromdur (9,19). Altta yatan LPL mutasyonu, TG yüksekliğinin seviyesini belirler (9). Plazma kolesterol düzeyleri normalken TG ve VLDL-K düzeyleri orta derecede artmıştır (18,34). TG düzeylerindeki aşırı artış VLDL-K'ün fazla üretimine bağlıdır (34). İzole hipertrigliseridemi TG'lerin primer aşırı üretimine bağlıdır (3). Eşlik eden birçok duruma sekonder olarak veya primer ailesel bozukluğun sonucu olarak ortaya çıkabilir (16). Tip IV formunda VLDL-K yüksek olan tek lipoproteindir. Bu yükseklik VLDL-K üretiminin artışı ve/veya katabolizmasının azalmasına bağlıdır (18). VLDL-K üretiminin artması ve LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak sadece VLDL-K artışı mevcuttur. TG düzeyleri 200-1000 mg/dl arasındadır (29). Tip IV hiperlipideminin ayırıcı özelliği; endojen VLDL sentezindeki artıştır (16). Tip V formu hem VLDL-K hem de ŞM'ları kapsamakta olup daha ağır seyreder (18).

Hastaların çoğu asemptomatik olup rutin çok kanallı kimyasal tarama sırasında tespit edilirler (16). Sıklıkla fazla kiloludurlar ve 30 yaşından sonra görülür (34). Artmış prematür KAH riski aynı zamanda HDL-K'deki azalmaya da bağlıdır (34). Toplumda % 1, 60 yaşından önce kalp krizi geçirenlerde % 5 oranında görülür (29). Ailelerinde ASKVH riski artmıştır (18). Periferik vasküler hastalık daha seyrek görülür (16). Şilomikronemi sendromu için risk faktörüdürler (3,23). Hiperşilomikronemi eklenmedikçe ksantom ve TG düzeyleri 700 mg/dl'yi aşsa bile akut pankreatit görülmez (31,34). Ksantelezmalar nadirdir (16).

Tip IV hiperlipidemisi olan hastalarda sekonder nedenler de görülebilir. Obezite, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, hipotiroidizm ve alkol alımı en sık sebepleri oluşturmaktadır. Tip IV hastalarının büyük çoğunluğunun fazla kilolu olduğunun altının çizilmesi gerekir. Çeşitli ilaçlar; en başta da östrojen içeren oral kontraseptifler olmak üzere beta adrenerjik blokerler ve tiazid diüretikleri içermektedir (16). Tanıdan önce TG yüksekliğinin sekonder nedenleri ekarte edilmelidir (18). TG yüksekliği olan birisinin, ailesindeki herhangi bir birinde de TG yüksekliği mevcutsa bu

hastalıktan şüphelenilir (34). Plazmanın bir gece buzdolabında tutulduktan sonra bulanıklaşması VLDL-K yüksekliğini gösterebilir (34).

Tanıda plazma TG düzeyleri artmış (250-1000 mg/dl), TK düzeyleri normal veya hafif yüksek (> 250 mg/dl), HDL-K seviyeleri düşük, LDL-K düzeyleri ise normal olarak görülür (18). Lp partikülleri büyük olup TG düzeyleri apo-B'ye kıyasla artmıştır. Lp partikül ve apo-B düzeyleri düşük tespit edilir (3). Şilomikronemi görülmez (16). Tanı için birinci derece akrabalar belirlenmeli, ASKVH riskini ileri derecede artıran ailesel disbetalipoproteinemi (ADBL) ve ailesel kombine hiperlipidemi (AKHL) ekarte edilmelidir (18). Plazma apo-B düzeyi ve TK/TG oranı bu hastalıklara göre daha düşüktür (18). Hiperürisemi, hiperglisemi ve anormal glukoz tolerans testinin olması Tip IV'e genellikle eşlik eden laboratuar anormalliklerdir (16,34).

2.7.1.3 Kombine Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi ile Seyreden Ailesel Lipoprotein Bozuklukları:

2.7.1.3.1 Disbetalipoproteinemi (DBL, Primer Tip III Hiperlipoproteinemi, Geniş Beta Hastalığı, Yüzen Beta Hastalığı):

Disbetalipoproteinemi, kolesterolden zengin kalıntı partikülleri olan VLDL kalıntıları ve anormal şilomikronların plazmada birikmesi ile meydana gelen orta veya ileri derecede hiperkolesterolemi ve HTG'nin eşlik ettiği mikst tip lipoprotein metabolizma bozukluğudur (4,16,18,34). Nadir görülmekte olup OR kalıtılır ve penetransı değişkendir (3,9,29,32,34). Prevalansı 1:10.000'dir (4). Apo-E'deki genetik mutasyona bağlı olarak lipoprotein reseptörlerine bağlanma bozuktur (4,18). Hastalığın ana sebebi; apo-E'nin homozigot (apo-E 2/E 2) mutasyonu ile ŞM kalıntılarının klirensinin bozulmasıdır (3,5,9,31-33). Apo-E 2 homozigotisitesinin toplumdaki sıklığı %1 olmasına rağmen disbetalipoproteinemi daha az sıklıkta görülmektedir (4,5,18). Bunda diğer genetik ve çevresel faktörlerin etkisi önemlidir (4,32). Genellikle 20 yaşından önce ergenlik döneminde görülmektedir (4). Birinci derece akrabaların % 50'si hiperkolesterolemiktir (18).

Klinik olarak en karakteristik özelliği, yarısından çoğunda varolan ksantomların görülmesidir (4,16). Bunların en ciddi ve en sık formu tüberöz ksantomlardır (16).

Palmar kıvrımlardaki planar ksantomlar, bu hastalığı olanların % 50'sinden daha azında görülür. Fakat tip III hiperlipoproteinemide tanı koydurucudur (4,16,34).

Tüberoerüptif ksantomlar küçük papüllerden büyük lezyonlara kadar değişkenlik gösterir (5). İlerlemiş tüberöz ksantomları olanlarda tüm komplikasyonlar daha yüksek oranda görülür (16). Tendon ksantomları, ksantalezma ve korneal arkus nadir görülmektedir (4,16,34). Prematür koroner ve periferik vasküler hastalık sıklığı artmıştır (3-5,16,18,29,31,33,34).

Yaşlı hastalarda ilave faktörler hiperlipoproteinemi gelişimini hızlandırır (16,18). Hastalığın fenotipik ekspresyonu erkeklerde, postmenapozal kadınlardan daha fazladır (4,16,32). Hastalığın fenotipik ekspresyonu genellikle; obezite, hipotirodizm, diabet, yüksek yağlı diyet veya eşlik eden ailesel hiperlipidemi ile birliktedir (3,4,16,18,32,34). Bu faktörlerden en sık görüleni obezite olup vakaların % 75'inde görülmektedir (16). Kalıtım şekli hemen her zaman otozomal resesif iken heterozigot aile bireylerinde hastalığın hiçbir bulgusu görülmez (16).

Laboratuarda lipid konsantrasyonları büyük değişkenlik göstermekte olup orta derecede TG yüksekliği (300-600 mg/dl) ve kolesterol yüksekliği (300-600 mg/dl) olan kişilerde bu hastalıktan şüphelenilmelidir (3,4,16,29,31-34). Plazma kolesterol ve TG seviyeleri 500 mg/dl'ye ulaşana kadar benzer olmasına rağmen > 500 mg/dl olunca TG yüksekliği belirginleşir (18). HDL-K düzeyleri normaldir (4). ŞM kalıntıları, IDL-K, VLDL-K düzeyleri artar (29). Apo-E'de bozukluk vardır (23). VLDL-K/TG oranının 0.3'ün üzerinde olması tanı koydurucudur (4,18,34). Kolesterolden zengin olan β-VLDL varlığı kolesterolden zengin kalıntı partiküllerini direk olarak gösteren VLDL-K ölçüm şeklidir (4). Artık lipoproteinler geniş beta bandında birikir (4,16,18). Lipoprotein elektroforezinde, VLDL/TG oranının artması ve apo-A genotiplenmesi diğer tanı yöntemleridir (9). Apo-B/TK oranı basit bir tarama testi olarak kullanılabilir. Bu oranın < 0.15 olması büyük ihtimalle tanı koydurur (32). İzoelektrik odaklama ile apo-E izoproteinlerinin ayrılması tanı için güvenilir bir metoddur. Hastaların büyük çoğunluğu apo-E 2 için homozigottur ve apo-E 3 ve apo-E 4 eksikliği mevcuttur. Apo-E'nin tam eksikliği olanlarda da bu hastalık görülür (16). Özel lipid kliniklerinde, Apo-E 2 homozigotisitesinin belirlenmesi tanıyı destekler (32). Apo-E genotipinin DNA analizi ve apo-E 2 homozigotisitesi, lökositlerden ve antikoagulan kandan elde DNA

kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ve spesifik problarla belirlenebilir (4,16). DNA, bir çok laboratuarda çalışılmakta iken diğer nadir mutasyonlar özel lipid kliniklerinde çalışmayı gerektirmektedir.

Bazı durumlarda disbetalipoproteinemi tanısı gerekli iken bazı durumlarda ise ampirik tedavi gerekebilmektedir (4). Vasküler hastalıklar ve akut pankreatit riski nedeniyle TG yüksekliği agresif olarak tedavi gerektirir (9).

2.7.1.3.2 Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH, Tip IIa, Tip IIb, Tip IV):

Çocukluk çağında en çok görülen dislipidemidir (33). Ağır hiperlipidemilerin en sık görülen formudur (30). Toplumun % 1-2'sinde görülür (3,9,30,32). Etkilenen aile bireylerinde hiperlipideminin farklı fenotipik formlarını göstermektedir (16). OD kalıtılır (16,18,29,31). Karaciğer tarafından doğuştan apo-B, apoprotein içeren parçacıklar, VLDL ve LDL'in aşırı üretimi mevcuttur (16). Polijenik ve multifaktöryel olma eğilimindedir (30).

Klinik bulguları çok nadir görülmekte olup spesifik tanı koydurucu klinik bir bulgusu yoktur (5,16). Ksantomlar spesifik ve tanı koydurucu değildirler (34). Tendon ksantomları, erüptif ve tüberöz ksantomlar nadir olarak ve ikincil bozukluklarla birlikte görülür (16). Ksantalezma ve arkus kornealis nadiren görülür (31). Prematür KAH insidansı artmıştır (29,34). Hastalık prematür KAH'larının % 20'sinden sorumlu olması nedeniyle önemli bir yer tutar (3). Hastaların yaklaşık % 15'i prematür kardiyoasküler hastalık riski taşımaktadır (19). Yine 60 yaşından önce kalp krizi geçirenlerin % 15-20'sini oluşturur (18,29). Erkeklerde semptomatik KAH için tipik başlama yaşı 50'dir. Kadınlarda ise 10-15 yıl daha sonra görülür (16). Yüksek KKH riski nedeniyle etkilenmiş akrabaların tespit edilebilmesi için aile zincirinin belirlenmesine yönelik deneyimler az sayıda olup faydalı olabilecekleri düşünülmektedir (30). Metabolik sendrom, bazı hastalarda görülmekte olup epidemik obeziteye neden olabilir (33). Viseral obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, hiperürisemi sıklıkla vardır (18,34).

Laboratuarda hiperlipidemi genellikle 30 yaşından sonra başlamakta olup tespit edilme yaşı değişkendir (18,29,34). Çocukluk çağında görülebilir veya görülmeyebilir (5). Hastalarda primer hiperkolesterolemi, primer hipertrigliseridemi veya kombine

kolesterol ve TG yüksekliği görülebilir (16). Farklı nesillerde farklı lipoprotein anormallikleri görülebilir (29). Tüm tipler eşit oranda görülüp; tip IIa'da sadece LDL, tip IIb'de LDL ve VLDL'in birlikte, tip IV'de ise VLDL'in tek başına arttığı görülür (29). IDL-K artmıştır (3,23). Küçük yoğun LDL düzeyleri yüksektir (18). LDL-K/Apo-B oranı artmıştır (31).

Mikst dislipidemi varlığında; TG düzeyleri 200-800 mg/dl arasında, TK düzeyleri 200-400 mg/dl arasında, HDL-K düzeyleri ise 40 mg/dl'nin altındadır (18). Apo-B'nin klirensi normal olup aşırı üretimi hepsinde görülmektedir ve bu yüzden düzeyleri ciddi olarak yüksektir (4,18,29,33). Apo-B-100'ün artmış hepatik sentezi TG yüksekliğinin belirleyicisidir (9,23). Apo-B 120 mg/dl'nin üzerindedir (9). Apo-B yüksekliği tanısal değildir (16). Hiperapobetalipoproteinemi ise AKH'nin bir varyantıdır (9). Plazma kolesterolü normal, apo-B ise yüksektir (18). LDL-K/Apo-B oranı < 1.2'tür (9).

Bu hastalığın ekspresyonunun kilo alımı ve yaşın artması gibi faktörlerle şiddetlendiği görülmekte olup tanısı otozomal dominant kalıtım paterni olan farklı aile bireylerinin çok sayıda farklı lipoprotein fenotiplerinin ispatlanmasına dayandırılmaktadır (16). Kesin tanıya ulaşmak için birinci derece akrabaları da içeren aile çalışmaları gereklidir (19).

2.7.1.3.3 Hepatik Lipaz (HL) Eksikliği:

Çok nadir olup OD geçer (18). Lipoprotein artıklarının birikimine bağlı plazma kolesterol (260-1500 mg/dl) ve TG (395-8200 mg/dl) yüksekliği ile seyreden mikst hiperlipidemi vardır (4,16,18). Hepatik lipazın, HDL metabolizmasında da rol alması nedeni ile HDL-K seviyeleri azalmamaktadır (4). Hastalarda palmar ve tüberoerüptif ksantomlar, prematür arkus kornea ve prematür KAH mevcuttur (4). Beta mobilitesi olan küçük VLDL parçacıklarının birikimi gösterilmiş olup apo-E hakkında anormallik belirlenememiştir (16).

Tanı; postheparin plazmada heparin aktvitesinin gösterilmesi veya DNA analizi ile mutasyonların belirlenmesi ile konur (16,21). Heparinin intravenöz enjeksiyonundan sonra LPL aktivitesi azalmazken, HL konsantrasyonları normale oranla % 5 azalır. VLDL-K/TK oranı 0.16-0.22 arasındadır. LDL'in yapısal analizi ile bu partiküllerin

TG'lerce zenginleştirildiği gösterilmiştir (LDL'in normalde % 6'sı iken bunlarda % 28'ini kapsar) (16).

Tedavide; kalori, total yağ ve kolesterolün diyetsel kısıtlaması ile bu hastalıktaki plazma lipid değerleri düşürülebilir fakat klofibratın efektif olmadığı görülmüştür (16).

2.7.1.3.4 Ailesel Lp (a) Fazlalığı:

Normalde Lp (a) konsantrasyonları 5-20 mg/dl arasında seyretmekte iken bu hastalıkta 30 mg/dl'nin üzerindedir. Nikotinik asitle tedavinin ve postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisinin Lp (a) konsantrasyonlarını düşürdüğü görülmüştür (16).

2.7.1.4 HDL Düşüklüğü ile Seyreden Ailesel Lipoprotein Bozuklukları:

2.7.1.4.1 Ailesel Hipoalfalipoproteinemiler:

Düşük plazma HDL-K'ün en yaygın kalıtımsal nedenidir (18). Kolesterol ve TG düzeyleri relatif olarak normalken plazma HDL-K düzeylerinin 10. persantilin altında olması durumudur. İzole düşük HDL-K olarak tarif edilmektedir (18). Normalde toplumda görülen düşük HDL-K düzeyleri olan bireylerin sayısı artmıştır. Apo-A-I üretiminin azalmasına bağlı olarak HDL-K düşüklüğü görülür. HDL-K erkeklerde 30 mg/dl, kadınlarda 35 mg/dl'nin altındadır. Hastaların % 30'unda prematür KAH görülür (29,31). Toplumda % 1 oranında görülür. OD olarak geçer (29). LCAT eksikliği, Tangier hastalığı ve apo-A-I Milano mutasyonlarından oluşur (4).

2.7.1.4.2 ABCA1 Eksikliği (Adenozin Trifosfat-Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A-I Eksikliği, Tangier hastalığı):

Plazmadaki normal HDL'in şiddetli eksikliği, kolesteril esterlerinin vücuttaki tüm dokularda ve karakteristik olarak tonsillerde birikimi ile giden bir hastalıktır (16). ABCA1'i kodlayan gendeki mutasyonlar nedeniyle düşük plazma HDL-K'ün otozomal kodominant bir formudur (18). ABCA1 matür HDL-K oluşumunda ve HDL-K'ün stabilizasyonunda önemlidir. Yokluğunda HDL-K dolaşımdan hızla temizlenir (18).

Klinik özelliklerine bakıldığında homozigot bireyler asemptomatik olarak kalırlar (16). Periferik dokulardaki köpük hücrelerinin varlığında hücresel lipid birikimi,

hepatosplenomegali, periferik nöropati, düşük HDL-K düzeyleri ve prematür ateroskleroz ile karakterizedir (9).

Kolesterol, retiküloendotelyal sistemde birikir. Hepatosplenomegali ve patogonomik olarak büyümüş grimsi sarı-turuncu tonsillerle sonuçlanır. Periferik nöropati ve sfingomyeli de görülebilir (18). Lipid yüklü makrofajlar, tonsillerin iri ve turuncu görünmesine neden olur (4,34). Lipidin diğer dokularda birikimi sıklıkla splenomegali (%80), hepatomegali (%30), lenfadenopati (%20) ile sonuçlanmakta olup maligniteyi provoke edebilir. Kolesteril esterleri aynı zamanda rektal mukozada birikir. 40 yaşın üzerinde korneal arkus görülebilir.

Bir çok nörolojik semptom görülebilir ve bu da hekime başvurunun ana sebebini oluşturabilir. Bu semptomlar; güçsüzlük, parestezi, diplopi ve terlemede artıştır (16). Prematür ateroskleroz için risk taşırlar (18,34). Fakat plazma LDL-K'ünün de düşük olması bu riski biraz azaltır (18).

Laboratuar özelliklerine bakıldığında homozigot bireyler için ılımlı TG artışı (100-130 mg/dl) ile birlikte kolesterol düzeylerinde düşüklük (60-100 mg/dl) mevcuttur (16). Lipidden fakir apo-A-I'in renal klirensinin artması ile HDL-K seviyeleri belirgin olarak azalır (1-3 mg/dl) (9,16). Plazma apo-A-I ve apo-A-II konsantrasyonları normalin sırasıyla % 1, % 9'una, diğer apoproteinler ise % 50-80'ine düşmüşlerdir (16). Apo-CIII ve apo-IV düzeyleri normaldir. Apo-A-I ise azalmıştır (34). Heterozigot bireylerde ise plazma HDL-K, apo-A-I ve apo-A-II konsantrasyonları normalin yaklaşık % 50'sidir (16).

2.7.1.4.3 Apo-A-I Nokta Mutasyonları:

Apo-A-I nokta mutasyonlarında, HDL-K oluşumu engellenerek HDL-K'ün plazma düzeyleri azalır. HDL-K seviyeleri 10 mg/dl'nin altındadır. Moleküler tanı boyutları, bozulmuş Apo A-I'in protein analizi ile veya genetik sekansını göstermekle olur (4). Apo-A-I; LCAT fonksiyonu gerektirdiğinden, plazma ve dokuda serbest kolesterol artarak korneal opasite ve yüzeyel ksantomlara neden olur. 4. ve 7. dekatta belirgin KAH ortaya çıkar (18).

Apo-A-I Milano varyantında KKH olmadan düşük plazma HDL-K düzeyleri görülür (4,9,18). Bu da ateroskleroza karşı koruyucudur ve hastalar uzun ömürlüdürler (23). Apo-A-I missense mutasyonu olanlarda ise 15-30 mg/dl civarında düşük plazma HDL-K düzeyleri mevcut olup korneal opasiteden başka kinik sekel yoktur (18). Apo-A-I'deki birkaç spesifik mutasyon ise amiloidoza yol açar (4,18).

2.7.1.4.4 Lesitin Kolesterol Açil Transferaz (LCAT) Eskikliği:

Klasik LCAT eksikliğinde, LCAT'ın tam eksikliği mevcuttur. LCAT enziminin eksikliği nadir bir bozukluk olup plazma total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ılımlı artışı, kolesteril esterleri ve lizolesitinin belirgin olarak azalması, serbest kolesterolün artması ile karakterizedir (16). Kolesterolün kolesterol esterine dönüştürülmesindeki bozukluğa bağlı olarak HDL-K düşüklüğüne neden olur (4). HDL seviyeleri çok düşüktür (< 10 mg/dl) (9,18,32).

Klinik olarak hastalarda korneal opasite ve normokrom anemi görülebilmekte olup progresif böbrek yetmezliği gelişebilir (4,16,18). ASKVH ise görülmez (4,18).

Plazma LCAT aktivitesinin ölçümü laboratuarda yardımıcıdır (18). Fenotip olarak uygun hastalarda serbest kolesterolün kolesterol esterine oranının ölçümü tanı koydurucudur. Serbest kolesterol normalde totalin % 30'udur. LCAT eksikliğinde ise bu oran % 90'ın üzerine çıkar. LCAT aktivite ölçümü ve sekans belirleme de bize yardımcı olur (4).

Plazma lipid profilleri değişken olup genellikle total kolesterol 250-400 mg/dl arasında, trigliseridler 250-800 mg/dl arasında bulunur (16). Lipidlerin kromotografik ayrımları ile kolesterolün % 85-90'ının serbest formda olmasına rağmen sadece % 10-15'i esterifiye formda saptanmıştır (16).

Kağıt elektorforezi soluk veya hiç görünmeyen prebeta ve alfa bandıyla birlikte belirgin beta bandının olduğunu göstermiştir (16). Ultrasantrifüjle ayrım, HDL düzeylerinin azaldığını göstermiştir (16). Hemoglobin 10 g/dl civarında olmakla birlikte normokrom bir anemi ve periferik yaymada hedef hücreleri görülebilir. 24 saatte 1-2 gr proteinüri de görülebilmekte olup böbrek fonksiyonları bozuldukça artar. Kemik iliği

aspirasyonunda giemsa boyasıyla köpük hücreleri deniz mavisi histiyositler olarak görülebilir (16).

Parsiyel LCAT eksikliği (Balık gözü hastalığı) ise LCAT eksikliğinin bir varyantı olup LCAT genindeki mutasyonlarla oluşur ve daha hafif seyirlidir. Düşük plazma HDL-K düzeyleri ve korneal opasiteler mevcuttur. Sadece HDL-K esterleşmesi bozukken apo-B normaldir (4).

2.7.3 Sekonder Dislipidemiler:

Batı toplumlarında hiperlipidemilerin çoğu, altta yatan sekonder durumlara bağlıdır (16).

2.7.3.1 Diyet:

Sekonder hiperlipidemiler içinde Amerikalılar'da en sık sebep diyetken, çoğu Batılı olmayan toplumda kan kolesterol konsantrasyonları giderek artmaktadır. Diyetsel hiperlipidemiye etki eden faktörler; total yağ, doymuş yağ, diyetsel kolesterol ve fazla kalori alımıdır. Kolesterolün günlük alımı 300-400 mg/dl'ye ulaştığında kanda maksimal konsantrasyon artışına neden olur. Fazla kalori alımı kendini tipik olarak obezite ve hipertrigliseridemi olarak gösterir. Diyetsel lif eksikliğinin hiperlipidemiye katkısı ise minimaldir (16).

2.7.3.2 Diabetes Mellitus (DM):

Diabetik hastalarda değişik dislipidemi tipleri olabilir (18). Diabetik dislipidemi genellikle trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir (9,18). Diabetes mellitus LDL düzeyini arttırmaz. Ancak daha kolay glikozillenip oksidasyona daha hassas olduklarından, DM'daki küçük yoğunluklu LDL partikülleri daha aterojeniktir (18). LDL-K düzeyleri yaş, cins ve ağırlıklarına göre DM'lu hastalarla DM olmayan normal popülasyonda benzerdir (5). Hipertrigliserideminin en sık nedeni; DM'dur ve DM Tip II'li hastaların üçte birinde hipertrigliseridemi mevcuttur (4). Bu sebeple DM artmış postprandial lipemi ve açlık şilomikronemisiyle ilişkilidir (4).

Tip 2 DM'da dislipidemi sıklığı daha yüksek olduğundan diabetik dislipidemiyle ilgili çalışmaların hemen hemen tamamı tip 2 diabetik hastalarda yapılmıştır (18). Diabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Ulusal Kolesterol Eğitimi (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), diabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin boyutu nedeniyle bir risk faktörü olarak değil bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlamıştır (2). Diabet KAH riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat artırır (3). DM Tip II'li hastaların yarısında KAH mevcuttur ve bir kez aterosklerotik hastalık tespit edildiğinde DM hastalığın prognozunu kötüleştirir. Koroner hastalığı olup diabeti olmayanların, koroner hastalığı olmayıp diabeti olanlarla MI riski eşittir. KAH'dan ölüm diabetli olanlarda daha fazladır (29). Bu sebeple diabetli hastada lipid profili taraması önemlidir. Tarama için; açlık TK, açlık ve tokluk TG, VLDL-K veya VLDL partikülleri, non-HDL-K (aterojenik kolesterol), HDL-K, TK/HDL-K oranı, LDL-K, LDL partikül, apo-B, apo-C-II, apo-C-III, apo-E ve Lp (a) ölçümleri bize yol gösterebilir (31). Hem tip I hem de tip II DM'un sıkı kontrolü ile LDL ve VLDL düzeyleri normale gelir ve lipemi normale döner (44).

2.7.3.3 İnsülin Direnci, Obezite ve Metabolik Sendrom:

Obezitede daima olmasa bile sıklıkla hiperlipidemi de görülür (18). Obezitede hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir (2). Obeziteye bağlı dislipidemide; TG düzeyi artar, HDL-K düşer, LDL parçacık çapı azalır (küçük, yoğun LDL partikülü), TG'den zengin lipoproteinlerin birikmesi artar (38).

Obez bir hastada TK ve HDL-K düşük ve TG yüksekse, insülin direnç sendromu düşünülür ve tanı için açlık kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (31).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMD) göre diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insulin direnci kriterlerinden en az birisi ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl), abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m2

veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) kriterlerinden en az ikisini taşıyanlarda metabolik sendrom (insülin direnç sendromu) tanısı konur (39).

Küçük-yoğun LDL yüksek iken LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe; trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (39).

Eğer hastalarda prematür ateroskleroz gelişmişse (60 yaşından önce); HDL-K ve LDL-K partikül boyutları ve Lp (a), apo-B, homosistein ve aterosklerotik hastalığın diğer nonlipid markerleri ölçülmelidir (31).

2.7.3.4 Hipotiroidi:

Sekonder hiperlipidemilerin diyet ve diabetten sonraki en sık nedenidir. Lipoprotein fenotiplerinin herhangi birisi hipotiroidizmde görülebilir (16). Hipotiroidi primer olarak hepatik LDL reseptör fonksiyonunda azalma ve LDL klirensinde gecikmeye bağlı olarak yüksek plazma LDL-K seviyesi ile ilişkilidir (13,18). Bu da tiroid hormonlarının safra asitleri üzerindeki hipokolesterolemik etkisini göstermektedir (13).Hipotiroidizm tiroid fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak LDL-K ve TG düzeylerinde izole veya kombine yükseklikliere neden olur (9,34). TK genellikle artmıştır (13). HDL genellikle normal olup HDL_2 artabilir, HDL_3 ise değişmez (13,34). IDL-K artabilir (18). Lp (a) artabilir (13).

Tiroid replasman tedavisi ile tiroid fonksiyonları normale gelince dislipidemi de düzelir (9,31,32,34). TK, TG, apo-B, apo-C-III konsantrasyonları düşer (31). Dislipidemili LDL-K > 160 mg/dl olan tüm hastalarda TSH ölçülmesi önerilmektedir (5,9,18). Subklinik hipotiroidinin ise dislipidemi açısından belirgin bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (40).

2.7.3.5 Böbrek Hastalıkları:

Lipoprotein profili böbrek fonksiyon bozukluğu ve proteinüri derecesinden etkilenir. Nefrotik sendromda % 85, periton diyaliz tedavisi alan hastalarda % 70, böbrek nakli yapılmış hastalarda ise % 90 oranlarında LDL-K seviyeleri 100 mg/dl'nin üzerinde tespit edilmektedir. Böbrek hastalığı olanlarda eğer Lp (a) ölçümü

yapılmamışsa LDL-K subfraksiyonları olan küçük yoğun LDL dolayısıyla oluşan aterojenite gözden kaçırılabilir (33).

Nefrotik sendrom; başlıca plazma LDL-K, VLDL-K, TG ve apo-B düzeylerinde artış ile karakterizedir (4,34). TK/HDL-K oranında artış mevcuttur (34). Nefrotik sendromdaki hiperlipidemi artmış LDL-K üretimi ile birlikte VLDL-K klirensinin azalması ve hepatik üretiminin artması kombinasyonlarına bağlıdır (9,18,34). HDL-K seviyeleri ise normal veya düşüktür (9). Hiperlipidemi genellikle mikst tiptedir. Altta yatan renal hastalığın etkili bir şekilde tedavisi ile lipid profili normale döner, ancak kronik nefrotik sendromu olan hastaların çoğunda lipid düşürücü ilaç tedavisine ihtiyaç duyulur (18). KAH sıklığı artmıştır ve miyokard infarktüsüne bağlı ölüm sıktır (5,34).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanların dislipidemi profillerinin genel popülasyondan farklı olduğunu göstermiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile üremik profile doğru kayma mevcuttur (33).

KBY'nin erken evrelerinde dislipidemi sıklıkla düzensiz lipoprotein metabolizmasıyla birlikte bulunmaktadır. Plazma lipidlerindeki asıl değişikliklerden sonra apoproteinlerde de değişiklik meydana gelir. KBY'deki tipik dislipidemide TG'ler artmış, HDL-K düşmüş, LDL-K normal veya hafif artmıştır. Apo-C-III artmış, apo-A-I ve apo-A-II düşüktür. Lp (a) yüksekliği de KBY'de sık görülür (9). Hastaların çoğusunda KVH gelişmektedir ve diyaliz ihtiyacı olanlarda morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (9,33). İskemik kalp hastalığı (İKH) olanların % 26'sı ve DM olanların % 40'ında ise kreatin yüksekliği olması bu açıdan önemlidir (9).

Evre 1-2 KBY; TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğünü içerirken henüz TK ve LDL-K'deki yükseklik belirgin değildir. TG yüksekliği, hem artmış yapımına hem de düzenleyici enzim ve proteinlerdeki değişikliğe bağlı olarak uzaklaştırılamaması sonucunda oluşur. Sonuç olarak; non-HDL-K ve apo-B düzeyleri belirgin olarak artar. LDL-K subgrupları, küçük yoğun LDL partiküllerine dönüşerek bunların artışına neden olur (32). Evre 3-5 KBY'i olan çoğu hastada, miks dislipidemi ve tüm lipoptoteinlerdeki olumsuz değişikliklere bağlı olarak yüksek miktarda aterojenik bir lipid profili vardır (32). Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) LDL-K'ün

katabolizma hızı belirgin olarak uzamıştır. Bu da LDL-K ve TK her ikisinin de belirgin bir artışa neden olur. Plazma Lp (a) seviyeleri de bu partiküllerin uzun süre dolaşımda kalması ile erkenden yükselmeye başlarlar (32). SDBY olan hastalarda ASKVH riskinin artması nedeniyle, lipid düşürücü ajanlarla agresif tedavi gerekir (18,32).

Diyalize giren SDBY olan hastaların lipid profilleri genel popülasyondan farklıdır. TK, LDL-K, HDL-K'ün beraber düşüklüğü görülebilir. Küçük yoğun LDL partikülleri ve Lp (a) ise artabilir (33). Diyaliz hastalarında TK ve LDL-K azalmasına rağmen hastaların % 50'den fazlasının LDL-K seviyeleri > 100 mg/dl, non-HDL-K seviyeleri ise > 130 mg/dl'dir (33). Hemodiyaliz hastalarında TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü en sık görülen lipid anormallikleridir (5). Periton diyaliz hastaları, artmış LDL-K ve okside LDLK-K düzeylerine bağlı olarak hemodiyaliz hastalarına göre daha aterojenik bir lipid profiline sahiptirler. Bu fark da dextroz içeren peritoneal diyalizatın kullanılması ve peritoneal membrandan glukoz emilimine bağlı olabilir (33).

Renal transplant hastaları immunsupresif ilaçlara bağlı olarak genellikle hiperlipidemiktirler. Bu hastalarda statinlerin dikkatli kullanılması gerektiğinden tedavileri zor olabilir (18). Böbrek nakli sonrası TK ve TG yüksekliği genel olarak görülmektedir (5). KVH insidansı yüksektir (33). Başarılı bir böbrek naklinden sonra daha önce hemodiyalize giren hastaların çoğu Lp (a) izoformlarında azalma gözlenirken daha önceden periton diyalizine girmekte olan hastalarda ise tüm Lp (a) izoformlarında düşüş gözlenir (33).

Akut glomerulonefrit belirgin LDL-K yüksekliğine neden olurken böbrek yetmezliği kronikleşirse HDL-K düşüklüğü eklenir (23). Renal hastalığın tedavisine rağmen hiperlipidemi devam ediyorsa kolesterol düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Bazı lipid düşürücü ilaçlar özellikle de statinler lipid seviyelerini değiştirmede etkilidirler (5).

2.7.3.6 Karaciğer Hastalıkları:

Karaciğer lipoproteinlerin oluşum ve klirensinin esas bölgesi olduğundan, karaciğer hastalıklarında plazma lipid seviyeleri ciddi olarak etkilenir (18). Karaciğer hastalığı ve kolestaz dislipidemiye sebep olarak kardiyovasküler riski artırması nedeniyle önemlidir (38).

Kolestazda (tıkayıcı karaciğer hastalıkları) bazen çok ağır seyredebilen hiperkolesterolemi görülebilir (3,4,18). Kolesterolün ekstrate edildiği majör yolak direk ya da safra asitlerine dönüştükten sonra safra yollarına atılımıdır. Kolestazda bu kritik atılma yolağı engellenir (18). Serbest/total kolesterol oranları bozulmuştur. Kolestaza bağlı karaciğer fonksiyonları belirgin olarak bozulmuşsa HDL-K'ün 25 mg/dl'nin altında tespit edilmesi hastalar için tipiktir (31). LDL-K artışı LDL reseptör defektine, Lp (x) artışı ise LCAT eksikliğine bağlıdır (4).

Kolestazda, fosfolipidlerle birleşen serbest kolesterol Lp (x) olarak adlandırılan lameller bir partikülün bileşeni şeklinde plazmaya sekrete edilirler. Bu partiküller deri kıvrımlarında birikerek ADBL'li hastalarda görülen benzer lezyonlara neden olabilirler (ksantoma strata palmaris). Plantar ve erüptif ksantomalar da kolestazlı hastalarda görülebilir (18). Bazı kanıtlar primer bilier siroz gibi hastalıkların dislipidemiye karşın vasküler olaylarda artışla ilgili olmadığını düşündürmektedir (3). Biliyer tıkanıklık geleneksel kolesterol düşürücü ilaçlarla tedaviye dirençli şiddetli hiperkolesterolemiye neden olabilir (5). Tek efektif terapi, altta yatan karaciğer veya safra yolları hastalığının tedavisidir (5,9). Semptomatik ksantoma ve hipervizikosite tedavisi için plazmaferez de kullanılan bir yöntemdir (9).

Hepatitte enfeksiyon, ilaç ya da alkole bağlı sıklıkla VLDL-K sentezi artmıştır ve hafif-orta dereceli TG yüksekliği vardır (18).

Sirozda parankimal karaciğer hastalığına bağlı TK azalmıştır (41).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında (NASH) hepatositlerde fazla trigliserid birikimi mevcuttur (42). Obez hastalarda insülin direncinin tedavisi ve kilo kaybı ile hipertrigliseridemi düzelebilir (44).

2.7.3.7 İlaçlar:

Birçok ilaç tedavisine bağlı dislipidemi gelişebilmektedir. Bu nedenle bir hastada lipid anomalisi tespit edildiğinde aldığı farmakolojik ajanlar ve medikal tedaviler gözden geçirilmelidir (9). Tiazid diüretikler, siklosporin, amiodaron, roziglitazon, proteaz inhibitörleri, rapamisin LDL'i artırır (4,9). Hormonlar (oral östrojen, tamoksifen, glukokortikoid), antihipertansifler (tiazid, spironolakton,

nonselektif beta blokerler), safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin, kolesevelam), HIV proteaz inhibitörleri, retinoidler, rapamisin, sirolimus, siklosporin, fenotiazin, ikinci jenarasyon antipsikotikler (klozapin, olanzapin), selektif serotonin reuptake inhibitörleri TG'i artırır (4,9,31-34).

Oral östrojen, beta blokerler, furosemid, glukokortikoidler, safra asidi bağlayıcı reçineler, retinoik asit, HIV proteaz inhibitörleri VLDL'i artırır (18). Androjenler, antipsikotikler, eksojen östrojen ve progestinler, progestasyonel ajanlar, intrensek sempatomimetik etkisi olmayan beta blokerler, alfa blokerler, furosemid, tiazid diüretikler, proteaz inhibitörleri, glukokortikoidler HDL'i düşürür (2,3,5,9,18). Büyüme hormonu, beta blokerler, progestasyonel ajanlar, anabolik steroidler Lp (a)'yı artırır (9,18). İzotretinoin şilomikronları artırır (18). Rifampisin, griseofulvin, DDT, pestisidler, fenitoin, fenobarbital, proteaz inhibitörleri, beta blokerler ve tiazidler ise miks hiperlipidemiye yol açar (23,38).

2.7.3.8 Alkol Kullanımı:

Alkol alımının lipidler üzerindeki etkisi TG yüksekliği iken lipoproteinler üzerine etkisi HDL-K artışı ve LDL-K azalması, apolipoproteinler üzerine etkisi ise apo-A-I ve apo-A-II artışıdır. 1000 mg/dl üzerinde şiddetli hipertrigliseridemi şilomikronemiyle birlikte olup daha çok alkol kötü kullanımı ve diabette görülür (31). Plazma TG düzeyi; 150 mg/dl'nin altında olan bireylerde alkol TG seviyesini ılımlı olarak yükseltirken, 250 mg/dl'nin üzerinde olan bireylerde ise, 50-100 mg/dl gibi artışlara neden olmaktadır (34).

Hipertrigliseridemisi olan bireyler düzenli olarak günde 10-30 mg'ı aşan dozlarda alkol alırlarsa bu ileride TG konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Ilımlı alkol tüketimi (erkekler için 20-30 mg/gün, kadınlar için 10-20 mg/g) TG düzeylerini yükseltmez (32)**.** Diğer taraftan az miktarda alkol kullanımı plazma HDL-K düzeyini artırır (4,18,34,41,43). Ilımlı alkol tüketimi KVH için düşük total mortaliteye neden olmakta iken aşırı alkol tüketimi mortalite oranını artırmaktadır (5). Alkolün TG artırıcı etkisi değişken olup diyetten alkolün uzaklaştırılması genellikle tedavide etkilidir (4).

2.7.3.9 Dislipidemi Yapan Diğer Hastalık ve Durumlar:

Sedanter yaşam tarzı, menapoz, cushing sendromu/hastalığı, prolaktinoma, akromegali, hipofiz yetmezliği, kolelitiazis, hepatoma, sigara, monoklonal gammopati, enflamasyon, stres, sepsis, otoimmun hastalık (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit), hiperürisemi, gut, progeria, werner sendromu, infantil hiperkalsemi, nieman-pick hastalığı, sfingolipidoz, lipodistrofi, glikojen depo hastalıkları, gaucher hastalığı ve orşiodektomidir (16,18,29,38,41,44).

2.8 Ateroskleroz ve Dislipidemi

Ateroskleroz ABD'de en önde gelen ölüm nedenidir (44). Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar ise batı dünyasında artmakta olan morbidite ve mortalite nedenidir (9). Epidemiyolojik kanıtlar aterosklerozun multifaktöryel olduğunu ve pek çok risk faktöründen etkilendiğini göstermiştir. Bu risk faktörleri; hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diabet, fiziksel inaktivite, HDL düşüklüğü, hiperhomosisteinemi ve hiperkoagubilitedir (5,44).

Aterojenitenin en önemli nedeni, LDL-K kolesterol yüksekliği olarak bilinmektedir. Fakat LDL-K yükselmeden de aterojenik bir lipid profili elde edilebilir. Birçok KVH hastasında bu durum gözlenebilmektedir. Buradaki tipik özellik HDL-K düşüklüğü, TG yüksekliği ve küçük yoğun LDL'in gözlenmesidir (5,27). Diabet, insülin direnci ve metabolik sendromu olan bireylerde aterojenik lipoprotein profili sıklıkla gözlenmektedir (27). Non-HDL-K lipoprotein profilinin total aterojenik yükünü yansıtmaktadır (27).

Aterojenik lipoproteinlerin hepsi apo-B içerir ve LDL, IDL, VLDL, Lp (a)'yı içermektedir (44). Aterosklerotik lezyon oluşumunda çoklu risk faktörleri ve patolojik durumlar erken lezyon oluşumu ve progresyonunda rol oynar. Bütün bu faktörler hücre içine lipid akışını ve enflamatuar damar duvarı cevabını artırarak arter endotel fonksiyonlarını bozar. Bu süreç damar içi enflamatuar hücrelerin ek birikimi ile dağılır. Sonuçta zararlı ajanların sebat etmesi ile kronik enflamasyon devam eder. Bu durumda yetersiz yara iyileşmesine ve sonunda damarın trombüsle tıkanmasına neden olur (22).

Lipidlerin aterojeniteleri tablo 9'da gösterilmiştir (9). Aterosklerozla seyreden majör dislipidemiler tip I, II, III, IV ve ailesel hiperalfalipoproteinemidir (16).

Tablo 3: Lipidlerin Aterojeniteleri (9).

Lipid parametresi	Aterojenik	Koruyucu
Şilomikron	+	
VLDL	+	
IDL	+	
LDL	+++	
Küçük, yoğun LDL	++++	
HDL		+++

2.9 Dislipidemik Hastaya Yaklaşım:

Dislipidemik hastaların tedavisi sadece lipid profiline göre değil, aynı zamanda hastaların KVS risk düzeyleri değerlendirilerek düzenlenmelidir. Bu amaçla Framingham ve Score gibi risk tabelaları geliştirilmiştir (5,6,9,17,27,38,43,45).

Yaşam tarzı değişiklikleri bir dizi KVS risk faktörleri üzerinde olumlu etki gösterebilmektedir. Asıl hedef LDL-K düzeyinin düşürülmesidir. Fakat aterojenik lipid profili LDL-K düzeyleri yükselmeden de meydana gelebildiğinden aterojeniteye neden olan diğer sebepler gözardı edilmemelidir. Eğer sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile LDL-K düzeyleri tatmin edici şekilde düşürülemezse farmakolojik girişimde bulunulması haklı görünmektedir (5,27,46). Yaşam tarzı değişikliklerinden en önemli ve kanıt düzeyleri en yüksek olanlar fazla kiloların verilmesi, doymuş yağların alımının azaltılması, trans yağ asitlerinin azaltılması, alkolün azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır (32).

İlaç tedavisi olarak lipid hastalıklarının büyük kısmında statinler ilk tercih edilen ajanlardır. Statinler LDL-K ve TG'i düşürürken, HDL-K'de ufak artışa neden olurlar. Statinlerin fayda sağlamadığı hastalar, LDL-K'deki düşüşe rağmen KVS olay sonuçları açısından statin tedavisinden fayda görmeyen hasta grupları olup hemodiyaliz hastaları ve kalp yetmezliği hastalarını içerir (27). Statinlerin en fazla yan etkileri ise; karaciğer fonksiyon bozukluğu ve myopati olup bu yan etkiler en sık olarak böbrek yetmezliği, hipotiroidi, ileri yaş ve diabetes mellitusu olanlarda görülmektedir ve ilaç tedavisinin kesilmesine neden olabilir (32). Ezetimib, kolesterol emilim inhibitörü olup statinlerle kombine edilince LDL-K'ü düşürür. TG ve HDL-K düzeylerine etkisi ise az

miktardadır. Fibratlar özellikle TG düzeylerinin düşürülmesinde etkilidir. HDL-K ve LDL-K üzerinde de olumlu etkiler yaratır. Nikotinik asit, özellikle HDL-K düzeyinin yükseltilmesinde etkili olup LDL-K ve TG düzeylerine de olumlu etki eder (5,27,32,46). Safra asidi sekestranları LDL-K'ü düşürüp HDL-K düzeylerini etkilemezken TG düzeylerini ise artırabilir. LDL aferezi ise özellikle homozigot ve şiddetli heterozigot AH hastalarında LDL ve Lp (a)'nın düşürülmesine yardımcı olur. Ayrıca bu amaçla mikrozomal transfer protein inhibitörleri, karaciğer selektiviteli tiroid hormon mimetikler ve mipomersen gibi oligonükleotidler denenmektedir (32).

Dislipidemi taraması 20 yaşın üzerinde her 5 yılda bir yapılmalı, eğer 50 yaşından küçük KAH veya dislipidemisi olan 1. dereceden akrabası mevcutsa yaş sınırlaması olmamalıdır. Dislipidemi tanısı konulan bir hastada hedef kolesterol düzeylerine ulaşılmış olsa dahi tedavi ömür boyu olmalıdır (5). Statinlerle hedef değerlere ulaşıldıktan sonra tedavinin kesilmesi rebound fenomenine yol açarak daha yüksek kolesterol değerlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir (47). Statin verilen hastalar ilk doz verildikten sonra 6-12 haftada bir, sonrasında ise 4-6 ayda bir doz titrasyonu ve yan etkilerin önüne geçmek amacıyla kontrole çağırılmalıdır (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran 18 yaş ve üzerindeki 1553 hasta değerlendirildi. Çalışma yapılmadan önce Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan onay alındı. Daha öncesinde dislipidemi tanısı almaları veya dislipidemi için risk faktörlerine sahip olmaları önemsenmeksizin araştırmaya katılmayı, anket sorularını cevaplamayı ve kan aldırmayı kabul eden tüm hastaların öncelikle anamnezleri alınarak detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Sonrasında hastalara dislipidemi ile ilgili oluşturduğumuz anket formundaki sorular yöneltildi. Ankete katılan tüm hastalara ''Kolesterol nedir ?'' , ''Damar sertliği yapmış olduğunu daha önceden duydunuz mu ?'' diye sorular soruldu. Bunlara olumlu cevap verenler dislipidemi hakkında ''bilinçli'' olarak kabul edildiler. ''Kolesterol kandaki yağdır.'', ''Fazlalığı damar sertliği yapar, damarları tıkar, kalp krizi yapar, felce neden olur.'' şeklinde verilen cevapların hepsi olumlu olarak kabul edildi. Daha öncesinden herhangi bir doktor tarafından kolesterol ilacı başlanmış ve halen daha devam etmekte olanlar ''ilaç kullanıyor'' olarak kabul edildiler. Daha öncesinde ilaç kullanıp kendisi veya hekim tarafından ilacı kesilmiş olanlar ilaç kullanan gruba dahil edilmediler. Hastaların anamnezleri ve sorulara vermiş oldukları cevaplara göre ''eşlik eden hastalıkları'' belirlendi. Yöneltilen sorular için algılama da güçlük şüphesi olan hastaların ellerindeki eski tahlillere ve kullanmakta olduğu ilaçlara bakılarak bu hastalıkların gerçekten olup olmadığına karar verildi. Gereklilik durumunda hastalardan ek tetkikler istendi. Biyokimya laboratuarında çalışılmak üzere aç karnına kan örnekleri alındı.

Bu çalışmada istenen biyokimyasal tetkiklerden TK için enzimatik, kolorimetrik yöntemle oksidaz metodu kullanıldı. Abell/Kendall ve aynı zamanda izotop dilüsyon/kütle spektrofotometrisi ile standardize edilmiş sonuçlar fotometrik ölçüm olarak mmol cinsinden elde edildi. Ölçüm aralığı, 0.1-20.7 mmol/L (3.86-800 mg/dl) arasında belirlendi.

LDL-kolesterol tayini doğrudan otomatik olarak yapıldı. Çökelti içeren numuneler test öncesi santrifüjlendi. LDL için TK'de kullanılan yöntem, metod ve cihazlar aynıydı. Beta kantifikasyon ile standardize edilmiş olan sonuçlar absorbans

artışı ile ölçülerek mmol/L cinsinden elde edildi. Ölçüm aralığı, 0.10-14.2 mmol/L (3.86-548 mg/dl) olarak belirlendi.

HDL-kolesterol tayini için homojen kolorimetrik enzim testi kullanıldı. Çökelti içeren numuneler test öncesi santrifüjlendi. Amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik tayin metodu kullanıldı. Kullanılan cihazlar TK ve LDL ile aynıydı. CDC referans yönetimine karşı standardize edilmiş olan sonuçlar fotometrik ölçüm olarak mmol/l cinsinde elde edildi. Ölçüm aralığı, 0.08-3.12 mmol/L (3-120 mg/dl) olarak belirlendi.

TG tayini için ise kolorimetrik enzim testi kullanıldı. Test yapmadan önce numuneler santrifüjlendi. Yöntemde trigliserid hidrolizi ardından lipoprotein lipaz kullanıldı. ID/MS yöntemine karşı standardize edilmiş sonuçlar fotometrik ölçüm olarak mmol/L cinsinden elde edildi. Ölçüm aralığı, 0.1-10.0 mmol/L (8.85-885 mg/dl) olarak belirlendi.

Tüm ölçümlerde Roche/Hitachi COBAS-C 701/702 otoanalizörleri ve ara kesinlik sonuçları için COBAS-C 501 otoanalizörleri cihaz olarak birlikte kullanıldı. Cihaz kalibrasyonları düzenli olarak yapıldı. Ölçüm aralığından daha yüksek konsantrasyonu olan numuneler rerun (tekrar çalışma) fonksiyonu aracılığıyla dilüsyonlu tayin edildi. Çevirme faktörleri TK, LDL-K, HDL-K için mmol/L x 38.66 = mg/dl, mg/dl x 0.0259 = mmol/L, TG için ise mmol/L x 88.5 = mg/dl, mg/dl x 0.0113 = mmol/L olarak kabul edildi.

Sonrasında mmol/L cinsinden olan değerler mg/dl'ye otomatik çevirilerek sonuçlar otomasyon sistemine verildi. Elde edilen sonuçlar hastaların yaş ve cinsiyetleri ile birlikte kayıt edildi. Veriler Microsoft Excel 2010 Programı'na girilerek dislipidemi sıklığı, bilinci ve dislipidemiye eşlik eden hastaların oranları basit yüzdesel oranlar olarak hesaplandı. Ortalama ve ortanca değerler aynı programda belirlendi.

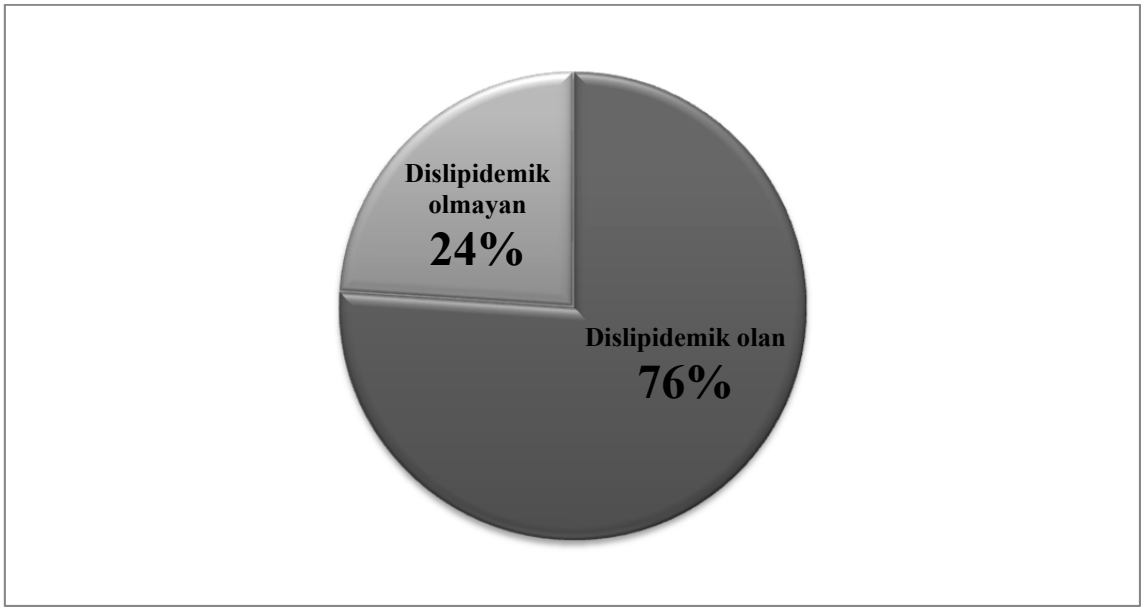
4. BULGULAR:

Çalışmamız Aralık 2010 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran toplam 1553 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 18-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 57.8, ortanca yaş 43'dü. Olguların 535'i (% 34.4) erkek, 1018'i (% 65.6) kadındı. Tüm hastaların kadın/erkek hasta oranı 1.9 olarak bulundu. Demografik özelliklerin dağılımı tablo'4 de gösterilmiştir.

Tablo 4: Demografik Özelliklerin Dağılımı.

		N	**%**
Yaş	<20	86	5.5
	20-29	379	24.4
	30-39	228	14.7
	40-49	253	16.3
	50-59	274	17.6
	60-69	196	12.6
	>70	137	8.8
Cinsiyet	Erkek	535	34.4
	Kadın	1018	65.6

Çalışılan lipid profilindeki parametreler bütün olarak değerlendirildiğinde hastaların 1181'inde (% 76.0) dislipidemi tespit edilirken, 372'sinde (% 24.0) dislipidemi görülmedi. Erkek cinsiyetin 484'ünde (% 90) dislipidemi saptanmaktayken bayan cinsiyetin 697'sinde (% 68,4) dislipidemi görülmekteydi. Tüm hastalardaki dislipidemi görülme oranı şekil 4'de gösterilmiştir.



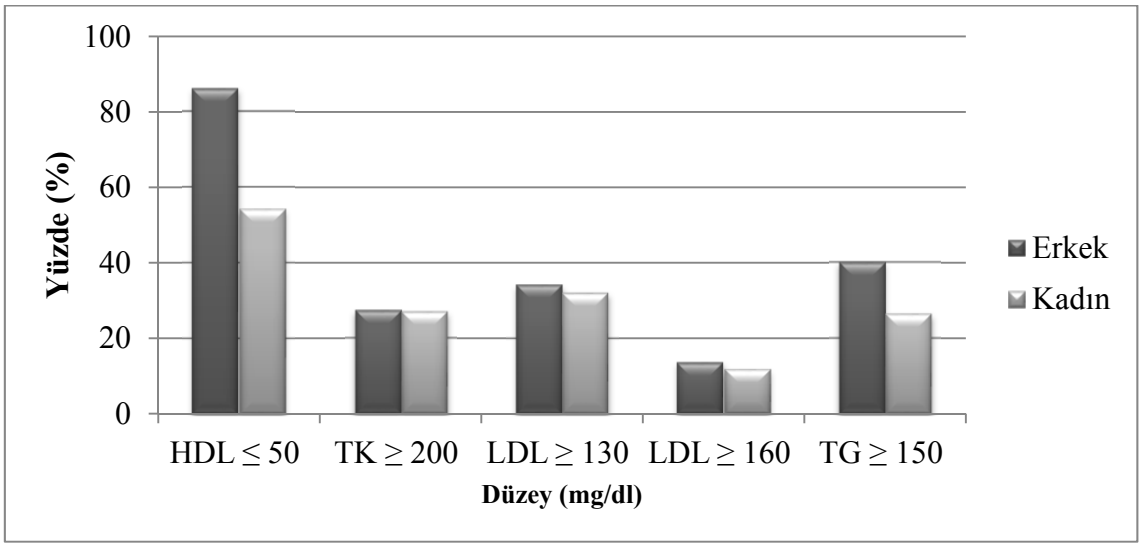
Şekil 4: Tüm Hastalardaki Dislipidemi Görülme Sıklığı.

Hastaların lipid düzeyleri tek tek ele alındığında tüm hastaların 1015'inde (% 65.3) HDL ≤ 50 mg/dl, 512'sinde (% 33.0) LDL ≥ 130 mg/dl, 196'sında (% 12.6) LDL ≥ 160 mg/dl, 423'ünde (% 27.2) TK ≥ 200 mg/dl, 273'ünde (% 17.6) TG ≥ 150 mg/dl olarak saptandı. Bunların cinsiyetler içerisindeki dağılımlarına bakıldığında erkeklerin; 461'inde (% 86.2) HDL ≤ 50mg/dl, 147'sinde (% 27.5) TK ≥ 200 mg/dl, 184'ünde LDL ≥ 130 mg/dl (% 34.4), 74'ünde (% 13.8) LDL ≥ 160 mg/dl, 215'inde (% 40.2) TG ≥ 150 mg/dl idi. Kadınların ise; 554'ünde (% 54.4) HDL ≤ 50 mg/dl, 276'sında (% 27.1) TK ≥ 200 mg/dl, 328'inde (% 32.2) LDL ≥ 130 mg/dl, 122'sinde LDL ≥ 160 mg/dl (% 12), 271'inde (% 26.6) TG ≥ 150 mg/dl idi. 21 hastanın (% 1.4) TK değerleri 300 mg/dl'nin üzerindeydi.

35-64 yaş arası bireyler incelendiğinde TK ortalaması erkekte 184.0, kadında ise 190.6 olarak bulundu. Yine TK yüksekliği farklı olarak 193 mg/dl ve 251 mg/dl değerlerinin üzeri sınır alındığında sırasıyla erkeklerin % 31 ve % 5'inde görülürken, kadınların % 31.7 ve % 6.7'sinde saptandı. Ortalama ve ortanca TK/HDL-K oranlarımız benzer olup her ikisi de 3.8 olarak tespit edildi. Olguların lipid düzeylerinin dağılımları ise tablo 5'de verilmiştir. Olgularda lipid ve lipoprotein yüksekliklerinin cinsiyetlere göre dağılım sıklıkları ise şekil 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Tüm Hastaların Lipid ve Lipoprotein Düzeylerinin Dağılımı.

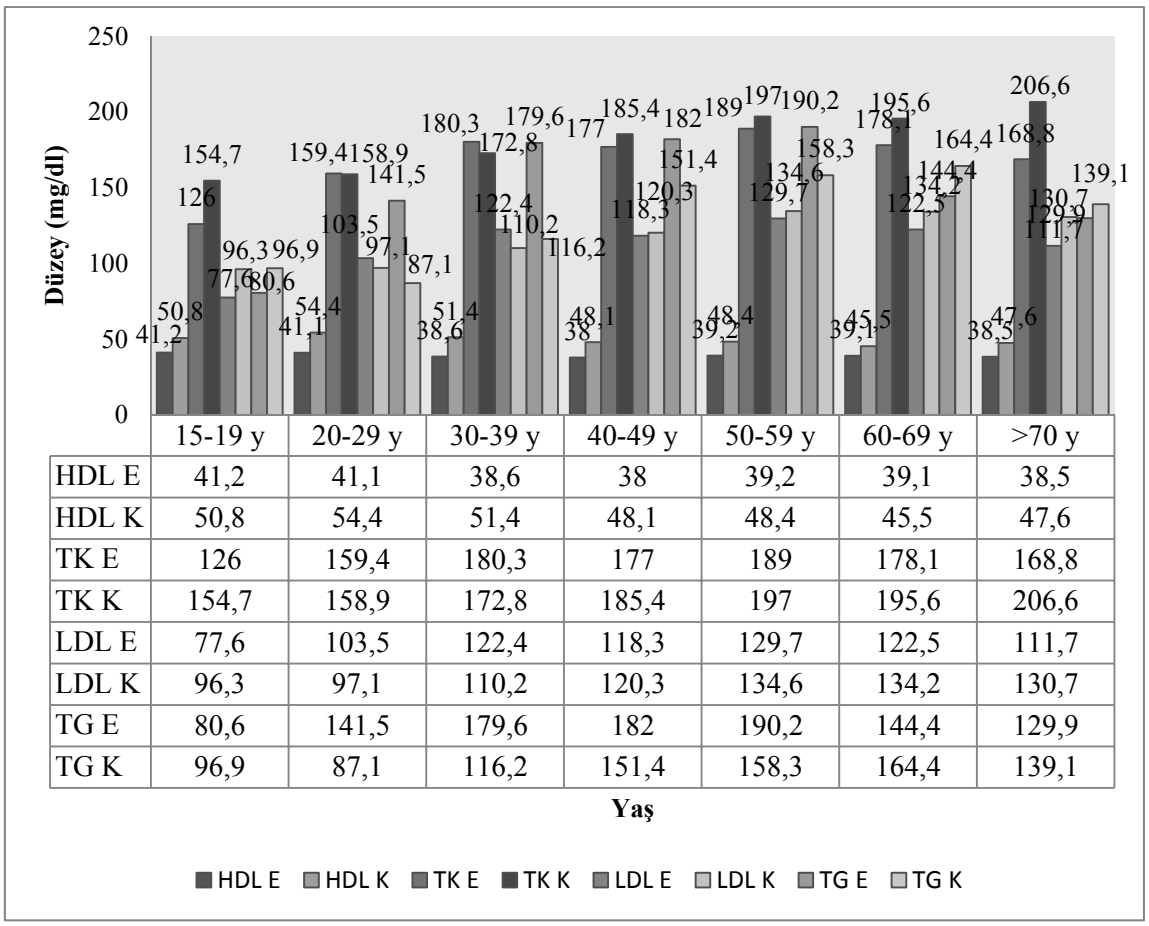
Lipoprotein	En düşük	En yüksek	Ortalama	Ortanca	E ort.	K ort.
HDL(mg/dl)	4	126	46.4	45	39.3	50.1
TK (mg/dl)	13	912	177.5	172	174.8	178.9
LDL (mg/dl)	2	317	116.1	112	117.6	115.4
TG (mg/dl)	16	1213	138.0	114	160.9	126.0



Şekil 5: Tüm Hastaların Lipid ve Lipoprotein Yüksekliklerinin Cinsiyetlere Göre Dağılım Sıklıkları.

Lipid parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre ortalamaları incelendiğinde, HDL ortalamalarının her iki cinsiyette 2-3. dekatlarda en yüksek değerlerde olup sonraki dönemlerde plato yaptığı, ilaveten kadınlarda 60'lı yaşlarda en düşük ortalama düzeylere indiği gözlendi. TK için erkeklerde en düşük ortalama 126 mg/dl ile 20'li yaşlarda görülürken, en yüksek ortalamalar 189 mg/dl ile 50'li yaşlarda görülmekteydi. Bu yaşa kadar 40'lı yaşlarda görülen istisnai düşüş dışında, TK ortalama düzeyleri giderek artmakta iken sonrasında düşüşe geçmekteydi. TK düzeyleri kadınlarda incelendiğinde ise yaş ile ortalamaların düzenli bir artış gösterdiği ve 2. on yılda 154.7 mg/dl ile başlayan düzeylerin 70 yaş üzerinde 206.6 mg/dl ile en yüksek düzeyine ulaştığı gözlenmekteydi. Yine LDL-K ortalamalarının erkeklerde yaş ile çizmiş olduğu grafik artış yönüyle TK ortalamalarınınki ile benzerdi. En düşük ortalamalar 2. dekatta

77.6 mg/dl iken pik değerler 129.7 mg/dl ile 50'li yaşlarda görülmekteydi. Kadınlardaki ortalama LDL-K düzeyleri de artış yönüyle TK ortalamaları ile benzer grafiği çizmekte olup en düşük ortalamalar 2. dekatta 96.3 mg/dl iken en yükseği 50'li yaşlarda 134.6 mg/dl olarak tespit edildi. Tek farkı 50'li yaşlardan sonra TK ortalamarındaki artışın aksine az da olsa düşüş göstermesiydi. TG ortalamaları ise erkeklerde yaşla doğru orantılı olarak 50'li yaşlara kadar artış göstermekte sonrasında ise belirgin bir düşüş gözlenmekteydi. En düşük ortalama değer 2. dekatta 80.6 mg/dl iken en yüksek ortalama değer 6. dekatta 190.2 olarak saptandı. Kadınlardaki TG ortalamaları ise yaşla birlikte artmaktayken 70'li yaşlarda ise düşüş göstermekteydi. İstisnaen 2. dekattan 3. dekata geçişte ortalamarda 10 mg/dl'ye yakın düşüş gözlenmekteydi. Yaş gruplarına göre lipid parametrelerinin cinsiyetlere göre ortalama değerlerinin dağılımı ise şekil 6'da gösterilmiştir.

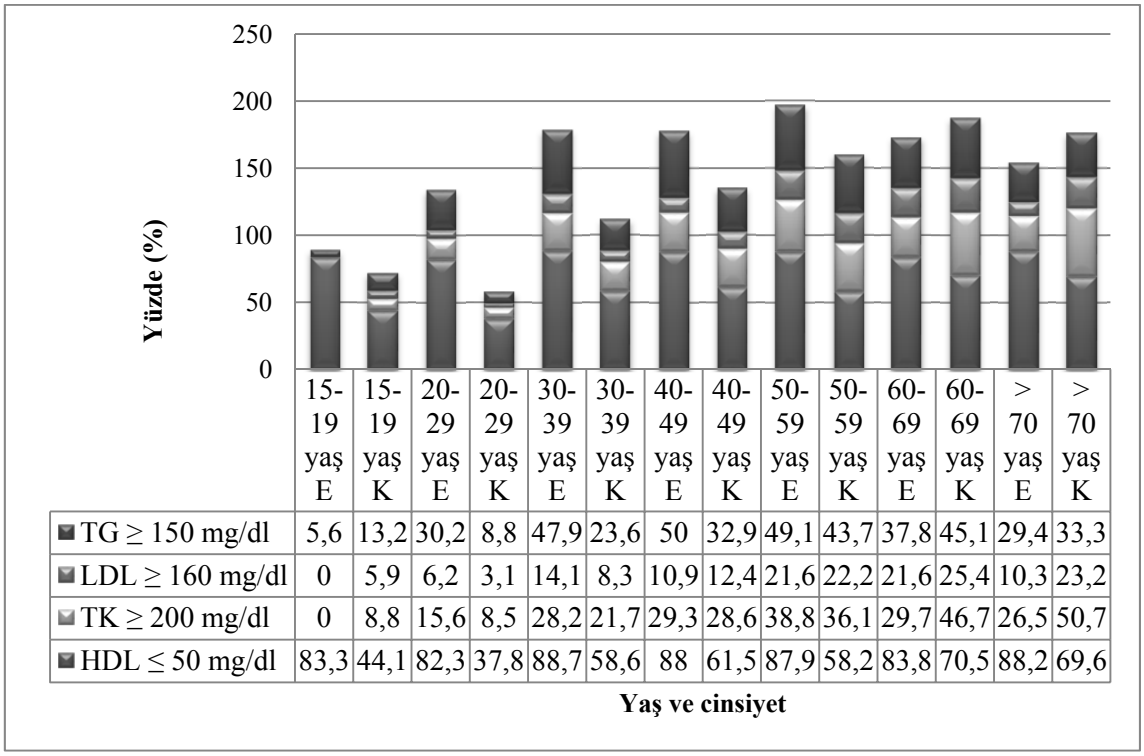


	15-19 y	20-29 y	30-39 y	40-49 y	50-59 y	60-69 y	>70 y
HDL E	41,2	41,1	38,6	38	39,2	39,1	38,5
HDL K	50,8	54,4	51,4	48,1	48,4	45,5	47,6
TK E	126	159,4	180,3	177	189	178,1	168,8
TK K	154,7	158,9	172,8	185,4	197	195,6	206,6
LDL E	77,6	103,5	122,4	118,3	129,7	122,5	111,7
LDL K	96,3	97,1	110,2	120,3	134,6	134,2	130,7
TG E	80,6	141,5	179,6	182	190,2	144,4	129,9
TG K	96,9	87,1	116,2	151,4	158,3	164,4	139,1

Yaş

Şekil 6: Tüm Hastalarda Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Lipid Parametrelerinin Ortalama Değerlerinin Dağılımları (E: erkek; K: kadın; Y: yaş).

Hastaların yaş grup aralıklarına göre cinsiyet içindeki lipid bozukluklarının görülme yüzdesi şekil 7'de gözükmekte olup yaş grubundaki belirlenmiş cinsiyetin aynı yaş grubu içinde aynı cinsiyetteki tüm hastalara bölünmesi ile elde edildi. Şekil 7'den de anlaşılacağı gibi en sık görülen bozukluk her iki cinsiyette de HDL düşüklüğü iken bunu sırasıyla TG, TK ve LDL yükseklikleri seyretmekteydi. HDL düşüklüğünün görülme sıklığı erkeklerde yaşla birlikte fazla değişiklik göstermezken, kadınlarda özellikle 30 yaşından sonra artış göstermekteydi. TK ve LDL yüksekliğinin görülme sıklığı genel olarak her iki cinsiyette yaşla birlikte artmakta iken erkekte TK yüksekliği sıklığı 60 yaş, LDL yüksekliği sıklığı ise 70 yaşından sonra belirgin olarak azalmaktaydı. TG yüksekliği görülme sıklığı ise erkeklerde 50 yaşına kadar artmakta, sonrasında gerilemekte iken bayanlarda bu düşüş 70 yaşından sonra görülmekteydi. Cinsiyetler değerlendirildiğinde HDL düşüklüğünün görülme sıklığı tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlardan daha fazlaydı. TK ve TG yüksekliği sıklığı da erkeklerde daha fazla iken 20 yaşından önce ve 60 yaşından sonraki dönemlerde bayanların lehine değiştiği görülmekteydi. LDL yüksekliği sıklığı bunların aksine 3-4. dekatlar dışında kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülmekteydi.

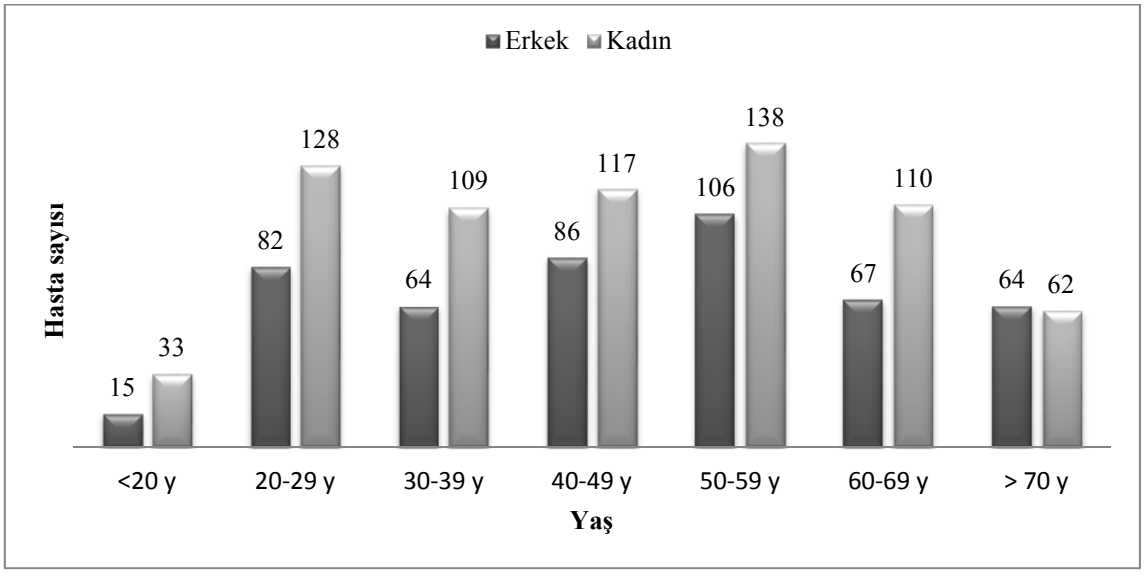


	15-19 yaş E	15-19 yaş K	20-29 yaş E	20-29 yaş K	30-39 yaş E	30-39 yaş K	40-49 yaş E	40-49 yaş K	50-59 yaş E	50-59 yaş K	60-69 yaş E	60-69 yaş K	> 70 yaş E	> 70 yaş K
TG ≥ 150 mg/dl	5,6	13,2	30,2	8,8	47,9	23,6	50	32,9	49,1	43,7	37,8	45,1	29,4	33,3
LDL ≥ 160 mg/dl	0	5,9	6,2	3,1	14,1	8,3	10,9	12,4	21,6	22,2	21,6	25,4	10,3	23,2
TK ≥ 200 mg/dl	0	8,8	15,6	8,5	28,2	21,7	29,3	28,6	38,8	36,1	29,7	46,7	26,5	50,7
HDL ≤ 50 mg/dl	83,3	44,1	82,3	37,8	88,7	58,6	88	61,5	87,9	58,2	83,8	70,5	88,2	69,6

Yaş ve cinsiyet

Şekil 7: Tüm Hastalarda Yaş Grup Aralıklarına Göre Cinsiyet İçindeki Lipid Bozukluklarının Görülme Oranları. (E: erkek; K: kadın).

Dislipidemik olduğu tespit edilen 1181 hastanın 697'si (% 59.0) kadın, 484'ü (% 41.0) erkekti. Erkek/kadın oranı 1.4 olarak bulundu. Dislipidemik hastaların en küçüğü 18 yaşında iken en büyüğü 89 yaşındaydı. Ortalama yaş 46.6, ortanca yaş 52 olarak hesaplandı. Dislipidemik hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları ile frekans değerleri şekil 8'de verilmiştir.

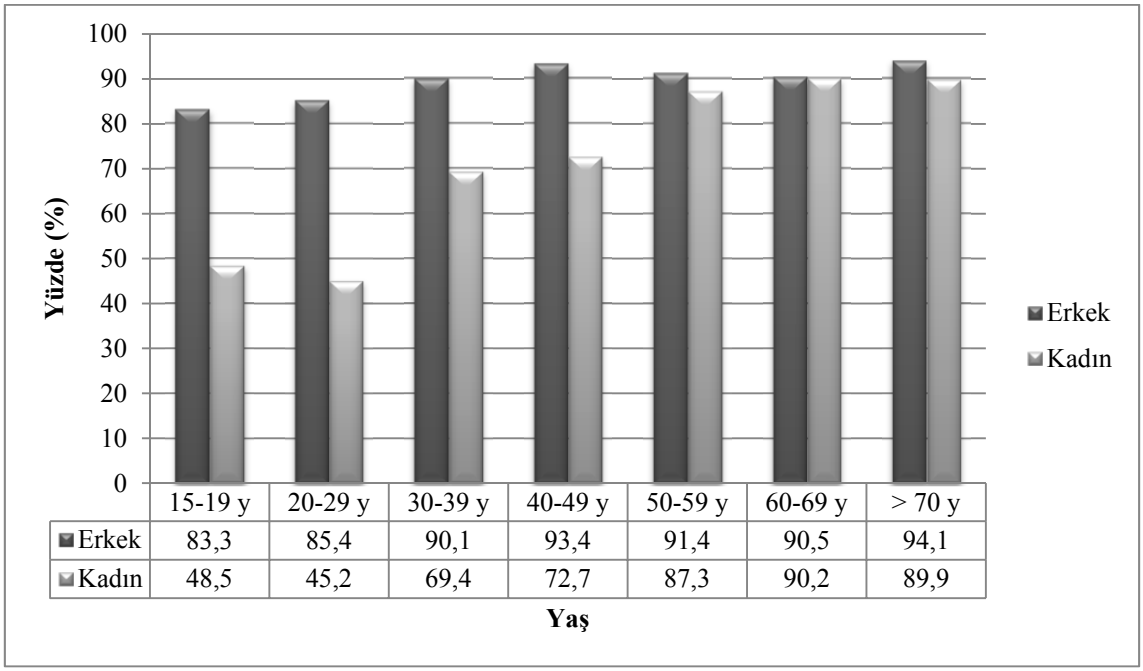


Şekil 8: Dislipidemik Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları ile Frekans Değerleri.

Yaş gruplarına özgü cinsiyetlerin dislipidemi sıklığı belirli yaş grubundaki dislipidemik cinsiyetin/aynı yaş grubundaki aynı cinsiyetlerin toplamına bölünmesi ile bulundu. Bu oranlar şekil 9'da verilmiştir. Erkeklerde tüm yaş gruplarında kadınlardan daha fazla dislipidemi görülmekteydi. Erkek, kadın arasındaki dislipidemi sıklığındaki farklılık erkeklerde düzeylerin sabit devam etmesine rağmen, kadınlarda giderek artmasıyla 6. on yıldan sonra kapanmaya başlamaktaydı. En fazla farklılık ise 20'li yaşlarda görülmekteydi.

Dislipideminin alt grupları incelendiğinde ise;

Dislipidemik olguların ortalama kolesterol değerleri tüm popülasyon ile karşılaştırıldığında en fazla fark TG düzeylerinde görülürken (% 16.4), en az fark TK düzeylerinde gözlenmekteydi (% 3.4). Dislipidemik olguların lipid dağılımları tablo 6'da verilmiştir.

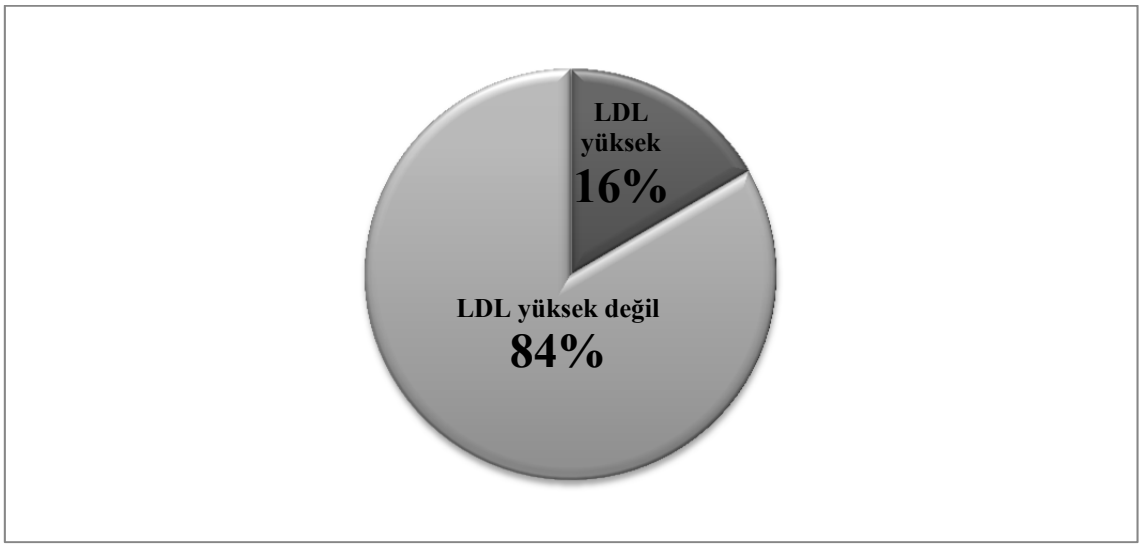


Şekil 9: Yaş Gruplarına Özgü Cinsiyetlerin Dislipidemi Sıklığı.

Tablo 6: Dislipidemik Hastalardaki Lipid Dağılımları.

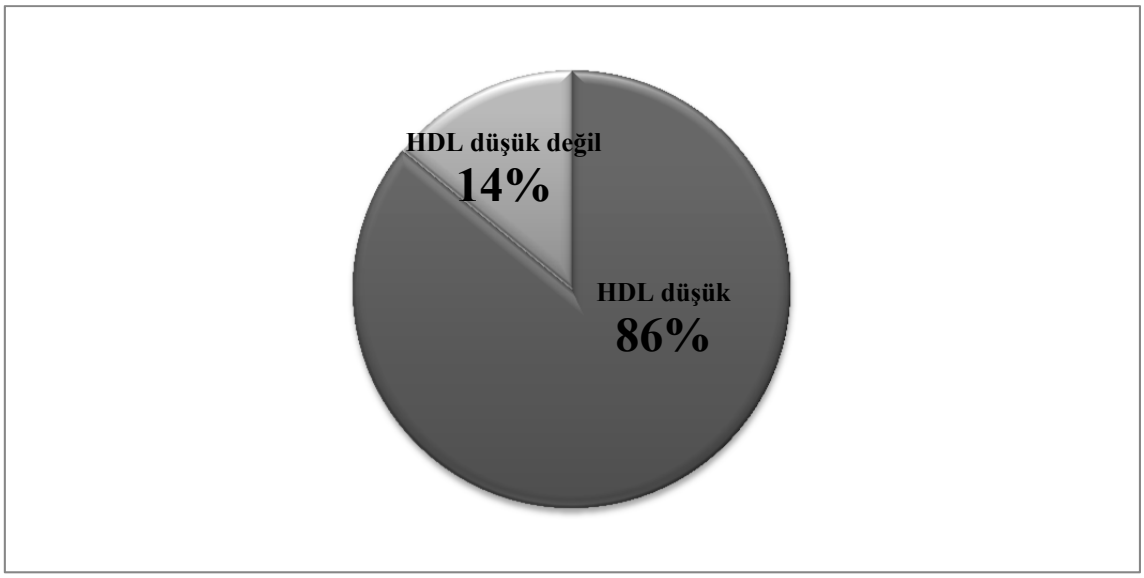
	En düşük (mg/dl)	En yüksek (mg/dl)	Ortalama (mg/dl)
HDL	4	126	41.9
TK	58	912	183
LDL	2	317	122.9
TG	25	1213	156.3

Dislipidemik olduğu tespit edilen hastaların % 16.6'sında (n=196) LDL kolesterol yüksekliği mevcutken, % 83.4'ünde (n=985) LDL kolesterol düzeyleri yüksek değildi. LDL kolesterol yüksekliği tüm popülasyona bakıldığında % 12.6 olarak tespit edildi. Dislipidemik hastaların LDL kolesterol düzeyleri hastaların % 28.6'sında (n=338) 100 mg/dl'nin altında, % 29.1'inde (n=345) 100-129 mg/dl arasında, % 25.6'sında (n=302) 130-159 mg/dl arasında, % 11.2'sinde (n=132) 160-189 mg/dl arasında, % 5.4'ünde (n=64) 190 mg/dl ve üzerinde idi. LDL kolesterol yüksekliği bulunan dislipidemik hastaların tüm dislipidemik hastalar içerisindeki oranı şekil 10'da verilmiştir.



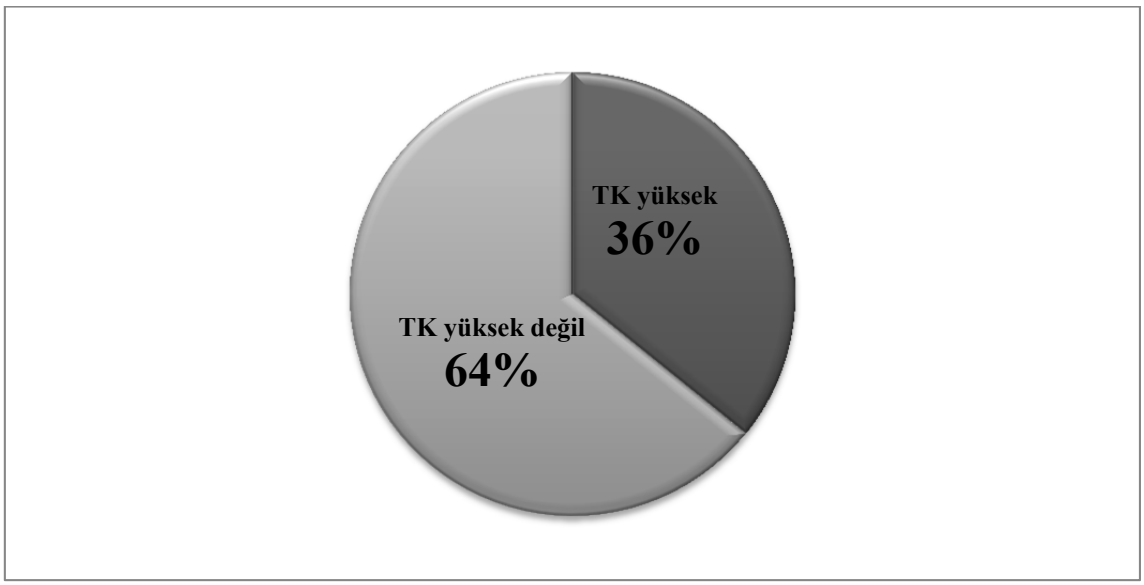
Şekil 10: Dislipidemik Hastalarda LDL-K Yüksekliği Sıklığı.

Dislipidemik olduğu tespit edilen hastaların % 85.9'unda (n=1015) HDL kolesterol düşüklüğü mevcutken, % 14.1'inde (n=166) HDL kolesterol düzeyleri düşük değildi. Dislipidemik hastaların HDL kolesterol düzeyleri % 85.9'unda (n=1015) 50 mg/dl ve altında, % 14.1'inde (n=166) 50 mg/dl'nin üzerinde idi. HDL kolesterol düşüklüğü bulunan dislipidemik hastaların tüm dislipidemik hastalar içerisindeki oranı şekil 11'de verilmiştir.



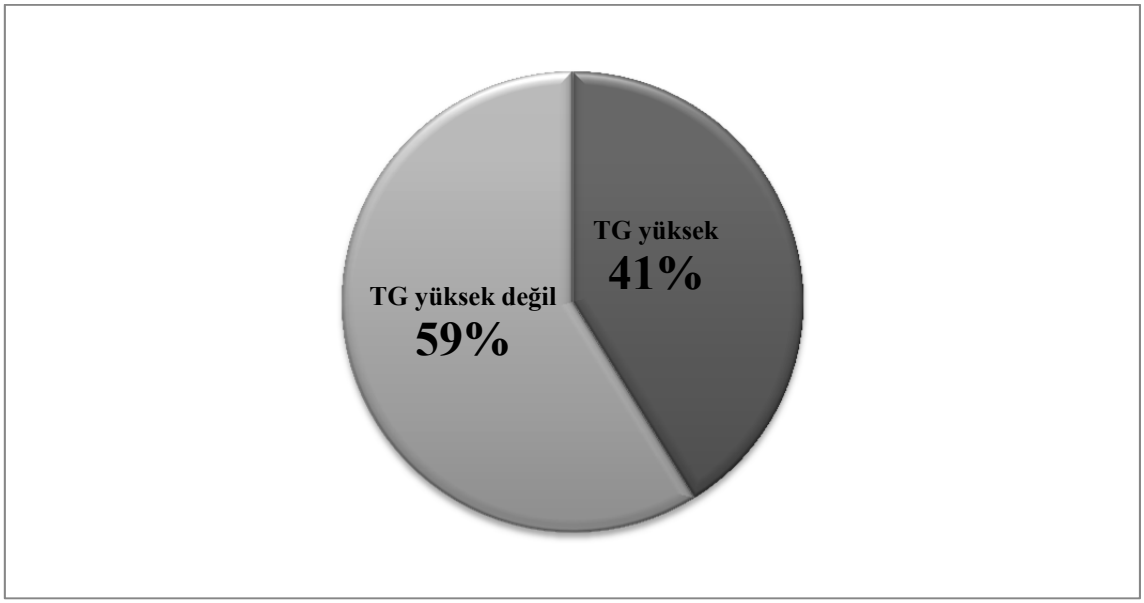
Şekil 11: Dislipidemik Hastalarda HDL-K Düşüklüğü Sıklığı.

Dislipidemik olduğu tespit edilen hastaların % 35.8'inde (n=423) total kolesterol yüksekliği mevcutken, % 64.2'sinde (n=758) total kolesterol düzeyleri yüksek değildi. Total kolesterol yüksekliği tüm popülasyona bakıldığında % 27.2 olarak tespit edildi. Dislipidemik hastaların total kolesterol düzeyleri % 64.1'inde (n=758) 200 mg/dl'nin altında, % 25.1'inde (n=296) 200-239 mg/dl arasında, % 10.8'inde (n=127) ise 240 mg/dl ve üzerindeydi. Total kolesterol yüksekliği bulunan dislipidemik hastaların tüm dislipidemik hastalar içerisindeki oranı şekil 12'de verilmiştir.



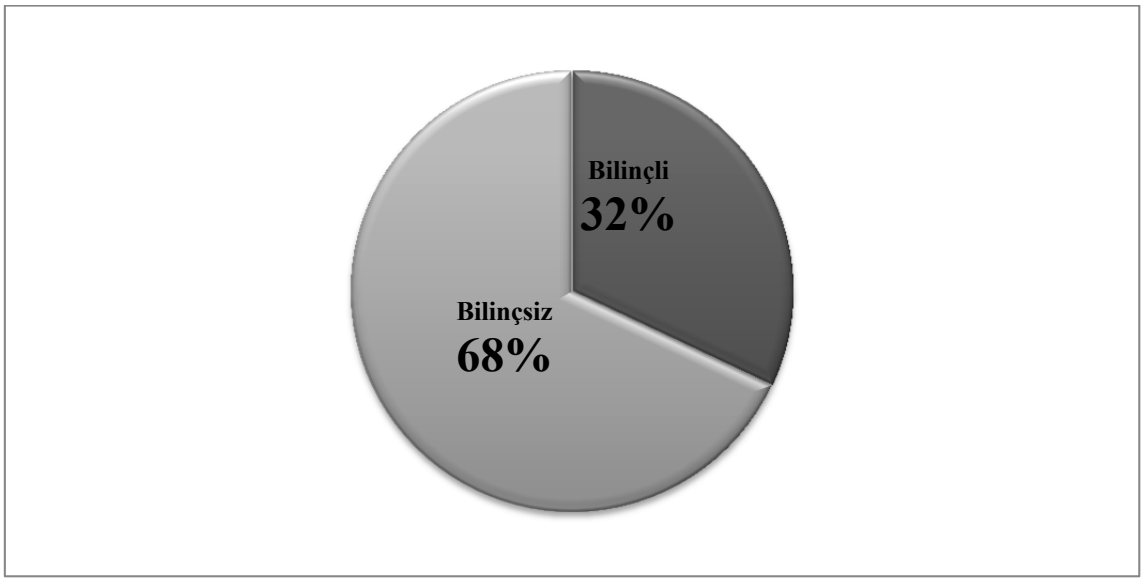
Şekil 12: Dislipidemik Hastalarda TK Yüksekliği Sıklığı.

Dislipidemik olduğu tespit edilen hastaların % 41.1'inde (n=486) trigliserid yüksekliği mevcutken, % 52.9'unda (n=625) trigliserid düzeyleri yüksek değildi. Trigliserid yüksekliği tüm popülasyona bakıldığında % 31.3 olarak tespit edildi. Dislipidemik hastaların trigliserid düzeyleri; % 58.8'inde (n=695) 150 mg/dl'nin altında, % 18,7'sinde (n=221) 150-199 mg/dl arasında, % 21.3'ünde (n=252) ise 200-499 mg/dl arasında bulundu. Dislipidemik 11 (% 0.9) hastanın trigliserid değerleri 500-999 mg/dl arasında bulunurken, 2 (% 0.2) hastanın trigliserid düzeyleri 1000 mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Trigliserid yüksekliği bulunan dislipidemik hastaların tüm dislipidemik hastalar içerisindeki oranı şekil 13'de verilmiştir.



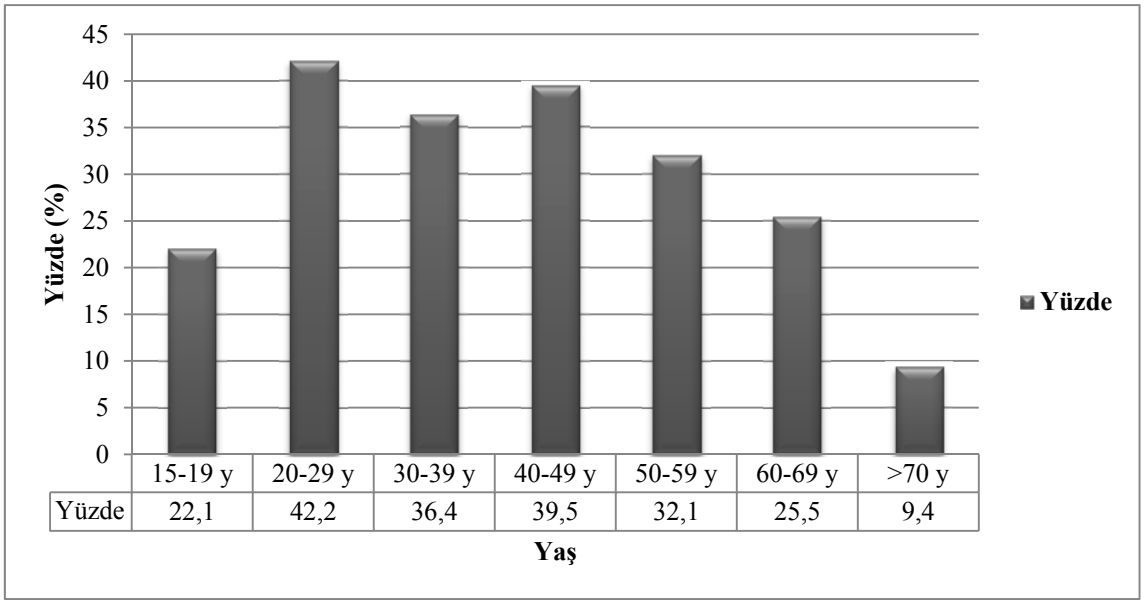
Şekil 13: Dislipidemik Hastalarda TG Yüksekliği Sıklığı.

Dislipidemik hastaların % 32.0'si (n=378) dislipidemi hakkında bilinçli iken % 68.0'inin (n=803) herhangi bir fikri yoktu ve bilinçsiz olarak kabul edildiler. Bilinçli hastaların bilinçli olmayanlara oranı 2.1'di. Toplum genelinde % 33.0 (n=513) oranında bilinçlilik mevcuttu. Cinsiyet içi değerlendirme yapıldığında ise erkeklerin % 33'ü (n=160), kadınların % 31,3'ü (n=218) dislipidemi bilincine sahipti. Dislipidemik hastalar içerisindeki bilinçlilik oranı şekil 14'de verilmiştir.



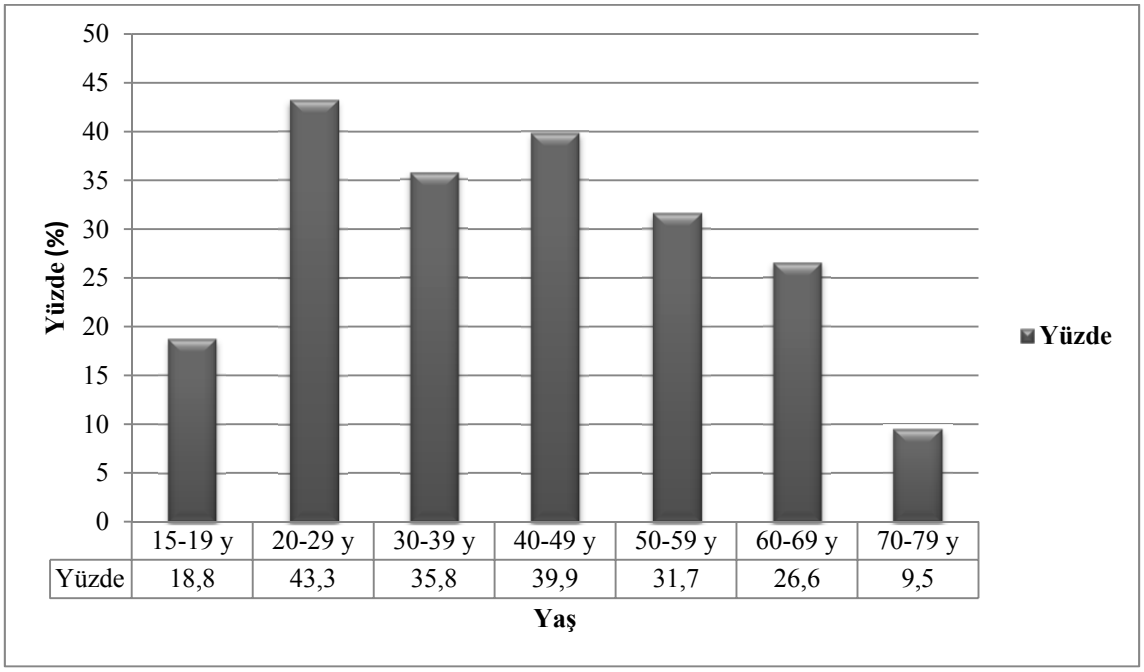
Şekil 14: Dislipidemide Bilinçlilik Oranı.

Dislipidemik hastaların yaş grupları içerisinde bilinçlilik oranlarına bakıldığında ise yirmili yaşlarda yaşanan pikten sonra yaşla birlikte giderek bir düşüş gözlendi. 20 yaşından önceki dönemde de bilinç oranları daha düşük tespit edildi. Dislipidemik hastaların yaş grupları içerisindeki bilinçlilik oranlarının dağılımı şekil 15'de verilmiştir.



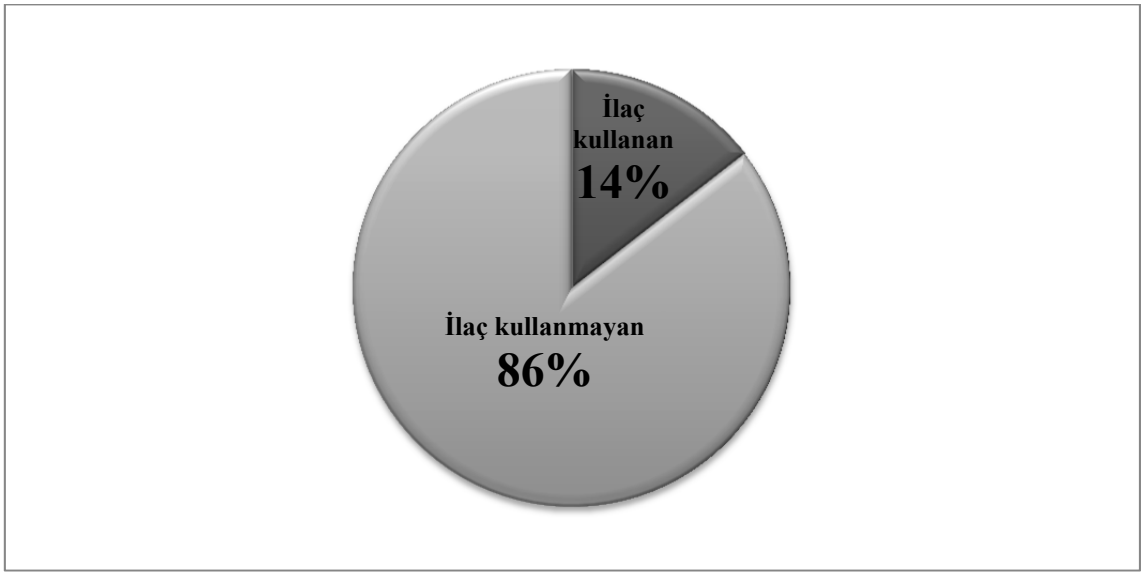
Şekil 15: Dislipidemik Hastaların Yaş Grupları İçerisindeki Bilinçlilik Oranlarının Dağılımı.

Dislipidemik hastaların % 14.5'inin (n=171) antilipidemik ilaç kullandığı, % 85.5'inin (n=1010) ise antilipidemik ilaç kullanım öyküsünün olmadığı tespit edildi. Tüm popülasyona bakıldığında bu oran % 12 (n=187) idi. İlaç kullanan tüm hastaların % 91,9'unda dislipidemi mevcutken, % 37'sinde makrovasküler hastalık geliştiği tespit edilmişti. Dislipidemik hastalarda yirmili yaşlarda ilaç kullanım oranları pik yapmakta iken, sonrasında yaşla birlikte bu sıklık giderek azalmaktadır. Dislipidemik hastaların yaş gruplarına göre ilaç kullanım sıklıkları şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16: Dislipidemik Hastaların Yaş Gruplarına Göre İlaç Kullanım Sıklıkları.

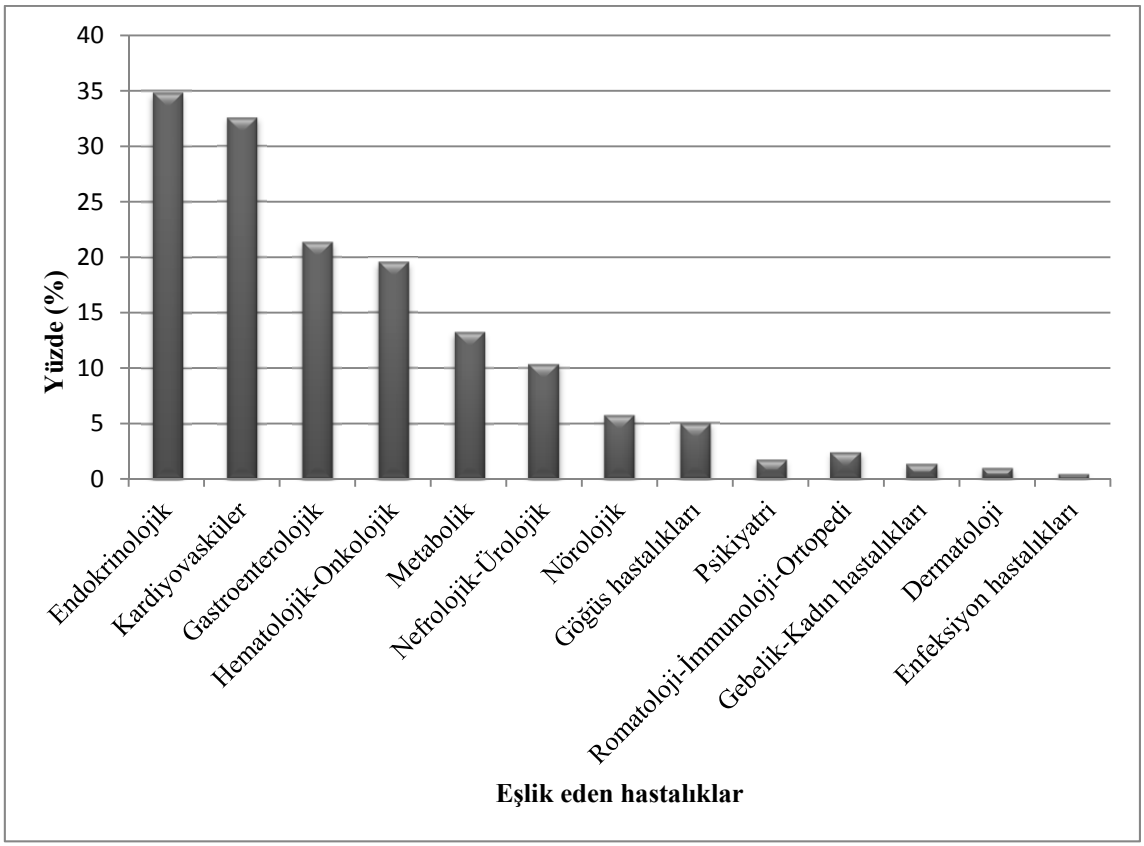
Kullanılan kolesterol ilaçlarının (n=171) % 82.5'ini (n=141) atrovastatin, % 9.3'ünü (n=16) rosuvastatin, % 0.6'sını (n=1) pravastatin, % 1.8'ini (n=3) simvastatin, % 1.2'sini (n=2) ezetimib+simvastatin, % 0.6'sını (n=1) fenofibrat+atorvastatin, % 5.8'ini (n=10) fenofibrat oluşturmaktaydı. Dislipidemik hastalar içerisindeki kolesterol ilacı kullanım oranları şekil 17'de verilmiştir.



Şekil 17: Dislipidemik Hastalarda İlaç Kullanım Oranları.

Dislipidemik hastaların 412'sinde endokrinolojik (% 34.8), 385'inde kardiyovasküler (% 32.6), 253'ünde gastroenterolojik (% 21.4), 232'sinde hematolojik ve/veya onkolojik (% 19.6), 157'sinde metabolik (% 13.3), 123'ünde nefrolojik ve/veya ürolojik (% 10.4), 69'unda nörolojik (% 5.8), 59'unda göğüs hastalıkları (% 4.9), 28'inde romatolojik ve/veya immünolojik ve/veya ortopedik hastalık (% 2.4), 21'inde psikiyatrik hastalık (% 1.8), 16'sında gebelik ve/veya kadın doğum hastalıkları (% 1.4), 12'sinde dermatolojik hastalık (% 1.0), 6'sında enfeksiyon hastalıkları (% 0.5) eşlik etmekteydi. Dislipidemik hastalara eşlik etmekte olan hastalıkların sıklığı şekil 18'de verilmiştir.

Endokrin hastalıklar (n=412) içerisinde en sık görüleni % 55.5 ile diabetes mellitus (n=229) iken, % 28.2 ile hipotiroidi (n=116) 2. sıklıkta görülmekteydi. Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde (n=385) en sık görüleni (n=314) % 81.6 ile hipertansiyon iken, % 27,5 ile koroner arter hastalığı (n=106) 2. sıklıkta görülmekteydi.



Şekil 18: Dislipidemide Eşlik Eden Hastalıkların Sıklığı.

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; göğüs hastalıkları olanların (n=67) % 88.1'inde, romatolojik ve/veya immünolojik ve/veya ortopedik hastalığı olanların (n=32) % 87.5'inde, kardiyovasküler hastalığı olanları (n=440) % 87.5'inde, nefrolojik ve/veya ürolojik hastalığı olanların (n=144) % 85.4'ünde, nörolojik hastalığı olanların (n=82) % 84.1'inde, endokrin hastalığı olanların (n=498) % 82.7'sinde, gastroenterolojik hastalığı olanların (n=310) % 81.6'sında, dermatolojik hastalığı olanların (n=15) % 80'inde, metabolik hastalığı olanların (n=197) % 79.7'sinde, hematolojik ve/veya onkolojik hastalığı olanların (n=304) % 76.3'ünde, gebelik ve/veya kadın doğum hastalıkları olanların (n=22) % 72.7'sinde, enfeksiyon hastalıkları olanların (n=9) % 66.7'sinde, psikiyatrik hastalığı olanların (n=33) % 63.6'sında dislipidemi eşlik etmekteydi. Hastaların % 17'sinde (n=201) ise herhangi bir hastalık tespit edilmemiştir. Hastalıklar içerisindeki dislipidemi oranları genel olarak benzerdi.

Dislipidemik hastaların % 11.5'inde (n=136) makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme, karotid arter hastalığı) eşlik etmekteydi. Bu grubun (n=136) % 16.9'unda inme (n=23), % 77.9'unda koroner arter hastalığı (n=106), % 9.6'sında periferik arter hastalığı (n=13) eşlik etmekteydi. Yine bu hastaların ilaç kullanma sıklığı (n=70) % 51.4, dislipidemi bilinçleri ise (n=47) % 34.6 idi. Makrovasküler hastalığı olan dislipidemik hastaların kendi içindeki bilinçlilik oranları dislipidemik genel popülasyondaki oranlarla benzerken ilaç kullanım oranları ise dislipidemiklerin 3.5 katıydı. Hastaların yaşla birlikte makrovasküler hastalık sıklıkları her iki cinsiyet için de giderek artmaktadır. Erkeklerde makrovasküler hastalık kadınlardan 2.6 kat daha sık olarak gözlenmektedir. Bu tüm yaş grupları için geçerlidir. Bu hastaların yaşlara göre cinsiyet içi dağılımları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Makrovasküler Hastalıkların Cinsiyet İçi Yaşlara Dağılım Sıklıkları.

	Erkek (%)	**Kadın (%)**
< 30 yaş	1.0 (1/97)	0 (0/161)
30-44 yaş	3.0 (3/100)	1.84 (3/163)
45-59 yaş	23.7 (37/156)	6.0 (12/201)
> 60 yaş	38.2 (50/131)	19.8 (34/172)
Toplam	18.8 (91/484)	7.1 (49/687)

5. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalıkları (KKH) gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin esas nedenlerinden birisidir (48). Batı Avrupa'da yaşanan tüm kalp krizlerinin % 45'inin, Orta ve Doğu Avrupa'da ise tüm kalp krizlerinin % 35'inin lipid hastalıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (27). Buna rağmen Batı dünyasındaki aterosklerotik kalp hastalıklarının (ASKH) halen daha artmakta olduğu da bilinmektedir (9). Gelişmekte olan ülkelerden birisi olan Türkiye'de de erişkinlerdeki koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesinin ve de yeni koroner olay prevalanslarının, gereğinden ve çevre ülkedekilerden daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu açıdan ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemleri çok daha etkinleştirmek gerekmektedir (49). Epidemiyolojik kanıtlar aterosklerozun multifaktöryel olduğunu ve pek çok risk faktöründen etkilendiğini göstermiştir (44). Aterosklerozun en önemli sebeplerinden birisi ise dislipidemidir. Bu nedenle dislipidemi epidemiyolojisi ve etiyolojisi hakkında gelişmiş toplumlarda çok sayıda çalışma yapılmış, inceleme sonuçları dislipideminin oldukça yaygın olduğunu ve ülkelerin sağlık sistemlerine önemli bir yük getirdiğini göstermiştir. Gelişmiş çoğu ülkenin her ne kadar dislipidemi sıklığı oranları değişken olmasına rağmen bu konuda önemli bir bütçe ayırdıkları görülmektedir (50). Bu sebeplerle dislipideminin üzerinde durulması oldukça fayda sağlayacaktır.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinik'lerine başvuran 1553 hastaya anket çalışması yapıldıktan sonra kolesterol için kan tahlilleri alınarak; dislipidemide kolesterol düzeyleri, sıklık, bilinçlilik, antilipidemik ilaç kullanım oranları ve eşlik eden hastalıkların sıklığı belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda HDL $\leq$ 50 mg/dl, TK $\geq$ 200 mg/dl, LDL $\geq$ 160 mg/dl, TG $\geq$ 150 mg/dl kriterlerinden bir veya daha fazlasını taşıyan hastalar dislipidemik olarak kabul edilmiştir. Bugüne kadar yapılmış benzer çalışmalar çoğunlukla total kolesterolü ele almışken biz daha çok lipid ve lipoprotein profilini bütün olarak değerlendirmeyi ve 18 yaş üzerindeki tüm bireyleri ele alarak daha geniş yaş gruplarını incelemeyi amaçladık.

Dislipidemi sıklığı hakkındaki daha önceden yapılmış olan yurt dışı literatüre baktığımızda oldukça çok sayıda çalışma yapılmış olduğunu görmekteyiz;

Taylor ve arkadaşlarının 2000-2004 yılları arasında Afrikan Amerikan toplumunda yapmış olduğu Jackson Kalp Çalışması'nda 35-84 yaş arasındaki yetişkinlerde dislipideminin bayanlarla karşılaştırıldığında, 50 yaş altındaki erkeklerde daha sık görüldüğü ve yaşla birlikte sıklığının arttığı tespit edilmiştir. 65 yaş üzeri bayanlarda hiperkolesterolemi sıklığı oranları % 50'lere varmıştır (51). McDonald ve arkadaşlarının 1998-2004 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış olduğu Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması'na katılan 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde dislipidemi sıklığı genel olarak % 60.3 olarak bulunmuştur (52). Cai ve arkadaşlarının 2008'de Çin'in Pekin eyaletinde yapmış olduğu çalışmada 18-79 yaş arasındaki katılımcılarda genel anlamda dislipidemi sıklığı % 35.4, cinsiyetler ele alındığında; erkeklerde % 42.9, kadınlarda % 30.1, lipid ve lipoprotein parametreleri tek tek ele alındığında; TK yüksekliğinin % 12.2, LDL-K yüksekliğinin % 17.9, HDL-K düşüklüğünün % 12.0, TG yüksekliğinin % 15.1 sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (53). Janus ve arkadaşlarının 2004-2006 yılları arasında Kırsal Avusturalya'da yapılan Büyük Yeşil Üçgen Risk Faktörleri Çalışması'nda 25-74 yaş arasındaki katılımcılarda hiperkolesterolemi sıklığı % 48 olarak bulunmuştur (54). Upadhyay ve arkadaşlarının 2004 senesinde New York City'de yapmış olduğu çalışmada 20 yaş ve üzeri katılımcılarda LDL-K düzeyleri erişkinlerin % 28'inde yüksek tespit edilmiştir (55). Zwifler ve arkadaşlarının 2003-2007 seneleri arasında yapmış olduğu İnmede Coğrafi Sebepler ve Irksal Farklılıklar (REGARDS) çalışmasında 45 yaş ve üzerindeki katılımcıların % 55'inde dislipidemi mevcut olup bunların sıklığında ırksal farklılık tespit edilememiştir (56). Hyre ve arkadaşları, 1988-1994 yılları ve 1999-2004 yılları arasında yapılmış olan Amerika Birleşik Devletleri'nde Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması'na (NHANES) katılanları birbiriyle karşılaştırmış; 20 yaş ve üzerindekilerde LDL-K yüksekliğini 1988-1994 yılları arasında % 26.6 saptamış, 1999-2004 yılları arasında ise % 25.3 olarak bulmuştur (57). Frontini ve arkadaşlarının 1973-1995 yılları arasında yapmış olduğu Bogalusa Kalp Çalışması'nda, genç erişkinlerde yapılan taramada dislipidemi sıklığı beyazlarda % 17.9, siyahlarda % 14.2 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde dislipidemi sıklığının bayanlardan daha fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla % 24, % 12) (58). He ve arkadaşlarının 2000-2001 yılları arasında Çin'de yapmış oldukları çalışmada, 35-74 yaş arası Çin toplumunun total kolesterol değerleri % 23.8'inde sınırda yüksek (200-239 mg/dl), % 9'unda ise yüksek

(≥ 240 mg/dl) olarak tespit edilmiştir. LDL-K popülasyon tahminleri ise % 17.0 sınırda yüksek (130-159 mg/dl), % 5.1 yüksek (160-189 mg/dl), % 2.7 çok yüksek (≥ 190 mg/dl) bulunmuştur. İlave olarak % 19.2'sinde HDL-K (< 40 mg/dl) düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (59). Marques-vidal ve arkadaşlarının 1988-1991 yılları arasında Fransa ve Kuzey İrlanda'da yapmış oldukları çalışmada 35-55 yaş arasındaki katılımcılarda hiperkolesterolemi sıklığı; Fransa'da % 46, Kuzey İrlanda'da % 48 bulunmuştur (60). Gnasso ve arkadaşlarının Güney İtalya'da 1994-1995 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada; 45 yaş üzerindeki kadın ve 35 yaş üzerindeki erkek katılımcıların % 38.8'inde hafif hiperlipidemi, % 43.4'ünde ise orta ya da şiddetli hiperlipidemi tespit edilmiştir (61). Hertz ve arkadaşlarının 2005 yılında Meksikan-Amerikalı ve non-Hispanik beyazlarda yapmış olduğu çalışmada; 1999-2002 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasına katılan 20 yaşındaki Meksikan Amerikalılar'ın dislipidemi sıklığı % 31 bulunmuş olup non-Hispanik beyazlarda ise % 35 ile hafif yüksek olduğu belirtilmiştir (62). Yao ve arkadaşlarının 1997-1998 yılları arasında Çin'in Xinjiang mera alanlarındaki azınlıklarda yapmış olduğu çalışmada 30 yaş ve üzerindeki bireylerin dislipidemi sıklığı % 49.2 olarak bulunmuştur. Dislipidemi sıklığı; Kazaklarda % 53.5, Uygurlarda % 34.8, Moğollarda % 49.3, Han göçmenlerinde % 47.3 olarak bulunmuştur (63). Wadwa ve arkadaşlarının 2000-2002 yılları arasında Kolarado'da yaptıkları çalışmada Tip I diabeti olan genç yetişkinlerde dislipidemi sıklığı % 47 saptanmış, diabetik olmayan kontrol grubunda % 58 ile daha yüksek bir oran tespit edilmiştir (64). Arnett ve arkadaşlarının, 1980-1982'den 2000-2002'ye hiperkolesterolemi sıklığındaki değişimi tespit etmek için yapmış oldukları ABD'ndeki Minnesota Kalp Araştırması'nda, 20 yıllık süre içerisinde kolesterol konsantrasyonlarının düşmesine rağmen, yetişkinlerin ≈ % 50'sinde TK yüksekliği tespit edilmiştir. Ortalama hiperkolesterolemi sıklığı erkeklerde % 54.9, kadınlarda % 46.5 olarak bulunmuştur (65). Aguilar-Salinas ve arkadaşlarının yapmış olduğu ENSANUT 2006 çalışmasında (Meksika Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması 2006) 20-69 yaş arasında en sık görülen anormallik HDL-K (< 40 mg/dl) düşüklüğü olup sıklığı % 60.5 tespit edilmiştir. Hiperkolesterolemi (≥ 200 mg/dl) sıklığı % 43.6 olarak bulunmuş, hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) ise toplumun % 31.5'inde görülmüştür (66). İngiltere'de 2006 senesinde yapılan çalışmada; erkeklerin % 57'sinde, kadınların ise % 61'inde kolesterol düzeyleri 193.3 mg/dl ve üzerinde tespit edilmiştir (27).

Yurtdışı çalışmalar değerlendirildiğinde, dislipidemi sıklığının yabancı ülkeler arasında % 12-61 gibi büyük bir değişkenlik gösterebildiği izlenmektedir. Bu çalışmalarda yaş standardizasyonu olmadığından dislipidemi sıklığının belirlenmesi açısından sağlıklı olarak birbiriyle karşılaştırılmaları mümkün gibi görünmemektedir. Yine dislipidemiyi belirlemede kullanılan lipid ve lipoprotein subgrubundaki parametrelerin farklılık göstermesi çalışmaların birbiriyle karşılaştırılmasını kısıtlamaktadır. Bunun gibi kısıtlamaları göz önünde bulundurursak:

Çalışmamızdaki dislipidemi sıklığı cinsiyet yönüyle genel olarak mevcut literatürle uyumluydu ve erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmekteydi. Cinsiyetler arasındaki bu farklılık özellikle HDL-K düzeylerinde belirgin olarak kendini göstermekteydi. Tüm bunlar hormonal ve genetik faktörlerin (kromozomal) etkili olabileceğini düşündürtmekteydi. Yaşla birlikte dislipidemi sıklığı artmakta olup literatürle uyumluydu. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'ların da yaşla birlikte arttığını göz önüne alacak olursak dislipideminin aterosklerozda oldukça önemli bir rolünün olduğunu düşünebiliriz. Mevcut çalışmalarda dislipideminin alt grupları incelendiğinde; çalışmamızda elde edilen HDL kolesterol düzeylerindeki düşüklük oranı, diğer toplumlara göre genel olarak daha sık olarak gözlenmekteydi. Çoğu toplumda görülen TK ve LDL-K düzeylerindeki yükseklik oranı ise, çalışmamızda diğer toplumlara göre daha az sıklıkta görülmekteydi. Yine çalışmamızdaki TG seviyelerindeki yükseklik oranı, HDL-K düşüklüğü sıklığı bizimkine en yakın olan Meksika'nın neredeyse yarısı kadardı (66). Bu nedenle çalışmamıza katılan çoğu bireydeki dislipidemininin esas nedeni olarak HDL-K düşüklüğü kabul edilebilir. Bahsedilen çalışmalarda birbirine komşu çoğu ülkede ve ülkeler içindeki ırklar arasında dislipidemi sıklıkları arasında önemli bir fark gözlenmemektedir. Tüm bunlar ülkeler arasındaki ırksal olmayan, fakat coğrafi farklılıklar olabileceğini, beslenme alışkanlıklarındaki farklılık, çevresel ve genetik faktörler gibi birçok bileşenin lipid profili üzerinde etkili olabileceğini düşündürtmektedir. Ayrıca İç Hastalıkları Polikliniklerimize başvuran hastaların HDL-K düşüklüğü ile karakterize özgün bir lipid profiline sahip olduklarını saptamış olup bu düşüklüğün ön planda genetik nedenlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Hyre ve arkadaşlarının yapmış olduğu beslenme taramasında zaman içerisinde LDL kolesterol değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (57). Bu da toplumumuzda genetik faktörlerin dislipidemi

sıklığını etkilemede çevresel faktörlere göre belki de daha önemli olabileceği düşüncemizi desteklemekteydi. Bu amaçla TEKHARF Çalışması ile Türk toplumunda kendi genetik taramamızın ve DNA bankamızın oluşturulmaya devam etmesi bir başlangıç olmuştur ve hızlandırılması ile oldukça fayda sağlanacak gibi görünmektedir (24).

Hiperkolesterolemi sıklığı; toplumdaki ortalama total kolesterole, total kolesterolün dağılım eğrisine, kullanılan tedavi yöntemine ve seçilen tanımlamaya bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin; total kolesterol sınırı ≥ 6.5 mmol/l veya lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak kabul edilen toplumlarla total kolesterol sınırı ≥ 5.0 mmol/l kabul edilen hastalar arasında hiperkolesterolemi sıklığı açısından % 48 civarında fark bulunabilmektedir. Genellikle düşük ortalama total kolesterol değerleri olan toplumların, yüksek ortalama total kolesterol düzeyleri olan toplumlara göre hiperkolesterolemi sıklığı daha az bulunmuştur (67).

Bireysel çalışmaların doğrudan karşılaştırılamaması nedeniyle dislipidemi alt grubu olan hiperkolesterolemi yaygınlığı, tanısı ve tedavisi hakkında hiçbir çok uluslu karşılaştırılabilir bilgi bulunamamamıştır. Aynı zamanda hiperkolesterolemi sıklığının ülkeler arasında ve ülkeler içerisindeki farklı bölge ve toplum gruplarında önemli ölçüde değişiklikler gösterdiği görülmüştür. Bu nedenlerle standardizasyonu sağlamak amacıyla; Tolonen ve arkadaşları Dünya Sağlık Örgütü Monica Projesi'nin nihai risk faktörleri anketleri kullanılarak, 32 popülasyonda 35-64 yaşları arasındaki bireylerde 1989-1997 yılları arasında 3 kıta 19 ülkede standardize yöntemlerle veriler toplayarak, geniş çaplı bir metaanaliz çalışması gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada hiperkolesterolemi sıklığının (TK ≥ 6.5 mmol/l + kolesterol ilacı alıyor olmak) erkekler arasında ortalama % 27 olup değişik toplumlarda % 2-51 arasında değiştiği görülmüştür. Kadınlar arasındaki sıklığı ise; ortalama % 25 olup toplumlar arasında % 3-40 arasında değiştiği görülmüştür. Kadınlar ve erkekler arasında hiperkolesterolemi sıklığı açısından net bir coğrafi dağılım tespit edilememiştir (67).

Çalışmamızda bu standardizasyona göre; TK'ün yüksek saptanma sıklığı standardizasyona giren çoğu ülkeden daha düşüktü. Ortalama TK düzeylerimizin de bu çalışmadaki ülkelerin genel ortalamasının altında olması Tolonen ve arkadaşlarının ''düşük TK düzeyleri hiperkolesterolemi görülme sıklığını azaltır'' şeklindeki

görüşlerini desteklemekteydi. Fakat TK değerlerimiz ortalamanın hafif altında olmasına rağmen TK'ün yüksek görülme sıklığımızın oldukça altında olması bu durumun sadece TK düzeyleri ile ilişkili olmadığı ve altta yatan diğer sebeplerinin araştırılması gerektiğini düşündürtmektedir. Özellikle HDL-K düzeylerimizdeki belirgin düşüklüğü göz önünde bulundurursak bununla ilişkili olabileceğini düşünebiliriz. Biz bu standardizasyonun sadece TK ile sınırlı kalmaması gerektiği, diğer lipid parametrelerinin de karşılaştırılabileceği uluslarası çalışmaların faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Yurt içi literatürde yayınlanmış çalışmalara bakıldığında ise dislipidemi sıklığı ile ilgili yapılmış olan çalışmaların sayısının oldukça kısıtlı olduğunu görmekteyiz.

Halkımızda lipid ve lipoprotein düzeylerine ait veriler yokken; Onat ilk olarak 1990 yılında ülke çapında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) taramasını yaparak bu konuda ilk verilerin sağlanmasına yol açmıştır. Çalışma kesitlemesine bir tarama olarak öngörülmüş, ancak ortaya koyduğu tutarlı, güvenilir ve ilginç verileri nedeniyle, zaman dilimi içerisinde uzunlamasına bir taramaya dönüştürülmüştür. Bunu izleyen iki yılda yerli ve yurtdışı platformlarda Türk erişkinlerine ilişkin lipid verileri yayınlanmış, total kolesterol düzeylerinin düşüklüğü üzerinde durulmuştur. 1990 yılında erişkinlerin tam 1/4'ünde hiperkolesterolemi (> 200 mg/dl) tespit edilmişken, otuz yaş üzerindeki bireylerde oranların erkeklerde % 28, kadınlarda % 35 olduğu dikkati çekmiştir. Ailesel hiperkolesterolemi (AH) varlığını düşündüren > 300 mg/dl'lik düzeylere % 0.7 oranında rastlanmıştır. Çalışmanın 2001/02 kohortunda HDL-kolesterol düşüklüğü erkeklerde % 64, kadınlarda % 35.5 sıklığında tespit edilmiştir. 2002/03 taramasında ise; 30 yaş ve üzerindeki örneklemde hipertrigliseridemi (> 150 mg/dl) erkeklerde % 39.6, kadınlarda ise % 29.2 olarak bulunmuştur. Sınırda yüksek ve yüksek LDL kolesterol değerleri (> 130 mg/dl) erkeklerin % 31, kadınların % 38'inde tespit edilmiştir (68). Çetin ve arkadaşlarının Tokat ilinde yaşayan Türk toplumunda yapmış oldukları çalışmada; katılımcıların % 33,7'sinde hiperkolesterolemi (≥ 200 mg/dL), % 50,9'unda HDL kolesterol düşüklüğü (< 40 mg/dL), % 36,2'sinde LDL kolesterol yüksekliği (≥ 130 mg/dL), % 36,1'inde trigliserid yüksekliği (≥ 150 mg/dL) tespit edilmiştir (69). Türk Kalp Çalışması'nda erkeklerin % 32'si, kadınların % 22'sinde hiperkolesterolemi (> 200 mg/dl) kaydedilmiş

olup ABD'ndeki benzer yaş kesimindeki oranın yaklaşık yarısı kadar bulunmuştur. HDL-kolesterol düşüklüğüne (< 40 mg/dl) erkeklerin % 74'ü, kadınların % 53'ünde rastlanmıştır. Sınırda yüksek ve yüksek LDL kolesterol değerleri (> 130 mg/dl); erkeklerin % 37'si, kadınların % 28'inde görülmüştür (68). Erem ve arkadaşlarının 20 yaş ve üzeri bireylerde yapmış olduğu Trabzon Lipid Çalışması'nda hiperkolesterolemi (TK ≥ 200 mg/dl) sıklığı % 37.5, LDL-K yüksekliğinin (≥ 130 mg/dl) sıklığı % 44.5, HDL-K düşüklüğünün (< 40 mg/dl) sıklığı % 21.1, hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) sıklığı % 30.4 olarak bulunmuştur. Yüksek total kolesterol, LDL-K, TG ve TK/HDL-K oranlarının yaşla birlikte arttığı ve 60-69 yaş grubunda en yüksek sıklıkta olup sonrasında düşmeye başladığı görülmüştür (7).

Türkler'in özellikle plazma HDL-K düzeyleri düşüklüğü ile karakterize özgün bir lipid ve lipoprotein profili olduğu bilinmektedir (71).

Bu çalışmaları değerlendirildiğimizde; Türk halkında en sık HDL-K, en az olarak da TK düzeylerinde bozukluk saptandığı görülmektedir. HDL-K'ün bu düzeyleri sadece Meksika gibi sayılı ülkelerde gözlenebilmektedir. Türklerde yapılmış olan çalışmalarda HDL ve TG'in yüksek saptanma sıklığı erkeklerde daha yüksek iken kolesterol ve LDL-K yüksekliği sıklığı cinsiyet için değişkenlik gösterebilmektedir. Trabzon Lipid Çalışması'nda LDL-K yüksekliği dikkati çekmekte iken, diğerlerinde HDL-K düşüklüğü ön plana çıkmıştır.

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak dislipidemi için HDL-K üst sınırı 50 mg/dl, LDL-K alt sınırı da 160 mg/dl olarak kabul edildi ve lipid profilinin tüm parametreleri değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuca göre polikliniğimize başvuran hastaların %76'sı gibi yüksek bir oranında dislipidemi mevcuttu. Dislipidemik hastaların subgruplarını incelendiğinde ise önceki yurt içi literatürle uyumlu olarak en sık görülen bozukluğun HDL kolesterol düşüklüğü olduğu görüldü. Bu oran dislipidemide % 90'lara kadar yaklaşmıştı ve daha önceden yapılmış olan çalışmaların da üzerindeydi. Trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol yükseklikleri sırası ile bunu takip etmekte, fakat bu değerler dislipidemide % 40'ları aşmamaktaydı. LDL-K yüksekliği TK ve TG yüksekliğinin yarısından daha az sıklıkta görülmekteydi. Bu da toplumumuzda aterogeneze yol açan esas neden olan LDL-K yüksekliğinden ziyade aterojenitenin diğer sebepleri olan HDL-K düşüklüğü ve TG yüksekliği sorunlarının ön

planda çözülmesi ve çalışmaların bu yönde ilerlemesi gerektiğini düşündürtmektedir. Bu konuda daha geniş lipid belirleyicileri ve yaş aralıklarını içeren, zaman içerisindeki lipid profilinde meydana gelebilecek değişiklikleri de ele alacak olan yurt içi bölgesel çalışmaların sayısı artırılmalıdır. Böylelikle elde edilecek olan sistematik detaylı metaanalizlerin oldukça yarar sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca aynı yaş satndardizasyonuyla AH düşündürebilecek TK ≥ 300 mg/dl olan bireylerin sıklığı çalışmamızda Tolonen ve arkadaşlarının 2 katı olarak tespit edilmiştir. Bu da AH sıklığı üzerine daha önceden yapılmış önemli bir çalışma görünmeyen toplumumuzda bu konuya da eğilinmesi gerektiğinin önemini sergilemektedir.

Dislipidemide ilaç kullanım sıklığının ele alındığı Tolonen ve arkadaşlarının sürdürdüğü metaanalizde çeşitli lipid düşürücü ilaçların kullanımının toplumlar arasındaki hiperkolesterolemi sıklığındaki farkı açıklamamıştır ve hiperkolesterolemi sıklığında sadece % 1 değişiklik oluşturduğu görülmüştür (67). Çalışmamızda normal lipid profiline sahip ilaç kullanmakta olan hastalar dislipidemik kabul edilmedi. İlaç kullanmakta olan hastalar da dislipidemi koluna dahil edildiğinde ancak % 0.9 gibi düşük bir değişiklik olduğu gözlendi.

Kolesterol ve trigliserid düzeyleri toplum içinde geniş bir aralığa sahiptir ve bu düzeyler ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Normal düzeyler toplumdaki genel düzeylerle bağlantılı olarak tanımlanabiliyorsa da İngiltere örneği gibi toplumun tamamında lipid profilinin yükselmediği koşullarda bu yaklaşım çok faydalı olmamaktadır (27). Japonya ve Çin gibi nispeten daha düşük ortalama değerlerin izlendiği toplumlarda bile kolesterol ve LDL-K düzeyleri, sağlık için gerekli olan düzeylerin ciddi olarak üzerinde seyretmektedir (27). Dislipidemi sıklığı ile ilgili olarak yapılmış olan yurt içi, yurtdışı çalışmalar ve çalışmamız tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Yapılmış Olan Yurtdışı Dislipidemi Sıklık Çalışmalarının Özeti.

Çalışmacılar/ Çalıçmanın adı	Ülke/Etnik grup	Yıl	Yaş grubu	Değerlendirilen lipid parametresi	Sıklık (%)
Taylor ve ark.	Afrikan-Amerikan	2000-2004	35-84	TK	50 (>65 yaş olanlarda)
McDonald ve ark./ Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme	ABD	1998-2004	>65	TK+LDL+HDL+TG	60.3

Taraması					
Cai ve ark.	Çin (Pekin)	2008	18-79	TK+LDL+HDL+TG	Genel: 35.4 Erkek: 42.9 Kadın: 30.1
Janus ve ark./ Büyük Yeşil Üçgen Risk Faktörleri Çalışması	Kırsal Avusturalya	2004-2006	25-74	TK	48
Upadhyay ve ark.	NewYork City	2004	>20	LDL	28
Zwifler ve ark./ REGARDS Çalışması	ABD	2003-2007	>45	TK+LDL+HDL+TG	55
Hyre ve ark./ NHANES III	ABD	1988-1994	>20	LDL	26.6
		1999-2004			25.3
Frontini ve ark./ Bogalusa Kalp Çalışması	Bogalusa	1973-1995	Genç erişkin	TK+LDL+HDL+TG	Beyaz: 17.9
					Siyah: 14.2
					Erkek: 24
					Kadın: 12
He ve ark	Çin	2000-2001	35-74	TK yüksekliği	32.8
				LDL yüksekliği	24.8
				HDL düşüklüğü	19.2
Marques-vidal ve ark	Fransa-Kuzey İrlanda	1988-1991	35-55	TK	Fransa: 46
					Kuzey İrlanda: 48
Gnasso ve ark.	Güney İtalya	1994-1995	>45 (kadın) >35 (erkek)	TK+LDL+TG	Hafif hiperlipidemi: 38.8
					Orta/şiddetli: hiperlipidemi: 43.4
Hertz ve ark/ Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması	Meksikan Amerikalı/Non-hispanik beyaz	2005	20	TK+LDL+TG+HDL	Meksikan Amerikalı: 31
					Non-hispanik beyaz: 35
Yao ve ark.	Çin (Xinjiang mera	1997-1998	>30	TK+LDL+TG+HDL	Genel: 49.2
					Kazak: 53.5

	alanları)				Uygur: 34.8
					Moğol: 49.3
					Han göçmeni: 47.2
Wadwa ve ark.	Kolarado	2000-2002	Genç yetişkin	TK+LDL+TG+HDL	DM Tip I: 47
					Kontrol grubu: 58
Arnett ve ark./ Minnesota Kalp Araştırması	ABD	1980-1982 ve 2000-2002	Yetişkin	TK	Genel: 50
					Erkek: 54.9
					Kadın: 46.5
Angulair Salinas ve ark./ENSANUT 2006 Çalışması	Meksika		20-69	HDL düşüklüğü	60.5
				TK yüksekliği	43.6
				TG yüksekliği	31.5
Diğer	İngiltere	2006	Yetişkin	TK	Erkek: 57
					Kadın: 61
WHO Monica Projesi	32 popülasyonda yapılan bir 19 ülkelik bir metaanaliz	1989-1997	35-64	TK	Erkek: 2-51 (ortalama:27)
					Kadın: 3-40 (ortalama:25)
Onat ve ark./ TEKHARF Çalışması	Türkiye geneli	1990-2009	>30	TK+LDL+HDL	1990'da TK yüksekliği: 25 Erkek: 28 Kadın: 35
					2001/2001'de HDL düşüklüğü Erkek: 64 Kadın: 35.5 LDL yüksekliği Erkek: 31 Kadın: 38
Çetin ve ark.	Tokat			TK yüksekliği	33.7
				HDL düşüklüğü	50.9
				LDL yüksekliği	36.2
				TG yüksekliği	36.1
Mahley ve ark./ Türk Kalp Çalışması	Marmara bölgesi	1995		TK yüksekliği	Erkek: 32 Kadın: 22

				HDL düşüklüğü	Erkek: 74 Kadın: 53
				LDL yüksekliği	Erkek: 37 Kadın: 28
Erem ve ark./ Trabzon Lipid Çalışması	Trabzon		>20	TK yüksekliği	37.5
				LDL yüksekliği	44.5
				HDL düşüklüğü	22.1
				TG yüksekliği	30.4
ÇALIŞMAMIZ	**Erzurum**	**2010-2012**	**>18**	**Dislipidemi**	**76**
				TK yüksekliği	**27.2**
				LDL yüksekliği	**12.6**
				HDL düşüklüğü	**65.3**
				TG yüksekliği	**31.3**

Lipid ve lipoprotein düzeylerini ele alarak yurtdışı literatürü incelendiğimizde;

Janus ve arkadaşlarının çalışmasında; ortalama HDL-K, TK, LDL-K, TG düzeyleri sırasıyla 1.46 mmol/L (56.4 mg/dl), 5.38 mmol/L (208 mg/dl), 3.23 mmol/L (124.9 mg/dl), 1.50 mmol/L (132.8 mg/dl) olarak bulunmuştur (54). He ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama HDL-K, TK, LDL-K, TG seviyeleri sırasıyla 51.7 mg/dl, 186.1 mg/dl, 109.5 mg/dl, 128.1 mg/dl olarak bulunmuştur (59). Arnett ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama TK düzeyleri (açlık olmayan) 20 yıl zarfında düşüş göstermiş olup araya giren bir sükunet dönemi olmuştur. 1980-1982 yılları arasında erkeklerde 5.49 mmol/l (212.2 mg/dl), kadınlarda 5.38 mmol/l (208 mg/dl) saptanmışken; 2000-2002 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş ortalama TK konsantrasyonları erkeklerde 5.16 mmol/l (199.5 mg/dl), kadınlarda 5.09 mmol/l (196.8 mg/dl) bulunmuştur. Ancak bu düşüş tüm yaş gruplarında eşit olmamıştır. Orta yaşlı ve yaşlılarda önemli ölçülerde düşüş gözlenirken, daha genç yaşta olanlarda küçük değişiklikler göstermiş olup bunların son zamanlarda TK değerleri artmıştır. Yaşla düzeltilmiş ortalama HDL-K konsantrasyonları 2000-2002 yılları arasında erkeklerde 1.09 mmol/l (42.1 mg/dl), kadınlarda 1.40 mmol/l (54.1 mg/dl) olup önceki ankete göre fark bulunamamıştır (65). Aguilar-Salinas ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca lipid konsantrasyonları HDL-K 39 mg/dl, TK 198.5 mg/dl, LDL-K 131.5 mg/dl, TG 139.6 mg/dl, non-HDL-K 159.5 mg/dl olarak bulunmuştur (66).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 35-64 yaş kesimi için yapılan standardizasyonundan sonra ortalama total kolesterol konsantrasyonları erkekte 185 mg/dl, kadında 192 mg/dl bulunmuştur (68). Yirmili yaşlarda düşük kolesterol düzeyleri sergilenirken, plato erkeklerde 40'lı yaşlarda 188 mg/dl, kadınlarda 204 mg/dl'lik seviyelere ulaştığı gözlenmiştir (68). Çalışmamızdaki değerler mevcut standardizasyona göre değerlendirildiğinde Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu ortalama değerlere çok yakındır. Ortalama total kolesterol konsantrasyonları Kuzey Avrupa ülke halklarındakinden çok daha düşük olup Akdeniz popülasyonlarının da altlarında saptanmıştır. MONICA projesine giren şehirlerde kolesterol düzeyleri açısından orta bir yer işgal eden şehir sakinlerinde rastlanan ortalama 234 mg/dl düzeyine göre, bizim 40-50 mg/dl daha düşük kolesterol konsantrasyonu barındırmamız sevinilecek bir husustur.

Çalışmamızda ortalama TK ve HDL-K konsantrasyonları yukarıda bahsetmiş olduğumuz diğer yabancı literatür çalışmalarına göre daha düşük olarak tespit edildi. Bu da lipid profilimizin diğer ülkelere kıyasla olumlu yönleri olduğu kadar olumsuz yönlerinin de bir arada olduğunu sergilemekteydi. Bu amaçla dislipidemi yaklaşımının genel klavuzlardan ziyade kendi hedeflerimiz ve tedavi planımızın belirlenerek yapılmasının daha etkin sonuçlar vereceğini düşündürtmekteydi. Yine ortalama HDL-K konsantrasyonlarımız çok aşırı düşük olmamasına rağmen HDL-K düşüklüğüne bağlı dislipideminin çok yaygın olması toplumumuzda HDL-K'e etki eden faktörlerin aydınlatılması amacıyla geniş çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürtmekteydi.

Yurt içi literatürde, lipid ve lipoprotein düzeylerimizle ilişkili yayınlanmış çalışmalara bakıldığında sayılarının oldukça az olduğunu görmekteyiz;

Erem ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama düzeylere bakıldığında; HDL-K 50.3 ± 0.3 mg/dl, TK 190 ± 0.6 mg/dl, LDL-K 127.5 ± 0.5 mg/dl, TG 137.3 ± 1.5 mg/dl ve [TK/HDL-K oranı] 3.96 ± 0.02, olarak tespit edilmiştir. Ortalama LDL-K, TG ve TK/HDL-K oranı erkeklerde kadınlardan daha yüksek iken HDL-K düzeyleri ise kadınlarda daha yüksek saptanmıştır (7). Çetin ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama düzeylere bakıldığında; HDL-K miktarı 42 ± 11 mg/dL, TK miktarı 186 ± 42 mg/dL, LDL-K miktarı 119 ± 37 mg/dL, trigliserid miktarı 142 ± 82 mg/dL, TK/HDL-K oranı ise 4,7 ± 1,4 olarak bulunmuştur (69).

Kısmen geniş çaplı olarak yapılmış lipid ve lipoprotein düzeylerimizle ilişkili olan yurt içi çalışmalarımıza bakıldığında ise; ülkemizde bugüne kadar yapılmış olan en geniş çaplı tarama çalışması olan TEKHARF ve yaş profilinin daha genç nüfusu ele aldığı, diyetsel alışkanlıkları farklı olan bölgelerde yapılması ile sınırlandırılan randomize olmayan Türk Kalp Çalışmaları gözümüze çarpmaktadır.

Hiperkolesterolemi, ateroskleroz nedenleri arasında en önemlisi olup; serum lipid bozuklukları çocukluk çağında başlar ve aterosklerotik lezyon yaşamın erken döneminde oluştuğu bilinmektedir (72). TEKHARF Çalışması'nda Türk erişkinleri TK için 20-29 yaş grubunda 150 mg/dl gibi iyice düşük seviyelerle yola çıkmakta, ama 20 yıl içerisinde 188 mg/dl'lik düzeylere hızla ulaştığı gözlenmektedir. Yüzde 25 oranındaki bu artış diğer popülasyonlarla ilgili mevcut çalışmalarda görülmemiş derecede diktir. Bu dik çıkışın yaşla eşlik eden hormonal değişiklikler sonucu LDL-K katabolizmasının azalmasıyla ilgili olacağı tahmin edilmektedir. Kadınların 50 yaşından itibaren erkeklerden anlamlı biçimde daha yüksek kolesterole sahip olduğu TEKHARF çalışmasında kuşkusuz ve tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (68). Çalışmamızda bu yükseklik 3-4. cü dekatlar dışındaki tüm yaş gruplarında kadınların lehineydi. 30'lu yaşlardan sonra ise her iki cinsiyette de belirgin bir artış görülmekteydi. Bu da hormonal değişikliklerin etkili olduğu görüşünü desteklemekteydi.

Kolesterol düzeyleri çocukluk çağında 38.6-58 mg/dl daha düşük olup puberte dönemi sonrasında erişkin düzeylere yükselmektedir. Kolesterol düzeyleri erkeklerde ve kadınlarda birbirine yakın olmakla birlikte, kadınlarda genellikle HDL-K düzeyleri daha yüksek seyretmekte ve bu da TK düzeylerine yansımaktadır. Kadınlarda kolesterol düzeyleri menapoz sonrasında erkeklere kıyasla biraz daha yüksek bir ortalama düzeye yükselmektedir (27). Çalışmamızda da kadınlardaki TK ve HDL-K düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek saptanması TK yüksekliğinin HDL-K düzeylerine yansımakta olduğu görüşünü kısmen desteklemekteydi. Elde ettiğimiz oratalama TG düzeylerini ortalama TK düzeyleriyle karşılaştırıldığımızda HDL-K düzeylerine daha etkili olduğu sonucuna varabiliriz. Yine çalışmamızda menapoz sonrasında ortalama TK düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak tespit edildi. Bu yükseklik 20 yaşından öncesi için de geçerliydi. Bu da hormonal nedenlerin etkili olduğunu düşündürtmekteydi.

Türk Kalp Çalışması'nda total kolesterol bakımından şu ortalama değerlerin varlığı sırasıyla erkek ve kadınlar için yayınlandı: İstanbul 202, 181 mg/dl; Adana 184, 190 mg/dl; Trabzon 174, 175 mg/dl; Kayseri 171, 179 mg/dl; Aydın 173, 166 mg/dl ve Ayvalık 160, 162 mg/dl (68). 2005 senesinde 15 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda ortalama TK düzeyleri Türkiye'de ölçülen 174 mg/dl ile Sırbistan Karadağ'da ölçülen 239.7 mg/dl değerleri arasında değişmektedir (27). Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz ortalama TK düzeylerine baktığımızda, TK yüksekliğinin zaman içerisinde giderek arttığının savunulduğu günümüzde bizim ortalama TK düzeylerimizin genel literatürün altında kalmış olması sadece ülke ırkımıza bağlı olarak değil aynı zamanda bölgeler arasındaki farklılıkların da buna neden olabileceğini düşündürtmekteydi. Bunun önemli bir nedeni olarak da Türk Kalp Çalışması'nda da değinildiği gibi diyetsel faktörlerin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle de bölgesel çalışmaların sayılarının artırılması oldukça akılcı olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki TK ortalama düzeylerinin yaşla ilişkisini değerlendirdiğimizde erkeklerde 50 yaşına kadar artıp sonrasında gerilemekte iken kadınlarda herhangi bir düşüş olmaksızın sürekli artış göstermekteydi. Bu ortalamalar kadınlarda tüm yaş aralıkları için erkeklerden daha yüksekti. Tüm bunlar hormonal faktörlerin TK düzeyleri üzerinde sanıldığından daha fazla etkili olabileceği ve halkımızda bu konuyla ilgili çalışmaların sayısının artırılması gerektiğini düşündürtmekteydi.

TEKHARF çalışmasına göre halkımızda kardiyovasküler (KVS) risk değişkenleri arasında son yıllarda meydana gelen en önemli farklılık plazma trigliseridlerini ilgilendirmektedir. Trigliserid değerleri bütün popülasyonlardaki gibi bizde de normal dağılım değil, logaritmik normal dağılım sergilemektedir. 1990 taramasındaki yaş gruplarında ortanca değerler incelendiğinde, erkeklerde 137 mg/dl civarındaki platoya 35-55 yaşlarında ulaşılıp sonra düşme eğilimine girildiği, kadınlarda erişkin hayat boyunca sürekli yükselerek 60-69 yaş grubunda 140 mg/dl'ye ulaşıldığı anlaşılmaktaydı. Ortalama değerlere 30-69 yaş standardizasyonuyla bakıldığında, erkeklerde 149, kadınlarda 126 mg/dl trigliserid düzeylerine rastlanmaktaydı. Yetişkinlerimizde plazma trigliserid konsantrasyonlarının yılda ortalama 1 mg/dl dolayında yükselmektedir. Benzer bir yükselme gözlemi, Mahley grubunun daha sonraki sınırlı sayıda kişi üzerindeki incelemesinde teyid edilmiştir (68). TEKHARF'in 2002/03 taramasında 40 yaş ve üzeri trigliserid düzeyleri ortalama olarak her iki

cinsiyette 140 mg/dl'nin üstündeydi (73). Türk Kalp Çalışması'nda trigliseride ilişkin genel ortalamalar; erkekte 131, kadında 105 mg/dl dolayındaydı, ama daha genç bir örneklemi kapsıyordu (68). Çalışmamızda TG değerlerinde önceki çalışmalarda belirlenmiş olan TG ortalama düzeylerine göre özellikle erkek cinsiyette belirgin bir artış olduğu gözlendi. Bu da TEKHARF çalışmasının TG düzeylerinin giderek artış gösterdiği tezini desteklemekteydi. Bunun altında yatan sebebin ön planda halkımızda giderek sıklığı artmakta olan karbonhidrat ve yağ metabolizması bozukluklarının olduğunu düşünmekteyiz. TG ortalama düzeyleri genel olarak erkeklerde kadınlardan daha fazla olarak görülmekteydi. TG ortalama düzeylerinin yaşla olan ilişkisine bakıldığında ise 20 yaşından önce ve 60 yaşından sonra bunun kadın cinsiyet lehine değişim gösterdiği görülmekteydi. Bu da TG düzeylerinde de hormonal faktörlerin rolü olabileceği ve araştırılmasının fayda sağlıyabileceğini düşündürtmekteydi.

HDL-kolesterol düzeylerini belirleyen birçok faktör bulunduğu bilinmektedir. TEKHARF Çalışması'nda bir standart sapmaya tekabül eden 80 mg/dl trigliserid için HDL-K'de 1.6 mg azalma, 40 mg/dl total kolesterol için HDL-K'de 3.32 mg/dl artma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada toplumumuzda sigara içimi, alkollü içki kullanmama, trigliserid ve apo B yüksekliği, bel çevresinin ve insülin konsantrasyonlarının artması ve kadınlarda bedeni hareketsizlik HDL-kolesterol düşüklüğünün başlıca bağımsız belirleyicileri olarak kabul edilmiştir. HDL'ü gerek doğrudan, gerekse insülin direncini etkileyerek hiperinsülinizm, abdominal obezite ve hipertrigliseridemiye yol açan önemli genetik belirleyicilerin varlığı kabul edilmiş, hatta genetik öğelerin serumda HDL-K'deki değişkenliğin % 40-80'ini açıkladığı tahmin edilmiştir (68). Gündoğdu ve arkadaşları bunda daha çok kolesteril ester transfer protein (KETP)'in genetik varyantlarını sorumlu tutmuşlar fakat koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörü olma ihtimalinin göz ardı edilebileceğini öne sürmüşlerdir (74). Yine Mahley ve grubu, Türklerde düşük HDL-kolesterol düzeylerine eşlik eden hepatik lipaz aktivitesinde % 25-30 kadar artışın katkıda bulunabileceğini ve ergenlik sırasında genç kız ile erkeklerimizde HDL-kolesterolde 10-20 mg/dl'ye varan önemli düşüş gözlemleyerek bunun bir hormonal düzensizlik olabileceğini öne sürmüşlerdir (68).

Kendi literatürümüzdeki HDL-kolesterol düzeyleri, TEKHARF çalışmasında 1997/98 taramasından itibaren ölçülmeye başlanmıştır. Bu tarihten birkaç yıl önce

yayınlanan Türk Kalp Çalışması'nda ortalama HDL-kolesterol konsantrasyonları erkeklerde 38.3 mg/dl, kadınlarda 45.5 mg/dl olarak saptanmıştır. Yaşla anlamlı fark saptanmamıştır. Daha sonra aynı grupta yapılan incelemede, daha da düşük HDL kolesterol değerleri kaydedilmiştir. Yetişkinlerimizde rastlanan HDL-kolesterol düzeyleri, Amerikan veya Almanlara kıyasla, her iki cinsiyette % 20 oranında düşüktür (68). Çalışmamızdaki ortalama HDL-K düzeylerimize bakıldığında yurt içinde yapılmış olan önceki literatür çalışmalarıyla ortalamaların yakın olduğu gözlendi. Her iki cinsiyet için de HDL-K ortamalarımız kadınlarda erkeklerden daha fazlaydı. TG ortalamalarının da erkeklerde daha yüksek olduğunu düşünecek olursak, erkeklerin lipid profillerinin daha olumsuz etkilendiğini düşünebiliriz. Her iki cinsiyette de HDL-K ortalama düzeylerinde yaşla birlikte belirgin olmasa da 5 mg/dl'ye varabilen düşüşler tespit ettik. Bu da yaşla birlikte dislipidemi ve komplikasyonlarının arttığı yönündeki genel literatür bilgisini desteklemekteydi. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz TK ortalamalarımızın düşük olduğunu düşünecek olursak bunun düşük HDL-K düzeylerimizin bir nedeni olduğunu düşünebiliriz. Yine diğer bir neden olarak çalışmamızda elde etmiş olduğumuz diabete bağlı hipertrigliserideminin de HDL-K düşüklüğüne neden olduğunu düşünmekteyiz. Diğer etki etmekte olan faktörlerin geniş bir şekilde incelenmesi gerekir. HDL-K düşüklüğünün tedavisi için kolesteril ester transfer protein (KETP) inhibitörlerinin geliştirilmekte olduğu günümüzde bu ilaçların yeterli etkinlik sağlanamaması nedeniyle piyasaya sürülememektedir. Bu sebeple halen daha HDL-K düzeylerinin düşürülmesinde doğal yöntemler esas tedaviyi oluşturmaktadır. HDL-K'deki bu gelişmeleri göz önüne alacak olursak Türk toplumunun gerek etiyolojik gerekse terapötik çalışmalar için ilaç etkinliğinin kanıtlanması ve araştırılmasında firmalara uygun bir zemin yaratacağını düşünmekteyiz.

Türk Kalp Çalışlması'nda ortalama LDL-kolesterol konsantrasyonları 1997-98'de erkeklerde 136 mg/dl, kadınlarda da 111 mg/dl olarak saptanmıştır. Kırk yaşın üzerinde ortalamaların 148 ve 142 mg/dl'ye yükseldiği görülmüştür (68). TEKHARF Çalışması 2001/02 taramasında ortalama LDL-K değerleri; erkeklerde 114.6 mg/dl, kadınlarda 122.4 mg/dl bulunmuştur (68). Düzeyler, mevcut çalışmada yaşla erkeklerde hafif, kadınlarda daha güçlü bir şekilde yükseliyordu. Yetişkinlerimizde rastlanan LDL-kolesterol düzeyleri, Amerikalı veya Danimarkalılar'a kıyasla her iki cinsiyette 30 mg/dl daha düşüktür (68). Çalışmamızda da elde etmiş olduğumuz ortalama LDL-K

düzeyleri alt sınır olan 130 mg/dl'nin altındaydı ve diğer yurtiçi çalışmalara göre daha düşük olarak gözükmekteydi.

LDL-kolesterolü normal sınırlarda bulunan bireylerde, koroner hastalık riski HDL-kolesterol konsantrasyonuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir. Bu gibi kimselerde TK/HDL-K oranından yararlanılmaktadır. Türk toplumunda lipid profilinin koroner kalp hastalığı KKH üzerine etkisi incelendiğinde; halkımızda en iyi bağımsız lipid öngördürücüsünün TK/HDL-K oranı olduğu hususunda bir çok kanıt elde edilmiştir. Lipid profilimizin koroner hastalığa etkisini tahmin etmeye çalışırken, TK/HDL-K oranı yüksek riskli sayılabilecek erkekte 5.5, kadında 5 sınırını gözönünde tutmakta isabet vardır. Yetişkinlerimizin üçte birinden biraz fazlası bu sınırın üzerindedir. Türk yetişkinleri gerek genetik nedenler sonucu, gerekse viseral adipozitenin altta yattığı HDL-kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL parçacıklarının dengesiz biçimde fazla olmasından kaynaklanan bir lipid risk profili oluşturmaktadır. Bununla ilişkili olarak metabolik sendroma eğilim güçlüdür ve koroner kalp hastalığı (KKH)'na yatkınlık, diğer birçok popülasyona göre maalesef artmıştır. Son birkaç on yılda güçlenen bu gelişme geniş ölçüde önlenebilir olup koruyucu hekimlik tedbirlerine başvurulması gerekmektedir (68).

TEKHARF çalışmasında; TK/HDL-K ortanca değeri aynı yaş kesimindeki Almanlar ve Amerikalılar'a göre halkımızda yaklaşık 0.6 birim daha yüksek bulunmuştur (68). Türk Kalp Çalışması ve TEKHARF Çalışmaları diğer toplumlara kıyasla toplumumuzda TK ve LDL-K düzeylerinin yüksek olmadığını göstermiş olup TG yüksekliği ile birlikte düşük HDL-K düzeylerinin toplumumuzda koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olduğunu savunmuş ve bu değerleri insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkilendirmiştir (75). Diabetin koroner arter eşdeğeri olduğunu düşünürsek, yaptığımız çalışma da bu iki çalışmayı destekler nitelikteydi. Ayrıca diabetik dislipideminin halkımızda neredeyse bir epidemi haline geldiği görülmekteydi. Bu açıdan diabet ve insülin direncine yönelik tedavi yaklaşımının halkımızda koroner arter hastalıklarını önlemede daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda TK/HDL-K oranlarının literatür çalışmalarına göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu da bölgemizde metabolik sendromun sanılanın aksine çok da yüksek olmamasından kaynaklanabilir. TK/HDL-K oranlarının yüksekliğinin

aterojenitede anlam kazandığını düşünecek olursak, daha önceden öne sürülenin aksine halkımızda aterojeniteye yaklaşımda pek de yarar sağlamayacağını düşünmekteyiz. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde bölgemizdeki LDL-K, TK, TK/HDL-K düzeylerinin tedavi planlamasında ikincil planda tutulabileceğini, TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğünü hedef alan bir tedavi yaklaşımının daha akılcı olabileceği kanısındayız.

Dislipidemi bilinci üzerine yapılmış olan yurt dışı litaratüre bakıldığında; Tolonen ve arkadaşlarının yapmış olduğu metaanalize göre, hiperkolesterolemisi olanların kolesterol yüksekliğinin bilincinde olma sıklığı toplumlar arasında 1/3-2/3 arasında değişmekte olduğu tespit edilmiştir (67). Toplumlardaki erkeklerin yaklaşık % 19'u hiperkolesterolemisi olduğunun bilincindedir. Bu oranlar toplumlar arasında büyük değişkenlikler gösterir ve % 1-33 arasında değişebilmektedir. Erkeklerin kendi arasındaki hiperkolesterolemi bilinci kadınlara göre daha fazla olup ortalama % 36'dır ve toplumlar arasında % 3-62 arasında değişebilmektedir (67). Toplumdaki kadınların ise yaklaşık % 17'si hiperkolesterolemisi olduğunun bilincindedir ve bu oran toplumlar arasında % 0-31 arasında değişebilmektedir. Çoğu toplumda kadınların kendi arasındaki hiperkolesterolemi bilinci belirgin şekilde yüksek olup toplumlar arasında % 0-65 arasında değişebilmektedir (67). En yüksek bilinçlilik oranları; İspanya, Fransa, Belçika, Almanya, İtalya, Kuzey Amerika ve erkeklerde ilaveten Avusturalya'dadır. En düşük bilinçlilik oranları ise Litvanya ve Rusya'da görülmektedir. Toplumdaki total kolesterol ölçüm sıklığı ile hiperkolesterolemi bilincinin birbiriyle korelasyon göstermektedir (67).

Bu metaanalizin dışına çıkılarak diğer çalışmalara bakıldığında dislipidemi bilincinin; Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda ve erkeklerde % 55'in üzerinde olduğu (51); McDonald ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda % 71.1, erkeklerde % 59.1 olduğu (52); Cai ve arkadaşlarının çalışmasında dislipidemik olanlarda % 22.2 olduğu (53); Upadhyay ve arkadaşlarının çalışmasında % 71.1 olduğu (55); Zwifler ve arkadaşlarının çalışmasında Afrikan Amerikalılar'da beyazlardan daha az olduğu (56); Hyre ve arkadaşlarının çalışmasında % 39.2'den % 63'e yükseldiği (57); He ve arkadaşlarının çalışmasında erkekte % 8.8, kadında % 7.5 olduğu (59); Marques-vidal ve arkadaşlarının çalışmasında Fransa'da % 59, Kuzey İrlanda'da % 17

olduğu (60); Gnasso ve arkadaşlarının çalışmasında hafif hiperlipidemisi olanlarda % 24, orta-şiddetli hiperlipidemisi olanlarda % 64.9 olduğu (53); Hertz ve arkadaşlarının çalışmasında Meksikan Amerikalılar'da % 33, non-Hispanik beyazlarda % 56 olduğu (62) görülmüştür.

Yurt içi literatüre bakıldığında; dislipidemi bilinciyle ilgili önemli bir çalışma yapılmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda dislipidemik hastaların bilinç oranlarının genel olarak diğer toplumlara oranla daha düşük olduğunu ve toplumun ancak 1/3'ünün dislipidemi bilinci olduğunu tespit ettik. Yine bilinçlilik oranları en fazla 20'li yaşlarda görülmekteydi. Sonrasında ise bilinçlilik oranlarının giderek azalmakta olması sosyokültürel düzeylerle ilişkilendirilebilir. Mevcut çalışmalar incelendiğinde bazı ülkelerde dislipidemi bilincinin zaman içerisinde artmış olduğunu görmekteyiz. Bilinçlilik oranlarının ülkeden ülkeye, aynı ülke içerisindeki farklı ırklar arasında ve zaman içerisindeki değişiklikler olduğunu düşünürsek ülkelerin farklı sağlık politikaları olması ve dislipidemi kontrolüne vermiş oldukları önemin, aynı ülke içerisindeki farklı ırkların sosyoekonomik düzeylerindeki değişikliklerin buna etki etmiş olabileceğini düşünebiliriz. Bu sebeple ülkemizde dislipidemi bilinçliliğini artırmaya yönelik çalışmaların faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Dislipideminin, primer ve sekonder nedenleri olduğu bilinmektedir. Dislipideminin önde gelen primer nedenlerinden olan ailesel hiperkolesteroleminin prematür KAH'na neden olabilmesi ve bunun komplikasyonlarının önlenebilir olması nedeniyle teşhis ve tedavisinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailesel hiperkolesterolemide; kamu politikası, kamu bilinci ve gelecekteki konuların ele alındığı Ailesel Hiperkolesterolemi'de Ulusal Lipid Birliği Uzman Paneli önerilerine göre ailesel hiperkolesterolemi (AH)'nin erken tanısı, KKH'nın önlemesi ve tedavisi için ailesel hiperkolesterolemi (AH) kamu bilincinin çeşitli metodlarla artırılması önerilmiştir. Medya haberleri ve kamu hizmet duyurularını içeren değişik metodlar kamu bilincini artırmak için kullanılabileceği, ayrıca ailesel hiperkolesterolemi (AH) hastası/aile organizasyonu veya eğitim bilgilerinin yayılmasına yardımcı olan destek grubunun olmasının da faydalı olabileceği savunulmuştur. Yine bu konuda sağlık kuruluşlarının bilincinin tüm seviyelerde uzman eğitimlerinin meslek

kuruluşları ve yerel, ulusal, uluslarası kuruluşlarla ile işbirliği yapılarak artırılmasının gerektiği öne sürülmüştür. Çalışmada ailesel hiperkolesterolemi (AH)'si olan ve AH bilgisi için anket uygulananlarda çoğu hastanın kolesterolün ne olduğunu, önlem ve ilaç tedavisinin neden verilmesi gerektiğini bildiği, fakat genetik aktarım ve aile hikayesi hakkında çok az bilgisinin olduğu görülmüştür (20). Bu da hastaların sadece dislipidemi bilincinin geliştirilmesinin değil, aynı zamanda tespit edilebiliyorsa etiyolojinin belirlenerek onun hakkında da bilinçlendirilmesi gerektiğini düşündürtmektedir. Çalışmamızda ailesel hiperkolesterolemi (AH)'yi düşündürecek 300 mg/dl üzerindeki TK düzeyleri olanların sıklığı yaklaşık %1.4 gibi düşük oranlarda görünmesine karşın Tolonen ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerin 2 katıydı. Çalışmamızın gerek 18 yaş ve üzerindeki bireyleri kapsıyor olması gerekse de prematür aterosklerozun ileride önemli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle aslında bu değerin daha küçük yaşlardaki bireylerde de yapılacak çalışmalarla daha yüksek bir anlam içerebileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla dislipideminin primer nedenlerinin atlanmaması için ülkemizde özel lipid laboratuarlarımızın kurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca primer nedenler hakkında bilinçliliğin dislipidemisi olan bireylerde geniş çaplı multidisipliner bir yaklaşım ile artırılabileceği kanısındayız.

Birinci basamak sağlıkçılar ve ilgili uzmanlar; tüm çocuk ve yetişkinlerin hiperkolesterolemi için taranması ve ailesel hiperkolesterolemi (AH) ile şiddetli hiperkolesterolemisi olan hastaların uygun yönetimine ilişkin eğitim almalıdırlar. Bu eğitim başlangıçta tıp ve yardımcı sağlık meslek okulu, stajyer, asistanlık ve üniversite hocalığı programlarında sağlanmalı ve sonrasında yerel, ulusal, uluslar arası sağlık kuruluşları ve profosyenel organizasyonların işbirliği ile devam etmelidir. Ayrıca devlet kurumları ve diğer yerel, eyaletsel, ulusal ve uluslar arası düzeylerde ailesel hiperkolesterolemi (AH) tarama ve uygun tedavisi için çabada bulunabilirler. Sağlık sistemleri, hastaneler, eczaneler yönetim kuruluşları ve sigorta şirketlerinden yararlanmakta olup bunun kamuya ve sağlık uygulayıcılarına katkısı bulunacaktır (20).

Lewis ve arkadaşlarının yaptığı dislipidemili bireylerin kendi kalp hastalığı riski hakkındaki bilgileri araştırıldığı Shield Çalışması'nda; dislipidemisi olanların büyük bir çoğunluğunun kendilerinin kalp hastalığı riskini bilmedikleri ve tedaviye rağmen kalp hastalığı riskini anlama ve bilinç konusunda bir boşluk bulunmakta olduğu sonucuna

varılmıştır (35). Bu da dislipideminin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın bilinçlilik oranlarını daha fazla artırabileceğini göstermektedir ve görüşümüzü destekler niteliktedir.

Zwifler ve arkadaşlarının çalışmasında; ırklar arasında dislipidemi sıklığında farklılık görülmemiş, inme için risk faktörleri düşük olan ırklarda bilinç, tedavi ve kontrol oranlarının da daha az olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda dislipidemi yönetimindeki coğrafi olmayan fakat ırksal farklılıkların inme yükünü değiştirebileceği öne sürülmüştür (56). Bu da aynı coğrafi bölgedeki ırklar arasındaki bu farklılığın giderilmesinin ancak bilinçlendirme ve risk faktörlerine bakılmaksızın erken tarama ile olabileceğini düşündürtmektedir. Ülkemizde erken taramayla ilişkili çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Bu konudaki çalışmaların sayısı artırılmalıdır.

Hyre ve arkadaşlarının çalışmasında; LDL kolesterol değerlerinin değişmemesine rağmen zaman içerisinde hem bilinçlilik hem de tedavi oranları artış göstermiştir. Çalışmanın sonucunda ise; yüksek LDL-K yükünü düşürmede ve özellikle düşük kontrol oranı olan toplumlarda LDL-K kontrolünü artırmada daha çok çabanın harcanması gerektiği öne sürülmüştür (57). Çalışma sonuçlarımızdan da anlaşılabileceği gibi bu konuda oldukça gerilerdeyiz. Bunun ancak kolesterol bilinç kampanyaları ve sağlık çalışanlarının eğitimiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Frontini ve arkadaşlarının çalışmasında; yaşın artışı, koroner kalp hastalığı (KKH) için pozitif aile öyküsü olması ve yüksek eğitim seviyesine sahip olmanın dislipidemi bilincinde rol aldığı görülmüştür. Fakat durumlarının bilincinde olmanın dislipidemi tedavisi alma oranlarını değiştirmediği saptanmıştır. Mevcut popülasyonda kadiyovasküler (KVS) sağlık eğitim çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu öne sürülmüştür (58). Bu da tedavide bilinç yönüyle sadece hastanın değil hekim kanadının da önemli olduğunu düşündürtmektedir. Çalışmamız hekim kanadını değerlendirmemiştir. Ülkemizde hekim kanadını değerlendiren çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Dislipideminin tersine, tip I diabetes mellitus (DM)'un belirgin olarak yüksek bulunması sağlık personelinin tip I diabetes mellitus (DM)'un tespit ve tedavisinde daha duyarlı olmasından kaynaklandığı öne sürülmüş ve dislipideminin öneminin anlatılmasının farklılıkların giderilmesi açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır

(62). Yine aynı çalışmada dislipidemi bilincindeki düşüklüğe tedavi oranlarındaki düşüklüğün eşlik etmesi bilinçliliğin tedavi oranları üzerindeki etkinliği artırabileceğini düşündürtmektedir. Wadwa ve arkadaşlarının çalışmasında; koroner kalp hastalığı (KKH) için majör risk faktörü olan dislipideminin Tip I diabetes mellitus (DM) gibi yüksek riskli popülasyonlarda halen daha büyük ölçüde tanı konamadığı ve bu hastalara gerektiği önemin verilmediği öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada Tip I diabetlilerde diabetik olmayan kontrol grubuna göre belirgin olarak daha az dislipidemi görüldüğü, bu hastaların lipid profillerinin anormal olduğunu daha fazla bildikleri ve tedavi oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (64). Bu da bilinçlilik oranlarındaki artışların tedavi oranlarını artırabileceği görüşünü desteklemektedir. Gnasso ve arkadaşları çalışmalarında; hiperlipideminin şiddetinin arttıkça bilinçliliğin de yükseldiğini ve orta-şiddetli hiperlipidemi bilincinin oldukça yaygın olduğunu göstermiştir. Orta-şiddetli hiperlipideminin tedavi ve kontrol sıklığı diabet ve hipertansiyona göre daha düşük tespit edilmiştir (61). Çalışmamızda aynı yaş gruplarına göre karşılaştırma yapıldığında dislipidemide antilipidemik ilaç kullanım oranlarıyla, dislipidemide bilinç oranlarının benzerlik gösterdiğini gördük. Dislipidemi şiddetlendikçe, antilipidemik ilaç tedavisine daha sık başvurulmak zorunda kalınmaktadır. Bu dislipideminin ancak komplikasyon geliştirecek düzeylere geldikten sonra tedavi edilmeye başlandığını, bunun da doğal olarak bilinçlilik oranlarını etkilediğini düşündürtmektedir. Fakat diabet ve hipertansiyon kadar etkin bir tarama programımız henüz bulunmamaktadır.

Choi ve arkadaşları çalışmalarında; Kore'li kadınlarda kolesterol bilinç ve bilgi düzeylerinin düşük olması nedeniyle hemşirelerin kısmen kırsal alanlardaki orta yaşlı Kore'li kadınlarda kolesterol ve kardiyovasküler hastalık (KVH) risk azaltmaya yönelik davranış eğitiminlerini artırmaları gerektiğini öne sürmüşlerdir. Kırsal ve kentsel bölgelerdeki kadınlardaki tanımlanmış risk azaltma davranışlarındaki farklılıkların çözülebilmesinin ancak; toplumun kardiyovasküler sağlığı için başarılı ulusal düzeyde bir sağlık politikası gerçekleştirilerek kadınların kolesterol bilinçlerinin ve risk azaltıcı davranışlarının artırılmasına yönelik daha fazla çaba harcanarak olabileceği savunulmuştur (70). Bu çalışma önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Arnett ve arkadaşları Minnesota Kalp Araştırması'nda; 20 yıl zarfında hiperkolesterolemi bilinç, tedavi ve kontrolünün artış gösterdiğini, bunun sonucu olarak

hiperkolesterolemi prevalansının azalmakta olduğu fakat bununla birlikte sınırda yüksek riske sahip olanların yarısından fazlasının durumlarından haberdar olmadığını tespit etmişlerdir (65). Bu dislipidemi bilincinin, dislipidemi sıklığı ve kontrolü üzerinde ne kadar önemli bir etki gösterebildiğini anlatmaktadır. Bu çalışma da öncekileri destekler niteliktedir.

Avusturalya'da genel toplumu hedef alan kolesterol bilinciyle ilgili endüstri destekli reklam kampanyaları yapılarak insanları kolesterol testi yaptırmak için cesaretlendirmek amaçlanmıştır. Bunun sonucu olarak kampanya sponsorlarının hepsinin ürünlerinin pazar payı ve karları artmıştır. Bu hastalık bilinç kampanyaları, ilaç pazarlama uzmanları tarafından kullanımı giderek artan bir terim olan markalaşma durumuna örnek olabilir (37). Bu da bilinçliliğin tedavi oranlarını ne derecede etkileyebildiğini göstermektedir. Son günlerde medya programlarımızda kolesterol tedavisiyle ilgili olumsuz yönde çıkan haberleri gözardı edecek olursak henüz bu konuda yapılmış yeterli bir çalışma görülmemektedir. Çalışmamızdaki bilinç oranlarımız tedavi oranlarımızın üzerindedir. Bu da hastaların sadece bilinçli olmasının yeterli olmadığı teşvik edilmelerinde de eksiklikler olduğunu göstermektedir.

Cai ve arkadaşlarının çalışmasında; kardiyovasküler hastalık (KVH) epidemisini yavaşlatmak için dislipideminin önlenme, tarama, tedavi ve kontrolü için kapsamlı bir strateji geliştirilmesi gerektiği savunulmuştur. Dislipideminin erkek cinsiyet, yaş, dislipidemi için aile öyküsü, kolej veya üzeri eğitim seviyesine sahip olma, sigara içiciliği, fazla kilolu olma veya obezite, orta veya artmış bel çevresi, hipertansiyon ve diabeti de kapsayan birçok faktörle ilişkisi gösterilmiştir. Her iki cinste de bilinç ve tedavi edilme oranlarının yaşla birlikte arttığı görülmüştür (53). Yaşla birlikte ateroskleroz, bazı kronik hastalıklar ve dislipidemiye neden olabilecek diğer nedenlerin artmış olabileceğini göz önünde bulundurursak, bu hastalık gelişmeden tedaviye gereksinim duyulmadığı bu yüzden de dislipidemi hakkında herhangi bir fikir sahibi olunamadığı sonucunu düşündürtmektedir. Yaptığımız çalışmanın sonuçları yirmili yaşlarda bilinçlilik oranlarının pik yapıp yaşla birlikte bilinçlilikte bir azalma görüldüğü tespit edildi. Bu da bilinçliliğin eşlik eden hastalıklardan çok, hastanın sosyokültürel seviyesine bağlı olabileceğini düşündürtmekteydi.

ATP III klavuzuna aşinalığın az olması, non-HDL-K hakkında bilgi eksikliği ve gerekli önemin verilmemesi, geleneksel olarak non-HDL-K hesaplanmasındaki eksiklik ve öğretim elemanları tarafından non-HDL-K'e yeteri kadar önem verilmemesi non-HDL-K'nın rutin klinik kullanımını azaltmıştır (36).

Bu amaçla; Negi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hekimlerin non-HDL-K hesaplanması ve tedavi hedefleri hakkındaki bilinçlerini araştırmışlar, sonuç olarak da eğitim görmekte olan hekimlerin en az üçte birinin standard lipid panelinden non-HDL-K'yı hesaplıyamadığı, büyük oranda da non-HDL-K ATP III tedavi hedeflerinden haberdar olmadıkları görülmüştür (36). Bu da dislipidemi kontrolünü sağlamada sadece hastaların değil hekimlerin de bilinçlendirilmesi gerektiğinin önemini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda non-HDL-K tedavi hedefi olarak kalacaksa, çıkacak olan yeni lipid klavuzlarında bu alanda ilerleme sarf edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Lipid bozukluklarının koroner kalp hastalığı (KKH) ve yaygın olarak izlenen kadiyovasküler hastalık (KVH)'lara yol açtığı hususundaki bilincin artması, kardiyovasküler hastalık (KVH) yükünün toplum genelinde artışı, hem morbiditenin hem de mortalitenin azaltılmasında hastaların lipid profillerinin düzenlenmesinin faydalar sağladığının çalışmalarla ispatlanmış olması, gündelik uygulamalar sırasında lipid hastalıklarının etkin bir şekilde tedavi edilebilir olması, kardiyovasküler hastalık (KVH)'ın önlenmesinde lipid düzenlenmesinin önemini kavratan ulusal direktiflerin ve performans ödüllendirme düzeninin olumlu etkileri nedeniyle lipid hastalıkların tedavisi günümüzde tüm hekimlerin başlıca görevi haline gelmiştir (27).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve koroner kalp hastalıkları (KKH), tüm dünya genelinde en sık ölüm nedeni olup ülke ekonomilerine oldukça yüksek bir yük getirdikleri bilinmektedir. Koroner kalp hastalığı (KKH) düzeyinin düşürülmesine yönelik etkin girişimler mevcuttur ve bazı Avrupa ülkelerinde kalp krizini takiben sekonder proflaksi amacıyla lipid düşürücü ilaçların reçete edilme oranı neredeyse % 100 seviyesine ulaşmış durumdadır (27). Bizim ülkemizde de sekonder proflakside kolesterol ilaçlarının sık olarak kullanıldığını bilmemize rağmen, yaptığımız çalışmada primer olarak antilipidemik ilaç kullanım sıklığının genel olarak diğer toplumlara göre daha düşük olduğunu gördük.

Yurt dışı literatürde dislipidemi tedavisiyle ilişkili çalışmalara bakıldığında; Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında dislipide tedavi sıklığının erkek ve kadınlarda % 50 olduğu (51); McDonald ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde % 40.9, kadınlarda % 45.1 olduğu (52); Cai ve arkadaşlarının çalışmasında dislipidemisi olduğunu bilenlerde % 46.1, tespit edilen dislipidemiklerde % 10.2 olduğu (53); Janus ve arkadaşlarının çalışmasında % 12 olduğu (54); Upadhyay ve arkadaşlarının çalışmasında % 64 olduğu (55); Zwifler ve arkadaşlarının çalışmasında Afrikan Amerikalılar'da beyazlara göre daha düşük olduğu (56); Hyre ve arkadaşlarının çalışmasında zaman içerisinde % 11.7'den % 40.8'e yükseldiği (57); He ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde % 3.5, kadınlarda % 3.4 olduğu (59); Marques-vidal ve arkadaşlarının çalışmasında Fransa'da % 47, İrlanda'da ise % 43 olduğu (60); Gnasso ve arkadaşlarının çalışmasında orta-şiddetli hiperlipidemisi olanlarda % 32.3 olduğu (61); Hertz ve arkadaşlarının çalışmasında Meksikan-Amerikalılar'da % 14, non-Hispanik beyazlarda % 30 olduğu (62); Wadwa ve arkadaşlarının çalışmasında Tip I diabeti olanlarda % 36, kontrol grubunda % 9 olduğu görülmüştür (64).

Yurt içi literatüre bakıldığında; dislipidemide antilipidemik ilaç kullanım sıklığına ilişkin önemli bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda diğer ülkelere oranla antilipidemik ilaç kullanım sıklığı alt seviyelerde tespit edilmiştir. Bu sebeple dislipideminin oldukça yaygın olduğunu tespit ettiğimiz bölgemizde tedavi konusunda gerekli ehemmiyetin verilmediğini düşünmekteyiz.

Uzunlulu ve arkadaşları, çocuklar arasında dislipidemiyi tespit için proaterojenik olan non-HDL kolesterol seviyelerinin kullanılabileceğini savunmuştur (75). Yüksel ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda ise; kord kanı HDL-K düzeyinin, ateroskleroz gelişimi belirlemede prediktif değeri olabileceği kanısına ulaşılmıştır. Bu çalışma HDL-K düşüklüğünün tedavisinin ne kadar önemli ve gerekli olduğunu desteklemekteydi (72). Yine bu çalışmalar her toplumun kendi tedavi stratejisinin olmasının daha faydalı olabileceğini düşündürtmektedir. Biz çalışmamızda daha çok HDL-K düşüklüğünün ön planda olduğunu tespit ettik. Bu sebeple toplumumuz için HDL-K düşüklüğü üzerine kurulmuş olan bir tedavi stratejisi ve klavuzların geliştirilmesinin daha yararlı olabileceği kanısındayız.

Janus ve arkadaşlarının çalışmasında; popülasyondaki ortalama kolestreol değerlerini düşürmek için kapsamlı bir ulusal strateji gerekli olduğu, bunun özellikle kırsal popülasyonlardaki mutlak risk yönetim klavuzlarındaki uygulamalar kadar önemli olduğu sonucuna varılmıştır (54). Bu çalışma kolesterolü düşürmede sadece klavuzların yeterli olmadığını, uygulamanın da uygun ve etkin şekilde yapılması gerektiğini göz önüne sermiştir. Çalışmamızda dislipidemi kontrolünü incelemedik. Fakat bu konuda yurt içi çalışmaların yapılması oldukça yararlı olabilir.

Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında; dislipidemi ile yaşam tarzı özellikleri, fazla kiloluluk ve düşük fiziksel aktivitenin sıklıkla ilişkili olduğu belirlenmiş ve tüm hastalık durumlarındaki değişkenliklerin benzer olduğu gösterilmiştir. Tedavi oranlarının bilincin çok gerisinde kaldığı görülmüştür. Dislipideminin teşhis ve efektif tedavi oranlarının Afrikan-Amerikan ve muhtemelen diğer topluluklarda yüksek olması gerektiği sonucuna varılmıştır (51). Yine devam etmekte olan bir çalışma olan ‘‘Hollanda Genetik Kaskad Tarama Programı’’ kolesterol düşürücü ilaç tedavisi alan ve hekimleri tarafından tedavi edilmeden takip edilmekte olan hastalarda ailesel hiperkolesterolemi (AH) tanısından sonra dahi küçük bir kısmının tedavi hedeflerine ulaşabildiğini göstermiştir (76). Bu da sadece kolesterol için tarama yapılarak hasta eğitimi üzerinde durulması ve dislipidemi bilinçliliğin artırılmasının yeterli olmadığını, uygun tedavinin verilebilmesi için önce etiyolojinin aydınlatılması gerektiğini ve ancak bu şekilde tedavide etkinliğin sağlanabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda dislipideminin ilk üç nedenini sırasıyla; endokrin, kardiyovasküler (KVS) ve gastroenterolojik (GIS) hastalıklar oluşturmaktadır.

Upadhyay ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda; LDL-K’ün yüksek görülme sıklığının artması, tedavi ve kontrolün yetersiz olmasının özellikle yüksek risk grubunda önlenebilir hastalık ve ölümlere neden olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle kalp sağlığı yönünden daha uygun bir beslenmenin ve kolesterol düzeylerinin daha agresif yönetiminin gerektiği öne sürülmüştür. Ayrıca bilinç oranlarındaki yüksekliğe tedavi oranlarındaki yüksekliğin de eşlik ettiği görülmüştür (55). Bu da hem hastaların hem de hekimlerin üzerine düşen görevler olduğunu göstermektedir.

He ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda; Çin’de hiperkolesterolemi sıklığının rölatif olarak yüksek, yetişkinlerdeki kolesterol kontrolü yüzdesinin ise düşük

olduğu saptanmış, hiperkolesteroleminin önlem ve tedavisinin Çin'de önemli ve giderek artmakta olan kardiyovasküler hastalık (KVH) yükünün düşürülmesinde ulusal stratejinin önemli bir parçası olduğu öne sürülmüştür (59).

Uygun kolesterol testlerinin seçilmesi, lipid hastalıklarının doğru teşhis edilmesi, kardiyovasküler (KVS) riskin belirlenerek herbir hasta için en uygun girişimin ne olduğuna karar verilmesi, eğer endike ise lipid düşürücü ilaç tedavisine karar verilmesi, hedef lipid düzeylerine ulaşma amacıyla tedavinin uygulanması, komplikasyonların çözülmesi ve tedaviye uyumun en üst düzeye çıkartılabilmesi için; düzenli takip randevularının ayarlanması, bu nedenle hekimlerin lipid bozukluğu olan hastalarının tedavilerine başlamak ve uygun düzeyde tedavi idamesini sağlayabilmek için pratik stratejiler geliştirmeleri ve tüm bunların birinci basamak sağlık kuruluşlarına kadar indirilmesinin tedaviye uyumu ve dislipidemi kontrolünü artıracağı düşünülebilir (27).

Belki de normal kolesterol düzeyleri sağlığın ideal düzeyde korunduğu ve hastalıkların en düşük olasılıkta kaldığı seviye olarak tanımlanmalıdır (27). İngiltere, İskoçya, Galler ve Kuzey İrlanda'da kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığının azaltılması için halk sağlığı hedefleri konulmuştur (27). Bizim de dislipidemi kontrolü için kendi halk sağlığı hedeflerimizi belirlememiz gerekmektedir. Hangi strateji seçilirse seçilsin, tüm klinisyenler hedeflenen lipid düzeylerine ulaşılamamış hastalarla karşılaşacaktır. Bu senaryo, klavuzlarda gösterilen hedefler daraldıkça daha da sık olarak ortaya çıkacaktır (27).

Hemşire koordinatörlüğünde gerçekleştirilen; Multidisipliner ve Aile Bazlı Kardiyovasküler Hastalık (KVH)'tan Korunma Programı'nda (EUROACTION) bu tarz toplumsal bir yaklaşımın kardiyovasküler hastalık (KVH)'ın önlenmesinde ailevi yaşam tarzı değişiklikleri, lipid düzeylerinin tedavisi ve uygun ilaçlarla gerçekleştirilen tedavi ile kalbi koruyucu tedavi ve bakımın tüm yönlerden olumlu şekilde etkilendiği izlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk altında bulunan bireylerin tedavisinde düzenli toplumsal bazlı bir yaklaşım sağlayacağı faydaların altı çizilmiştir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminin etkin bir biçimde önlenmesi, birinci basamak sağlık hizmetleri tarafından rahatlıkla karşılanması mümkün olan tamamlayıcı multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Asıl mücadele, ulusal hedeflere ulaşırken kanıta dayalı, pragmatik ve hesaplı bir yoldan korunmaya yönelik girişimlerin en üst

düzeye çıkarılmasıdır. Lipid hastalıklarının tedavisi artık sağlık ocaklarının ana aktivitelerinden bir tanesini temsil etmektedir (27). Çalışmamızda tespit edilmiş olan yüksek dislipidemi sıklığına rağmen, dislipidemide ilaç tedavisi oranları hususunda oldukça geri kalındığını hatırlayacak olursak ve çalışmamıza katılan hastaların önemli bir kısmının daha öncesinde üniversite hastanelerinde bir veya birkaç kez muayene olduğunu da göz önüne alırsak ülkemizde 3. basamak sağlık kuruluşları üniversite hastanelerinde dahi bu konuya yeterli önemin gösterilmediğini düşünebiliriz. Bu konuda hekimlerin bilgi ve bilinç düzeylerinin incelendiği çalışmaların ülkemizde de yapılması bize yön gösterici olabilir. Böylece hangi basamakta eksikliğimiz olduğunu belirleyerek daha uygun bir strateji elde etmiş olabiliriz. Çalışmamızda hekimler tarafından en sık olarak atorvastatin grubu ilaçlar yazıldığını tespit ettik. Antilipidemik ilaç yazım yetkisinin kısıtlı olduğu ülkemizde bu konuda oldukça uzun bir yol kat etmemiz gerektiği görülmektedir.

Lipid hedeflerinin mutlaka doğru şekilde yorumlanması gerekmektedir. LDL-K aterosklerotik plakların oluşmasında ana lipoprotein, total plazma kolesterol düzeyine kıyasla daha iyi bir koroner kalp hastalığı (KKH) belirteci ve statinlerin de ana hedefini oluşturmaktadır. Bu nedenle LDL-K düzeyinin tedavide ana hedef olması da gayet doğaldır. Ancak ne yazık ki, pratisyen hekimlerin büyük çoğunluğu TK için koyulan temel hedefe ulaşmayı amaçlamakta ve lipid profilinin diğer unsurlarını gözardı etmektedir (27). Anlaşıldığı üzere seçilen hedef değişkenlik gösterebilir. Bize göre toplumumuzda ana hedef HDL-K olmalıdır.

Tedavi hedeflerine ulaşmada gerçekle beklenti arasında mevcut olan uygulama boşluğu; fayda görmesi muhtemel hastaların belirlenmesi, yapılandırılmış bakım hizmetinin geliştirilmesi, verilen bakım hizmetlerinin kalitesi, hasta kayıtlarının uygun şekilde kodlandırılması, veri tabanlarının oluşturulması, şablonlarla çağırma ve geri çağırma sistemlerinin kullanımı sayesinde artırılabilecektir (27).

McDonald ve arkadaşlarının çalışmasında; yaşlı yetişkinlerde kardiyovasküler sağlık bilinci ve bilinçteki cinsiyet farkının anlaşılmasının hastalık yönetimi ve hasta eğitim programları geliştirilmesi için hekimlere ve politikacılara yol gösterebileceği öne sürülmüştür (52). Bu da aynı zamanda tedavinin de bireyselleştirilmesinin önemini göstermektedir. Örneğin; çalışmamızda dislipidemik hastalara en sık olarak

endokrinolojik hastalıkların özellikle de diabetin eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunu göz önüne alırsak, özellikle diabetli hastada aynı zamanda hiperglisemin tedavi edilmesi oldukça yarar sağlayabilir. Yine ikinci sıklıkta görmüş olduğumuz kardiyovasküler hastalıklar içerisinde hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının tedavisi gelişecek komplikasyonları önlemede bizim için oldukça faydalı olacaktır. Yine yaş ve cinsiyetle dislipidemi sıklığının değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Bu sebeple, dislipidemi tedavisi diğer hastalıklarla bir bütün olarak ele alınmalı ve bireyler ona göre değerlendirilmelidir. Bu amaçla ülkemiz için daha detaylı çalışmalar yaparak kendi klavuzumuzu oluşturmamız oldukça faydalı olabilir. Wadwa ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; tip I diabette dislipidemi sıklığı diabeti olmayanlara göre bir miktar daha az bulunmuş olup bu dislipidemi için altta yatan diğer hastalıkların önemli oranda tanı konmamış olmasına bağlanmıştır (64). Çalışmamızda dislipidemik hastalarda makrovasküler hastalık (MVH) gelişme riski % 10'lar civarında kaldığı, fakat diabetik dislipideminin oldukça sık olarak görüldüğü (% 55) tespit edilmiştir. Diabetin koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edildiği günümüzde komplikasyon geliştikten sonra yapılacak tedavi yerine primer tedavi ve taramalarımızın bu yönde yapılmasının yanında bilinçlendirmenin de artırılması daha akılcı bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda toplum genelinde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinen makrovasküler hastalıkların en sık sebebi; koroner arter hastalığı (KAH) olarak tespit edildi (yaklaşık %80). Makrovasküler hastalığı (MVH) olanların yarısı ilaç kullanmakta iken, dislipidemi bilinçleri daha düşük izlenmekteydi. Bu hastalardaki dislipidemi bilinci dislipidemik popülasyondaki bilinçle benzerdi. Bu da makrovasküler hastalığı (MVH) olduğunu bilmenin dislipidemideki bilinçlilik oranlarını değiştirmediğini düşündürmekteydi.

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde ise; göğüs hastalığı ve romatolojik-immunolojik-ortopedik hastalığı olanlarda dislipidemi sıklığı ilgi çekici olarak en yüksek seviyelerdeydi. Diğer hastalıklarda ise, bu oran % 63.6-87.5 arasında seyretmekteydi. Psikiyatrik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarında diğer hastalıklara oranla % 15 civarında daha düşük seviyede ve en az dislipidemi oranları görülmekteydi. Halkımızın sahip olduğu hastalıklardaki dislipidemi sıklığını incelemek için kendi çalışmalarımızın sayısı artırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran insanların, özellikle HDL-K düşüklüğüyle seyreden özgün bir lipid profili bulunmaktadır. Günümüzde HDL-K'yi yükseltmede en iyi yöntemin halen daha doğal yollar olmasından dolayı bu konuda dislipidemik bireylerin yaşam tarzı değişikliklerine yönlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Toplumumuzda dislipidemi oldukça yaygın görülmesine rağmen dislipidemi tedavi oranları buna kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Çalışmamıza katılan hastalarda dislipidemi bilinci ise düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durumun düzeltilmesi de ancak hekim ve hastaların dislipidemi bilgi ve bilinçlerindeki eksikliklerin giderilmesine bağlıdır.

Sonuç olarak; mevcut sağlık politikalarımız içerisinde dislipidemiye ayrılan payın artırılmasının ve dislipidemide kendi sağlık politikamızın belirlenmesinin oldukça faydalı olacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Akçay G. Lipid Metabolizması Hastalıkları. İçinde Akçay G, Akçay MN, Orbak R (yazarlar). Ansiklopedik Sözlük İlaveli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları. Erzurum: Aktif Yayınevi, 2012: 335-349.

2. Demir F. Hiperlipidemik Hastalarda Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin'in Lipid Profili, Endotel Fonksiyonu, Proteinüri, eGFR Üzerine Etkileri ve Yan Etki Sıklığı'nın Karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008
3. Goldman L, Ausiello D, Arend WP, Grigss RC, Armitage JO, Clemmons DR, Drazen JM, Larusso N. Cecil Medicine 23th edition. Çeviri: Ünal S. Cecil Medicine 23. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011: 1546-1555.
4. Semenkovich CF, Goldberg AC, Golgberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds). Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition. Philadephia: Saunders Elsevier, 2011: 1633-1661.
5. Nationel Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). The Third Report of the Nationel Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
6. Singer R. Serum LDL-C Tayininde İki Direkt Yöntem ile Friedewald Formülü Karşılaştırılması ve Küçük, Yoğun LDL-C Ölçüm Yöntemi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006

7. Erem C, Hacihasanoğlu A, Değer O, Koçak M, Topbas M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. Endocrine 2008 Aug-Dec; 34 (1-3): 36-51.

8. Lavin N (ed). Mannuel of Endocrinology and Metabolism, 3rd edition. Pheladelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 554-568.

9. Nicholls SJ, Lundman P (eds). Practical Approach to Diagnosis & Management of Lipid Disorders. London: Jones and Barlett, 2011: 1-83.

10. Yeter E, Durmaz T, Keleş T ve ark. Klinik bir çalışma ışığında dislipidemik hastaların tedavisinde hedef değerlere ulaşamamanın temel nedenleri. Türk Girişimsel Kard Der 2009; 13 (2): 56-59.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.
12. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences fort he patients with type II diabetes. Diabetes Obes Metab 2003; 5: 19-27.

13. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Med Clin N Am 2012; 96:269-281.

14. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apoproteins. Journal of lipid research 1995; 36: 839-859.
15. Onat A, Surdum AG, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y. Plazma lipids and their relationship in Turkish adults. J Epidemiol Community Health 1992; 46: 470-476.
16. Duell PB, Illıngworth DR, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. In Felig P, Frohman LA (eds). Endocrinology & Metabolism, 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 993-1076.

17. Yılmaz G. Atorvastatin Kullanan Dislipidemi Hastalarında Tedavi Öncesi ve 3 Ay Sonrası Serum Paraoksonaz-1 ve Okside LDL Düzeyleri. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008
18. Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition. Çeviri: Bereket A

(ed), Akçay T. Harrison Endokrinoloji 16. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 2009: 333-354.

19. Koloğlu T. Dislipidemik Çocuklarda Makrofaj Aktivasyonunun Göstergesi Olarak Kitotriozidaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2010
20. Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Future issues, public policy, and public awereness of familyal hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familyal hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 2011; 5: 46-51.
21. Rosenson RS. Lipoprotein classification; metabolism; and role in atherosclerosis. UpToDate, 2009 Ekim: 1-19.
22. Braunwald E. Essential Atlas of Heart Diseases. Çeviri: Kozan Ö. Temel Kalp Hastalıkları Atlası. Ankara; Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 1-45.
23. Eckardstein AV. Differential Diagnosis of Labratory Results. In Siegenthaler W (ed). Differential Diagnosis in Internal Medicine From Symptom to Diagnosis. Stuttgart: Thieme, 2007: 1048-1050.
24. Ünaltuna NE. TEKHARF genetik kanadı: kororer kalp hastalığı ve metabolik sendrom genetik risk faktörleri. TEKHARF Çalışması 2009; 19: 199-206. www.tekharf.org
25. Gotto A.M, Pownall HJ. Manuel of lipid disorders. Çeviri: Keleş İ. Lipid Bozuklukları Cep Kitabı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2011; 1-482.
26. Rosenson RS, Ferrantni SD, Durrington P. Primary disorders of LDL cholesterol metabolism. UpToDate, 2012 Ocak: 1-26.
27. Jonathan Morrel. Lipid disorders pocket science evidence and exprience 2th edition. Çeviri: Ersoy B. Lipidler bilimsel cep klavuzu bilgi ve deneyim 2. baskı. İstanbul: AND Danışmanlık Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 2011; 1-77.

28. Robinson JG, Ballantyne CM, Husueh W et al. Achievement of specified low-density lipoprotein cholesterol, non-high density lipoprotein cholesterol apolipoprotein B, and high senstivity C-reactive protein levels with ezetimibe simvastatin or atorvastatin in metabolic syndrome patients with and without atherosclerotic vasculer disease. Journal of Clinical Lipidology 2011; 5: 474-482.
29. Jellinger PS. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis 2002. Endocrine Practice 2000; 6 (2): 162-213.
30. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. Europian guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Excutive Summary. Atherosclerosis 2007; 194: 1-45.
31. Dons RF, Wians FH (eds) Endocrine and Metabolik Disorders Clinical Lab Testing Manual, United States of America: Tylor & Francis Group 2009: 195-239.
32. Reiner Z, Catapano A, Backer GD et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias. The Task Force fort he management of dyslipidaemias of the Europian Society of Cardiology (ESC) and the Europian Atherosclerosis Society (EAS). Europian heart journal 2011; 32: 1769-1818. www.esccardio.org/guidelines
33. Smith DA. Lipids, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Endocrinol Metab Clin N am 2009; 38: 1-234.
34. Özmen B. Hiperlipidemiler. İçinde Özata M, Yönem A (yazarlar). Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2006: 583-604.
35. Lewis SJ, Fox KM, Bullano MF, Grandy S. Knowledge of heart disease risk among SHIELD respondents with dyslipidemia. Circulation Journal of the American Heart Association 2009; 2: 207-212.
36. Negi SI, Steinberh L, Polsani VR et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol calculation and goal awareness among physicians-initraining. Journal of Clinical Lipidology 2012; 6: 50-57.

37. Hall DV. High levels of confusion for cholesterol awareness campaigns. Med J Aust 2008 September; 6: 326-329.

38. Bayram F. Dislipidemi. İçinde Kaya A, Gedik VT, Bayram F, Bahçeci M (yazarlar). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Klavuzu. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon çalışma grubu. Ankara 2011; 3: 81-92.

39. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G ve ark. (yazarlar). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Klavuzu. Ankara 2009; 1-16.

40. Şen H, Dönderici Ö, Cengiz O, Cansaran S, Türker İ. Dislipidemili hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 344-349.

41. McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. Çeviri: Müftüoğlu E. Güncel Tıbbi Tanı & Tedavi. Adana: Nobel Kitapevi, 2010: 1123-1133.

42. İmai Y, Varela GM, Jackson MB, Graham MJ, Crooke RM, Ahima RS. Reduction of hepatosteatosis and lipid levels by an adipose differantiation-related protein antisense oligonucleotide. Gastroenterology 2007 May; 132 (5): 1947-1954.

43. Tatlı E. Poliklinikte hiperlipidemik hasta takibi. Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2010; 27 Suppl 1: 39-41.

44. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Çeviri: Arslan M. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri, 2009: 770-795.

45. Kültürsay H. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2011; 39 suppl 4: 6-13.

46. Rağbetli C. Hiperlipidemi. Van Tıp Dergisi 2009; 16 (1): 43-47.

47. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Granger CB, Mehta RH, Brieger D. Association of statin therapy with outcomes of acut coronary syndromes: the GRACE study. Ann Intern Med. 2004; 140: 857-866.

48. Wilson P WF, Dougles PS. Epidemiology of coronary heart disease. UpToDate, 2010 (Mart); 1-17.
49. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF Çalışması 2009; 2: 19-26. www.tekharf.org
50. Smith DG. Epidemiyology of dyslipidemia and economic burden on the healthcare system. The American Journal of Managed Care 2007; 13 (3): 68-71.
51. Taylor HA, Akylbekova EL, Garrison RJ et al. Dyslipidemia and the treatment of lipid disorders in African Americans. The American Journal of Medicine 2009; 122 (5): 454-463.
52. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awereness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64 A (2): 256-263.
53. Cai L, Zhang L, Liu A, Li S, Wang P. Prevalence, awereness, treatment and control of dyslipidemia among adults in Beijing, China. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2011; 18: 1-10.
54. Janus ED, Tiedemen TP, Dunbar JA et al. Dyslipidemia in rural Australia: prevalence, awereness and adherence to treatment guidelines in the Greater Green Triangle Risk Factor Study. The Medical Journal of Australia 2010; 192 (3): 127-132.
55. Upadhyay UD, Waddell EN, Young S et al. Prevalence, awereness, treatment, and control of high LDL cholesterol in New York City, 2004. Prev Chronic Dis 2010; 7 (3): 1-14.
56. Zweifler RM, McClure LA, Howard WJ et al. Rational and geographic differences in prevalence, awareness, treatment and control of dyslipdemia: the reasons for the Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Neuroepidemiology 2011; 37: 39-44.
57. Hyre AD, Muntner P, Menke A, Raggi P, He J. Trends in ATP-III defined high blood cholesterol prevalence, awareness, treatment and control among U.S adults. AEP 2007 July; 17 (7): 548-555.

58. Frontini MG, Srinivasan SR, Elkasabany A et al. Awareness of hypertension and dyslipidemia in a semirural population of young adults: The Bogalusa Heart Study. Preventive Medicine 2006; 36: 398-402.
59. He J, Gu D, Reynolds K et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awereness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China. Circulation Journal of the American Heart Association 2004 July; 110: 405-411.
60. Marques vidal P, Evans AE, Cambou JP et al. Awareness and control of hypertension and hypercholesterolaemia in France and Norhern Ireland. Q J Med 1997; 90: 341-345.
61. Gnasso A, Calindro MC, Carallo C et al. Awareness, treatment ad control of hyperlipidaemia, hypertension and diabetes mellitus in a selected population of southern Italy. Europian Journal of Epidemiology 1997; 13: 421-428.
62. Hertz RP, Unger AN, Ferrario CM. Diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Mexican American's and Non-Hispanic whites. American Journal of Preventive Medicine 2006; 30 (2): 103-110.
63. Yao XG, Frommlet F, Zhou L et al. The prevalence of hypertension, obesity and dyslipidemia in individuals of over 30 years of age belonging to minorities from the pasture area of Xinjiang. BMC Public Health 2010; 10 (91): 1-7.
64. Wadwa RP, KinnEY GL, Maahs DM et al. Awereness and treatment of dyslipidemia in young adults with tip 1 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1051-1056.
65. Arnett DK, Jacobs DR, Luepker RV et al. Twenty years trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: The Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. Circulation Journal of the American Heart Association 2005 December; 112: 3884-3891.
66. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Pública de México 2010; 52 (1): 44-53.
67. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A. Prevalance, awereness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO

MONİCA Project. International Journal of Epidemiology 2005; 34 (1): 181-192.

68. Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. TEKHARF Çalışması 2009; 4: 39-58. www.tekharf.org
69. Çetin İ, Yıldırım B, Şahin Ş, Şahin İ, Etikan İ. Serum lipid and lipoprotein levels, dyslipidemia prevalence, and the factors that influence these parameters in a Turkish population living in the province of Tokat. Turk J Med Sci 2010; 40 (5): 771-782.
70. Choi EJ, Jekal Y, Kim S et al. Middle-aged women's awereness of cholesterol as a risk factor: results from a national survey of Korean Middle Aged Women's Health Awereness (KomWHA) Study. International Journal of Nursing Studies 2010; 47: 452-460.
71. Mahley RW, Pepin GM, Bersot TP, Palaoğlu KE, Özer K. Türk Kalp Çalışması'nda yeni sonuçlar: plazma lipidleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri düşüklüğünde tedavi için rehber öneriler. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 93-103.
72. Yüksel F, Büyükkayhan D, Kara S, Cevit Ö, Çetin A, Kaya A. Kordon kanı lipid profili, aterosklerotik kalp hastalığı riskini belirler mi?. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2010; 32: 164-171.
73. Onat A, Sansoy V, Uyarel H, Keleş İ, Hergenç G. Türklerde HDL kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 273-278.
74. Gündoğdu F, Gürlertop Y, Pirim İ et al. The Relationship Between Genetic Variations of Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Coronary Artery Disease in Turkish Subjects. The Eurasian Journal of Medicine 2009; 41: 32-38.
75. Uzunlulu M. Dyslipidemia in school-children. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 421-422.
76. Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Future issues, public policy, and public awereness of familyal hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid

Association Expert Panel on familyal hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 2011; 5: 46-51.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Polikliniğine Başvuran Hastalarda Dislipidemi Sıklığı ve Bilincinin Araştırılması

Dr. Özgür YAKICI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 09.06.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 22.06.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 30.07.2012

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Kerim ÇAYIR

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ-2012
ERZURUM