

## Bölüm 2

# DİSLİPIDEMİLİ HASTADA TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Süleyman AKKAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Dislipidemi, kolesterol ve lipoprotein metabolizması bozuklukları sonucunda oluşur. Yapılan birçok çalışma ile dislipideminin koroner arter hastalıkların ve diğer vasküler hastalıklarının en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi, sigara, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıkların major risk faktörleridir. Dislipidemi vasküler yapıda endotelial hasar meydana getirerek ateroskleroz oluşumuna neden olur; vasküler yapıda oluşan aterosklerozun en temel yapı taşı da kolesteroldür. Bu yüzden bir toplulukta ortalama total kolesterol seviyesi, kardiyovasküler olay insidansının önemli bir göstergesidir. Bu yüzden koroner arter hastalığı olan hastalarda, kardiyovasküler olay gerçekleşme riskini düşürmek için lipid düşürücü tedavinin olumlu etkileri hakkında güçlü bir görüş birliği vardır.( 1) (2) Buna bağlı olarak düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünü düşürücü diyet ve medikal tedavisinin total olarak mortaliteyi düşürdüğü yönünde birçok araştırma yapılmıştır. Koroner arter hastalığının kötü sonlanımı olarak nitelenen miyokart enfarktüsünde ani ölüm sıklığı yüksektir; bu yüzden bu kötü sonlanımlar oluşmadan önce lipid düşürücü tedaviye başlanması mortalite üzerinde de dolaylı olarak etkili olacaktır.(3)

Bir toplulukta, kardiyovasküler olaylarının insidansının iyi bir belirleyicisi, ortalama total kolesterol seviyeleridir. Ancak hastalar değerlendirilirken sadece LDL kolesterolü üzerinden değil, HDL Kolesterolü ve Trigliseriti plazma ölçümleri de göz önünde bulundurulmalıdır. National Lipid Association önerilerine göre, genç yaşta ateroskleroz gelişen hastalar ve rekürren koroner olay geçiren hastalar daha ileri düzeyde testler yapmak daha faydalı olacaktır.(4) Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, 70 mg/dl'den düşük serum LDL seviyeleri, koroner arter hastalıklarına karşı koruyuculuğu olduğu gösterilmiştir. Doymuş

<sup>1</sup> Uzm. Dr., S.B.Ü. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği AD  
e-mail: akkayasuleyman@hotmail.com

yağ asidi ve kolesterolden zengin beslenme, koroner arter hastalığı riskini de yükseltecektir. LDL yüksekliği; obezite ve Tip 2 diyabet hastalarında daha sıkı bir şekilde izlenmelidir. Çünkü bu hastalıklar HDL seviyesini düşürüp, LDL ve trigliserit seviyesini yükselterek koroner arter hastalığı riskini arttırmış olur. Obezite ve Tip 2 diyabet hastalarında karbonhidrat ağırlıklı beslenme mevcut olduğundan dolayı LDL seviyesi ve trigliserit yükselir, HDL kolesterol seviyesini düşer. NCEP önerilerine göre 20 yaş üzeri tüm bireyler kolesterol paneli açısından en az her 5 yılda bir taranmalıdır.

### **Lipoprotein Metabolizması**

Dislipidemi tanı ve tedavisini doğru olarak ortaya koyabilmek için normal lipoprotein metabolizmasını iyi bilmek gerekir. Lipidler, insan metabolizması için esansiyel olup doğal halde plazmada çözülmezler. İnsan metabolizmasındaki nötral lipitler, esterleşmemiş kolesterol ve trigliseritlerdir. Kolesterol, hücre zarının önemli bir bileşeni olmakla beraber steroid hormonlarının oluşumunda ve safra asidi sentezinde önemli yer alır.

Trigliseritler, yağ asidi ve fosfolipidlerden oluşur. Yağ asitleri, enerji kaynağı olarak kullanılır; fosfolipidler ise hücre zarı yapısının temel taşlarından biri olarak yer alırlar. Kolesterol ve trigliseritler suda çözünmedikleri için bunların taşınmasını esterleşmiş moleküller olan lipoproteinler yaparlar. Lipoproteinler, kolesterol ve trigliseriti kanda taşıyan komplekslerdir. Lipoproteinlerin etrafında fosfolipitler ve apolipoprotein olarak bilinen proteinler vardır. Lipoproteinlerin merkezinde ise kolesteril esteri ve trigliseritten oluşan nötral hidrofobik bir lipit çekirdeği mevcuttur. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yapısal bütünlüğü için ve lipit taşıyıcı proteinlerin taşınacağı hücrelerin yüzey reseptörleri için gerekli moleküllerdir. Lipoproteinler; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), ara dansiteli lipoproteinler (IDL) düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde sınıflandırılır. Şilomikronlar, bunlar içerisinde yapısal olarak en büyük ve içerik olarak en çok lipit içeren lipoproteinlerdir. HDL ise yapısal olarak en küçük ve içerik olarak en düşük miktarda lipit içeren lipoproteinlerdir. Lipoproteinler; bir lipidden oluşan iç çekirdek ve apolipoproteinleri taşıyan ve suda çözünen bir fosfolipitten oluşan dış bir tabakadan oluşur .

Apolipoprotein AI, HDL'de bulunur ve dokulardan dışarı kolesterol transferini sağlar. Apo B100 ve Apo B48 şeklinde mevcut olan Apo B, LDL reseptör ligandı olarak çalışır. Apo CI ve Apo C II ve Apo C III trigliserit metabolizmasında yer alır. Apo E ise şilomikronlar üzerinde yer alır. Lipoprotein A, kardiyovasküler

hastalıklarla risk anlamında yüksek ilişki gösterir. Lipoprotein A I; LDL partikülü ve bir spesifik Apolipoprotein A dan oluşur. Lipoprotein A nın trombojenezini arttırdığı düşünülmektedir Bu yüzden erken aterosklerotik kalp hastalığının tahmin edilmesi için iyi bir belirteçtir.

### **LDL Kolesterolü**

LDL kolesterolü, vücuttaki kolesterolün kullanılacağı yerlere taşınmasını sağlar. Kolesterol taşınması, öncelikli olarak LDL-r ekspresyonu ile düzenlenir. LDL-r, LDL'deki Apolipo protein B'ye bağlanır ve kolesterolün dokuya geçişini sağlar. LDL-r, karaciğer tarafından üretilir ve kolesterolün vücuttan atılmasını sağlar.

LDL Kolesterolü, aterosklerotik koroner arter hastalığının oluşumunda ve ilerlemesinde bilinen bir unsurdur. Birçok epidemiyolojik çalışma da LDL kolesterol yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında ilişkiyi güçlü bir şekilde ortaya koymuştur.(5) Yapılan birçok klinik çalışmada LDL kolesterol seviyesini düşüren statinlerin, koroner arter hastalığı riskini ve buna bağlı olarak gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir.

### **HDL Kolesterolü**

HDL Kolesterolü, karaciğer ve bağırsaklarda üretilir ve içerik olarak düşük kolesterol içerir LDL Kolesterolü büyük oranda Apolipoprotein A1 içerir. Bazı HDL tipleri ise Apolipoprotein E içerir .HDL nin en küçük formu Pre Beta HDL'dir. Pre Beta HDL Kolesterolü en yüksek affiniteye sahiptir. HDL, kolesterolü vücut dokularından uzaklaştırır. Dokulardan alınan kolesterol HDL boyutunda artışa neden olur. HDL içerisine aldığı bu kolesterolü vücuttan atmaya çalışırken HDL Pre Beta formuna dönüşür. HDL, hepatositlerde kolesterolü bırakmak için bir takım reseptörlere bağlanırlar. HDL, Srb-1 reseptörüne bağlanarak kolesterolün vücuttan atılmasını sağlamış olur.(6)(7)

### **Lipoprotein A**

Lipoprotein A, LDL ve Apolipoprotein A nın bileşiminden oluşmaktadır Apolipoproteininin yaklaşık 32 alt formu tespit edilmiştir. Apolipoprotein A nın boyutu ile lipoprotein A nın plazma seviyesi arasında bir ters ilişki vardır. Birçok çalışma ile; lipoprotein A nın koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ortaya koyulmuştur.(8) Serum lipoprotein A bize koroner arter hastalığının ciddiyeti ve seviyesini gösterebilir. Ayrıca lipoprotein A; gebelikte, ilerlemiş malignite ve son dönem renal hastalıkta da yüksek izlenebilir. Apolipoprotein A, tromboz için predispozisyon gösterebilir. Serum lipoprotein A seviyesi, çevresel faktörlerden

çok etkilenmez ve koroner arter hastalığı için öngörücüdür. (9) LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi için statin kullanılan bazı hastalarda LDL kolesterolü düşmüyorsa Lipoprotein A yüksekliği akla gelmelidir.

### **Lipoprotein Metabolizması Hastalıkları**

Dislipidemi; primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Sekonder lipit bozuklukları sekonder hedeflerin tedavisi ile mümkün hale gelecektir.

### **Sekonder Dislipidemi Nedenleri**

#### ***Hipotroidi***

Hipotiroidide; LDL kolesterolünün bağlanacağı reseptör sayılarının azalmasına bağlı olarak LDL kolesterol seviyesi artar. Bu yüzden LDL kolesterol seviyesinin yüksek olduğu hastalarda mutlaka hipotiroidinin varlığı araştırılmalıdır.(10) Hipotiroidisi olup aynı zamanda LDL Kolesterolü yüksek olan hastalarda mutlaka tiroid hormon replasmanı yapmak gerekir. Troid hormon replasman tedavisi ile LDL kolesterol düzeylerinde düşüş izlenir. Ancak bazı durumlarda yeteri kadar tiroid hormon replasmanı yapılmasına rağmen bazen LDL kolesterol seviyeleri düşmeyebilir, bu tür durumlarda hipotiroidik hiperkolesterolemi hastalarında mutlaka tedaviye statinler eklenmelidir.

#### **Diabetes Mellitus**

Tip 2 Diyabetes Mellitüslü hastalar ile dislipidemi sıklıkla beraber görülmektedir. İnsülin direnci olan hatalarda; VLDL ve Şilomikronların yıkılımlarındaki bozukluklar sonucunda karaciğerden aşırı VLDL ve trigliserit üretimi olur. Bu yüzden Tip 2 diyabetli ve İnsülin direnci olan hastalarda; trigliserit, VLDL ve LDL' de artış; HDL' de düşüş izlenir. Diyabetli hastalarda, bazen trigliserit yüksek derecede artarak akut pankreatite neden olabilir. Bu yüzden hiperlipidemisi olan hastalar insülin direnci ve diyabet açısından mutlaka değerlendirilmelidir.(11) İnsülin direnci ve diyabetin kontrol altında olması, lipit düzeylerin de kontrol altında olmasına yardımcı olacaktır. Hiperlipidemisi olan diyabet hastaları, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hasta grubundadırlar. Bu yüzden bu hasta grubunda mutlaka lipit seviyelerinin agresif bir şekilde kontrol altında tutulması gerekir.(12)

#### **Renal Hastalıklar**

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda; lipitlerin temizliği ve trigliseritlerin yıkılımındaki bozukluktan dolayı sıklıkla hipertrigliseridemi oluşur. Nefrotik sendromlu hastalarda ise VLDL karaciğerden aşırı şekilde üretilir. Bu yüzden

hem trigliserit hem de kolesterol seviyeleri yüksek seyrederek. Hiperlipidemisi olan hastalarda renal hastalıklar açısından da bir tarama yapılmalıdır. Son dönem böbrek hastalarında lipit seviyelerinin yüksek olması nedeniyle bu hastalar koroner arter hastalığı açısından da risk faktörü olarak değerlendirilir. Son dönem böbrek hastaları yüksek riskli olarak değerlendirildiğinden dolayı bu hasta gruplarında oluşan dislipidemi durumlarında antilipidemik ilaçlar mutlaka kullanılmalıdır (13) (14)

### **Alkol Tüketimi**

Alkol tüketimi sıklıkla dislipidemiye neden olur. Alkolün en büyük etkisi; karaciğerden serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe etmesidir. Alkol, hepatik trigliserit sentezini ve VLDL sekresyonunu artırır. Bununla beraber düzenli alkol kullanımında; nedeni bilinmeyen bir mekanizma ile HDL kolesterol seviyesinin de arttığı gösterilmiştir. Düzenli alkol tüketimi olan dislipidemik hastaların alkol tüketimlerinin azaltmaları önerilmektedir.

### **Lipoprotein Genetik Bozuklukları**

#### ***Hiperşilomikronemi***

Hiperşilomikronemi hastalarında şiddetli hipertrigliseridemi görülür. Şiddetli hipertrigliserideminin yarattığı en büyük klinik akut pankreatittir. Bu yüzden hiperşilomikronemili hastalarda agresif bir şekilde trigliserit seviyesinin düşürülmesi gerekir. Trigliserit düzeyi 1000 mg/dl 'den fazla olan ve akut pankreatit kliniği olan hastalarda tanı olarak Ailesel hiperşilomikronemi sendromu akla gelmelidir. Ailesel hiperşilomikronemi sendromu düşünülürken hastalarda lipoprotein lipaz yetmezliği ve apolipoprotein C II yetmezliği tanıları da akla gelmelidir. Bu tip hastalarda, hastanın fizik muayenesinde ksantomlar görülür. Bir hastanın yapılan fizik muayenesinde; lipemia retinalis görülmesi hipertrigliseridemi varlığını hakkında bize fikir verir. Şilomikronlardaki trigliseridin parçalanması, doku kapiller yataklarındaki lipoprotein lipazın aktivasyonu ile mümkündür. Apo C II lipoprotein lipaz aktivatörüdür. Sonuçta lipoprotein lipaz veya Apo C II üzerindeki mutasyonlar lipoprotein lipazın eksikliğine neden olacak, bu da şilomikronlardaki trigliseridin yıkılmasına engel olup hipertrigliseridemi kliniğinin ortaya çıkmasına neden olacaktır.(15) Bu bozukluklar otozomal resesif hastalıklardır. Hiperşilomikronemi sendromunun tanısı genellikle klinik bulgularla veya laboratuvar bulguları ile ortaya çıkar. Bu tip hastalarda genellikle Trigliserid düzeyi 1000 mg/dl 'nin üzerindedir; bunun yanında total kolesterol düzeyi de şilomikronlardaki kolesterollerin varlığından

dolayı yükselmiştir. Ailesel hiperşilomikronemi tanısı ile şüphelenilen hastalar mutlaka ileri tanı açısından özelleşmiş bir merkezi labaroutara gönderilmelidir. Hiperşilomikronemi hastalarının tedavisinde, genellikle total yağın kısıtlandığı diyetler önerilir. Hiperşilomikronemi hastaların tedavisinde tek başına diyet ile başarılı olunmazsa balık yağları veya fibratlar tedavide kombine tedavi olarak düşünülmelidir. Apo C II yetmezliği olan hastalarda akut pankreatit de gelişmişse; bu hastalarda Apo C II kaynağı olan taze donmuş plazma infüzyonu da tedavide düşünülebilir. (16)

### **Ailesel Tip V Hiperlipoproteinemi**

Tip V Hiperlipoproteinemi tanısı, trigliserid düzeyi 1000 mg/dl'nin üzerinde olup lipoprotein lipaz ve Apo C II yetmezliği nedeniyle oluşan hiperşilomikronemi sendromu olmayan hastalar için kullanılır. Tip V hiperlipoproteinemili hastalar kardiyovasküler hastalığın nedeni olabilir. Tip V Hiperlipoproteinemi hastalarında genellikle ailesel olarak hipertrigliseridemi hikayesi mevcut olur. Tip V Hiperlipoproteinemide hiperlipideminin tedavisinde amaç trigliserit düzeyini düzeltmek olmalıdır. Ayrıca bu hastalarda mutlaka bir diyetisyenden yardım alarak beslenme kontrol altına alınmalıdır. Tip V Hiperlipoproteinemide diyetin yanında egzersizin de trigliserid düzeylerinin düşüşüne ciddi şekilde etki ettiği görülmektedir. Diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen trigliserid düzeyi çok yüksek saptanırsa mutlaka ilaç tedavisi başlanmalıdır. Çok yüksek trigliserit seviyelerini tedavi etmek için fibratlar, nikotinik asit ve balık yağları düşünülmelidir. Tip V Hiperlipoproteinemili hastalarda trigliserit yeterli kontrol edilmesine rağmen LDL kolesterol seviyeleri de yüksek seyreder. Bu yüzden bu tip hastalarda genellikle ikinci bir ilaca da ihtiyaç duyulacaktır Bu yüzden trigliseridi düşürmek için verilen fibratın yanında LDL kolesterol düzeylerine de etki eden statin kombine edilip devam edilmelidir. (17) (18)

### **Ailesel Hipertrigliseridemi**

Ailesel hipertrigliseridemi yaygın bir hastalık olup orta düzey trigliserit yüksekliği ile karakterizedir. Bu hastalık 500 kişi de 1 sıklıkta görülür. Ailesel hipertrigliseridemi otozomal dominant geçiş gösterir. Ancak çoğu zaman hasta yetişkin çağa gelene kadar herhangi bir semptom göstermez. Ailesel hipertrigliseridemide VLDL Kolesterolü yüksek izlenir, ancak LDL Kolesterolü normal saptanır. Hipertrigliseridemi görülen hastalarda mutlaka sekonder sebepler ekarte edilmelidir. Daha sonra Ailesel Disbetalipoproteinemi veya Ailesel kombine hiperlipidemi düşünülmelidir. Çünkü Ailesel Disbetalipoproteinemi

veya Ailesel kombine hiperlipidemi hastalıkları koroner arter hastalığı için risk faktörüdürler.(19) Total kolesterol düzeyi, Ailesel hipertrigliseridemi hastalarında genelde düşüktür. Ailesel hipertrigliseridemi nin tedavisine Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile başlanmalıdır. Genellikle Ailesel hipertrigliseridemide trigliserit düzeyleri diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınır. Ailesel hipertrigliseridemi hastalarında bazen diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen trigliserit düzeylerinde düşüş meydana gelmiyebilir; bu tip durumlarda ilaç tedavisine başlamak gerekecektir. Bu tip durumlarda öncelikle düşünülmesi gereken fibratlardır.

### **Ailesel Disbetalipoproteinemi**

Ailesel Disbetalipoproteinemi, apolipoprotein genindeki mutasyonlardan kaynaklanır Apo E şilomikronlar ve VLDL artıklarının üzerinde bulunur; karaciğerdeki reseptörlere bağlanarak plazmadan VLDL artıklarının ve şilomikronların uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Ailesel Disbetalipoproteinemide gelişen mutasyonlardan dolayı Apo E'nin reseptöre bağlanmasında sıkıntı oluşacak ve plazmada VLDL ve Şilomikronlar birikmiş olacaktır. Ailesel Disbetalipoproteinemi hastalığının en yaygın şekli Apo E genindeki polimorfizm ile ilişkili olan türüdür. Ailesel Disbetalipoproteinemide orta düzeyde bir trigliserit artışı ve hiperkolesterolemi vardır. Bu hastalarda HDL Kolesterolü sıklıkla normaldir. Ailesel Disbetalipoproteinemi hastalığının klinik olarak tanımlanmasında; özellikle ksantomlar, erken ateroskleroz ve hiperlipidemi önemli yer tutar. Ailesel Disbetalipoproteinemi tanısında genel olarak geniş bir b bandı olan lipoprotein elektroforezi kullanılır. (20)Ayrıca plazmanın Ultra filtrasyona tabi tutulması ve VLDL fraksiyonlarındaki kolesterol ölçümüdür. Ailesel Disbetalipoproteinemi hastalığında VLDL kalıntıları artmış olduğu için VLDL kolesterolünün plazma trigliseritlerine oranının 0,3'den fazla olması tanı koydurucudur. Bu hastalığın tanısında izlenilecek üçüncü yol ise DNA Temelli metotlara başvurarak Apo E nin genotiplerindeki değişikliklerinin ortaya koyulmasıdır. Ailesel Disbetalipoproteinemi hastalığında erken aterosklerotik hastalık oluşabileceğinden dolayı agresif olarak tedavi edilmelidir. Ailesel Disbetalipoproteinemi tedavisinde diyetteki yağın azaltılması şeklinde bir diyet düzenlenmesi, düzenli egzersiz, kilo kaybı gibi tedbirlerinin alınması ile birlikte eş zamanlı olarak statinler, fibratlar ve niasinler de kullanılabilir.

### **Ailesel Kombine Hiperlipidemi**

Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığı, yaklaşık 200 kişide 1 görülen primer lipit bozukluğudur. Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığı, otozomal dominant

geçiş sergiler. Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığı daha çok çocukluk çağında kendini gösterir, bu hastaların çoğunda birinci derecede akrabalarının en az birinde hiperlipidemi mevcuttur. Ailesel kombine hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı için ciddi risk içermektedir. Ailesel kombine hiperlipidemide orta düzeyde yükselmiş trigliserit, orta düzeyde yükselmiş total kolesterol ve azalmış HDL Kolesterolü mevcuttur. Ailesel kombine hiperlipidemi her ne kadar otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olsa bile tam olarak genetik kaynağı ortaya koyulamamıştır. Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığında genellikle erken yaşta oluşan koroner arter hastalığı mevcuttur. Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığının tanısı, lipit analizi ile ortaya konulabilir; yapılan lipit analizinde trigliserid ve kolesterol düzeyleri artmış, HDL kolesterol düzeyleri ise düşük olarak izlenir. Ailesel kombine hiperlipidemi hastalığında erken yaşta koroner arter hastalığı görüldüğünden dolayı agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Ailesel kombine hiperlipidemisinin tedavisinde öncelikle diyet, egzersiz, alkol alımını kısıtlama gibi non farmakolojik yaklaşımlara başvurulmalıdır. Ancak bu hastalıkta non farmakolojik yaklaşımlar çok da başarılı olmayacaktır. Bu yüzden agresif bir şekilde lipid düşürücü ilaç tedavisine başvurmak gerekir. Ailesel kombine hiperlipidemisinin tedavisinde kullanılacak statinler; LDL Kolesterolü ve Apo B' yi düşürmede etkili olacaktır. Ailesel kombine hiperlipidemisinin tedavisine ezetimib eklenmesi ise LDL kolesterol hedefini gerçekleştirmede bazen gerekebilir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçlardan birisi olan nikotinik asit ise LDL kolesterol seviyesini ve trigliserit düzeyini beraberce azaltır. Bu hastalığın tedavisinde genellikle statinler ve nikotinik asit ilaçları kombine şekilde kullanılır.( 18)

### **Ailesel Hiperkolesterolemi**

Ailesel Hiperkolesterolemi, Ldl reseptör genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Ailesel hiperkolesterolemi, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu hastalığın homozigot formu yüksek derecede kolesterol yüksekliği yaparken; heterozigot formu ise daha az kolesterol yüksekliği yapar. Ailesel Hiperkolesterolemide oluşan yüksek LDL kolesterol düzeyleri, erken evrede aterosklerotik kalp hastalığı oluşumuna neden olur. Bu hastalığın heterozigot formu 500 kişide yaklaşık 1 görülür Bu hastalığın heterozigot formunda LDL kolesterol düzeyi yüksek, trigliserid düzeyleri normaldir. Ailesel Hiperkolesterolemi erken kardiyovasküler hastalıkların oluşması ve aile hikayesinin olması ile karakterizedir. (21) Tendon ksantomları Ailesel hiperkolesterolemi için tanısaldır. Heterozigot Ailesel hiperkolesterolemide kesin tanı testi yoktur daha çok klinik tanı ile tanı

konur. Heterozigot Ailesel hiperkolesterolemi hastalığı, erken evrede aterosklerotik kalp hastalığı ile beraberdir. Bu yüzden heterozigot hiperkolesterolemi hastalarında agresif lipid düşürücü tedaviye başvurulmalıdır. Heterozigot Ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde ilk etapta lipit düşürücü tedaviye başvurmak gerekecektir. Heterozigot Ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde LDL seviyesini düşürmede statinler yetersiz kalırsa bu tedaviye ezetimib eklenmesi daha uygun olacaktır. Statin ve ezetimib kullanılmasına rağmen LDL seviyelerinde düşme oluşmazsa tedaviye niasinler veya safra asit bağlayıcıları da eklenebilir. Homozigot Ailesel hiperkolesterolemi dünyada yaklaşık 1 milyon kişi de bir görülür. Homozigot hiperkolesterolemi hastalarında, total kolesterol seviyesi 500mg/dl'nin üzerindedir. Homozigot Ailesel hiperkolesterolemi hastaların tedavisinde statinler ve diğer ilaçlar kolesterol seviyesinin düşürülmesinde çok etkili değildirler. Homozigot Ailesel hiperkolesteroleminin günümüzde en önemli tedavi seçeneği LDL aferezidir.

### **Ailesel Defektif Apolipoprotein B 100 Hastalığı**

Ailesel defektif apolipoprotein B 100 hastalığında, LDL reseptörünün bir parçası olan Apo B 100, reseptör bağlanma bölgesinde mutasyona bağlı olarak oluşur; bunun sonucunda LDL' nin kandan temizlenmesi azalır. Bu hastalık dominant kalıtmı bir hastalıktır. Bu hastalıklar heterozigot Ailesel hiperkolesterolemi hastalığına çok benzerler. Bu yüzden ayırıcı tanısını yapmak daha zor olacaktır. Ailesel defektif apolipoprotein B 100 hastalığının tanısı özel laboratuvarlarda Apo B mutasyonunun saptanması ile mümkün olur. (22)

### **Ailesel Apolipoprotein A I Yetersizliği**

Ailesel Apolipoprotein A I Yetersizliğinde, Apo AI geninde mutasyon meydana gelmiştir. Bu hastalıkta; erken dönemde kardiyovasküler hastalık meydana gelir ve plazmada HDL kolesterolü hiç yok denecek kadar seviyesi düşük olarak izlendiği bir hastalıktır.

### **Ailesel Lesitin Kolesterol Asil Transferaz Yetmezliği ve Balık Gözü Hastalığı**

HDL Kolesterolü, lesitin kolesterol asit transferaz enzimi tarafından esterifiye edilir. Bu enzimin görevini yerine getirememesi ile birlikte plazmada HDL Kolesterolü çok düşük seviyede izlenir. Bu hastalık; lesitin kolesterol asit transferaz enziminin tam yetersizliği ve kısmı yetersizliği olmak üzere iki şekilde kendini gösterir. Bu hastalığın her iki türünde de HDL kolesterol düzeyleri çok düşüktür ve hipertrigliseridemi mevcuttur. Tam lesitin kolesterol asit Asil transferaz enzim

eksikliğinde anemi, ilerleyici proteinüri ve böbrek yetmezliği de eşlik eder. Bu hastalığın tanısı; özel laboratuvarlarda lesitin kolesterol Asit transferaz enziminin plazmada aktivitesini saptamak ile mümkündür. Bu hastalıkta, HDL kolesterol ve Apo AI düşük seviyede olmasına rağmen erken evrede aterosklerotik kalp hastalığı artmış riski yoktur.

### **Tangier hastalığı**

Tangier hastalığının; hücrelerden Apo Aİ'e re fosfolipitler ve kolesterolün taşınmasını kolaylaştıran bir hücresel taşıyıcı kodlayan ABCA1 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bulunmuştur. ABCA1 genindeki eksiklik veya yokluk dokulardan kolesterol çıkışında bozulma ile kendini gösterir. Özellikle makrofaj ve belli diğer hücre tiplerinde kolesterol birikmesi ve Apo Aİ'in hızlı yıkılımı ile oluşan yeni Apo Aİ'in bozulmuş lipidasyonu ile sonuçlanır. Heterozigot Tangier hastalığında, HDL kolesterol düzeyi hafif derecede azalmış ancak dokularda kolesterol toplanması görülmemiştir. Bu hastalıkta retiküloendotelial sistemde kolesterolün toplanması sonucunda hepatosplenomegali, intestinal mukozal anormallikler, büyümüş tonsiller gibi klinik durumlar izlenir. Bu hastalıkta, çok düşük HDL kolesterolü ve Apo AI seviyeleri görülür.( 23) (24)

### **Dislipidemi Tanı Yaklaşımları**

Dislipidemisinin tanı ve tedavisinde sergilenmesi gereken genelyaklaşım, Ulusal Sağlık Enstitüsü Ulusal Kolesterol Eğitim Programınca erişkin tedavi paneli uzmanları tarafından ortaya koyulmuştur. NCEP ATP III kılavuzuna göre; 20 yaş üzerindeki tüm yetişkinlerde trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL seviyelerini içeren açlık tam lipit paneli ile tarama yapılmalıdır. Aynı klavuz, 20 yaşın üstündeki erişkinlerin açlık lipit profilini, 5 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir.(4) Ayrıca ABD Koruyucu Hizmetler Gücü erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 35 ve 45 yaşından itibaren rutin tarama yapılmasını savunmaktadır. ABD Koruyucu Hizmetler Gücü, koroner kalp hastalığı için risk faktörleri mevcutsa yukarıda verilen periyodik sürenin daha erkene çekilebileceğini dile getirmektedir. Dislipidemi olan hastalarda, geniş bir anamnez alınmalı, koroner kalp hastalığı açısından değerlendirmeler yapılmalıdır. Hastadan anamnez alınırken özellikle aile anamnezine dikkat edilmelidir. Ayrıca dislipidemi hastalarında; fizik muayene bulguları da önemli olacaktır; yapılan fizik muayenede ksantoma ve ksantalezma ortaya koyulup genetik etyolojili dislipidemik hastalıkla bağlantı bulunabilir.

Ayrıca dislipidemisinin sekonder sebepleri araştırılmalı ve yapılan araştırmalar sonucunda bu ayırım ortaya koyulmalıdır. Hipotiroidizmde, yükselmiş LDL

Kolesterolü seviyeleri izlendiği için dislipidemik hastalarda mutlaka tiroid fonksiyon testleri taranmalıdır. Çünkü hipotiroidik hastada tiroid hormon replasmanı yapılması ile LDL kolesterol seviyeleri üzerinde ciddi şekilde etkili olacaktır. Dislipidemi hastalarında Açlık kan şekere de bakılmalıdır; çünkü var olan diyabetin kontrol altında tutulması hiperlipidemiye de kontrol altında tutacaktır.

### **Dislipidemide Tedavi Yaklaşımı**

Dislipidemi tedavisinde, farmakolojik veya non farmakolojik tedaviye başlamadan önce yapılması gereken, hastada kardiyovasküler hastalık risklerinin olup olmadığını belirlemektir. NCEP-ATP III Klavuzu, hedef LDL değerini ortaya koyarken; Framingham 10 yıllık mutlak kardiyovasküler risk oranları kullanılmalı gerektiğini belirtmektedir. Dislipidemi tedavisinde LDL hedeflerini değiştiren birçok majör risk faktörü mevcuttur: sigara, hipertansiyon, düşük HDL Kolesterolü, ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, ileri yaş gibi. Hastalar yukarıda saydığımız risk faktörlerinin varlığına göre düşük ya da yüksek risk grubu olarak sınıflandırılır. Dislipideminin tedavisinde; risk grubu sınıflarına göre tedavi stratejileri belirlenmelidir. LDL kolesterol seviyesinin belirlenen hedeflere indirilmesi sonucunda, koroner kalp hastalığı gelişme riski de düşecektir. Düşük HDL kolesterolü koroner kalp hastalığı ve mortalite artışı açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek HDL kolesterol seviyeleri, koroner kalp hastalığı oluşma riskini azaltır. HDL seviyeleri, genetik dislipidemi veya genetik olmayan dislipidemilerde de düşebilir. Düşük HDL kolesterolün görüldüğü genetik hastalıklar; Ailesel Hipo Alfa lipoproteinemi, Ailesel HDL eksikliği ve Tangier hastalığıdır. Sonradan kazanılmış olup geri çevrilebilen HDL kolesterol düşüklüğü nedenleri ise obezite, sedanter yaşam, sigara, Metabolik sendrom, hipertrigliseridemi durumlarıdır.

Dislipidemi türlerinden biri olan hipertrigliseridemi de sık görülür ve çoğu zaman obezite sedanter yaşam, kötü beslenme, alkol tüketimi ve sigara içme ile ilişkili izlenir. Hipertrigliseridemi hastaları da kalp hastalığı açısından risk altındadırlar. Hipertrigliseridemi hastalarında altta yatan genetik bir hastalığın varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Koroner kalp hastalığı gelişme riskini azaltmak için LDL kolesterolünün yanında trigliseridin düşürülmesi de çok önemlidir. Hipertrigliseridemi hastalarında en önemli tedavi seçeneği; egzersiz ve diyet düzenlenmesidir. Hipertrigliseridemi tedavisinde yapılan diyet önerisinde; glisemik indeksi düşük ve karbonhidrattan fakir beslenme tarzını önemsemeliyiz Ancak bazen nonfarmakolojik yöntemler trigliserit düzeyini düşürmede

eksik kalacaktır; bu tür durumlarda fibratlar, nikotinik asit ve balık yağları da düşünülmelidir.

## **Non Farmakolojik Tedavi**

### ***Diyet***

Dislipidemi hastalarında nonfarmakolojik etkili tedavi yöntemlerinden birisi de alınan diyetin düzenlenmesidir. Dislipidemi tedavisine başlamadan önce hastanın beslenme alışkanlıkları ortaya koyulmalı, duruma göre stratejiler belirlenmelidir. Hastanın beslenme alışkanlıkları, verilecek diyetin niteliğinde belirleyici olacaktır. Hastaya önerilecek diyet yaklaşımı, hastanın genel metabolizması ve hiperlipidemisinin türüne göre değişecektir. Örneğin Primer olarak LDL kolesterolü yüksek ise; öncelikle doymuş yağ ve kolesterolün alımı azaltılmalıdır. Hipertrigliseridemi hastalığında ise glisemik indeksi düşük beslenme ve karbonhidrattan fakir beslenme önerilecektir. Hiperşilomikronemi hastalarında ise toplam yağ alımını sınırlandırmak, hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir. Dislipidemili hastada tedavi belirlenirken, beslenmesinde hangi yağ türünün daha fazla olduğunu belirlemek önemli olacaktır. Diyetteki yağlar; kolesterol, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri ve trans yağ asitleri olarak sınıflandırılır. Doymuş yağ asitleri, kalp hastalığı ile kuvvetli ilişki içerisinde; trans yağ asitleri ise HDL düzeyini düşürürken LDL kolesterol düzeylerini yükseltir.(25)

### ***Egzersiz***

Dislipidemi hastalarında, düzenli olarak egzersiz yapmaları önerilmektedir. Düzenli yapılacak egzersiz özellikle trigliseritin düşüşü üzerine ciddi miktarda etkilidir. Düzenli yapılacak egzersiz, HDL kolesterolünü düşürmede de etkilidir ancak egzersizin LD kolesterol üzerinde direkt etkisi diğer iki kolesterol türüne göre daha azdır.

## **Farmakolojik Tedavi**

Dislipidemi hastalarında farmakolojik tedaviye başlamadan önce mutlaka kişinin kardiyovasküler risk durumuna bakmak gerekir. Hastada koroner kalp hastalığı varsa; hastanın lipit seviyesini agresif bir şekilde düşürmek gerekir. NCEP ATP III klavuzunda; koroner kalp hastalığına eşdeğer birtakım hastalıkların olduğu ortaya koyulmuş ve bu hasta türlerinde ciddi lipit düşüşleri yapılması gerektiği gösterilmiştir.( Bu gruptaki hastalar non koroner hastalığı olmasına rağmen koroner kalp hastalığı riski %20 den fazla olan hastalardır; bu grup hastalarda LDL

kolesterol seviyesinin 100 mg/dl'nin altına çekilmesi gerekir. HPS, ASCOT, CARDS ve PROVE-IT gibi çalışmalar; yukarıda belirttiğimiz yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol seviyesinin 100 mg/dl'nin altında tutmanın yeterli olmayacağını savunmuştur. Bu yüzden 2004 NCEP çok yüksek riskli hastalarda; LDL kolesterol seviyesinin 70 mg/dl'den daha düşük olmasını savunmuştur. Yapılan bu öneri ile koroner kalp hastalığı riski olan veya eşdeğer hastalık riski olan hastalarda çoğunlukla agresif bir şekilde farmakolojik tedavi düzenlenmelidir.(4) Yüksek kardiyovasküler kalp hastalığı riski olmayan hastalarda, farmakolojik olarak lipid düşürücü tedavi vermeden önce egzersiz, diyet, yaşam tarzı değişiklikleri gibi önlemlerini düşünmek gerekir. Sonuç olarak kardiyovasküler olay meydana gelme riski düşük ise bu hastalarda primer olarak diyet ve yaşam değişiklikleri düşünülmeli ancak kardiyovasküler olay meydana gelme riski yüksekse agresif olarak lipid değerini düşürmek gerekir. Dislipidemi tedavisinde farmakolojik lipid düşürücü tedaviye başlamadan önce dislipidemiyi türünü ortaya koymak önemli olacaktır. Örneğin hiperşilomikronemide trigliserit seviyesi 1000 mg/dl'nin üzerindedir; bu yüzden bu hastalarda akut pankreatit gelişimini engellemek amacıyla agresif olarak lipid düşürücü tedavi başlanması gerekir. Trigliserit seviyesi 500 ile 1000 miligram/dl arasında ise kardiyovasküler olay riski olup olmadığına göre karar vermek gerekir.

### **Statinler**

Dislipidemiyenin tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu statinlerdir. Statinler, HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki ederler. HMG-CoA redüktaz enzimi kolesterol biyosentezinde hız sınırlayan bir enzimdir. Statinler, karaciğerde kolesterolün sentezini engeller ve kandan LDL kolesterolünün karaciğere alımını ve ayrıştırılmasını artırarak etki eder. Statinlerin kullanımı ile hepatik kolesterol biyosentezi azalır ve böylelikle LDL reseptör turnover'i ve hepatik LDL reseptör siklusu artar. Statinler bu şekilde etki ederek total kolesterol ve LDL kolesterolünü düşürürler.

Günümüzde kullanılan statinler; lovastatinler, pravastatin, Simvastatine fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatinlerdir. Statinlerin etki gücü kişiden kişiye değişmektedir. Ancak bir hasta statin grubu ilaçları kullanmaya başladıktan sonra zaman içerisinde statin dozunun 2 katına çıkarılması LDL kolesterolünde % 6 ilave azalma gösterir. (26) Statinler LDL kolesterol değerini düşürürken buna orantılı bir şekilde trigliserit düzeyini de düşürürler; statinler hafif düzeyde HDL düzey yüksekliği sağlar.

Tüm lipit düşürücü ilaçlarda olduğu gibi statinler ile yapılan tedavinin en önemli hedefi aterosklerotik süreçtir.(27) Statinler bir tarafta LDL Kolesterolünü düşürür, diğer tarafta hassas aterosklerotik plakları stabilize ederek yüksek rüptür riskini azaltır. Statinler ile yapılan çalışmalarda; kardiyovasküler olaylarda olan azalma lipit düşürücü etkisinden dolayı tahmin edilen aterosklerotik plak gerilemesinden daha erken olmaktadır. Bu sonuçlar da statin tedavisinin aterosklerotik plağın gerilemesine ciddi etkiler yaptığını göstermiştir. Statin tedavisi, hassas plaklar içerisinde makrofajları ve ekstrasellüler kümelenmeleri azaltır, aterosklerotik plak matriksindeki kollajen içeriğini artırır. Ayrıca aterosklerotik plağın intimasındaki kalsifikasyonu, neovaskülarizasyonu azaltarak ve plağın oluşumunda önemli bir yer alan inflamasyon ve koagülasyon kaskadını inhibe ederek aterosklerotik plağı daha sağlam ve sert bir plak haline getirir. Bu mekanizma ile aterosklerotik plak daha stabil hale gelir ve buna bağlı olarak da sekonder kardiyovasküler olay gelişme riski azalmış olacaktır.

Statinler, dislipidemi tedavisinde güvenle kullanılan ilaçlardır; ancak statinler kullanılırken bazı hastalarda, statin tedavisi ile beraber kas yorgunluğu ve ağrı gelişir. Kas ağrısı ve yorgunluğu, statin kullanılan doz yüksekliği ile ilişkilidir. Bu yan etkiler, genellikle statin tedavisinin kesilmesi ile gerilemektedir. Statin tedavisine bağlı olarak meydana gelen miyopati; kas ağrılarında kas enzimlerinin artışına, serum kreatin kinazlarda artışa kadar olabilecek bir süreç şeklinde kendisini gösterebilir. Ancak statin kullananlarda, daha çok kas ağrıları oluşur. Statinle ilişkili miyopati, daha çok bu hastaların aynı zamanda eritromisin tipi antibiyotikler, antifungal ajanlar, immunsupresif ajanlar, amiodaron,, gem fibrosil gibi sitokrom p450 metabolizmasını engelleyen ilaçların birlikte kullanımı ile artar. Statin kullanımı ile oluşan miyopatiler de CK düzeylerinin rutin izlenmesine ihtiyaç yoktur. Daha önceleri statin kullanan hastalarda, karaciğer enzimlerinin kontrolü önerilmekteydi; ancak günümüzde böyle bir öneri yapılmamaktadır. (28)

Bazı çalışmalarda, bozulmuş açlık glikozu olanlarda statin kullanımı, diyabet riskinde küçük de olsa bir artış yarattığını göstermektedir. Bu artış ilk olarak Jüpiter çalışmasında görülmüş ve sonrasında WHI gözlemsel çalışmasında rapor edilmiştir. Statin ile ilişkili diyabet riski çok düşüktür daha çok yaşlılarda olduğu görülmüş ve doz ilişkilidir.

Statinlerin birçok sekonder faydaları da vardır; Osteoporoz riskini azaltır ve hipertansif hastalarda hafif bir kan basıncı düşüklüğü yapar. Ayrıca statinler, aterosklerotik süreçte inflamasyona etki ederek miyokart enfarktüsü gelişme riskini de azaltacaktır. Miyokart enfarktüsü geliştiğinde, statinlerin antienflamatuar etkisi nedeniyle erken dönemde enfarktüs üzerinde faydalı etkileri olacaktır.

Sonuç olarak statinler, LDL Kolesterolü düşürücü etkisi ve aterosklerotik plak üzerindeki antienflamatuar etkisi sayesinde kardiyovasküler olay gelişme riskini düşürecektir.

### **Kolesterol Absorbsyon İnhibitörleri - Ezetemib**

İnce bağırsak, hem karaciğerden gelen hem de beslenme ile dışarıdan aldığımız kolesterolün emilimine aracılık eder. Kolesterol absorpsiyon inhibitörü olan Ezetemib ince bağırsaklarda kolesterol absorpsiyonunu azaltarak etki eder. 10 miligram ezetemib, insanda yaklaşık %50 kolesterol absorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. (29) Ezetemib, kolesterolün intestinal absorpsiyonunu inhibe ederek kolesterolün enterohepatik sirkülasyonunu bozar. Böylelikle kolesterolün karaciğere iletilmesi engellenmiş olur. Bu da hepatik kolesterol depolarını azaltır ve kandan karaciğere kolesterol geçişini artırır. Ezetemib dislipidemide tek başına kullanıldığında LDL kolesterolünü yaklaşık % 18 oranında azaltır; statinler ile birlikte kullanıldığında benzer etki yapar.(30) Bu ilaçlar trigliseridi düşürmede ve HDL kolesterolünü yükseltmede oldukça az etki yapar. Bu tür ilaçlar; statin tedavisi ile kişiye özel kolesterol hedeflerine ulaşamadığı durumlarda, yüksek statin dozuna ek düşünülebilen ilaçlardır. Ayrıca ezetemib, statin ilaçları kullanılırken gelişen yan etkide veya Ailesel hiperkolesterolemi gibi maksimal lipit düşüşü gereken hastalarda kullanılabilir ek bir ilaçtır. Ezetemib, tek başına kullanılırken iyi tolere edilir ve miyopati yapıcı etkisi yoktur.

### **Fibrik Asit Türevleri - Fibratlar**

Peroksim Proliferatör Aktive Olmuş Reseptör Alfa (PPAR alfa) bir nükleer hormon reseptörüdür. Bu reseptör, birçok doku ve hücrede mevcut olup yağ asidi oksidasyonunu sağlayan enzimlerin sentezini stimüle eder. Dislipidemi tedavisinde kullanılan fibratlar PPAR alfa'yı aktive ederler. Fibratlar, lipoprotein lipazı stimüle etmek için PPAR alfa'yı aktive ederek trigliseritleri düşürürler ve hepatik Apo C III sentezini azaltırlar. Fibratlar Apo AI ve Apo A II üretimini artırarak direkt olarak ve trigliseritleri düşürerek indirekt olarak HDL kolesterol düzeyini arttırmırlar.(31) Ayrıca fibratlar, PPAR alfa aktivasyonu ile antiinflamatuar etkilere sahiptirler. Fibratlar kardiyovasküler olayları azalttığı birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde kullanılabilen fibrat türevleri; fenofibrat, gemfibrozil ve benza-fibratlardır. Fibratlar en sık hipertrigliserideminin tedavisinde kullanılır. Ayrıca hiperşilomikroneminin tedavisinde diyet ve egzersizin yeterli olmadığı durumlarda, akut pankreatit gelişimini önlemek için ilk tercih edilen ajanlardır. Trigliserid düzeyi 500 mg/dl'nn üzerinde olan hastalarda trigliserit

düşürücü ilaç fibratlardır. Fibratlar özellikle insülin rezidansı olan ve diyabetik hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada etkili ilaçlardır.

### **Nikotinik Asitler**

Nikotinik asit, çok yaygın endikasyonu olan bir ilaçtır. Nikotinik asitin yüksek dozları ise lipid düşürücü tedavide kullanılır. Nikotinik asitler, trigliseritleri ve LDL kolesterol düzeyini etkili biçimde azaltır ve HDL kolesterol düzeyini arttıran en etkili antilipidemik ilaçtır.(32) Nikotinik asit LDL kolesterolü ve VLDL kolesterolünün hepatik sentezini azaltır veya dokudan serbest yağ asidi mobilizasyonunu azaltır. HDL klirensi azaltılarak HDL Lipid transferini azaltır ve böylece HDL kolesterol düzeyini artırır. Nikotinik asit ateroskleroz progresyonu ve arteriyel tromboz için bir risk faktörü olan plazma fibrinojen seviyesini düşürür, nikotinik asit lipoprotein A düzeyini genellikle düşürür Nikotinik asidin kullanımında görülen yan etkiler; kaşınma, gastrointestinal intoleransı, gut provokasyonu ve karaciğer toksisitesidir. Nikotinik asidin kullanımında gerçekleşen en sık yan etki, deri kızarıklığıdır. Sonuç olarak nikotinik asidin en yaygın kullanımı, trigliserit ve LDL kolesterolü yüksek olup HDL kolesterolü düşük olan hastalardır; bu tip hastalarda trigliserit ve LDL Kolesterolünü azaltır, HDL Kolesterolünü artırır.

### **Safra Asit Bağlayıcılar**

Karaciğer, safra asitlerini sentezlemek için kolesterolü kullanır ve daha sonra bu kolesterolü safraya atar. Safra asitleri, bağırsak lümeni içerisinde terminal ileumda tekrar emilir ve karaciğere tekrar dönmesi ile safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı ile sonuçlanır. Safra asit bağlayıcıları, bağırsakta safra asitlerini bağlar, reabsorpsiyonunu önler ve feçesle kaybını artırır. Karaciğer, vücut için gerekli safra asidinin azalmasıyla birlikte yeteri kadar safra asidini oluşturmak gayretiyle kolesterolü safra asidine çevirir. Bu da hepatik kolesterolde düşme LDL reseptör ekspresyonunda up regülasyonla sonuçlanır. Safra asit bağlayıcıları daha çok LDL kolesterol üzerine etki ederek LDL kolesterol seviyesini düşürürler. Safra asidi bağlayıcıları, sistemik olarak absorbe edilmezler; bu yüzden çocuklar ve hamile kadınlarda güvenle seçilen kolesterol düşürücü ilaçlardır. Safra asit bağlayıcıları, genellikle trigliserit üzerinde yükseltici bir etkiye sahiptir: Bu yüzden hipertrigliseridemili hastalarda kullanmak kontrendikedir. Safra asidi bağlayıcıları, daha çok dislipidemik hastalarda, statinler ile beraber kullanılan ilaçlardır.

### **Omega 3 Yağ Asitleri**

Omega-3 yağ asitleri daha çok hipertrigliserideminin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar sıklıkla hipertrigliserideminin tedavisinde fibratlara cevap alınamayan durumlarda kullanılır.(33) Omega 3 yağ asitleri, trigliserid yüksek olmayan hiperkolesterolemi hastalarda kullanılmamalıdır. Çünkü LDL kolesterolünü artırabilirler. Omega 3 yağ asitleri yüksek oranda balıkta olup ayrıca kapsül olarak ilaç şekli de mevcuttur. Çoğu balık yağında iki aktif Omega 3 yağ asidi bulunur; eisosapentanoik asit ve dekoheksanoik asittir. Omega 3 yağ asitleri hipertrigliseridemide kullanmanın dışında diğer bir klinik kullanımı da kardiyovasküler riski azaltma amacıyla kullanılır. Birçok çalışma ile günlük 1 gram içeren balık yağı kapsülü kullanımının kardiyovasküler olaylarda önemli derecede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

### **SONUÇ**

Dislipidemi tedavisi ilerde gelişme olasılığı olan kardiyovasküler hastalık riskini engellemek için çok önemlidir. Toplumda dislipidemiye bağlı olarak oluşabilecek kardiyovasküler hastalıkları engellemek için belli standartlar dahilinde taramalar yapmak halk sağlığı açısından çok önemli olacaktır. Dislipidemi tanısı bırakılan hastalarda tedavi stratejileri belirlenirken öncelikle yapılması gereken dislipidemiyenin türünü belirlemektir. Dislipidemi türü tanısız olarak ortaya konulduktan sonra kişiye özel olarak diyet, stres, yaşam tarzı, egzersiz gibi durumların belirlenmesi gerekir. Dislipidemi tedavisinde öncelikle düşünülmesi gereken non farmakolojik tedavi yöntemleridir. Ancak non farmakolojik tedavi bazen tek başına bazen de farmakolojik tedavi ile beraber düşünülebilir. Dislipidemik hastalarda bir sonraki strateji kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olup olmadığını ortaya koymak olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan yüksek riskli hastalıklarda LDL kolesterolünün hangi seviyede olması gerektiği konusunda farklı tartışmalar yaşanmaktadır. Ancak bu konuda uzlaşılan konsensus LDL seviyesinin 70 mg/dl'nin altında tutulmasının faydalı olacağı yönündedir. Dislipidemik hasta çok yüksek risk faktörlerine sahip değilse LDL seviyesini 100mg/dl'nin altında tutmak faydalı olacaktır. Hipertrigliseridemili hastalarda öncelikle trigliserid yüksekliğinin düzeyi belirlenmelidir. Trigliserid düzeyi 1000 mg/dl'nin üzerinde ise hastaya agresif farmakolojik tedavi başlanmalıdır; ancak trigliserid düzeyi 500 ile 1000 mg/dl arasında ise ve hastanın metabolik sendrom, insülin direnci, diyabetes mellitus gibi yan hastalıklarının beraberinde olması agresif tedavinin olması gerektiğini gösterir. Daha düşük seviyelerde hipertrigliseridemi tedavisinde ise diyet, yaşam

tarzı değişiklikleri ve egzersiz düşünülmelidir. İzole olarak HDL kolesterolünün düşük olduğu hastalarda ise optimal tedavi yaklaşımı tam olarak net değildir . Ancak HDL kolesterolünün düşük olduğu hastalar, daha çok insülin direncinin olduğu hastalar olduğu için bu hasta grubunda fibratlar mı?, niasin grubu ilaçlar mı? Kullanılmalı sorusu tartışması devam ediyor. Dislipidemi türlerinden en sık karşılaştığımız ise yüksek LDL kolesterolü, yüksek trigliserid düzeyi ve düşük HDL kolesterol düzeyi birlikte izlenen hastalardır; bu tip dislipidemi hastalarında ilk düşünülmesi gereken ilaçlar; statin grubu ilaçlardır. Ancak tek başına statinler trigliserit düzeyinde düşüş ve HDL kolesterol düzeyinde yükseklik yapmayacağı için bu ilaçlarla beraber fibratlar veya niasinler düşünülmelidir.

## KAYNAKÇA

1. Paul L. Canner, et al;Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin; J Am Coll Cardiol. 1986 Dec, 8 (6) 1245–1255.
2. Steven MHaffner ;Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease; The American Journal of Cardiology Volume 83, Issue 9, Supplement 2, 13 May 1999, Pages 17-21.
3. L.E Chambless, et al.,The association of corneal arcus with coronary heart disease and cardiovascular disease mortality in the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study; American Journal of Public Health (AJPH)October 1990.
4. Grundy SM, et al.,Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines; Circulation, 2004 ;110:227-239.
5. Glass CK, Witztum JL., Atherosclerosis. The road ahead. Cell 2001;104:503-516.
6. Gary F. Lewis and Daniel J. Rader;New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport; Circulation Research. 2005;96:1221–1232.
7. Philip J. Barter,Stephen Nicholls,Kerry-Anne Rye,G.M. Anantharamaiah,Mohamad Navab and Alan M. FogelmanAntiinflammatory Properties of HDL; Circulation Research. 2004;95:764–772.
8. Sotirios Tsimikas, et al.,Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease; January16,2020N Engl J Med 2020; 382:244-255.
9. Anne Langsted, Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard ;High lipoprotein(a) and high risk of mortality; *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 33, 1 September 2019, Pages2760-2770.
10. Farah Aziz Khan , S.K.B.Patil , Amar Singh Thakur , Mohammad Fareed Khan , K. Murugan;Lipid Profile in Thyroid Dysfunction: A Study on Patients of Bastar; J Clin Anal Med 2014;5(1): 12-4.
11. Robert H.Knopp, BarbaraRetzlaffMPH, KeikoAikawa, Steven E.Kahn, Management of patients with diabetic hyperlipidemia; The American Journal of Cardiology
12. John DBrunzell ,Amir FAYyobi ;Dyslipidemia in the metabolic syndrome andtype 2 diabetes mellitus; The American Journal of Medicine Volume 115, Issue 8, Supplement 1, 8 December 2003, Pages 24-28.
13. Aleix Cases ElisabetColl ;Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients;Kidney InternationalVolume 68, Supplement 99, December 2005, Pages S87-S93.
14. Thomas Quaschnig , VeraKrane , ThomasMetzger , ChristophWanner ;American Journal of Kidney DiseasesVolume 38, Issue 4, Supplement, October 2001, Pages S14-S19.
15. SS.Fojo, H.B. Brewer,Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II;Journal of medicine,volume:231,issue:6;June 1992,669-677.

## Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

16. Anastazia A. Kei Theodosios D. Filippatos Vasilios Tsimihodimos Moses S. Elisa ; A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease; *Metabolism* Volume 61, Issue 7, July 2012, Pages 906-921.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III; *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
18. C.C. Shoulders, E.L. Jones, R.P. Naoumova; Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease; *Human Molecular Genetics*, Volume 13, Issue suppl\_1, 1 April 2004, Pages R149–R160.
19. John D. Brunzell, Hypertriglyceridemia; *N Engl J Med* 2007; 357:1009-1017.
20. Miho Karube, et al., Lipoprotein glomerulopathy- like disease in a patient with type III hyperlipoproteinemia due to apolipoprotein E2 heterozygosity; *Clinical and Experimental Nephrology* volume 11, 2007, pages 174–179
21. Daniel J. Rader, Jonathan Cohen, and Helen H. Hobbs Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment; *J Clin Invest*, 2003; 111(12):1795-1803.
22. Dick C. Chan, et al., Regulatory Effects of HMG CoA Reductase Inhibitor and Fish Oils on Apolipoprotein B-100 Kinetics in Insulin-Resistant Obese Male Subjects With Dyslipidemia; *Diabetes* 2002; 51(8):2377–2386.
23. Helen H. Hobbs, Daniel J. Rader ; ABC1: connecting yellow tonsils, neuropathy, and very low HDL; *J Clin Invest* 1999; 104:1015;1017.
24. Alan R. Tall; Role of ABCA1 in Cellular Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport; *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23:710–711.
25. William S. Yancy Jr, et al., A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet To Treat Obesity and Hyperlipidemia; *Annals of internal medicine*, 2004.
26. Antonio M. Gotto Jr; Cholesterol Management in Theory and Practice; *Circulation*. 1997; 96:4424–4430.
27. Antonio M. Gotto Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy; *Clin Cardiol* 2003; 26:III3-III1.
28. Scott M. Grundy ; The Issue of Statin Safety Where do We Stand?; *Circulation*. 2005; 111:3016–3019.
29. Leslie J. Lipka; A First-in-Class, Novel Cholesterol Absorption Inhibitor; *Cardiovascular Drug Reviews* Volume 21, Issue 4.
30. Harold E. Bays, ET AL., Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies; *Clinical Therapeutics*
31. Tsimihodimos, Vasilis, et al. ; Fenofibrate: Metabolic and Pleiotropic Effects; *Current Vascular Pharmacology*, Volume 3, Number 1, 2005, pp. 87-98(12)
32. L. A. CARLSON Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review; *Journal of internal medicine* Volume 258, Issue 2 August 2005 Pages 94-114.
33. Lee Hooper, lecturer, Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review; *BMJ* 2006; 332:752 Volume 23, Issue 8, August 2001, Pages 1209-1230. S. S. FOJO M