

# MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLARLA DİSLİPİDEMİLER

**Editör**  
Filiz ÖZYİĞİT



© Copyright 2021

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b>	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b>
978-625-8037-51-7	Akademisyen Dizgi Ünitesi
<b>Kitap Adı</b>	<b>Yayıncı Sertifika No</b>
Multidisipliner Yaklaşımlarla Dislipidemiler	47518
<b>Editör</b>	<b>Baskı ve Cilt</b>
Filiz ÖZYİĞİT ORCID iD: 0000-0002-0062-4281	Vadi Matbaacılık
<b>Yayın Koordinatörü</b>	<b>Bisac Code</b>
Yasin DİLMEN	MED000000
	<b>DOI</b>
	10.37609/akya.930

### UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tam amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

**GENEL DAĞITIM**  
**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

# Önsöz

Değerli Okuyucularımız

COVID-19 Pandemisini yaşamakta olduğumuz şu günlerde;

Farklı disiplinlerden hocalarımızla birlikte hazırladığımız kitabımızın bilim dünyasına ve siz okuyucularımıza katkı sunması dileklerimizle

*Doç. Dr. Filiz ÖZYİĞİT*



# İçindekiler

<b>BÖLÜM 1.</b>	Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit.....1 <i>Alpaslan Fedayi ÇALTA</i>
<b>BÖLÜM 2.</b>	Nörodejenerasyon ve Lipid Metabolizması .....9 <i>Fatih KAR</i>
<b>BÖLÜM 3.</b>	Sinir Sistemi Tümörlerinin Erken Tanı ve Tedavisinde Katı Lipid Nanopartiküller ve Nanoyapılı Lipid Taşıyıcıların Yeri ..... 19 <i>Meryem Cansu ŞAHİN</i>
<b>BÖLÜM 4.</b>	Lipid Damlacıkları ve Nöral Kader ..... 31 <i>Ceyhan HACIOĞLU</i>
<b>BÖLÜM 5.</b>	Dislipidemi Hastalarında Cerrahi Tedavinin Etkisi..... 41 <i>Erdem SARI</i>
<b>BÖLÜM 6.</b>	Laboratuvarlarda Lipitlerin Analiz Süreci ..... 51 <i>Cemal POLAT</i>
<b>BÖLÜM 7.</b>	Hedefe Yönelik Tedavilerde Lipid Nanopartikül Taşıyıcı Sistemlerin Kullanılması ..... 61 <i>Şule AYDIN</i> <i>Fatma Sultan KILIÇ</i>
<b>BÖLÜM 8.</b>	Hiperlipidemi ve Eretil Disfonksiyon İlişkisi ..... 75 <i>Nart GÖRGÜ</i>
<b>BÖLÜM 9.</b>	Probiyotiklerin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri..... 85 <i>Müge KARAKAYALI</i>

<b>BÖLÜM 10.</b>	Lipid Metabolizması ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı .....	97
	<i>İlker TEKİN</i>	
<b>BÖLÜM 11.</b>	Sayılarla Lipid Hastalığı ve Tedavisi .....	161
	<i>Özlem ARIK</i>	
<b>BÖLÜM 12.</b>	D Vitamini Desteği Lipid Düzeyi ve Kolesterol İlişkisi.....	177
	<i>Gaye DEMİRTAŞ</i>	
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i>	
<b>BÖLÜM 13.</b>	Koroner Arter Bypass Grafting (CABG) Ameliyatı Olan Bireylerde Lipid Düzensizlikleri ve Bakım Etiği .....	187
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i>	
	<i>Esra KILINÇ AKMAN</i>	
	<i>Sevgi GÜR</i>	
<b>BÖLÜM 14.</b>	Kalp Hastalıklarında Bakımda Lipid Düzenleyici Beslenme.....	201
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i>	
<b>BÖLÜM 15.</b>	Dislipidemi Bulgularının Patogenezi.....	211
	<i>Gülden TAŞOVA YILMAZ</i>	
<b>BÖLÜM 16.</b>	İlaçların Lipid Profili Üzerine Etkileri.....	221
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i>	
<b>BÖLÜM 17.</b>	Lipoprotein Metabolizması Hastalıklarının Genetiği.....	241
	<i>Fulya YÜKÇÜ</i>	
<b>BÖLÜM 18.</b>	Hiperlipideminin Eşlik Ettiği Sistemik Hastalıklarda Anestezi Yönetimi.....	255
	<i>Fatma BALCI</i>	
	<i>Ceyhan OFLEZER</i>	
<b>BÖLÜM 19.</b>	Leptin ve Egzersiz.....	273
	<i>Alparslan ÜNVEREN</i>	
	<i>Büşra YILMAZ</i>	
<b>BÖLÜM 20.</b>	Parkinson Hastalığında Lipidlerin Rolü .....	285
	<i>İlker Deniz CİNGÖZ</i>	

- BÖLÜM 21.** Stroke İle İlişkili Lipidler ..... 295  
*İsmail KAYA*
- BÖLÜM 22.** Hiperlipidemide İlaç Dışı Destekleyici Tedavi ..... 305  
*Alkame AKGÜMÜŞ*
- BÖLÜM 23.** Birinci Basamakta Dislipidemi Yönetimi ..... 317  
*Elif Fatma ÖZKAN PEHLİVANOĞLU*
- BÖLÜM 24.** Hiperlipidemi Tedavisi Yan Etkileri ..... 329  
*Duygu DURMAZ*
- BÖLÜM 25.** Sporcularda Lipid Oksidasyonu ..... 339  
*Mihri Barış KARAVELİOĞLU*
- BÖLÜM 26.** Dislipidemi İle İlgili Genler ve Genetik Araştırmalar ..... 347  
*Emre TAŞKIN*
- BÖLÜM 27.** Corona Virüs Hastalığı 2019 (Covid-19) da Konak Lipid Metabolizması Bozuklukları ..... 367  
*Said ALTIKAT*
- BÖLÜM 28.** Yaşlılıkta Eikozanoid Metabolizmasındaki Değişiklikler ..... 393  
*Said ALTIKAT*
- BÖLÜM 29.** Lipid Tedavisinde Statinler ..... 411  
*Filiz ÖZYİĞİT*
- BÖLÜM 30.** Dünden Bugüne Biyosensör Teknolojileri ve Biyoteknolojik Uygulamalar ..... 421  
*Sümeyra SAVAŞ*
- BÖLÜM 31.** Hiperlipidemi ve Fitoterapi ..... 433  
*Fulden KÜÇÜK*





# Yazarlar

## Prof. Dr. Said ALTIKAT

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.

 0000-0002-5763-3787

## Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

 0000-0002-5356-696X

## Doç. Dr. Mihri Barış KARAVELİOĞLU

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

 0000-0003-3536-2485

## Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD.

 0000-0003-1124-6957

## Doç. Dr. Filiz ÖZYİĞİT

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

 0000-0002-0062-4281

## Doç. Dr. Sümeyra SAVAŞ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji AD.

 0000-0001-5057-9178

## Doç. Dr. Alparslan ÜNVEREN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD.

 0000-0001-5566-9965

## Dr. Öğr. Üyesi Alkame AKGÜMÜŞ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

 0000-0002-4286-8997

## Dr. Öğr. Üyesi Özlem ARIK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

 0000-0002-9427-3733

## Dr. Öğr. Üyesi İlker Deniz CINGÖZ

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi

 0000-0002-0452-7 606

## Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan Fedayi ÇALTA

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.

 0000-0001-8372-0991

## Dr. Öğr. Üyesi Nuriye DEĞİRMEN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

 0000-0002-7278-978X

## Dr. Öğr. Üyesi Duygu DURMAZ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi

 0000-0001-9617-8046

## Dr. Öğr. Üyesi Nart GÖRGÜ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

 0000-0003-1542-0393

## Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

 0000-0001-8356-9806

## Dr. Öğr. Üyesi Müge KARAKAYALI

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

 0000-0001-5779-4102

## Dr. Öğr. Üyesi İsmail KAYA

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi

 0000-0002-5117-8066

**Dr. Öğr. Üyesi Erdem SARI**

Bandırma 17 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi AD.

 0000-00028307-267X

**Dr. Öğr. Üyesi Emre TAŞKIN**

Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

 0000-0002-4092-3489

**Dr. Öğr. Üyesi Gülden TAŞOVA YILMAZ**

17 Eylül Üniversitesi Bandırma Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji AD.

 0000-0001-8921-3704

**Dr. Öğr. Üyesi Fulya YÜKÇÜ**

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi Biyofizik AD.

 0000-0003-3468-2655

**Öğr. Gör. Sevgi GÜR**

Selçuk Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi  
Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD.

 0000-0002-6925-3351

**Öğr. Gör. Meryem Cansu ŞAHİN**

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

 0000-0002-5743-3734

**Uzm. Dr. Fulden KÜÇÜK**

Farmakoloji Uzmanı, Muayenehane Hekimi

 0000-0002-7929-3453

**Uzm. Dr. Ceyhan OFLEZER**

Anesteziyoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

 0000-0001-5396-5939

**Uzm. Dr. Cemal POLAT**

Isparta Şehir Hastanesi

 0000-0002-1587-3934

**Uzm. Dr. İlker TEKİN**

Manavgat Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar  
Cerrahisi, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD.

 0000-0002-1951-8243


**Uzm. Hemşire Esra KILINÇ AKMAN**

Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Hemşirelik Bölümü

 0000-0002-6218-3303


**Uzm. Hemşire Fatma BALCI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar  
Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir  
Cerrahisi Kliniği

 0000-0003-3528-9564

**Uzm. Gaye DEMİRTAŞ**

Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Hemşirelik Bölümü

 0000-0003-3591-7081

**Arş. Gör. Dr. Şule AYDIN**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

 0000-0003-2498-8378

**Arş. Gör. Dr. Ceyhan HACIOĞLU**

Düzce Üniversitesi

 0000-0002-0993-6118

**Aile Hek. Uzm. Elif Fatma ÖZKAN  
PEHLİVANOĞLU**

Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü Vadişehir Aile  
Sağlığı Merkezi

 0000-0002-7529-2576

**Doktora Öğrencisi Büşra YILMAZ**

Gazi Üniversitesi

 0000-0002-1160-2328

## Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit

Alpaslan Fedayi ÇALTA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Akut pankreatit pankreas asiner hücrelerinden kaynaklanan ve pankreas nekrozu, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilen pankreasın inflamatuvar bir durumudur. Etiyolojisinde büyük çoğunluğu biliyer patolojiler (%40-70) ve alkol kullanımı (%25-35) sorumlu tutulmaktadır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit en yaygın üçüncü sebebi olup, olguların %1-5'inden sorumludur (1). Çocuklarda genellikle kalıtsal tip I, II ve V hiperlipidemilerle ilişkilidir. Erişkinlerde alkol kullanımı, diyabet ve obeziteye bağlı sekonder hipertrigliseridemiler akut pankreatit yapabilen durumlardır. Lipit yüksekliği olan hastaların ise %12-38'inde akut pankreatit görülebilmektedir. Kan trigliserid seviyesinin 1000 mg/dl ve üzerindeki olgularda görülme olasılığı artar. Akut pankreatitte meydana gelen inflamasyon aktive olan pankreatik enzimlerin sebep olduğu hasarlanmasındır (2).

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatite serbest yağ asitleri tarafından oluşturulan lipotoksisite şimik etki ile akut pankreatite sebep olur. Trigliserit seviyelerinin yüksekliği pankreatit riski ile orantılıdır. Trigliserit düzeyi 1000 mg/dL seviyesinde oran %5>2000 mg/dL seviyesinde ise %10-20 risk mevcuttur. Trigliserit düzeyleri tanıda ve devamında takip amaçlı göstergedir. Hipertrigliseridemiya bağlı akut pankreatitte klinik bulgular diğer pankreatitler ile benzer özellikler gösterir.

Akut pankreatit kliniğinde karın ağrısı, bulantı, kusma semptomlarına ek olarak hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarında eruptif ksantomlar, ksantelezma, lipemi retinalis ve hepatosteatoz ile ilişkili hepatosplenomegali ek bulgulardır. Ek olarak aşırı kilo, şeker hastalığı, kronik alkol kullanımı ve ailesel hipertrigliseridemi hikayesi olması diğer pankreatit tiplerinden ayıran özelliklerdir (3). Trigliserid metabolizmasını bilmek hipertrigliserideminin sebep olduğu akut pankreatitin patofizyolojisini ve tedavisini anlamada önemlidir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma OnYedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.,  
alpaslanfedayicalta@gmail.com

**5. Yeni tedaviler:** Gen tedavisi akut pankreatit tedavisinde umut vadetmektedir. Gen tedavisi, ailesel şilomikroneminin neden olduğu akut pankreatit gibi genetik kusurları olan hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarının tedavisi için yeni bir tedavi sağlar. İnsan genin kopyası adeno virüs (adeno-associated virus serotype 1 (AAV1) aracılığıyla insana verilerek tedavi sağlanmaktadır. (18)

## SONUÇ

Kan trigliserit yüksekliğine bağlı gelişen pankreatit biliyer nedenler ve alkole bağlı pankreatitten sonra üçüncü sıklıkta raslanmaktadır. Hastaneye başvuran pankreatit vakalarında hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve hastaların kan trigliserid düzeylerine bakılmalıdır. Bu hastalarda kan amilaz düzeyi normal olabilir. Hastalar kalıtsal dislipidemi ve sekonder dislipidemiler açısından araştırılmalıdır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tedavi diğer pankreatit tipleri ile aynıdır. Ek olarak tedaviye insülin, heparin, lipid düşürücü ilaçlar ve plazmaferez de kullanılabilir. Bu hastalarda uzun dönem takip ve tedavi uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kandemir A, Coşkun A. Hipertrigliseridemi ilişkili akut pankreatit hastalarının değerlendirilmesi. **Akademik gastroenteroloji dergisi** 2017;16;110-114
2. Tenne S, Baillie J, DeWitt J, et al. Management of acute pancreatitis. **Am J Gastroenterol advance online publication**, 2013, 108(9):1400-1416 .
3. TEMD Dislipidemi tanı ve tedavi klavuzu (2018), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; ISBN: 978-605-4011-30-8 .
4. Kök M , Uyar S , Harmandar F , Çekin A.H. Hipertrigliserideminin İndüklediği Akut Pankreatit. **Güncel gastroenteroloji** 2014; 18/4 :464-477.
5. Mohamed A. Elkhouly, Salazar M.J, Linares C.R.S, Hypertriglyceridemia-Associated Drug-Induced Acute Pancreatitis. **Article in Pancreas** 2019; 48/1.
6. Deng LH, Xue P, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. **World J Gastroenterol** 2008;14:4558.
7. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. **Int J Pancreatol** 1996;20:177- 84.
8. Wang Y, Attar BM, Hinami K, et al. Concurrent diabetic ketoacidosis in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. **Pancreas**. 2017;46: 1336–1340.
9. Greenspan FS, Gardner DG. (2004). Basic and Clinical Endocrinology 7th Ed. **Lange MB Mc-Grav-Hill Comp**:766-93.
10. Pekmezci S. Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28•2002;239-62.
11. Eskandar O, Eckford S, Roberts TL, gestational non-familial non-genetic hypertriglyceridemia. **J Obstet Gynaecol Res** 2007;33:186- 9.
12. Durrington P. Dyslipidaemia. **Lancet** 2003;362:717-31.
13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. **Gut** 2013;62:102-11.
14. Kilinc F, Senates E, Demircan F, et al. Are there differences in the management of acute pancreatitis cases due to severe hypertriglyceridemia in pregnant women? **Med Sci Monit** 2018;24:5619-5623.

15. Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavarua A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a community hospital's experience. **J Clin Apher** 2010;25:229-34.
16. Mikhail N, Trivedi K, Page C, et al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. **Am J Emerg Med** 2005;23:415-7.
17. Jain P, Rai RR, Udawat H, et al. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. **World J Gastroenterol** 2007;13:2642-3.
18. Gaudet D, Methot J, Dery S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. **Gene Ther** 2013;20:361-9.

# Nörodejenerasyon ve Lipid Metabolizması

Fatih KAR<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Lipitler; yağlar, mumlar, steroller, monogliseritler, digliseritler, trigliseritler, fosfolipitler dahil olmak üzere doğal olarak oluşan hidrofobik veya amfipatik küçük moleküller grubu olarak kabul edilen biyolojik kaynaklı organik bileşiklerdir (1).

Lipid biyosentezi, endoplazmik retikulumda lipojenez süreci yoluyla karbonhidratların trigliseritlere dönüştürülmesiyle başlar daha sonra kolesterol ve ergosterol dahil olmak üzere steroid hormonların oluşumuna kadar ilerler (2). Yağ asitleri, biyolojik lipidlerin yapı taşı olarak kabul edilir. Ayrıca hücre zarlarının yapısının ve işlevinin korunmasına da katılırlar. Lipitler, enerji depolama, sinyal ve hücre zarlarının yapısal bileşenleri olarak hareket etme dâhil olmak üzere bir dizi biyolojik işlevde yer alır(3). Yağ asitleri, gliserolipidler, gliserofosfolipidler, sfingolipidler, sterol lipidleri ve prenol lipidleri gibi farklı moleküllere bağlı olarak birkaç kategoriye ayrılabilirler. Gliserolipidler, hayvan dokularında depolanan yağın büyük kısmını oluşturur ve enerji deposu olarak işlev görür. Bu lipidler esas olarak mono-, di- ve tri-süstitüe gliserollerden oluşur, en iyi bilinenleri trigliseritler olarak adlandırılan gliserolün yağ asidi türevleridir. Yağların metabolizasyonunda ise ilk süreç, trigliseritlerin ester bağlarının hidrolizi ile yağ dokusundan gliserol ve yağ asitlerinin salınmasıdır.

Gliserofosfolipidler genellikle fosfolipidler olarak adlandırılır ve plazma, organelin hücre içi ve nöral hücre zarları gibi biyolojik zarların ana yapısal bileşeni oluşturur. Gliserofosfolipidler, araşidonik asit, eikozanoidler, trombosit aktive edici faktör ve diaçilgliserol gibi ikinci habercilerin oluşumunda yer almaktadır. Ayrıca metabolizma, hücre sinyalizasyonu, sinyal iletimi, apoptoz, taşıyıcıların ve zara bağlı enzimlerin aktivitelerinin modülasyonunda da yer alırlar (4). Geçmiş çalışmalar, beyindeki gliserofosfolipidlerin bileşimindeki en ufak bir değişikliğin çeşitli fonksiyonel nörolojik bozukluklara yol açabileceğini bildirmiştir (4). Benzer

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, fatihkarahasanoglu\_@hotmail.com

değişiklikler üzerinden gerçekleşip gerçekleşmediği hala araştırılmaktadır. Çalışmalar, arseniğe maruz kalmanın, kortikal nöronlarda apoptoza ve Alzheimer hastalığına neden olabilen nevrotik plakların ve nörofibriler yumakların oluşumuyla ilişkili JNK3 ve p38 MAPK'yı aktive ettiğini göstermiştir (52).

## SONUÇ

Merkezi sinir sisteminde nöronal onarımın olmaması sebebiyle ciddi yaralanmalar ve fonksiyonel eksiklikler nörodejeneratif bozuklukların ana temelidir. Artmış oksidatif stres ve bozulmuş enzimatik kaskad nedeniyle lipid metabolizmasında ve lipid sallarında meydana gelen değişiklikler de bu hastalıklarla ilişkilidir. Bu değişiklikler, membran esnekliğinin ve geçirgenliğinin farklılaşması ile enerji metabolizmasını etkileyerek nörodejenerasyonla sonuçlanabilir. Nörodejeneratif hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde sinyal yollarının ve miyelin inhibitör proteinin düzenlenmesinde yeni ufuklar açmak için lipid sallarını ve metabolizmasını üzerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Campbell NA, Mitchell LG, Reece JB. *Biology*, 5th edn. Benjamin/Cummings Publ. Co., Inc, Menlo Park. 1999
2. Lees N, Skaggs B, Kirsch D, Bard M. Cloning of the late genes in the ergosterol biosynthetic pathway of *Saccharomyces cerevisiae*—a review. *Lipids*, 1995;30(3): 221–226
3. Subramaniam S, Fahy E, Gupta S et al Bioinformatics and systems biology of the lipidome. *Chem Rev* 2011;111(10): 6452–6490
4. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids* 2000;106(1): 1–29
5. Bach D, Wachtel E. Phospholipid/cholesterol model membranes: formation of cholesterol crystallites. *Biochim Biophys Acta*, 2003;1610(2): 187–197
6. Haughey NJ, Bandaru VVR, Bai M, Mattson MM. Roles for dysfunctional sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease neuropathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(8): 878–886
7. Jana A, Hogan EL, Pahan K. Ceramide and neurodegeneration: susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death. *J Neurol Sci* 2009;278(1–2): 5–15
8. Tsui-Pierchala BA, Encinas M, Milbrandt J, Johnson EM. Lipid rafts in neuronal signaling and function. *Trends Neurosci* 2002;8: 412–417
9. Dinasarapu AR, Saunders B, Ozerlat I, Azam K, Subramaniam S. Signaling gateway molecule pages a data model perspective. *Bioinformatics* 2011;27(12): 1736–1738
10. Jana A, Hogan EL, Pahan K. Ceramide and neurodegeneration: susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death. *J Neurol Sci* 2009;278(1–2):5–15
11. Cutler RG, Kelly J, Storie K et al. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101: 2070–2075
12. Tsui-Pierchala BA, Encinas M, Milbrandt J, Johnson EM. Lipid rafts in neuronal signaling and function. *Trends Neurosci* 2002;8: 412–417
13. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radic Biol Med* 2013;62: 157–169
14. Yadav, R. S., & Tiwari, N. K. Lipid integration in neurodegeneration: an overview of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 2014;50(1), 168-176.
15. Pike LJ. The challenge of lipid rafts. *J Lipid Res* 2008;50: S323

16. Munderloh C, Solis GP, Bodrikov V et al. Reggies/flotillins regulate retinal axon regeneration in the zebra fish optic nerve and differentiation of hippocampal and N2a neurons. *J Neurosci* 2009;29:6607–6615
17. Petro KA, Schengrund CL. Membrane raft disruption promotes axonogenesis in N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Res* 2009;34: 29–37
18. Kar, F., Hacıoğlu, C., Sentürk, H., Donmez, D. B., Kanbak, G., & Uslu, S. (2020). Curcumin and LOXblock-1 ameliorate ischemia-reperfusion induced inflammation and acute kidney injury by suppressing the semaphorin-plexin pathway. *Life Sciences*, 256, 118016.
19. Han X, Holtzman MD, McKeel DW Jr, Kelley J, Morris JC. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem* 2002;82: 809–818
20. Car H, Zendzian-Piotrowska M, Fiedorowicz A, Prokopiuk S, Sadowska A, Kurek K (2012) The role of ceramides in selected brain pathologies: ischemia/hypoxia, Alzheimer disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2012;66: 295–303.
21. Engin AB. What Is Lipotoxicity? *Adv Exp Med Biol* 2017;960: 197-220.
22. Karmi A, Iozzo P, Viljanen A, Hirvonen J, Fielding BA, Virtanen K, et al. Increased brain fatty acid uptake in metabolic syndrome. *Diabetes*, 2010;59(9): 2171-2177.
23. Park HR, Kim JY, Park KY, Lee J. Lipotoxicity of palmitic acid on neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. *Toxicological research*, 2011;27(2): 103-110.
24. Schönfeld P, Reiser G. How the brain fights fatty acids' toxicity. *Neurochemistry International*, 2021;105050.
25. Ioannou MS, Jackson SH, Sheu CL, Chang AV, Weigel H, Liu HA, Pasolli CS, Xu S, Pang D, Matthies HF, Hess J, Lippincott-Schwartz, Liu Z. Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity. *Cell* 2019;177: 1522-1535
26. Calvo-Ochoa E, Sanchez-Alegria K, Gomez-Inclan C, Ferrera P, Arias C. Palmitic acid stimulates energy metabolism and inhibits insulin/PI3K/AKT signaling in differentiated human neuroblastoma cells: The role of mTOR activation and mitochondrial ROS production. *Neurochem. Int.* 2017;110: 75-83
27. Marwarha G, Schommer, Lund J, Schommer T, Ghribi O. Palmitate-induced C/EBP homologous protein activation leads to NF-kappaB-mediated increase in BACE1 activity and amyloid beta genesis. *J. Neurochem.* 2018;144: 761-779.
28. Magtanong L, Dixon SJ. Ferroptosis and Brain Injury. *Dev. Neurosci.* 2018;40: 382-395.
29. Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radic. Biol. Med.* 2020;152: 175-185
30. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592: 692-702.
31. Baxter PS, Hardingham GE. Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and astrocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2016;100: 147-152.
32. Murphy EJ. The blood-brain barrier and protein-mediated fatty acid uptake: role of the blood-brain barrier as a metabolic barrier: An Editorial Comment for 'The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport'. *J. Neurochem.* 2017;141: 324-329.



33. Schönfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013;33: 1493-1499.
34. Farmer BC, Klumper J, Johnson LA. Apolipoprotein E4 Alters Astrocyte Fatty Acid Metabolism and Lipid Droplet Formation. *Cells* 2019;8(2): 182.
35. Lejri I, Grimm A, Eckert A. Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging. *Front Aging Neurosci* 2018;10:124.
36. Grimm A, Schmitt K, Lang UE, Mensah-Nyagan AG, Eckert A. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochim. Biophys. Acta* 2014;1842: 2427-2438.
37. Marin R, Diaz M. Estrogen Interactions With Lipid Rafts Related to Neuroprotection. Impact of Brain Ageing and Menopause. *Front Neurosci* 2018;12: 128.
38. Vasconsuelo A, Milanesi L, Boland R. Actions of 17beta-estradiol and testosterone in the mitochondria and their implications in aging. *Ageing Res Rev* 2013;12: 907-917.
39. Breunig JJ, Guillot-Sestier MV, Town T. Brain injury, neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2013;5: 26.
40. Ariga T, McDonald MP, Yu RK. Role of ganglioside metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease—a review. *J Lipid Res* 2008;49: 1157–1175
41. Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J Nutr* 2008;138: 2510–2514
42. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photo-receptors. *Trends Neurosci* 2006;29: 263–271
43. Suzuki K, Katzman R, Corey SR. Chemical studies on Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965;24: 211–224
44. Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG et al. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89: 1671–1675
45. Bassett CN, Montine TJ (2003) Lipoproteins and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2003;7(1): 24–29
46. He X, Huang Y, Li B, Gong CX, Schuchman EH. Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010;31(3): 398–408
47. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid  $\beta$  peptide. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768: 1976–1990
48. Brand A, Schonfeld E, Isharel I, Yavin E. Docosahexaenoic acid-dependent iron accumulation in oligodendroglia cells protects from hydrogen peroxide-induced damage. *J Neurochem* 2008;105: 1325–1335
49. PoliG, Schaur RJ. 4-Hydroxynonenal in the pathomechanisms of oxidative stress. *IUBMB Life* 2000;50(4–5): 315–321
50. Markesbery WR, Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999;9(1): 133–146
51. Wingo TS, Rosen A, Cutler DJ, Lah JJ, Levey AI. Paraoxonase-1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases. *Neurobiol Aging* 2012;33(1): 204, e13–15
52. Namgung U, Xia Z. Arsenic induces apoptosis in rat cerebellar neurons via activation of JNK3 and p38 MAP kinases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174: 130–138

# Sinir Sistemi Tümörlerinin Erken Tanı ve Tedavisinde Katı Lipid Nanopartiküller ve Nanoyapılı Lipid Taşıyıcıların Yeri

Meryem Cansu ŞAHİN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Katı lipid nanopartiküller (KLN'ler) ve nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLT'ler), biyomedikal alanda 25 yıldan uzun süredir kullanılan çok yönlü ilaç dağıtım sistemleri kategorisini oluşturur. KLN'ler ve NLT'ler, kardiyovasküler ve serebrovasküler dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır ve kan beyin bariyerini geçme yeteneklerinden dolayı standart bir tedavi olarak kabul edilir. Bu bölümde, glioblastoma multiforme ve diğer beyin tümörlerinin tedavisi için aktif ve pasif KLN'leri ve NLT'leri hedefleyen çalışmaların ayrıntılı bir incelemesi yapılmıştır. Son olarak, bu nano taşıyıcıların kullanımındaki avantajların, dezavantajların ve gelecekteki perspektiflerin kısa bir açıklaması, yüksek terapötik etkinliğe sahip bir uygulama sistemi ile sonuçlanması için üstesinden gelinmesi gereken sınırlamalara ilişkin bir fikir vermek amaçlanmıştır.

## NANOYAPILARA GENEL BAKIŞ

Yıllar geçtikçe, literatürde farklı hastalıkların tedavisi için çeşitli boyut ve şekillerde çok sayıda nanoyapı rapor edilmiştir. Bu nanoyapılar, sentetik veya doğal çeşitli malzemelerden oluşur ve özellikleri, kullanılan malzemelere ve geçirdikleri işlevselleşmeye bağlı olarak değişmektedir. Küresel nano / mikro yapılarının (1) ilk ortaya çıkışından bu yana 50 yıldan fazla zaman geçti ve bu yıllar boyunca yapılar evrim geçirmiş ve birçok endüstriyel ve biyomedikal uygulamada kullanım alanı bulmuştur.

Biyomedikal alanda, organik ve inorganik çeşitli nanoyapıların evrimi, tedavi edilemeyen hastalıkları tedavi etmeye yönelik geleneksel stratejilerin yerini alma ihtiyacı nedeniyle hızlı olmuştur. Aslında, birçok hastalığın karşılanmamış klinik ihtiyaçları, sağlıklı dokuyu etkilemeden özellikle hastalıklı dokuları hedef alacak

<sup>1</sup> Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, meryemcansusahin@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Stöber W, Fink A, Bohn E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *J Colloid Interface Sci*, 1968; 26:62–69. Doi: 10.1016/0021-9797(68)90272-5
2. Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nat Rev Mater*, 2016; 1doi: 10.1038/natrevmats.2016.14
3. Shi J, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2016; 17:20–37. doi: 10.1038/nrc.2016.108
4. Jayagopal A, Linton MF, Fazio S, et al. Insights into Atherosclerosis Using Nanotechnology. *Curr Atheroscler Rep*, 2010; 12:209–215. doi: 10.1007/s11883-010-0106-7
5. Lobatto ME, Fuster V, Fayad ZA, et al. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov*, 2011; 10:835–852. doi: 10.1038/nrd3578
6. Sargent J. Cardiovascular disease: New nanomedicines for treating atherosclerotic plaques. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11:256–256. doi: 10.1038/nrendo.2015.35
7. Yang X, Jin L, Yao L, et al. Antioxidative nanofullerol prevents intervertebral disk degeneration. *Int J Nanomedicine*. 2014; :2419. doi: 10.2147/IJN.S60853
8. Jin L, Ding M, Oklopčić A, et al. Nanoparticle fullerol alleviates radiculopathy via NLRP3 inflammasome and neuropeptides. *Nanomedicine*, 2017; 13:2049–2059. doi: 10.1016/j.nano.2017.03.015
9. Dvir T, Bauer M, Schroeder A, et al. Nanoparticles Targeting the Infarcted Heart. *Nano Lett*. 2011; 11:4411–4414. doi: 10.1021/nl2025882
10. Suarez S, Almutairi A, Christman KL. Micro- and nanoparticles for treating cardiovascular disease. *Biomater Sci*, 2015; 3:564–580. doi: 10.1039/C4BM00441H [PubMed: 26146548]
11. Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. *J Control Release*, 2012; 161:264–273. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.08.017
12. Saraiva C, Praça C, Ferreira R, et al. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood–brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *J Control Release*, 2016; 235:34–47. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.044
13. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? *Adv Drug Deliv Rev*, 2014; 71:2–14. doi: 10.1016/j.addr.2013.08.008
14. Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012; 64:701–705. doi: 10.1016/j.addr.2011.12.006
15. Rajera R, Nagpal K, Singh SK, et al. Niosomes: A Controlled and Novel Drug Delivery System. *Biol Pharm Bull*, 2011; 34:945–953. doi: 10.1248/bpb.34.945
16. Ag Seleci D, Seleci M, Walter JG, et al. Niosomes as nanoparticulate drug carriers: Fundamentals and recent applications. *J Nanomater*, 2016; 2016 doi: 10.1155/2016/7372306
17. Chaurasia S, Dogra SS. European Journal of Ejpmr Transfersomes : Novel Approach for Intranasal Delivery. *Eur J Pharm Rev Artic Eur J Pharm Med Res*, 2017; 4:192–203.
18. Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chem Rev*, 2015; 115:10938–10966. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00046
19. Sawant RR, Torchilin VP. Challenges in Development of Targeted Liposomal Therapeutics. *AAPS J*, 2012; 14:303–315. doi: 10.1208/s12248-012-9330-0
20. Ezzati Nazhad Dolatabadi J, Omidi Y. Solid lipid-based nanocarriers as efficient targeted drug and gene delivery systems. *TrAC - Trends Anal Chem*, 2016; 77:100–108. doi: 10.1016/j.trac.2015.12.016
21. Belouqui A, Ángeles Solinís M, Rodríguez-Gascón A, et al. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*, 2016; 12:143–161. doi: 10.1016/j.nano.2015.09.004
22. Agrawal M, Ajazuddin, Tripathi DK, et al. Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease. *J Control Release*, 2017; 260:61–77. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.05.019
23. Gamarra LF. Getting into the brain: liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood – brain barrier. *Int J Nanomedicine*. 2016:5381–5414.
24. Varshosaz J, Taymouri S, Pardakhty A, et al. Niosomes of Ascorbic Acid and  $\alpha$ -Tocopherol

- in the Cerebral Ischemia-Reperfusion Model in Male Rats. *Biomed Res Int*, 2014; 2014 doi: 10.1155/2014/816103
25. Haque S, Md S, Alam MI, et al. Nanostructure-based drug delivery systems for brain targeting. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012; 38:387–411. doi: 10.3109/03639045.2011.608191
  26. Spuch C, Navarro C. Liposomes for Targeted Delivery of Active Agents against Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *J Drug Deliv*, 2011; 2011:1–12. doi: 10.1155/2011/469679
  27. Gasco, MR. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution. US005250236A. 1993.
  28. Gasco MR. Lipid nanoparticles: perspectives and challenges. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007; 59:377–378. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.004
  29. Müller S, Mäder RH, Gohla K. Solid lipid nanoparticles (KLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharmaceutics Biopharm*, 2000; 50:161–177.
  30. Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Structure preparation and application. *Adv Pharm Bull*, 2015; 5:305–313. doi: 10.15171/apb.2015.043
  31. Feng L, Mumper RJ. A critical review of lipid-based nanoparticles for taxane delivery. *Cancer Lett*, 2013; 334:157–175. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.006
  32. W SA, Muller RH, Radtke M. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm*, 2002; 242:121–128.
  33. Das S, Ng WK, Tan RBH. Are nanostructured lipid carriers (NLTs) better than solid lipid nanoparticles (KLNns): development, characterizations and comparative evaluations of clotrimazole-loaded KLNns and NLTs? *Eur J Pharm Sci*, 2012; 47:139–151. doi: 10.1016/j.ejps.2012.05.010
  34. Li F, Wang Y, Liu Z, et al. Formulation and characterization of bufadienolides-loaded nanostructured lipid carriers. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010; 36:508–517. doi: 10.3109/03639040903264397
  35. Alam T, Pandit J, Vohora D, et al. Optimization of nanostructured lipid carriers of lamotrigine for brain delivery: in vitro characterization and in vivo efficacy in epilepsy. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015; 12:181–194. doi: 10.1517/17425247.2014.945416
  36. Pardeike J, Weber S, Haber T, et al. Development of an itraconazole-loaded nanostructured lipid carrier (NLT) formulation for pulmonary application. *Int J Pharm*, 2011; 419:329–338. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.040
  37. Kuo Y-C, Liang C-T. Inhibition of human brain malignant glioblastoma cells using carmustine-loaded cationic solid lipid nanoparticles with surface anti-epithelial growth factor receptor. *Biomaterials*, 2011; 32:3340–3350. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.048
  38. Sharma P, Dube B, Sawant K. Development and evaluation of nanostructured lipid carriers of cytarabine for treatment of meningeal leukemia. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011; 11:6676–6682. doi: 10.1166/jnn.2011.4235

39. Jin J, Bae KH, Yang H, et al. In Vivo Specific Delivery of c-Met siRNA to Glioblastoma Using Cationic Solid Lipid Nanoparticles. *Bioconjug Chem*, 2011; 22:2568–2572. doi: 10.1021/bc200406n
40. Zanotto-Filho A, Coradini K, Braganhol E, et al. Curcumin-loaded lipid-core nanocapsules as a strategy to improve pharmacological efficacy of curcumin in glioma treatment. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013; 83:156–167. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.10.019
41. Bernardi A, Frozza RL, Hoppe JB, et al. The antiproliferative effect of indomethacin-loaded lipid-core nanocapsules in glioma cells is mediated by cell cycle regulation, differentiation, and the inhibition of survival pathways. *Int J Nanomedicine*, 2013; 8:711–28. doi: 10.2147/IJN.S40284
42. Cohen ZR, Ramishetti S, Peshes-Yaloz N, et al. Localized RNAi Therapeutics of Chemoresistant Grade IV Glioma Using Hyaluronan-Grafted Lipid-Based Nanoparticles. *ACS Nano*, 2015; 9:1581–1591. doi: 10.1021/nn506248s
43. Battaglia L, Gallarate M, Peira E, et al. Bevacizumab loaded solid lipid nanoparticles prepared by the coacervation technique: preliminary in vitro studies. *Nanotechnology*, 2015; 26 doi: 10.1088/0957-4484/26/25/255102
44. Chen Z, Lai X, Song S, et al. Nanostructured lipid carriers based temozolomide and gene co-encapsulated nanomedicine for gliomatosis cerebri combination therapy. *Drug Deliv*, 2015; 23:1369–73. doi: 10.3109/10717544.2015.1038857
45. Song S, Mao G, Du J, et al. Novel RGD containing, temozolomide-loading nanostructured lipid carriers for glioblastoma multiforme chemotherapy. *Drug Deliv*, 2015; 0:1–5. doi: 10.3109/10717544.2015.1064186
46. Qu J, Zhang L, Chen Z, et al. Nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles, and polymeric nanoparticles: which kind of drug delivery system is better for glioblastoma chemotherapy? *Drug Deliv*, 2016; 23:3408–3416. doi: 10.1080/10717544.2016.1189465
47. Wu M, Fan Y, Lv S, et al. Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery. *Drug Deliv*, 2016; 23:2720–2725. doi: 10.3109/10717544.2015.1058434
48. Yu D, Khan OF, Suvà ML, et al. Multiplexed RNAi therapy against brain tumor-initiating cells via lipopolymeric nanoparticle infusion delays glioblastoma progression. *Proc Natl Acad Sci*, 2017 doi: 10.1073/pnas.1701911114
49. Dahlman JE, Barnes C, Khan OF, et al. In vivo endothelial siRNA delivery using polymeric nanoparticles with low molecular weight. *Nat Nanotechnol*, 2014; 9:648–655. doi: 10.1038/nnano.2014.84

# Lipid Damlacıkları ve Nöral Kader

Ceyhan HACIOĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Lipitler, yakıt depolama ve enerji üretimi, membran organizasyonu ve hücre sinyalizasyonunda önemli biyolojik roller üstlenir. Bu bağlamda, lipit damlacıkları (LD'ler), hücre içinde lipit alımı, sentezi, depolanması ve transportunda çeşitli rollerle sahip metabolik merkezler olarak ortaya çıkmıştır (1). LD'ler, yüzeyinde tek bir fosfolipit tabakası ve çeşitli proteinler tarafından sitozolik ortamdan izole edilen trigliseritlerden (TAG) ve kolesterol esterlerinden (CE) oluşan nötr bir lipit çekirdeği içerir (2). Lipit homeostazını sürdürmedeki merkezi rollerinin yanı sıra, LD'lerin ayrıca virüs paketleme, konak savunması, protein depolama, protein kalite kontrolü ve protein translyasyon sonrası modifikasyonunda yer aldığı gösterilmiştir (3). LD'ler, hücre metabolik süreçlerde değişen (lipazların aracılık ettiği enzimatik hidroliz veya seçici bir otofaji formu yoluyla) son derece dinamik organellerdir. Bu süreçler, hücre metabolizmayı ve besin mevcudiyeti döngülerini yakından yansıtır. LD'ler ayrıca hücre miktarlarında potansiyel olarak toksik lipit türevlerini tamponlar ve lipotoksisite ve oksidatif stresin önlenmesinde önemli rollere sahiptir (4).

TAG'ler, CE'ler ve retinil esterler gibi hidrofobik moleküller, bir LD'nin çekirdeğini oluştururken, dış yüzey ise LD ile ilişkili proteinlerle gömülü bir amfipatik lipit tek tabakasından oluşur. Ek olarak, LD çekirdeğinde hücre tipine bağlı olarak farklı protein yapıları bulunabilir. Dış yüzeydeki benzersiz lipit tabakası, LD'leri, lizozomlar ve endozomlar gibi benzer büyüklükteki organellerden ayırır, çünkü diğerleri çift katlı bir lipit tabasına sahiptir. LD ile ilişkili birçok proteinden perilipin ailesinin üyeleri, LD metabolik düzenlemesindeki rolleri yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur (5). LD'lerin dış protein bileşenleri, enerji homeostazı, hücre iletişim ve patojenez sırasında gerçekleştirilen sayısız hücre rolü açıklayabilen çeşitli benzersiz etkileşimlere de izin verir.

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., Düzce Üniversitesi, ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr

arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmalar, AD hastalarında proteazom aktivitesinin azalmasıyla LD çekirdeklerine dahil edilebilen fosforile tau (p-tau) miktarının arttırdığını gösterdi (41). Aynı çalışmada, hem statinlerin hem de kolesterol 24-hidroksilazın allosterik bir aktivatörünün, LD çekirdeğindeki CE konsantrasyonlarını azaltarak insan nöronlarındaki p-tau seviyelerinin düşmesine yardımcı olduğunu ve böylece LD'ler ve AD nöropatolojisi arasında potansiyel bir mekanik bağlantı sağladığını gösterdi.

## SONUÇ

Lipit metabolizmasının deregülasyonu, organel disfonksiyonu, hücre iskeleti ile ilişkili aksonal taşıma eksiklikleri, eksitotoksisite, beyin iltihabı ve bozulmuş nörotansmisyon dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların sayısız ayırt edici özelliği ile ilişkilendirilmiştir. LD'lerin rollerinin enerji substrat mevcudiyetinden sinyal yollarının düzenlenmesine kadar değişen fonksiyonel sonuçları giderek genişledikçe, LD biyogenezi, lipoliz ve lipofaji arasındaki dengeye aracılık eden mekanizmalar, sadece nörodejenerasyonda değil, aynı zamanda kanser ve diğer metabolik hastalıklar için de LD'leri umut verici terapötik hedefler haline getirir. Bu kadar geniş bir rol yelpazesıyla, LD birikiminin travma, nörodejenerasyon ve anormal serebral metabolizma ile bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. Ancak, nörodejeneratif hastalık patofizyolojisinde LD biyolojisinin rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. Gelecekte yapılacak çalışmamlarla, hem sağlıklı hem de hastalıklı durumlarda beyin LD'lerini içeren lipitlerin tam bileşimini daha iyi anlaşılmiş olacaktır. Bununla birlikte, nispeten küçük boyutları ve yaşa, hücre tipine ve hastalık tipine göre LD'lerin çeşitliliği, LD'lerin lipit profilinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden, LD'ler ve lipit metabolizması üzerinde yapılan daha fazla çalışma, nörolojik hastalığın çok yönlü etiyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Barbosa AD, Siniossoglou S. Function of lipid droplet-organelle interactions in lipid homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*. 2017;1864(9): 1459-1468. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.04.001
2. Farese RV Jr, Walther TC. Lipid droplets finally get a little R-E-S-P-E-C-T. *Cell*. 2009;139(5): 855-860. doi:10.1016/j.cell.2009.11.005
3. Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20(3): 137-155. doi:10.1038/s41580-018-0085-z
4. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Current Opinion in Lipidology*. 2003;14(3): 281-287. doi:10.1097/00041433-200306000-00008
5. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(10PtB): 1221-1232. doi:10.1016/j.bbalip.2017.07.009
6. Walther TC, Chung J, Farese RV Jr. Lipid droplet biogenesis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2017;33: 491-510. doi:10.1146/annurev-cellbio-100616-060608
7. Gao G, Chen FJ, Zhou L, et al. Control of lipid droplet fusion and growth by CIDE family proteins. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(10PtB): 1197-1204. doi:10.1016/j.bbalip.2017.06.009

8. Binns D, Januszewski T, Chen Y, et al. An intimate collaboration between peroxisomes and lipid bodies. *The Journal of Cell Biology*, 2006;173(5): 719-731. doi:10.1083/jcb.200511125
9. Wang H, Lei M, Hsia RC, et al. Analysis of lipid droplets in cardiac muscle. *Methods in Cell Biology*. 2013;116: 129-149. doi:10.1016/B978-0-12-408051-5.00008-5
10. Rambold AS, Cohen S, Lippincott-Schwartz J. Fatty acid trafficking in starved cells: regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics. *Developmental Cell*. 2015;32(6): 678-692. doi:10.1016/j.devcel.2015.01.029
11. Saito K, Arai E, Maekawa K, et al. Lipidomic signatures and associated transcriptomic profiles of clear cell renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2016;6: 28932. doi:10.1038/srep28932
12. Kedi X, Ming Y, Yongping W, et al. Free cholesterol overloading induced smooth muscle cells death and activated both ER- and mitochondrial-dependent death pathway. *Atherosclerosis*. 2009;207(1): 123-130. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.019
13. Liu L, Zhang K, Sandoval H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*. 2015;160(1-2): 177-190. doi:10.1016/j.cell.2014.12.019
14. Dichlberger A, Schlager S, Kovanen PT, et al. Lipid droplets in activated mast cells - a significant source of triglyceride-derived arachidonic acid for eicosanoid production. *European Journal of Pharmacology*. 2016;785: 59-69. doi:10.1016/j.ejphar.2015.07.020
15. Zhang S, Wang Y, Cui L, et al. Morphologically and functionally distinct lipid droplet subpopulations. *Scientific Reports*. 2016;6: 29539. doi:10.1038/srep29539
16. Benador IY, Veliova M, Liesa M, et al. Mitochondria Bound to lipid droplets: Where mitochondrial dynamics regulate lipid storage and utilization. *Cell Metabolism*. 2019;29(4): 827-835. doi:10.1016/j.cmet.2019.02.011
17. Stoll EA, Makin R, Sweet IR, et al. Neural stem cells in the adult subventricular zone oxidize fatty acids to produce energy and support neurogenic activity. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2015;33(7): 2306-2319. doi:10.1002/stem.2042
18. Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, et al. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance. *Cell Metabolism*. 2011;14(2): 173-183. doi:10.1016/j.cmet.2011.06.008
19. Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Experimental neurology*. 2018;309: 23-31. doi:10.1016/j.expneurol.2018.07.009
20. Lucken-Ardjomande Häslér S, Vallis Y, Jolin HE, et al. GRAF1a is a brain-specific protein that promotes lipid droplet clustering and growth, and is enriched at lipid droplet junctions. *Journal of Cell Science*. 2014;127(Pt21): 4602-4619. doi:10.1242/jcs.147694
21. Cabirol-Pol MJ, Khalil B, Rival T, et al. Glial lipid droplets and neurodegeneration in a *Drosophila* model of complex I deficiency. *Glia*. 2018;66(4):874-888. doi:10.1002/glia.23290
22. Bailey AP, Koster G, Guillemier C, et al. Antioxidant role for lipid droplets in a stem cell niche of *drosophila*. *Cell*. 2015;163(2):340-353. doi:10.1016/j.cell.2015.09.020
23. Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, et al. The glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via APOE/D. *Cell Metabolism*. 2017;26(5): 719-737.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.024
24. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2): 273-285. doi:10.1016/j.cell.2017.09.021



25. Zárate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, et al. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clinical and Translational Medicine*. 2017;6(1): 25. doi:10.1186/s40169-017-0153-6
26. Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell*. 2019;177(6): 1522-1535.e14. doi:10.1016/j.cell.2019.04.001
27. Pan Y, Scanlon MJ, Owada Y, et al. Fatty acid-binding protein 5 facilitates the blood-brain barrier transport of docosahexaenoic acid. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(12): 4375-4385. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00580
28. Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, et al. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nature Neuroscience*. 2020;23(2): 194-208. doi:10.1038/s41593-019-0566-1
29. Shimabukuro MK, Langhi LG, Cordeiro I, et al. Lipid-laden cells differentially distributed in the aging brain are functionally active and correspond to distinct phenotypes. *Scientific Reports*. 2016;6: 23795. doi:10.1038/srep23795
30. Ito D, Fujisawa T, Iida H, et al. Characterization of seipin/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. *Neurobiology of Disease*. 2008;31(2): 266-277. doi:10.1016/j.nbd.2008.05.004
31. Ito D, Yagi T, Suzuki N. BSCL2-related neurologic disorders/seipinopathy: endoplasmic reticulum stress in neurodegeneration. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011;51(11): 1186-1188. doi:10.5692/clinicalneuro.51.1186
32. Klemm RW, Norton JP, Cole RA, et al. A conserved role for atlastin GTPases in regulating lipid droplet size. *Cell Reports*. 2013;3(5): 1465-1475. doi:10.1016/j.celrep.2013.04.015
33. Park SH, Zhu PP, Parker RL, et al. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4): 1097-1110. doi:10.1172/JCI40979
34. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology*. 2018;25(1): 24-34. doi:10.1111/ene.13413
35. Martinez-Vicente M, Tallozy Z, Wong E, et al. Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease. *Nature Neuroscience*. 2010;13(5): 567-576. doi:10.1038/nn.2528
36. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996): 896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
37. Klemann CJHM, Martens GJM, Sharma M, et al. Integrated molecular landscape of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2017;3: 14. doi:10.1038/s41531-017-0015-3
38. Fanning S, Selkoe D, Dettmer U. Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? *NPJ Parkinson's Disease*. 2020;6:3. doi:10.1038/s41531-019-0103-7
39. Hamilton LK, Dufresne M, Joppé SE, et al. Aberrant lipid metabolism in the forebrain niche suppresses adult neural stem cell proliferation in an animal model of Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4): 397-411. doi:10.1016/j.stem.2015.08.001
40. Derk J, Bermudez Hernandez K, Rodriguez M, et al. Diaphanous 1 (DIAPH1) is highly expressed in the aged human medial temporal cortex and upregulated in myeloid cells during Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2018;64(3): 995-1007. doi:10.3233/JAD-180088
41. van der Kant R, Langness VF, Herrera CM, et al. Cholesterol metabolism is a druggable axis that independently regulates tau and amyloid- $\beta$  in iPSC-derived Alzheimer's Disease neurons. *Cell Stem Cell*. 2019;24(3): 363-375.e9. doi:10.1016/j.stem.2018.12.013

# Dislipidemi Hastalarında Cerrahi Tedavinin Etkisi

Erdem SARI<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Obezite, son yıllarda dünya genelinde epidemik bir sorun haline gelmiştir. Obezite hastalarında dislipidemiye sıkça rastlanılır. Obez bireylerin yaklaşık %60-70'nde dislipidemi mevcuttur (1). Obezite hastalarında trigliserit, Apo B, non-HDL-C seviyeleri artarken HDL-C ve Apo A-I seviyeleri düşüktür (1-4). Daha pro-aterojenik olan düşük dansiteli LDL partikülleri obezlerde daha sık rastlanılır (5).

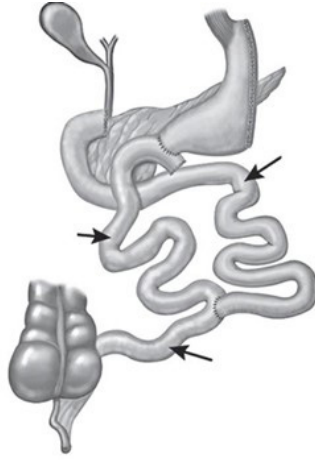
Obezite ve obeziteye eşlik eden komorbiditeler kardiyovasküler hastalıklara, kansere, mikrovasküler komplikasyonlara ve birçok soruna neden olmaktadır. Metabolik hadiseler dışında obez bireylerde özgüven kaybına bağlı olarak içe kapanma, depresyon, intihar eğilimi de görülebilmektedir. Son yıllarda çocuklarda da obeziteye sık rastlanmaktadır ve bu durum komorbiditelere bağlı olarak genç ölümleri arttırmıştır.

Obezite sadece refah düzeyi yüksek ülkelerin sorunu değildir. Gelişmiş ülkelerde fast food beslenme ve hareketsizlik, gelişmemiş ülkelerde de besin ihtiyacının daha ucuz olan karbonhidratlarla giderilmeye çalışılması obezite ve diyabet sıklığını arttırmaktadır.

Obeziteye bağlı komorbiditeler büyük bir sağlık yükü oluşturmakla beraber ciddi ekonomik kayıplara da yol açmaktadır (6). Obezitenin yol açtığı insülin direncini, pankreas daha fazla insülin salgılayarak aşmaya çalışır. Sonuç olarak bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkar. Tip2 diyabet hastalığı olan bireylerin %80'inde obezite sorunu vardır (7).

Obezite tedavisinde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile metabolik anormalliklere (hiperlipidemi, hiperglisemi vb.) yönelik ilaçlar öncelikle uygulanmaktadır. Birçok hasta bu müdahalelere olumlu yanıt vermektedir ama fayda görmeyen hastalarda cerrahi müdahale, önemli bir seçenektir. Son yıllarda dünya genelinde

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma 17 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., esari@bandirma.edu.tr



**Şekil 4: Biliopankreatik diversiyon**

## KAYNAKLAR

1. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7:304–383.
2. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595–2600.
3. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, et al. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am.* 2011;95:893–902.
4. Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes.* 2016;65:1767–1778.
5. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002;43:1363–1379.
6. Foster D, Sanchez-Collins S, Cheskin LJ. Erratum: multidisciplinary team-based obesity treatment in patients with diabetes: current practices and the state of the science. *Diabetes Spectrum* 2017;30: 244–249
7. Chadt A, Scherneck S, Joost HG, et al. Molecular links between obesity and diabetes: “diabesity”. In: Endotext (Internet). De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. (eds). *South Dartmouth (MA). MDText.com, Inc.*, 2000-2018.
8. Flum DR, Belle SH, King WC et al (2009) Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 361:445–454
9. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, et al. (2015) How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab* 17:198–201
10. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861–77.
11. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2014;2(2):175–81.
12. Ponce J, DeMaria E.J, Nguyen N.T, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016, 12, 1637–1639.
13. Quevedo M.D.P, Palermo M, Serra E. Ackermann, M.A. Metabolic surgery: Gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 2, 58.

14. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
15. Dash S, Xiao C, Lewis GF. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:14–18.
16. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, et al. Changes in Lipid Profile of Obese Patients Following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016;129:952–959.
17. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, et al. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2006;203:24–29.
18. Patel RT, Shukla AP, Ahn SM, et al. Surgical control of obesity and diabetes: the role of intestinal vs. gastric mechanisms in the regulation of body weight and glucose homeostasis: surgical control of obesity and diabetes. *Obesity*. 2014;22(1): 159–69.
19. McGavigan AK, Garibay D, Henseler ZM, et al. TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut*. 2017;66(2):226–34.
20. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014;509(7499): 183–8.
21. Adams, T.D, Gress, R.E, Smith, S.C, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med*. 2007, 357, 753–761.
22. Buse J.B, Caprio S, Cefalu,W.T, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009, 32, 2133–2135.
23. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications: A 10-year follow-up. *Diabetes Care* 2011, 34, 561–567.
24. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014, 384, 766–781.

25. Schauer P.R, Kashyap S.R, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1567–1576.
26. Schauer P.R, Bhatt D.L, Kirwan J.P, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy 3-year outcomes for diabetes—. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 2002–2013.
27. Schauer P.R, Bhatt D.L, Kirwan J.P, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes—5-Year Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 641–651.
28. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365–70.
29. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049–.
30. Kong L-C, Tap J, Aron-Wisnewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):16–24.
31. Palleja A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med.* 2016;8(1):67.
32. Keating C, Neovius M, Sjöholm K et al (2015) Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:855–865
33. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004, 292, 1724–1737.
34. Kim J.H, Wolfe B. Bariatric/metabolic surgery: Short- and long-term safety. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012, 14, 597–605.

# Laboratuvarlarda Lipitlerin Analiz Süreci

Cemal POLAT<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Lipitler suda çözünmeyen (hidrofobik) organik bileşiklerdir. Vücudumuzun ana enerji kaynağıdır. Lipitler genellikle ya membran yapılarında ya da yağ dokusunda bulunurlar veyahut plazmada lipoprotein partikülleri şeklinde taşınırlar. Lipitlerin vücutta birçok işlevleri vardır. Lipit metabolizmasındaki kusurlar ve dengesizlikler başta koroner kalp hastalığı olmak üzere çeşitli vasküler hastalıkların (trombotik inme, periferik vasküler hastalıklar gibi) patogeneğinde rol oynamaktadırlar (1,2). Diyetle alınan lipitler ile karaciğer ve yağ dokusundan sentez edilen lipitlerin kullanılması ve depolanması için çeşitli dokular ve organlar arasında taşınmalıdır. Lipitlerin fonksiyon göstermesi ve plazmada taşınabilmesi için lipoproteinler halinde bulunması gerekir (1,3).

Lipoproteinlerde 4 ana lipid sınıfı bulunmaktadır. Plazma lipitleri, kolesterol esterleri (%36), fosfolipidler (%30), trigliserit (%16), kolesterol (%14) ve çok az bir kısmı nonesterifiye uzun-zincirli yağ asitlerinden ibarettir (3). Fizyolojik ve klinik tanı açısından önemli olan 4 ana lipoprotein grubu tanımlanmıştır. Lipoproteinler, lipit ve protein içeriğine göre; şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL, pre- $\beta$ -lipoproteinler), düşük dansiteli lipoprotein (LDL,  $\beta$ -lipoproteinler) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL,  $\alpha$ -lipoproteinler) olarak sınıflandırılırlar. Lipitler sudan daha az yoğun oldukları için lipoproteinlerdeki lipit/protein oranı azaldıkça dansite artmaktadır. Şilomikrondan HDL'ye doğru trigliserit düzeyi giderek azalır, protein, kolesterol ve dansite düzeyi ise artmaktadır. En fazla kolesterol oranı LDL'de görülmüştür (3,4). Şilomikronlar, bağırsakları drene eden lenfatik sistem aracılığı ile plazmadaki lipitlerin transferinde görev alır. VLDL trigliseridi karaciğerden periferik dokulara transfer ederken, LDL kolesterolü periferik dokulara transfer eder. HDL ise LDL'nin aksi yönünde kolesterolü karaciğere taşır (1,3,5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Isparta Şehir Hastanesi, drcpolat@gmail.com

## C2. Raporların Sonuçlandırılması

Test sonuçları onaylandıktan sonra yazılım üzerinden yetkilendirilmiş kullanıcılara (hekim, sekreter, hemşire vs.) görünür hale gelir. Ayrıca sonuçlara e-nabız sisteminden veyahut çoğu sağlık kuruluşunun web sitesinden üzerinden de ulaşılabılırler (26). Hastaların test raporları düzenli olarak yedeklenmektedir (27). Geri bildirim olmadığı sürece numuneler en az 24 saat boyunca uygun koşullarda muhafaza edilmektedir (28).

## SONUÇ

Lipit testleri hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde oldukça önemlidir. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği, analiz sürecinde gösterilen hassasiyetle paralellik göstermektedir. Laboratuvarlarda kalite standartlarının sağlanması, periyodik hizmet içi eğitimlerinin verilmesi, laboratuvarlar ve klinisyenlerarası iletişim ve koordinasyonunun olması; laboratuvarlar iş akışının hızlandırılmasına, hızlı ve güvenilir test sonuçlarının elde edilmesine olumlu katkı sağlayacağı düşüncesindeyim.

## KAYNAKLAR

1. Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitapları: Biyokimya*. (Engin ULUKAYA Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
2. Remaley AT, Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 5nd ed. USA: Saunders Elsevier; 2012. p. 731-805.
3. Murray RK, Bender DA, Botham KM et al. *Harper'in Biyokimyası*. (Gül Güner AKDOĞAN, Biltan ERSÖZ, Nevbahar TURGAN, Çev. Eds.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
4. The Medical Biochemistry Page. Lipoproteins, blood lipids, and lipoprotein metabolism. (24.08.2021 tarihinde <https://themedicalbiochemistrypage.org/> adresinden ulaşılmıştır).
5. Soh J, Josekutty J, Hussain MM. Lipids and dyslipoproteinemia. In: McPherson RA, Pincus MR (eds.) *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 226-248.
6. Plebani M, Astion ML, Barth JH, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014;52(7):951-958. doi:org/10.1515/cclm-2014-0142
7. Goswami B, Singh B, Chawla R, et al. Turn around time (TAT) as a benchmark of laboratory performance. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2010;5(4):376-379. doi: 10.1007/s12291-010-0056-4
8. Pati HP, Singh G. Turnaround time (TAT): Difference in concept for laboratory and clinician. *Indian journal of hematology and blood transfusion*. 2014;30(2):81-84. doi:10.1007/s12288-012-0214-3
9. Hawkins RC. Laboratory turnaround time. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2007;28(4):179-94.
10. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı. *Sağlık kalite standartları hastane*. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2020.

11. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı. Bu test nerede yapılıyor. (23.08.2021 tarihinde <https://ckysweb.saglik.gov.tr/labtestlerapp/testlabara.aspx> adresinden ulaşılmıştır).
12. Young DS. Preanalytical variables and biological variation. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 5nd ed. USA: Saunders Elsevier; 2012. p. 119-144.
13. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, et al. Postprandial plasma lipoprotein change in human subjects of different ages. *Journal of lipid research*. 1988;29:469-479.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
15. Nauck M, Warnick G R, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical chemistry*. 2002;48(2):236-254.
16. Haverstick DR, Groszbach AR. Specimen collection and processing. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 5nd ed. USA: Saunders Elsevier; 2012. p. 145-162.
17. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018;56(12):2015-2038. doi:10.1515/cclm-2018-0602
18. Aksungar FB, Albayrak N, Coşkun C, et al. *Venöz kan alma (filebotomi) kılavuzu*. Ankara: Türk Biyokimya Derneği; 2015.
19. Shibani W, Zulkafli M, Basuno B. Methods of transport technologies: a review on using tube/tunnel systems. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;160:1-9. doi: 10.1088/1757-899X/160/1/012042
20. Laessig RH, Indriksons AA, Hassemer DJ, et al. Changes in serum chemical values as a result of prolonged contact with the clot. *American journal of clinical pathology*. 1976;66(3):598-604. doi:10.1093/ajcp/66.3.598.
21. Aksungar FB, Albayrak N, Avcı E, et al. *Tıbbi laboratuvarlarda santrifüj kullanım kılavuzu*. Ankara: Türk Biyokimya Derneği; 2017.
22. Erbil K. *Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı*. Ankara: GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü; 2007.
23. Türk Biyokimya Derneği. *Laboratuvar kalite yönetim sistemi*. (23.08.2021 tarihinde <http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/turkbiyokimyadernegi/haber/laboratuvar-kalite-yonetim-sistemi/18789> adresinden ulaşılmıştır).
24. Bakan E. *Tanıda laboratuvar* (2. Baskı). İstanbul: Aktif yayınevi; 2015.
25. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421. doi: org/10.1161/circ.106.25.3143
26. Sağlık Bakanlığı. e-nabız kişisel sağlık sistemi. (24.08.2021 tarihinde <https://enabiz.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).
27. Tıbbi laboratuvar yönetmeliği. Resmi gazete tarihi: 09.10.2013 ve Sayısı: 28790. (02.09.2021 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).
28. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı. Tıbbi laboratuvarlarda numune saklama süreleri, gözetimli hizmet laboratuvarları kapsamındaki testler hakkındaki 2014/4 sayılı genelgesi. (02.09.2021 tarihinde <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/Eklenti/2529/0/ghlttestleri20144pdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).



# Hedefe Yönelik Tedavilerde Lipid Nanopartikül Taşıyıcı Sistemlerin Kullanılması

Şule AYDIN<sup>1</sup>

Fatma Sultan KILIÇ<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Biyoaktif moleküllerin uygun etki bölgesine hedeflendirilmesi terapötik sonuçların iyileştirilmesi ve güvenliğin artırılması açısından önemlidir. Bu yöntem yaklaşık 100 yıl önce Ehrlich tarafından “sihirli mermi modeli” olarak ortaya atılmıştır. Takip eden yıllarda, monoklonal antikorların ve antikor-ilaç türevlerinin ortaya çıkışıyla hedefe yönelik tedaviler klinik araştırmalar içine girmiştir. Hedefe yönelik ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi kontrol edilemeyen hastalıkların tedavisi ve kişiye özel tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (1).

Hedefe yönelik ilaç salım sistemleri, hem akademik hem de endüstriyel alanda yoğun araştırmaların yürütüldüğü hızla büyüyen bir ilaç sınıfını temsil etmektedir. İlk hedefe yönelik ilaç salım sistemi ile ilgili çalışmalar etki gücü yüksek olan ve genellikle geleneksel kemoterapötiklerin spesifik olmayan doğasına odaklanmıştır (2). Belirli bir kemoterapötik veya ilaç, spesifik bir hücrenin bloke edilmesinde seçici olabilir fakat bu spesifik hücreler hedefte mevcut olmayabilir. Böylece etkin tedavinin terapötik sonuçlarını engelleyen toksisiteler meydana gelir. Tedavi sonuçlarının iyileştirilebilmesinde, hedeflenen hücrelere kemoterapötik ilaçların tam olarak salınımının gerçekleştirilebilmesi için hem gelişmiş hedefe yönelik uygulamalar hem de etkin farmakolojik aktivite henüz yeteri kadar araştırılmamıştır. Bu anlamda, şimdiye kadar, hedef hücrenin yüzeyindeki spesifik bir antijeni ve hücreler arasındaki sitotoksisiteyi tanıyan antikorlar en iyi örneklerdir (1). İlaç taşıyıcı sistemler arasında ise katı lipid nanopartiküller (KLN) ve nanoyapılı lipid taşıyıcı sistemler (NLT) hedefleme için uygunluk göstermektedir.

Santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde ise nazal yol ile uygulanan ilaç yüklü nanopartiküllerin yüksek etki gücüne sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., Şule AYDIN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., ssuleaydin@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. fskilic@ogu.edu.tr

Bir mRNA aşısı olan Pfizer-BioNTech tarafından üretilen COVID-19 aşısı, 16 yaş ve üzeri bireylere yapılmak üzere, 11 Aralık 2020'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından acil kullanım onayı almıştır. 23 Ağustos 2021 tarihinde ise ilk COVID-19 aşısı olarak FDA tarafından onaylanan ilk mRNA aşısı olarak tarihe geçmiştir. Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı ilk "Acil Kullanım Onayı" ile binlerce birey üzerinde yürütülen randomize, kontrollü ve körlemeli bir klinik araştırmanın güvenlilik ve etkililik verilerine dayanmaktadır. Klinik araştırmanın sonuçlarına göre, aşının COVID-19 hastalığını önlemede % 91 etkili olduğu gösterilmiştir.

Son olarak lipid nanopartiküller içinde mRNA salımının araştırıldığı çalışmalar her ne kadar kısıtlı olsa da bu araştırmalara örnek vermek gerekirse; Pardi ve arkadaşlarının, anti-HIV-1 nötralize edici antikor VRC01' in zincirlerini kodlayan lipid nanopartikül ile kapsüllenmiş, nükleozid ile modifiye edilmiş mRNA' larla, farelere tek bir intravenöz enjeksiyon ile serumda hızla yüksek seviyelerde fonksiyonel antikor ürettiğini göstermiş ve fareleri HIV-1 enfeksiyonundan korumuştur (58). Thran ve arkadaşları ise kuduz virüsü, botulinum toksini ve B hücreli lenfoma hücre dizisi ile ölümcül tehdidi ortadan kaldıracak seviyelerde üç monoklonal antikorunu eksprese etmek için modifiye edilmemiş bir lipid nanopartikül- mRNA salım sistemi kullanmışlardır. Bu çalışmaların hiçbirinde toksik etki gözlenmemiştir (59). Bu gözlemler, mRNA' nın herhangi bir terapötik proteine özgü uygulama ile terapötik monoklonal antikor protein salımında güvenli, basit ve etkili bir alternatif sunduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Maso K, Grigoletto A, Vicent MJ et al. Molecular platforms for targeted drug delivery. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2019;346:1-50. 10.1016/bs.ircmb.2019.03.001.
2. Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(10):750-63. 10.1038/nrc903.
3. Cunha S, Amaral MH, Lobo JMS et al. Lipid Nanoparticles for Nasal/Intranasal Drug Delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2017;34(3):257-82. 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2017018693.
4. Miele E, Spinelli GP, Miele E et al. Nanoparticle-based delivery of small interfering RNA: challenges for cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:3637-57. 10.2147/IJN.S23696.
5. Cormode DP, Naha PC, Fayad ZA. Nanoparticle contrast agents for computed tomography: a focus on micelles. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2014;9(1):37-52. 10.1002/cmim.1551.
6. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Liposomal siRNA nanocarriers for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;66:110-6. 10.1016/j.addr.2013.12.008.
7. Rama AR, Jimenez-Lopez J, Cabeza L et al. Last Advances in Nanocarriers-Based Drug Delivery Systems for Colorectal Cancer. *Current Drug Delivery*. 2016;13(6):830-8. 10.2174/1567201813666151203232852.
8. Alavi M, Hamidi M. Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2019;34(1). 10.1515/dmpt-2018-0032.
9. Silva CO, Pinho JO, Lopes JM et al. Current Trends in Cancer Nanotheranostics: Metallic, Polymeric, and Lipid-Based Systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(1). 10.3390/pharmaceutics11010022.
10. Sharma G, Sharma AR, Lee SS et al. Advances in nanocarriers enabled brain targeted drug delivery across blood brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;559:360-72. 10.1016/j.ijpharm.2019.01.056.

11. Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *Journal of Controlled Release*. 2017;264:306-32. 10.1016/j.jconrel.2017.08.033.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. 10.3322/caac.21492.
13. Palesh O, Scheiber C, Kesler S et al. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *The Breast - Journal*. 2018;24(2):167-75. 10.1111/tbj.12862.
14. Numico G, Longo V, Courthod G et al. Cancer survivorship: long-term side-effects of anticancer treatments of gastrointestinal cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(4):351-7. 10.1097/CCO.0000000000000203.
15. Tang WL, Tang WH, Li SD. Cancer theranostic applications of lipid-based nanoparticles. *Drug Discovery Today*. 2018;23(5):1159-66. 10.1016/j.drudis.2018.04.007.
16. Raucher D, Dragojevic S, Ryu J. Macromolecular Drug Carriers for Targeted Glioblastoma Therapy: Preclinical Studies, Challenges, and Future Perspectives. *Cancer Molecular Targets and Therapeutics*. 2018;8:624. 10.3389/fonc.2018.00624.
17. Angelova A, Garamus VM, Angelov B et al. Advances in structural design of lipid-based nanoparticle carriers for delivery of macromolecular drugs, phytochemicals and anti-tumor agents. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017;249:331-45. 10.1016/j.cis.2017.04.006.
18. Yaari Z, da Silva D, Zinger A, et al. Theranostic barcoded nanoparticles for personalized cancer medicine. *Nature Communications*. 2016;7:13325. 10.1038/ncomms13325.
19. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Research Reviews*. 2010;64(2):328-63. 10.1016/j.brainresrev.2010.05.003.
20. Ricard D, Idbaih A, Ducray F et al. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. 2012;379(9830):1984-96. 10.1016/S0140-6736(18)30990-5.
21. Koo YE, Reddy GR, Bhojani M et al. Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplatforms. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006;58(14):1556-77. 10.1016/j.addr.2006.09.012.
22. Kuo YC, Liang CT. Inhibition of human brain malignant glioblastoma cells using carmustine-loaded cationic solid lipid nanoparticles with surface anti-epithelial growth factor receptor. *Biomaterials*. 2011;32(12):3340-50. 10.1016/j.biomaterials.2011.01.048.
23. Estela-Hermoso de Mendoza A, Pr at V, Mollinedo F et al. In vitro and in vivo efficacy of edelfosine-loaded lipid nanoparticles against glioma. *Journal of Controlled Release*. 2011;156(3):421-6. 10.1016/j.jconrel.2011.07.030.
24. Zanotto-Filho A, Coradini K, Braganhol E et al. Curcumin-loaded lipid-core nanocapsules as a strategy to improve pharmacological efficacy of curcumin in glioma treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;83(2):156-67. 10.1016/j.ejpb.2012.10.019.
25. Bernardi A, Frozza RL, Hoppe JB et al. The antiproliferative effect of indomethacin-loaded lipid-core nanocapsules in glioma cells is mediated by cell cycle regulation, differentiation, and the inhibition of survival pathways. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;8:711-28. 10.2147/IJN.S40284
26. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of neurology*. 1989;46(6):660-2. 10.1001/archneur.1989.00520420080026.
27. Hinkle JL, Guanci MM. Acute ischemic stroke review. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2007;39(5):285-93, 310.
28. Zhuang CY, Li N, Wang M et al. Preparation and characterization of vinpocetine loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improved oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;394(1-2):179-85. 10.1016/j.ijpharm.2010.05.005.
29. Lin C, Chen F, Ye T et al. A novel oral delivery system consisting in "drug-in cyclodextrin-in nanostructured lipid carriers" for poorly water-soluble drug: vinpocetine. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;465(1-2):90-6. 10.1016/j.ijpharm.2014.02.013.
30. Lu YM, Huang JY, Wang H et al. Targeted therapy of brain ischaemia using Fas ligand antibody conjugated PEG-lipid nanoparticles. *Biomaterials*. 2014;35(1):530-7. 10.1016/j.biomaterials.2013.09.093.
31. Kakkar V, Muppu SK, Chopra K et al. Curcumin loaded solid lipid nanoparticles: an efficient formulation approach for cerebral ischemic reperfusion injury in rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3 Pt A):339-45. 10.1016/j.ejpb.2013.02.005.

32. Tsai MJ, Wu PC, Huang YB et al. Baicalein loaded in tocol nanostructured lipid carriers (tocol NLCs) for enhanced stability and brain targeting. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;423(2):461-70. 10.1016/j.ijpharm.2011.12.009.
33. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *The Latest Medical Research, Reviews, and Guidelines*. 2014;311(16):1670-83. 10.1001/jama.2014.3654
34. Tsai MJ, Huang YB, Wu PC et al. Oral apomorphine delivery from solid lipid nanoparticles with different monostearate emulsifiers: pharmacokinetic and behavioral evaluations. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011;100(2):547-57. 10.1002/jps.22285.
35. Liu KS, Wen CJ, Yen TC et al. Combined strategies of apomorphine diester prodrugs and nanostructured lipid carriers for efficient brain targeting. *Nanotechnology*. 2012;23(9):095103. 10.1088/0957-4484/23/9/095103.
36. Pardeshi CV, Belgamwar VS, Tekade AR et al. Novel surface modified polymer-lipid hybrid nanoparticles as intranasal carriers for ropinirole hydrochloride: in vitro, ex vivo and in vivo pharmacodynamic evaluation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2013;24(9):2101-15. 10.1007/s10856-013-4965-7.
37. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005;366(9503):2112-7. 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
38. Yang CR, Zhao XL, Hu HY et al. Preparation, optimization and characteristic of huperzine A loaded nanostructured lipid carriers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2010;58(5):656-61. 10.1248/cpb.58.656.
39. Dhawan S, Kapil R, Singh B. Formulation development and systematic optimization of solid lipid nanoparticles of quercetin for improved brain delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63(3):342-51. 10.1111/j.2042-7158.2010.01225.x.
40. Gobbi M, Re F, Canovi M et al. Lipid-based nanoparticles with high binding affinity for amyloid-beta1-42 peptide. *Biomaterials*. 2010;31(25):6519-29. 10.1016/j.biomaterials.2010.04.044.
41. Yusuf M, Khan M, Khan RA et al. Preparation, characterization, in vivo and biochemical evaluation of brain targeted Piperine solid lipid nanoparticles in an experimentally induced Alzheimer's disease model. *Journal of Drug Targeting*. 2013;21(3):300-11. 10.3109/1061186X.2012.747529.
42. Laserra S, Basit A, Sozio P, Marinelli L et al. Solid lipid nanoparticles loaded with lipoyl-memantine codrug: preparation and characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;485(1-2):183-91. 10.1016/j.ijpharm.2015.03.001.
43. Meng F, Asghar S, Gao S et al. A novel LDL-mimic nanocarrier for the targeted delivery of curcumin into the brain to treat Alzheimer's disease. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;134:88-97. 10.1016/j.colsurfb.2015.06.025.
44. Dolati S, Babaloo Z, Jadidi-Niaragh F et al. Multiple sclerosis: Therapeutic applications of advancing drug delivery systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;86:343-53. 10.1016/j.biopha.2016.12.010.
45. Bondi ML, Craparo EF, Giammona G et al. Brain-targeted solid lipid nanoparticles containing riluzole: preparation, characterization and biodistribution. *Nanomedicine (Lond)*. 2010;5(1):25-32. 10.2217/nnm.09.67.
46. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklencic A et al. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Therapeutic Delivery*. 2016;7(5):319-34. 10.4155/tde-2016-0006.
47. Crawford NW, Bines JE, Royle J et al. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Review of Vaccines*. 2011;10(2):175-86. 10.1586/erv.10.157.
48. Pascolo S. Vaccination with messenger RNA (mRNA). *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2008(183):221-35. 10.1007/978-3-540-72167-3\_11.
49. Fotin-Mieczek M, Duchardt KM, Lorenz C et al. Messenger RNA-based vaccines with dual activity induce balanced TLR-7 dependent adaptive immune responses and provide antitumor activity. *Journal of Immunotherapy*. 2011;34(1):1-15. 10.1097/CJI.0b013e3181f7dbe8.
50. Steinhagen F, Kinjo T, Bode C et al. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine*. 2011;29(17): 3341-55. 10.1016/j.vaccine.2010.08.002.
51. Sorrentino S. Human extracellular ribonucleases: multiplicity, molecular diversity and catalytic properties of the major RNase types. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1998;54(8):785-94. 10.1007/s000180050207.
52. Chira S, Jackson CS, Oprea I et al. Progresses towards safe and efficient gene therapy vectors. *Oncotarget: Peer-reviewed Oncology & Cancer Research*. 2015;6(31):30675-703. 10.18632/oncotarget.5169.

53. Ku SH, Jo SD, Lee YK et al. Chemical and structural modifications of RNAi therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;104:16-28. 10.1016/j.addr.2015.10.015.
54. Gonzalez H, Hwang SJ, Davis ME. New class of polymers for the delivery of macromolecular therapeutics. *Bioconjugate Chemistry*. 1999;10(6):1068-74. 10.1021/bc990072j.
55. Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(2):129-38. 10.1038/nrd2742.
56. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(4):261-79. 10.1038/nrd.2017.243.
57. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;13(10):759-80. 10.1038/nrd4278.
58. Pardi N, Secreto AJ, Shan X et al. Administration of nucleoside-modified mRNA encoding broadly neutralizing antibody protects humanized mice from HIV-1 challenge. *Nature Communications*. 2017;8:14630. 10.1038/ncomms14630.
59. Thran M, Mukherjee J, Pönisch M et al. mRNA mediates passive vaccination against infectious agents, toxins, and tumors. *EMBO Molecular Medicine*. 2017;9(10):1434-47. 10.15252/emmm.201707678.

# Hiperlipidemi ve Erektile Disfonksiyon İlişkisi

Nart GÖRGÜ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Sağlık; Dünya Sağlık Örgütü'ne göre "yalnızca hastalık ve sakatlığın olmaması değil bununla birlikte fiziksel, ruhsal ve sosyal bakımdan tam bir iyilik halinde olmak" olarak tanımlanmıştır. Aynı bakış açısıyla cinsel sağlık; sağlık tanımına ek olarak cinsellikle ilgili bir iyilik halinin varlığını da gerektirir (1,2). Bu kuvvetli birliktelik neticesinde, sağlığı tehdit eden faktörlerin aynı zamanda cinsel sağlığı da etkileyen birer etmen olarak karşımıza çıkması ender değildir. Son gelişmeler ışığında artık cinsel sağlığı bozan etmenlerin %90 oranında psikolojik faktörlerden kaynaklandığı görüşü yaygınlaşmış, yerine 50 yaş üzerinde özellikle organik nedenlerin öne çıktığı, üzerine psikolojik faktörlerin eklendiği bir klinik durumun varlığı görüşü güçlenmiştir (3). Dolayısıyla cinsel sağlığı bozan nedenlerin organik, psikojenik veya her ikisinin birlikte olabildiği bir etioloji içerisinde değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Erektile disfonksiyon (ED); cinsel fonksiyon bozukluğu tanımını oluşturan klinik durumlardan biridir. Genel pratikte ve halk arasında yaygın olarak cinsel fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için kullanılmaktadır. ED, tüm yaş grubu erkeklerin yaşantısını negatif yönde etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren bilinenden daha sık rastlanan bir hastalıktır. Aynı diğer cinsel fonksiyon bozukluğu nedenleri gibi fizyolojik, psikojenik veya her ikisinin birleşiminden kaynaklanabilir. Fizyolojik problemler; endokrinolojik, nörolojik, vasküler, anatomik veya ilaç kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir (4-6). Çoğu zaman bu sorunlar tek başına olmayıp, birbirlerine eşlik etmektedir. Fizyolojik sorunlardan en sık rastlanan nedenler, vasküler problemlerden kaynaklanmakta olup, buna sebep olan diyabet, hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalıklar penise giden kan akımını azaltarak hastalığın sık görülen etiolojik sebepleri arasında yerini almaktadır (7).

Bu bölümde ED'nin tanımı, nedenleri, patofizyolojisi, hiperlipidemi ile ilişkisi ve tedavisine değinilecektir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., nartgr7@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Developing sexual health programmes. WHO/RHR/HRP/ 10 - 22, 2010.
2. Bozdemir N, Özcan S. Cinsellik ve cinsel sağlığa genel bakış. *TJFMPC*, 2011; 5: 37-46.
3. Morokoff P, Sexual dysfunction, *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine* (Ayers S, ed)pg; 872-874, 2007.
4. Heidelbaugh J, Management of erectile dysfunction, *Am Fam Physician*. 2010;81 (3):305-312.
5. Anjum M.R, Erectile dysfunction: update on evaluation and management, *NMJ* 2010; 2(4): 116-123.
6. Tsertsvadze A, Diagnosis and treatment of erectile dysfunction, Agencyfor Healthcare Research and Quality, University of OHIO, Evidence Report/Technology Assessment Number 171. 2009.
7. Ahmet A, Alnaama A, Shams K, Prevalenceand risk factors of erectile dysfunction among patients attending primary health care centers in Qatar, *EMHJ* 2011; Vol. 17 No. 7:587-592.
8. NIH Concensus Conference. Impotence. NIH Concensus Development Panel of Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
9. America Psychiatric Association. *Diagnosticand Statistical Manuel of Mental Disorders Fifth Edition*. Arlington, VA 2013.
10. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Impotenceandits medikal and psychosocial correlates: results of the Massacusetts male aging study. *J Urol*.151, 54-61. (MMAS) 1994.
11. Kizer O, Hiperkolesterolemik tavşan korpus kavernozum dokusu üzerine resveratrolün doza bağlı koruyucu etkileri, *J Sex Med* 2016: 13(1);12–21.
12. Tuncel A, Güzel Ö, Atan A, Erektıl disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme, *Androloji Bülteni*, 2013; 15(54); 158-163
13. Tsujimura A, Hiramatsu I, Aoki Y, Atherosclerosis is associated with erectile function and lower urinary tract symptoms, especially nocturia, in middle-aged men. *Prostate Int*. 5:65-69;2017
14. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A, Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group: Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population Base Study. *Eur Urol*, 2002;61; 298-304
15. Seftel AD, Sun P, Swindle R. Theprevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004;171: 2341-5.
16. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, et al. Definition/ epidemiology /risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med*.2010;7: 1598-1607.
17. Erectile dysfunction ; *AUA Guidelines* 2018.
18. Gereklioğlu Ç, Başhan İ, Akpınar E. Erkek Cinsel İşlev Bozukluklarında Aile Hekimliği Yaklaşımı, *Marmara Medical Journal* 2010;23(2);308-315
19. Shamloul R, Ghanem H, Erectile dysfunction, *Lancet* 2013;318:153-165.
20. Elkhoury F, Ramhatla A, Mills J, Cardiovascular health, erecetile dysfunction and testesteron ereplacement: controversies and correlations. *Urology*. 110:1-8,2017.
21. Schindler S.T, Short S.C, Approach to the Genitourinary Patient (Porter R.S. ed.), *The Merck Manual of Diagnosisand Therapy*, 19th Edition, Chapter 228.pg: 2488-2491, USA, 2011.
22. Lue TF. Erectiledysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1802-1813.
23. Anafarta K. Penilerekسیون ve empotans. Özdiler E, Aydos K. (eds): *Klinik Androloji*. Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000,337-377, Ankara
24. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penileerection.; *Physiol Rev*. 1995;75:191-236.
25. Fazio L,Brock G. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ* 2004;170: 1429-1437.
26. Melman A, Gingell JC. *J Urol*. 1999;161:5-11.
27. Broderick GA. Evidence based assesment of erectile dysfunction. *Int J ImpotRes*, 10 Suppl 2;1998: 64-73.
28. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, Kim JJ, Goldstein I, Frohrib D. The trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol*, 1991 ; 260(5 PT 2): 1590-1595.
29. Nehra A, Azadzoı KM,Moreland RB, Pabby A, Siroky MB, Krane RJ, Goldstein I, Udelson D. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol*,159:2229-2236,1998.

30. Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction: risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds). *Erectile Dysfunction. First International Consultation on Erectile Dysfunction*. Health Publications, Ltd. Plymouth, 2000:21-52.
31. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *The Am J of Cardiol*. 2000;86:41-45.
32. Goldstein I. Premature to early ejaculation: a sampling of manuscripts regarding the most common male sexual dysfunction published in the IJIR: *The Journal of Sexual Medicine*. 2000;12:147-151.
33. Witztum JL, Steinberg D. Hiperlipoproteinemiler. In: Goldman L, Ausiello D (ed). *Cecil Textbook of Medicine*. 22 ed. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006:1258-1268.
34. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Barunwald E, Fauci S, Kasperd, Hauser S (ed). *Harrison's Principals of Internal Medicine*, 16 ed. USA: McGraw- Hill Medical Publishing Division, 2005:2286-2298.
35. Azadzi KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, Saenz de Tejada I: Mechanism of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;160:2216-2222.
36. Azadzi KM, Goldstein I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol* 1992;147:1675-1681.
37. Yeşilli C, Yaman O, Anafarta K. Effect of experimental hypercholesterolemia on cavernosal structures. *Urology* 2001;57:1184-1188.
38. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87:838-845.
39. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidised lowdensity lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. *Circulation* 1991;83:2012-2020.
40. Rosenfeld ME. Oxidised LDL affects multiple atherogenic cellular responses. *Circulation* 1991;83:2137-2140.
41. Kugiyama K, Kerm-ns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:160-162.
42. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-1500.
43. Juenemann KP, Muth S, Rohr G, Siegmund M, Alken P. Does lipid metabolism influence the pathogenesis of vascular impotence? *Int J ImpotRes* 1990; 2 (Suppl 2):33.
44. Atahan O, Kaygılı O, Hizel N, Metin A. Is apolipoprotein –A an important indicator of vasculogenic erectile dysfunction? *Int Urol Nephrol* 1998;30:185-191.
45. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. *DRugsToday (Barc)* 2005;41:65-74.
46. Walzak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Genet Specif Med* 2002;5:19-24.
47. Junemann K, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991;19:271-275.
48. Theuma P, Fonseca VA. Novel cardiovascular risk factors and macrovascular and microvascular complications of diabetes. *Curr Drug Targets* 2003;4:477-486.
49. Nash DT: Insulin resistance, ADMA levels, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:1451-1452.
50. Yüce Türk CN, Özgür BC. Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ilişkisi. *Yeni Üroloji Dergisi* 2013;8:79-86.
51. Kotis JB, Dobrzynski JM. *J SexMed* 2014;11:1626-1635.
52. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648-657.
53. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 2004; 172:255-258.



54. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of statin therapy on early return of potency after nervesparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 178:613-616.
55. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction . *J Clin Pharm Ther* 1996;21:89-94.
56. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, Man J, Rivas-Toro H, LumbPJ,et all. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract* 2006;60:141-145.
57. *EAU guidelines* 2017.
58. AUA. *Management of erectile dysfunction*. American Urological Association (AUA) Eucation and Research, Inc.2005.
59. Ballard SA, Gingell CJ, TangK,et al: Effects of the sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide. *J Urol* 1998;159(6):2164-71.
60. Lewis RW, SadovskyR, Eardley I, O'Leary M, Seftel A, Wang WC, et al. The efficacy of tadalafil in clinical populations. *J Sex Med* 2005;2:517-531.

# Probiyotiklerin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Müge KARAKAYALI<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Günümüzde insanların yaklaşık %10 u obez ve %20 si kilolu olarak tanımlanmaktadır. Yine yaklaşık %5 kadar insan obezite'ye bağlı hastalıklardan ölmektedir. Kalp hastalıklarından kansere kadar uzanan bir biçimde fazla kiloların getirdiği önemli sorunlar oluşmakta ve büyük maliyetlere neden olmaktadır. Önlenmesi ve tedavisinde birçok yöntem kullanılmakla birlikte mikrobiyaya giderek artan bir önem kazanmaktadır. Özellikle barsak mikrobiyotasının besin ve besinden elde edilen yağ, karbonhidrat ve lipit metabolizmasına bağlı olarak daha da önemli olabileceği düşünülmektedir. Barsak mikrobiyotasının obezite gelişimindeki etkisi ve destek olarak kullanılan probiyotiklerin obez ve obeziteye bağlı hastalıklardaki önemi ortaya kondukça etkili bir önleme ve tedavi oluşturulabilecektir. Obezitenin gelişiminde çevre faktörleri kadar yaşam şeklinin de önemli etkisi bulunmaktadır. Son zamanlarda gelişen teknolojinin ve ilerlemiş analitik yöntemlerin izin vermesiyle hızlı ve doğru bir biçimde mikrobiyal tanımlamanın yapılabilmesi mümkün olmaktadır (1- 5).

Yetmişli yıllarda yüksek fermente süt alan Afrikalılarda kan lipid düzeylerinin az olmasının fark edilmesinden sonra *Lactobacillus* ların kolesterol düşürücü etkilerinin fark edilmesi probiyotiklerin önem kazanmasına ve son zamanlarda gelişen bir endüstri olmasına neden olmuştur. Yakın zamanda beş probiyotik için hücre yüzeyine kolesterol bağlanması gelişim sürecinde kolesterolün asimile olması, kolesterol miçellerinin parçalanması, safra tuzlarının dekonjügasyonu ve Safra Asit Hidrolaz (SAH) aktivitesi gibi mekanizmalar kullandıkları ortaya kondu. Bunun klinik yansıması meta-analizlerle ortaya konan total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesi için probiyotik kullanılması oldu. Yapılmış çalışmalarda lipid düzeylerinin de etkiledikleri gösterilmiştir. Önemli fonksiyonları oksidatif stresi ve serbest radikalleri azaltmalıdır. Oksidatif stresi hücre memb-

1 Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, muge.karakayali@idu.edu.tr

vermektedir. Çevresel faktörler, ilaçlar ve etkileyebilecek birçok durumdan dolayı barsak mikrobiyotasının bozulması inflamasyona dolayısıyla kilo ve obeziteye neden olmaktadır. Lipid metabolizmasındaki değişiklikler özellikle glikoz metabolizmasını etkileyip obezite oluşumunda en önemli faktör olmaktadır (3).

Probiyotik kullanımının antropometrik ve metabolik parametreler üzerinden yararlı etkileri klinik olarak gösterilmekte ve mekanizmaları temel çalışmalarla ortaya konmaktadır. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ve *Akkermansia muciniphila* en çok ilgi çeken probiyotikler olmuştur. Türlerine bağlı olarak obezite ve ilgili hastalıklarda kullanımı giderek artmaktadır (3, 23).

Probiyotik etkisinin obesitedeki önemli bir mekanizması lipit metabolizması üzerinde oluşturduğu değişikliklerdir. Bunlar içerisinde bir başka önemli faktör KZYA'leridir. Probiyotiğin KZYA üzerindeki etkisi bireysel olup kişiden kişiye değişmektedir.

Temel araştırmalarda çok daha net ortaya konan probiyotik etkisinin klinik çalışmalarda kaybolması probiyotik etkinliğinin bireyselliğine dayandırılabilir. Yapılacak çalışmalarla bu bireyselliğin altında yatan mekanizmaların ortaya konması ve klinik kullanımlarında değerlendirilmesi gelecekte probiyotikler için önemli kazanımlar sağlayacaktır.

Probiyotikler oldukça güvenli olmasına karşın özellikle kronik kullanımlarının uzun vadeli çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Yukarıda anlatılanlar dikkate alınarak önleyici ve tedavi edici probiyotik kullanımını gerçekleştirmede sağlıklı ve hasta yaşam kalitesinin mükemmelleşebileceği uygulamalar sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Yong Zhang, Heping Zhang, Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications, *Food Science and Human Wellness*. 2013;2: 167-172.
2. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016;15: 43.
3. Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients*. 2018;11: 1613.
4. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiowski J, et al. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans-A Review of *Clinical Trials*. *Microorganisms*. 2020;129:1148.
5. Marzieh Daniali, Shekoufeh Nikfar, Mohammad Abdollahi. A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2020;15: 1-4, DOI: 10.1080/17446651.2020.1719068
6. Bhagavathi Sundaram Sivamaruthi, Periyainaina Kesika, Natarajan Suganthy, et al. *BioMed Research International*. 2019: 20. <https://doi.org/10.1155/2019/3291367>
7. Chen Wang, Sijia Li, Peng Xue, et al. The effect of probiotic supplementation on lipid profiles in adults with overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Functional Foods*, 2021;86 ://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104711.
8. Widodo, W., Fanani, T. H., Fahreza, M. I., et al. Cholesterol Assimilation of Two Probiotic Strains of *Lactobacillus casei* used as Dairy Starter Cultures. *Applied Food Biotechnology*, 2021; 8: 103-112.

9. A. O. M. Elzein, A. A. Ali, H. Z. Hamdan, et al. Materno-foetal leptin and insulin-like growth factor in low birth weight neonates, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016;36: 31-33 DOI: 10.3109/01443615.2015.1030607
10. Alok Kumar Mishra, Asit Ranjan Ghosh, Probiotic *Enterococcus faecalis* AG5 mitigated high fat diet induced obesity and produced propionic acid stimulated apoptosis in 3T3-L1 preadipocyte, *Life Sciences*, 2020;261, doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118292.
11. Falcinelli S, Rodiles A, Hatef A, et al. Influence of Probiotics Administration on Gut Microbiota Core: A Review on the Effects on Appetite Control, Glucose, and Lipid Metabolism. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52 doi: 10.1097/MCG.0000000000001064.
12. Lorenzo O, Crespo-Yanguas M, Hang T, et al. Addition of Probiotics to Anti-Obesity Therapy by Percutaneous Electrical Stimulation of Dermatome T6. A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;19: 7239. doi: 10.3390/ijerph17197239.
13. Alipour H, Gazerani P, Heidari M, Dardmeh F. Modulatory Effect of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* PB01 on Mechanical Sensitivity in a Female Diet-Induced Obesity Model. *Pain Res Manag*. 2021; 29: 5563959.
14. Cao GT, Dai B, Wang KL, et al. *Bacillus licheniformis*, a potential probiotic, inhibits obesity by modulating colonic microflora in C57BL/6J mice model. *J Appl Microbiol*. 2019; 3:880-888. doi: 10.1111/jam.14352.
15. Wu YL, Xu J, Rong XY, et al. Gut microbiota alterations and health status in aging adults: From correlation to causation. *Aging Med (Milton)*. 2021; 4:206-213. doi: 10.1002/agm2.12167.
16. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190-5. doi: 10.1038/oby.2009.167.
17. Schütz F, Figueiredo-Braga M, Barata P, et al. Obesity and gut microbiome: review of potential role of probiotics. *Porto Biomed J*. 2021; 18:e111.
18. Rouxinol-Dias AL, Pinto AR, Janeiro C, Probiotics for the control of obesity - Its effect on weight change. *Porto Biomed J*. 2016; 1:12-24.
19. Hajipour S, Hekmatdoost A, Rezaei M, et al. The effect of yogurt co-fortified with probiotic and vitamin D on lipid profile, anthropometric indices and serum 25-hydroxy vitamin D in obese adult: A Double-Blind Randomized- Controlled Trial. *Food Sci Nutr*. 2020; 9:303-312. doi: 10.1002/fsn3.1996.
20. Raji Lahiji M, Zarrati M, Najafi S, et al. Effects of synbiotic supplementation on serum adiponectin and inflammation status of overweight and obese breast cancer survivors: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2021;29:4147-4157. doi: 10.1007/s00520-020-05926-8.

21. An HM, Park SY, Lee DK, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. In high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:116.
22. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients.* 2019; 24:258. doi: 10.3390/nu11020258.
23. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, et al. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? *A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients.* 2021; 19:666.
24. Zhou W, Xu H, Zhan L, Lu X, Zhang L. Dynamic Development of Fecal Microbiome During the Progression of Diabetes Mellitus in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front Microbiol.* 2019 Feb 14;10: 232.
25. Li H, Liu F, Lu J, et al. Probiotic Mixture of Lactobacillus plantarum Strains Improves Lipid Metabolism and Gut Microbiota Structure in High Fat Diet-Fed Mice. *Front Microbiol.* 2020; 11:512. doi: 10.3389/fmicb.2020.00512.
26. da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 1039-48. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6525.
27. İlgüzar Y., Bulduk S. Effects of Gut Microbiota and Probiotics on Obesity. *GUHES.* 2021; 2(3): 53-63.
28. Yan S, Tian Z, Li M, Li B, Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food Funct.* 2019; 10:1747-1759.
29. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. SPRING Trial Group. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes.* 2016; 65:2214-23.
30. Farida E, Nuraida L, Giriwono PE, Jenie BSL. Lactobacillus rhamnosus Reduces Blood Glucose Level through Downregulation of Gluconeogenesis Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Food Sci.* 2020;13:6108575.
31. Ebrahim, N., Dessouky, A.A., Mostafa, O. et al. Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway. *Stem Cell Res Ther* 12, 392 (2021).
32. Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H. et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTÉ study). *Nat Commun* 11, 5015 (2020).
33. Quantao Ma, Yaqi Li, Jingkang Wang, et al., Investigation of gut microbiome changes in type 1 diabetic mellitus rats based on high-throughput sequencing, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 124, 2020, 109873, 1.

# Lipid Metabolizması ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı

İlker TEKİN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Aterosklerotik kalp hastalığı (AKH), en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) içinde en sık görülenidir ve ateroskleroz sürecine bağlı gelişir.

Lipid insan metabolizması için esansiyel bir element olup, genetik ve çevresel faktörlere bağlı gelişen, endojen ve eksojen lipid sentez ve atılımı arasındaki denge kaybının dislipidemiye sebep olduğu görülmüştür. Dislipidemi; topluluklar arasındaki prevalansı değişiklikler göstermekle birlikte, en sık görülen on kronik hastalık içinde hipertansiyondan sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Lipid ve ateroskleroz bağlantısı; 1900'lü yılların başında aterosklerotik plaklarda yağ damlacıklarının görülmesi ile kolesterol hipotezi, 1950'li yıllardan sonra ise endotel disfonksiyonu alanlarında lipoprotein partiküllerinin intimal infiltrasyon, subendotelyal retansiyon ve makrofaj köpük hücre oluşumuyla lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olduğunun görülmesiyle retansiyona yanıt hipotezi şeklinde devam etmiştir. Yaklaşık yüz yıllık bu süreçte yapılan geniş ve kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda dislipideminin AKH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Hem dislipidemi hem de ateroskleroz karmaşık gelişim süreçlerine sahiptir ve birbirleriyle olan etkileşimlerinin iyi anlaşılması, önemli iki toplum sağlığı problemi olan dislipidemi ve AKH'in tedavi protokollerinin geliştirilmesinde önemlidir.

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Manavgat Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi., Kalp ve Damar Cerrahisi AD., drtekin@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Monteiro JP, Bennett M, Rodor J, et al. Endothelial function and dysfunction in the cardiovascular system: the long non-coding road. *Cardiovasc Res*. 2019;115(12):1692-1704. doi: 10.1093/cvr/cvz154.
2. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, et al. KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199:1305–1315.
3. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*. 1989;9:908–918. [PubMed: 2590068]
4. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417:750–754.
5. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275:12633–12638.
6. Rahman SH, Murphy AJ, Woollard KJ. Effects of dyslipidaemia on monocyte production and function in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(7):387-400. doi: 10.1038/nrcardio.2017.34.
7. Torzewski M, Lackner KJ. Initiation and progression of atherosclerosis—enzymatic or oxidative modification of low-density lipoprotein? *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2006; 44:1389-1394.
8. Tabas I, Li Y, Brocia RW, et al. Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268:20419–20432.
9. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(9):e159-e170. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310227.
10. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 443-451. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17001>
11. Chávez-Sánchez L, Espinosa-Luna JS, Chávez-Rueda K, et al. Innate immune system cells in atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2014;45(1):1-14. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.11.007.
12. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
13. Hoppe G, O'Neil J, Hoff HF. Inactivation of lysosomal proteases by oxidized low density lipoprotein is partially responsible for its poor degradation by mouse peritoneal macrophages. *J Clin Invest*. 1994;94:1506–1512.
14. Getz GS, Reardon CA. Apoproteins E, A-I, and SAA in Macrophage Pathobiology Related to Atherogenesis. *Front Pharmacol*. 2019 May 21;10:536. doi: 10.3389/fphar.2019.00536.
15. Trajkovska TK, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(2):149-154.
16. Back M, Yurdagül A, Tabas, I et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(7):389-406. doi: 10.1038/s41569-019-0169-2.
17. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *Journal of interventional cardiology*. 2002;15:439–446.
18. Myoishi M, Hao H, Minamino T, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116:1226–1233.
19. Seimon TA, Nadolski MJ, Liao X, et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2010;12:467–482.
20. Yurdagül A Jr, Doran AC, Cai B, et al. Mechanisms and Consequences of Defective Efferocytosis in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:86.
21. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. (2019). *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*. Kenneth R Feingold, Bradley Anawalt, Alison Boyce, George Chrousos et al.(Eds.), *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943>)

22. Huff WH, Daugherty A, Lu H. (2015). *Atherosclerosis*. Neale D, Ridgway, Roger S. McLeod (Ed.), *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (6th ed., pp. 519-548). Amsterdam: Elsevier Science
23. Yao Z, McLeod RS. Synthesis and secretion of hepatic apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1212(2):152-66. doi: 10.1016/0005-2760(94)90249-6.
24. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *J Lipid Res*. 2017;58(9):1756-1764. doi: 10.1194/jlr.R077693.
25. Miller NE. HDL metabolism and its role in lipid transport. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl H:1-3. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl\_h.1.
26. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018;7:212525. doi: 10.7573/dic.212525.
27. Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):401-411. doi: 10.1038/nrcardio.2017.31.
28. D'Erasmo L, Di Costanzo A, Gallo A, et al. ApoCIII: A multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism*. 2020;113:154395. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154395.
29. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, et al. Validation of LDLr Activity as a Tool to Improve Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Retrospective on Functional Characterization of LDLr Variants. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1676. doi: 10.3390/ijms19061676.
30. Plüddemann A, Neyen C, Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*. 2007;43(3):207-17. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.06.004.
31. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3228. doi: 10.3390/ijms19103228.
32. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2020;116(7):1254-1274. doi: 10.1093/cvr/cvz338.
33. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):17-28. doi: 10.1111/jcmm.12689.
34. Falck-Hansen M, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14008-23. doi: 10.3390/ijms140714008.
35. Sun L, Ishida T, Yasuda T, et al. RAGE mediates oxidized LDL-induced pro-inflammatory effects and atherosclerosis in non-diabetic LDL receptor-deficient mice. *Cardiovascular research*. 2009;82:371-381
36. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2006;45(6):466-86. doi: 10.1016/j.plipres.2006.05.001.
37. Liu P, Zhu W, Chen C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases. *Life Sci*. 2020;247:117443. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117443.
38. Botham KM, Wheeler-Jones CPD. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res*. 2013;52(4):446-64. doi: 10.1016/j.plipres.2013.06.001.
39. Ko CW, Qu J, Black DD, et al. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):169-183. doi: 10.1038/s41575-019-0250-7. Epub 2020 Feb 3.
40. Reeskamp LF, Meessen ECE, Groen AK. Transintestinal cholesterol excretion in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(1):10-17. doi: 10.1097/MOL.0000000000000473.
41. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
42. GBD Disease Injury Incidence Prevalence Collaborators, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016," *Lancet*. 2017;vol. 390:1211-1259.
43. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>
44. Sanin V, Pfetsch V, Koenig W. Dyslipidemias and cardiovascular prevention: Tailoring treatment according to lipid phenotype. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(7): 61. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-017-0869-3>] [PMID: 28528455]



45. National Ambulatory Medical Care Survey: 2009 Summary Tables. The Ambulatory and Hospital Care Statistics Branch of the Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics, 2009, p. Table 16. *Presence of selected chronic conditions at office visits, by patient age and sex: United States 2009*; Available at:[http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs\\_summary/2009\\_namcs\\_web\\_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2009_namcs_web_tables.pdf)
46. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
47. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1287-1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780.
48. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9:129–169.
49. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018:2018. [PubMed: 30423391]
50. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
51. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177-192.
52. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99-112. doi: 10.1016/j.ihj.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20.
53. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E. Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
54. Karalis DG. A review of clinical practice guidelines for the management of hypertriglyceridemia: A focus on high dose omega-3 fatty acids. *Adv Ther*. 2017; 34(2): 300-23. [<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0462-y>] [PMID: 27981496]
55. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care*. 2013; 40(1): 195–211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
56. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Rev Invest Clin*. 2018;70(5):224-236. doi: 10.24875/RIC.18002575.
57. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014;35:2146–2157. [PMC free article: PMC4139706] [PubMed: 25053660]
58. Peng J, Luo F, Ruan G, et al. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):233. doi: 10.1186/s12944-017-0625-0.
59. Jorgensen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard B, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371:32–41. [PubMed: 24941082]
60. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1345:136–150. [PubMed: 9106493]
61. Jang AY, Han SH, Sohn IS, et al. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases – Revisited. *Circ J*. 2020;84(6):867-874. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0051.
62. Sané A, Ahmarani L, Delvin E, et al. SAR1B GTPase is necessary to protect intestinal cells from disorders of lipid homeostasis, oxidative stress, and inflammation. *J Lipid Res*. 2019;60(10):1755-1764. doi: 10.1194/jlr.RA119000119
63. Mihäilä RM. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(1):36-47. doi: 10.2174/1573403X15666190522100041

64. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019;9(8):301. doi: 10.3390/biom9080301.
65. Arai H. Oxidative modification of lipoproteins. *Subcell Biochem*. 2014;77:103-14. doi: 10.1007/978-94-007-7920-4\_9.
66. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(5):305-318. doi:10.1038/s41569-018-0153-2.
67. Wang Z, Zhai X, Xue M, et al. Prognostic value of lipoprotein(a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18:150 <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1092-6>
68. Gao S, Zhao D, Wang M, et al. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1624-1632. doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.015
69. Delporte C, Antwerpen PV, Vanhamme L, et al. Low-Density Lipoprotein Modified by Myeloperoxidase in Inflammatory Pathways and Clinical Studies. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:971579. doi: 10.1155/2013/971579.
70. Liu C, Desikan R, Ying Z, et al. Effects of a novel pharmacologic inhibitor of myeloperoxidase in a mouse atherosclerosis model. *PLoS one*. 2012;7:e50767. [PMC free article: PMC3519467] [PubMed: 23251382]
71. Shaoa B, Odab MN, Oram JF, et al. Myeloperoxidase: an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):322-8. doi: 10.1097/01.hco.0000231402.87232.aa.
72. Funk CD, Cyrus T. 12/15-lipoxygenase, oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2001;11(3-4):116-24. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00096-2.
73. Jurgens G, Hoff HF, Chisolm GM 3rd, et al. Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation—characterization and pathophysiological implications. *Chemistry and physics of lipids*. 1987;45:315–336. [PubMed: 3319231]
74. Flood C, Gustafsson M, Pitas RE, et al. Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24:564–570. [PubMed: 14726411]
75. Kang H, Li X, Xiong K, et al. The Entry and Egress of Monocytes in Atherosclerosis: A Biochemical and Biomechanical Driven Process. *Cardiovasc Ther*. 2021 Jul 8;2021:6642927. doi: 10.1155/2021/6642927.
76. Linton MF, Babaev VR, Huang J, et al. Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ J*. 2016;80:2259–2268. [PMC free article: PMC5459487] [PubMed: 27725526]
77. Zhang YC, Tang Y, Chen Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein have combined utility for better predicting prognosis after acute coronary syndrome. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;68:379–385. [PubMed: 23943054]
78. Mamo J, Proctor S, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis*. 1998;141 Suppl 1:S63–S69. [PubMed: 9888645]
79. Ullery-Ricewick J, Cox B, Griffin E, et al. Triglyceride alters lysosomal cholesteryl ester metabolism in cholesteryl-ester laden macrophage foam cells. *J Lipid Res*. 2009;50:2014–2026. [PMC free article: PMC2739755] [PubMed: 19461120]
80. Chang W, Lin J, Dong J, et al. Pyroptosis: an inflammatory cell death implicates in atherosclerosis. *Medical hypotheses*. 2013;81:484–486. [PubMed: 23831306]
81. Evans A, Sawyez C, Wolfe B, et al. Evidence that cholesteryl ester and triglyceride accumulation in J774 macrophages induced by very low density lipoprotein subfractions occurs by different mechanisms. *J Lipid Res*. 1993;34:703–717. [PubMed: 8509711]
82. Norata G, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis*. 2007;193:321–327. [PubMed: 17055512]
83. Kajikawa M, Maruhashi T, Matsumoto T, et al. Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large community-based study. *Atherosclerosis*. 2016;249:70-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.035.

84. Wang X, Ye P, Cao R, et al. Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a community-based 4.8-year prospective study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:97. doi: 10.1186/s12944-016-0266-8.
85. Tang C, Liu Y, Kessler PS, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor. *The Journal of biological chemistry.* 2009;284:32336–32343. [PMC free article: PMC2781648] [PubMed: 19783654]
86. Liu D, Ji L, Tong X, et al. Human apolipoprotein A-I induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin I-2 release in endothelial cells through ATP-binding cassette transporter A1. *American journal of physiology Cell physiology.* 2011;301:C739–748. [PubMed: 21734188]
87. Nofer JR. Signal transduction by HDL: agonists, receptors, and signaling cascades. *Handbook of experimental pharmacology.* 2015;224:229–256. [PubMed: 25522990]
88. Robert J, Osto E, von Eckardstein A. The Endothelium Is Both a Target and a Barrier of HDL's Protective Functions. *Cells.* 2021;10(5):1041. doi: 10.3390/cells10051041.
89. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science.* 2010;328:1689–1693. [PMC free article: PMC3032591] [PubMed: 20488992]
90. Bursill CA, Castro ML, Beattie DT, et al. High-density lipoproteins suppress chemokines and chemokine receptors in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2010;30:1773–1778. [PubMed: 20702809]
91. Karabacak M, Kahraman F, Sert M, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with isolated low high-density lipoprotein cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(4):327-32. doi: 10.3109/00365513.2014.1003595.
92. Bonacina F, Pirillo A, Catapano AL, et al. HDL in Immune-Inflammatory Responses: Implications beyond Cardiovascular Diseases. *Cells.* 2021;10(5):1061. doi: 10.3390/cells10051061.
93. van der Stoep M, Korporaal SJA, Van Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):362-71. doi: 10.1093/cvr/cvu137.
94. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, et al. HDL and endothelial protection. *Br J Pharmacol.* 2013;169(3):493-511. doi: 10.1111/bph.12174.
95. Ruiz M, Okada H, Dahlbäck B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):36. doi: 10.1186/s12944-017-0429-2.
96. Xepapadaki E, Zvintzou E, Kalogeropoulou C. The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis. *Angiology.* 2020;71(2):112-121. doi: 10.1177/0003319719854609.
97. Tabet F, Vickers KC, Torres LFC. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun.* 2014;5:3292. doi: 10.1038/ncomms4292.
98. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222–32. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.222>
99. Chiesa ST, Charakida M. High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(2):207-219.
100. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological Consequences of Dysfunctional HDL. *Curr Med Chem.* 2019;26(9):1644-1664. doi: 10.2174/0929867325666180530110543.
101. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc.* 2017; 116(4): 217-48. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.11.013>] [PMID: 28242176]
102. Sahebkar A, Watts G.F. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):559-67. doi: 10.1007/s10557-013-6479-4.
103. Adhyaru B, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):757-769. doi: 10.1038/s41569-018-0098-5.
104. Karr. S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017;23(9 Suppl):S139-S148.
105. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(8):68. doi: 10.1007/s11886-019-1161-5.
106. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3):S58-S71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.

107. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556. doi: 10.1001/jama.2011.860.
108. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-2934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
109. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):S17-S29. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.012.
110. Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(3):175-186. doi:10.2165/11533430-000000000-00000.
111. Maki KC, Dicklin MR. Do triglyceride-lowering drugs decrease risk of cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(4):374-379. doi:10.1097/MOL.0000000000000424.
112. Chen F, Maccubbin D, Yan L, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/laropirant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):225-231. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.103.
113. Rached F.H, Chapman M.J, Kontush A. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(1):57-63. doi: 10.1038/clpt.2014.85.
114. Wong ND, Rosenblit PD, Greenfield RS. Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl. 1): S11-20. [http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2017.03.02] [PMID: 28529918]
115. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
116. Harris W. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1645S-1654S. [PubMed: 9129504]
117. Jacobson T, Maki K, Orringer C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *Journal of clinical lipidology*. 2015. In Press. [PubMed: 26699442]
118. Graham M, Lee R, Bell T 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circulation research*. 2013;112:1479-1490. [PubMed: 23542898]
119. Do R.Q, Nicholls S.J, Schwartz G.G. Evolving targets for lipid-modifying therapy. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1215-30. doi: 10.15252/emmm.201404000.
120. *Juxtapid* [package insert]. Cambridge, MA: Aegerion Pharmaceuticals, Inc; 2016.
121. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
122. Ohshiro T, Tomoda H. Acyltransferase inhibitors: a patent review (2010-present). *Expert Opin Ther Pat*. 2015;25(2):145-58. doi: 10.1517/13543776.2014.989833.
123. Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(suppl 1):S53-S58.
124. Adhyaru BB, Jacobson TA. Role of Non-Statins, LDL-C thresholds, and special population considerations: A look at the updated 2016 ACC consensus committee recommendations. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19(6): 29. [http://dx.doi.org/10.1007/s11883-017-0666-x] [PMID: 28500517]
125. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. Focused Update of the 2016 ACC Expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for ldl-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(14): 1785-1822. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745] [PMID: 28886926]
126. Kersten S. Angiotensin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(12): 731-9. [http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.119] [PMID: 28984319]

127. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017; 12(Suppl. 1): 38-43. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11789-017-0082-3>] [PMID: 28185214]
128. Mellwig KP, Horstkotte D, van Buuren F. Lipoprotein (a) and coronary heart disease - is there an efficient secondary prevention? *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017; 12(Suppl. 1): 18-21. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11789-017-0088-x>] [PMID: 28233270]
129. Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'ina LN, et al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:187-192

# Sayılarla Lipid Hastalığı ve Tedavisi

Özlem ARIK<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Heterojen organik maddeler olan lipidler organizmanın yapı taşlarındandır. Kan- da bulunan bir yağ türü, diğer bir ifade ile trigliserid şeklinde olan lipidlerin çoğu besinlerle alınır. Normal koşullar altında sadece %5'i gaita ile atılan lipidler en çok emilen besinlerdir. Anlık olarak kullanımına gereksinim olmayan yağlar, insan vü- cudunda trigliserid biçiminde depolanmaktadır (1).

Sağlık açısından lipidlerin kan yoluyla taşınması önemlidir. Kalp damar has- talıklarının sebeplerinden biri de lipidlerin kan yoluyla taşınmasındaki sorunlardır. 3 temel besin maddesi içerisinde, en fazla lipidler depo edilmektedir ve depolan- masındaki kusurlar obeziteye neden olmaktadır (2). Lipid seviyelerinde olması istenen değerler vardır ve olması gerekenin %10 üstünde tespit edilirse patolojik kabul edilmektedir. Cinsiyet, yaş ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak lipidle- rin normal değerleri değişir. Ölçümler için en uygun zaman 12-14 saat açlıktan sonradır (3).

Lipidler proteinlerden daha hafiftir ve proteinlere bağlanarak dokulara taşı- nabilir. Lipid/Protein düzeyi artarsa lipoproteinlerde yoğunluk azalmaktadır. Yo- ğunluk farklarına göre lipoproteinler 5 sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar; yüksek yoğun- luklu lipoproteinler (HDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve Şilomikronlar (ŞM)'dir (4,5). Büyüklükleri ve yapısındaki lipid/protein bileşimleri açısından her biri değişkenlik göstermektedir (6).

Toplum ortalamalarına göre epidemiyolojik çalışmalardan hesaplanan normal lipid düzeyleri sağlıklı olmayan yaşam şartlarından etkilenmiştir. Avcı-toplayıcı atalarımız ile modern insanlar arasında yaşam şekli ve beslenme bakımından büyük farklılıklar bulunmaktadır. Avcı-toplayıcı tarzı ile yaşamlarını de- vam ettiren küçük topluluklara ait serum lipid ölçümleri, modern toplumlarınkine

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ozlem.arik@ksbu.edu.tr

Sonuç olarak, lipit metabolizması bozuklukları genel bir sağlık problemi olarak ülkemizde de görülmektedir. Yetişkin nüfusta, her iki kişinin birinde HDL-kolesterol düşüklüğü (erkeklerde  $\leq 40$  mg/dl, kadınlarda ise  $\leq 50$  mg/dl), her 10 kişinin neredeyse üçünde hiperkolesterolemi (LDL  $>130$  mg/dl) ve her 3 kişinin yaklaşık birinde trigliserit yüksekliği ( $>150$  mg/dl) mevcuttur. Lipit metabolizması bozukluklarında ilk hedef LDL seviyesini düzenlemektir (33,53).

## KAYNAKLAR

1. Bhavagan N.V. *Medical Biochemistry*. 4th ed. United States: Academic Press; 2001.
2. Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine : Clinical Application of Laboratory Data*. 6th ed. United States: Elsevier Health Sciences; 1994.
3. Bilkent Üniversitesi. *Sağlık Merkezi-Lipidler*. [Online]. (15.09.2021 tarihinde <http://bilheal.bilkent.edu.tr/aykonu/ay2005/subat05/lipidson.html> adresinden ulaşılmıştır).
4. Pamuk F. *Biyokimya*. 2.baskı. Ankara: Gazi Kitabevi; 2011.
5. Marmara Üniversitesi FEF. *Biyokimya Laboratuvarı II Notları*. [Online]. (09.09.2021 tarihinde <https://docplayer.biz.tr/17942953-Marmara-universitesi-fen-edebiyat-fakultesi-kimya-bolumu-biyokimya-anabilim-dali.html> adresinden ulaşılmıştır).
6. Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri. *Total Lipit ve Kolesterol Miktar Tayinleri*. [Online]. (14.06.2021 tarihinde [https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4491/mod\\_resource/content/0/8.%20Hafta.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4491/mod_resource/content/0/8.%20Hafta.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
7. TEMD. *Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*. [Online]. (17.06.2021 tarihinde [http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20200930134854-2020tbl\\_gruplar513182565d.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20200930134854-2020tbl_gruplar513182565d.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
8. Central Hospital. *Lipid Bozuklukları*. [Online]. (14.06.2021 tarihinde <http://centralhospital.com/TibbiBolumler/gastroenteroloji/yonem/lipid-bozukluklari/> adresinden ulaşılmıştır).
9. TKD Lipid Çalışma Grubu. *Toplum İçin Bilgiler*. [Online]. (17.09.2021 tarihinde [https://www.tkd.org.tr/lipit-calisma-grubu/sayfa/toplum\\_icin\\_bilgiler](https://www.tkd.org.tr/lipit-calisma-grubu/sayfa/toplum_icin_bilgiler) adresinden ulaşılmıştır).
10. Kalbinidinlesen. *Kolesterol ve Trigliserid Nedir? Kolesterol Türleri Nelerdir?* [Online]. (09.09.2021 tarihinde <https://www.kalbinidinlesen.com/kalp-hastaliklari-ile-yasamak/yuksekkolesterol/kolesterol-ve-trigliserid-nedir-kolesterol-turleri-nelerdir> adresinden ulaşılmıştır).
11. Grup Florence Nightingale Hastaneleri. *Kolesterol Nedir? Belirtileri Nelerdir?* [Online]. (14.06.2021 tarihinde <https://www.florence.com.tr/kolesterol> adresinden ulaşılmıştır).
12. Malloy MJ, Kane JP. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. Özüner Z (Çeviren) 6. Baskı. İstanbul:Barış Kitabevi;1995.
13. TEMD. *Hiperlipidemi Tedavi Kılavuzu ve Yaşam Tarzı Önerileri 2018*. [Online]. (14.06.2021 tarihinde [https://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_bilgi/20180618104347-2018tbl\\_bilgi0b43ca32a6.pdf](https://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_bilgi/20180618104347-2018tbl_bilgi0b43ca32a6.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
14. Vikipedi. *Kolesterol*. [Online]. (09.09.2021 tarihinde <https://tr.wikipedia.org/wiki/Kolesterol> adresinden ulaşılmıştır).
15. Kayaalp O. Hipolipidemik ilaçlar: Kayaalp O, ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti.;2000: 8(1), 567-587.
16. NCBI/NLM. *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) Final Report*. [Online]. (11.09.2021 tarihinde <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/> adresinden ulaşılmıştır).
17. American Diabetes Association. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2003, 1(26), 33-50. (10.2337/diacare.26.2007.s33)
18. Dülger H, Alici S, Şekeroğlu M.R et al. *Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi*. *Van Tıp Dergisi*,2002;2(9), 56-59.
19. Mustafa Altınışık. *Lipid Metabolizması Bozuklukları*. [Online]. (09.09.2021 tarihinde [https://www.mustafaaltinisik.org.uk/0910-2-2\\_04LipidMetabolizmasi2.ppt](https://www.mustafaaltinisik.org.uk/0910-2-2_04LipidMetabolizmasi2.ppt) adresinden ulaşılmıştır).
20. Dr. Ayşe Nur Torun. *Yağ Metabolizma Bozuklukları 2016*. [Online]. (14.06.2021 tarihinde <http://www.endokrinadana.com/yag-metabolizma-bozukluklari.html> adresinden ulaşılmıştır).

21. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. Age and Ageing, 2010;39,674-680.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet, 2002;9329(360),7-22.
23. İncecik F, Sangün Ö, Akçalı C et al. Ailesel Hiperkolesterolemi. Göztepe Tıp Dergisi, 2002;4(21),211-215.
24. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014;9(99),3093-3102.
25. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/ TexCAPS. JAMA, 1998;20(279),1615-1622.
26. Strandberg TE. Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. Curr Atheroscler Rep, 2019; 8(21), 28.
27. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemi: recommendations for clinical management. South Med J, 2017;1(108),7-14.
28. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. Med Clin North Am, 2012; 1(96),87-91.
29. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Authors /task force members; additional contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis, 2016;253,281-344.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal, 2020; 3(41),111-188.
31. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New approaches in detection and treatment of familial hypercholesterolemia. Curr Cardiol Rep, 2015;17,109-117.
32. Ceyhan C, Sivri F. Genç ve yaşlılarda lipid tedavisi. Updates Cardiol, 2020;1(3),16-19.( 10.5543/ucard.2019.65375)
33. KTU. Dislipidemiler. [Online]. (14.06.2021 tarihinde [https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/aile\\_75989.pptx](https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/aile_75989.pptx) adresinden ulaşılmıştır).
34. Yılmaz S, Ozan S. Meme Kanserli Hastalarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki İlişki. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem], 2003; 4(28), 252-256.
35. Vecchione L, Gargiu E, Borgiani P et al. Genotyping OLR1 Gene: A Genomic Biomarker for Cardiovascular Diseases. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2007; 2, 147-151.
36. Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis. Curr Opin Hematol, 1997; 4, 41-47.
37. Tate Shin-I. Oxidized low-density lipoprotein receptor, LOX-1, on the endothelial cell- The receptor structure and functions of LOX-1 in atherogenesis. J Biol Macromol, 2007; 2(7), 11-22.
38. Chen M, Kakutani M, Minami M, et al. Increased expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 4(20), 1107-1115.
39. Cominacini L, Rigoni A, Fratta PA, et al. The binding of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) to ox-LDL receptor- 1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. J Biol Chem, 2001; 276, 13750-13755.
40. Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. Biochem. J, 1999; 339,177-184 (Printed in Great Britain).
41. Chen M, Narumiya S, Masaki T et al. Conserved C-terminal residues within the lectinlike domain of LOX-1 are essential for oxidized low-density-lipoprotein binding. Biochem J, 2001; 355, 289-296 (Printed in Great Britain).
42. Shi X, Niimi S, Ohtani T et al. Characterization of residues and sequences of the carbohydrate recognition domain required for cell surface localization and ligand binding of human lectin like oxidized LDL receptor. J Cell Sci, 2001; 114,1273-1282.
43. Balkan F, Usluoğulları C A. Metabolik Sendromda Kanser Riski Artar mı? Tıp Araştırmaları Dergisi, 2015: 3(13),147-150.



44. MedicalPark. *Kanserde Beslenme*. [Online]. (09.09.2021 tarihinde <https://www.medicalpark.com.tr/kanserde-beslenme/hg-2174> adresinden ulaşılmıştır)
45. Çekiç D, Şenocak D, İşsever K et al. *Diyabetik Covid-19 Hastalarında Hba1c ve Lipid Profili Yoğun Bakım İhtiyacını Belirlemede ve Mortalitede Prediktör Mü?* Sakarya Tıp Dergisi, 2021; 2(11), 293-298.
46. Iddir M, Brito A, Dingo G et al. *Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis*. Nutrients, 2020;6(12), 1562-1661.
47. Naidu A S, Pressman P, Clemens R A. *Coronavirus and Nutrition What Is the Evidence for Dietary Supplements Usage for COVID-19 Control and Management?* Nutrition Today, 2021; 56, 19-25.
48. Tapan T. *Covid-19 ve Beslenme*. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2021; Özel Sayı(6), 38-55.
49. İstanbul Tabip Odası. *COVID-19 Mevsimsel Gripe benzer özelliklere, hastalık ve ölüm oranlarına sahip midir?* [Online]. (09.09.2021 tarihinde <https://www.istabip.org.tr/koronavirus/Haberler/6312/vatandaslar-icin> adresinden ulaşılmıştır.)
50. Piroth L, Cottenet J, Mariet A et al. *Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2020; 3(9),251-259.
51. HaberTürk Sağlık. *Covid-19'dan en çok kalp damar hastalığı olan 65 yaş üstü erişkinler etkilendi*. [Online]. (17.09.2021 tarihinde <https://www.haberturk.com/covid-19-dan-en-cok-kalp-damar-hastaligi-olan-65-yas-ustu-eriskinler-etkilendi-2817507> adresinden ulaşılmıştır).
52. Euronews. *Araştırma: Covid-19 virüsünün en fazla risk teşkil ettiği 7 kronik hastalık*. [Online]. (14.09.2021 tarihinde <https://tr.euronews.com/2021/02/09/arast-rma-covid-19-virusunun-en-fazla-risk-teskil-ettigi-7-kronik-hastal-k> adresinden ulaşılmıştır).
53. Kayıkcıoğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M et al. *Türkiye'de dislipidemi sıklığı ve lipid verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018; 7(46), 556-574. (doi:10.5543/tkda.2018.23450).

# D Vitamini Desteği Lipid Düzeyi ve Kolesterol İlişkisi

Gaye DEMİRTAŞ<sup>1</sup>  
Nuriye DEĞİRMEN<sup>2</sup>

## GİRİŞ

### **D VİTAMİNİN ÖNEMİ, SEVİYESİ, EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN HASTALIKLAR, RİSK FAKTÖRLERİ D VİTAMİNİ LİPİD İLİŞKİSİ:**

Geleneksel anlamda öncelikle kemik sağlığı ile ilişkilendirilen D vitamini eksikliğinin çocuklarda raşitizme ve yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporozu yol açtığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere vücuttaki birçok organ ve dokunun optimal işlevi için yeterli D vitamini durumunun önemli olduğu artık bilinmektedir. D vitamini, esas olarak serum kalsiyum, demir, magnezyum, fosfat ve çinkonun kalibre edilmesinden sorumlu olan yağda çözünen bir steroid grubuna aittir. D vitamini diyet ve takviye kullanımı yoluyla alınabilmesine rağmen, yeni yayınlanan makaleler D vitaminini bir hormon olarak sınıflandırmıştır (1).

D vitamini, çok sayıda işlevi olan eski bir hormondur. D vitamininin ana kaynağı, 7-dehidrokolesterolü previtamin D'ye dönüştüren güneş UV radyasyonudur. 7-dehidrokolesterol, normal cilt sıcaklığına göre D vitaminine (kolekalsiferol) dönüştürülür. Somon ve ringa balığı gibi yağlı balıklarda ve morina karaciğeri yağında bulunabilen birkaç doğal D vitamini kaynağı vardır. Nüfusun genel D vitamini alımını artırmak için birçok ülke süt ürünleri, tahıllar ve ekmek gibi gıdaları D vitamini ile takviye etmektedir.

D vitamini, artan bağırsak kalsiyum emilimi, paratiroid hormonunun salgılanmasının baskılanması veya insülin salgılanması üzerindeki etkileri yoluyla disli-

<sup>1</sup> Uzm., Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, gayedemirtas@halic.edu.tr

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr

D vitamini seviyesi güneşe maruziyet sonrasında arttığıında, kolesterol ve trigliseridlerin azalması gerçekleşmektedir. D vitamini seviyesinin yükselmesi barsaklardan emilen kalsiyumun oranını yükseltir. Yükselen kalsiyum karaciğerde trigliserid sentezi ve salınımını düşürür. Ayrıca Kalsiyum barsaklardan yağ asitlerinin daha düşük emilmesini sağlayarak fayda oluşturur. Ayrıca bireylerde kalsiyum arttıkça, kolesterolden daha fazla safra asidi sentezlenmesi sağlanmış olarak iyileşme artırılır. Güneşlenme ile D vitamini seviyesi arttığı zaman, deride daha yüksek kolesterol kullanılmakla beraber, güneş ışıklarının etkisiyle deride antioksidan etki ve vazodilatasyon etki yapan nitrik oksit molekülleri sentezi yükselir. Oksidatif stresin düşmesi uzun süreçte lipit profillerini pozitif olarak etkiler. Düşük D vitamini seviyesine eşlik eden artan parat-hormon seviyesi de trigliserid düzeyinin yükselmesini sağlar. Azalan parat-hormon ve artan D vitamini seviyesine eşlik eden HDL seviyesi de artar. Yine D vitamini seviyesinin artması insülin duyarlılığını artırır ve infeksiyon riskini düşürür. Böylece kolesterol düzeyleri düşebilir (20-21).

Obez bireylerde D vitamini seviyesi genellikle düşük, kolesterol ve trigliserid düzeyleri fazladır. D vitamini seviyesinde artış kilo düşürmeyi kolaylaştırır ve kolesterolda azalma sağlar. Kilolu ve dislipidemik bireyler yüksek tüketme eğilimli olduklarından; fruktoz/rafine şeker/yüksek fruktozlu mısır şurubu ile barsaklarda D vitamini bağlama emilimi azalır (20-21).

Oral D vitamini desteği sekiz hafta sürecinde verilmesi ile belirli etki görülmeyen, bireylerin en az altı ay süreçle D vitamini desteği verilmesi gerektiği önerilmektedir. Güneşlenme ile sentezlenen D vitamini artışında toksik risk bulunmaz, kanda D vitamini belirli bir seviye üzerine yükseldiğinde D vitamini sentezi durur (21).

D vitamini sentezi için bahar ve yaz aylarında öğle vakitlerinde 15-20 dk yanmayacak/kızarmayacak düzeyde güneşlenme önerilmektedir. Eğer öğleleri dışarı çıkma fırsatı yok ise, doktora danışılıp, Lipid düzeylerine bakıldıktan sonra D vitamini desteği tavsiye edilmektedir. Veya dışarı çıkılmıyorsa, pencere açarak (camlar UVB ışıklarını yuttuğu için) pencere önünde veya balkonda veya teraslarda durarak ve hafta sonları öğlen güneşi almak önerilmektedir. Güneşlenmek/ D vitamini takviyesi ile birlikte egzersiz yapmak ve sağlıklı beslenmek, kolesterol düzeylerini daha çok düşürmektedir. Ve uzun süreçte kalp damar sağlığına da faydası olduğu bildirilmektedir. Ayrıca D vitamini ve serotonin seviyesini yükseltmek için fazla fruktoz içeren mısır şurupları ve işlenmiş ürün tercihi yapılmaması tavsiye edilmektedir. Trigliserid düzeyleri, insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu için meyve, bal, nişastalı sebzelerden dengeli miktarlarda alınması önerilmektedir (20).

## KAYNAKLAR

1. Jozanikohan Z, Kazemi SD. A semi-experimental study to assess whether the current recommended protocol for treating vitamin d deficiency is enough? *Iranian Red Crescent medical journal* 2015;17(7): e22779. <https://doi.org/10.5812/ircmj.22779v2>
2. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-1696S <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
3. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutrition reviews* 2006;64(11):479-486. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00180.x>
4. Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Jackson R, LeBlanc E, Robinson JG, Shikany JM, Womack CR, Martin LW, Neuhaus ML, Vitamins MZ, Song Y, Kritchevsky S, Manson JE. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2014;21(8):823-833. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000188>
5. Tavakoli F, Namakin K, Zardast M. Vitamin D supplementation and high-density lipoprotein cholesterol: a study in healthy school children. *Iranian journal of pediatrics* 2016;26(4):e3311. <https://doi.org/10.5812/ijp.3311>
6. Suárez-Martínez EB, Pérez CM, Cruz SK, Khorsandi S, Chardón C, Ferder L, Importance of vitamin D and vitamin D levels status in Puerto Ricans. *Journal of health care for the poor and underserved* 2013;24(4): 38-47. <https://doi.org/10.1353/hpu.2014.0000>
7. Palacios C, Gil K, Pérez CM, Joshupura K. Determinants of vitamin D status among overweight and obese Puerto Rican adults. *Annals of nutrition & metabolism* 2012;60(1):35-43. <https://doi.org/10.1159/000335282>
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 119-27.
9. Michael FH. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80(6):1678S-1688S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
10. Akkoyun H, Bayramoęlu M, Suat ES, Çelebi F. D vitamini ve metabolizma için önemi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg* 2014; 9(3): 213-219.
11. Çiçek B. D vitamini ve non-alkolik sonuçları sağlıklıdır. Yurttagül SM, editör. D Vitamini. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. s.54-8.
12. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Current obesity reports* 2021;10(2):162-180. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00433-1>
13. Erol G, Durgun B, Özkan G, Kadan M, Karabacak K, İnce M.E, Doğancı S, Yıldırım V, Demirkılıç U. D vitamini eksikliği: aterosklerotik damar hastalıkları için risk faktörü olabilir mi? *Damar Cer Derg* 2016;25(1):6-10.
14. Özçelik ÇD, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. Vitamin D. *Turkish Medical Journal* 2012;6(2):1-7.
15. Vogiatzi M.A. et al. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4):1132- 1141.
16. Rağbetli C. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 2009; 16 (1):43-47.
17. Şahin M. Kolesterol hipotezi nedir? Kardiyovasküler hastalıklara neden oluyor mu? Bu konuda elimizdeki kanıtlar nelerdir?. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2016;44 (4): 1-141.
18. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
19. Kayıkçoęlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2014;42 (2):19-31.
20. Fresko BT. D vitamini ve kolesterol düzeyleri. <https://www.banutascifresko.com/yararli-bilgiler/d-vitamini-ve-kolesterol-duzeyleri>. Erişim Tarihi: 17.09.2021.
21. Dibaba D.T. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2019; 1;77(12):890-902. doi: 10.1093/nutrit/nuz037.



# Koroner Arter Bypass Grefting (CABG) Ameliyatı Olan Bireylerde Lipid Düzensizlikleri ve Bakım Etiği

Nuriye DEĞİRMEN<sup>1</sup>

Esra KILINÇ AKMAN<sup>2</sup>

Sevgi GÜR<sup>3</sup>

## GİRİŞ

Bilim ve teknolojideki gelişmelere paralel olarak insan ömrünün uzamasıyla yaşlı nüfus oranı da artmaktadır. Yaşlı nüfusun genç nüfusa oranla artışı, yaşlı nüfusta görülen Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların (BOH) görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, özellikle düşük ve orta gelirli toplumlarda etkileyen ve en fazla ölüme neden olan küresel bir sağlık sorunudur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılında yayınladığı rapora göre dünyada ölümlerin %71'inin (40,5 milyon) kalp-damar hastalıkları, kanserler, diyabet ve kronik akciğer hastalıkları gibi BOH'lardan kaynaklandığı bildirilmektedir. Yine bu raporda, kalp-damar hastalıklarına bağlı ölümlerin oranı %44 (17,9 milyon) olarak bildirilirken bu oranın 2030 yılında 22,2 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2018 yılında yayınlanan verilere göre, kalp-damar hastalıklarına bağlı ölüm oranı %38,4 olarak bildirilirken, bu ölümlerin ise %39,7'sinin iskemik kalp hastalığı kaynaklı olduğu belirtilmektedir (3).

Kalp-damar hastalıkları içerisinde; iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, periferik arter hastalığı, kronik venöz yetmezlik, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi hastalıklar yer almaktadır (4). Bu hastalıklardan iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların en önemli özelliği büyük ölçüde "önlenebilir"

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr

<sup>2</sup> Uzm. Hemşire, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, esraakman@halic.edu.tr

<sup>3</sup> Öğr. Gör., Selçuk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD., sevgi.gur@selcuk.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kronik Hastalıklar, Yaşlı Sağlığı ve Özürlüler Daire Başkanlığı. *Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2015-2020*. (01.08.2021 tarihinde <https://tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
2. World Health Organization. *Noncommunicable Mortality and Morbidity*. (01.08.2021 tarihinde <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality> adresinden ulaşılmıştır).
3. TÜİK. *Sağlık İstatistikleri 2018. Sayı: 30626 (2019, Nisan, 26)*. (01.08.2021 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-%C4%B0statistikleri-2018-30626> adresinden ulaşılmıştır).
4. Karahan E. Kalp damar sistemi hastalıklarında hemşirelik bakımı. içinde: Çelik S (ed.), *Cerrahi Hemşireliğinde Güncel Uygulamalar* içinde (s.341-376). Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi; 2021.
5. Badır A, Korkmaz FD. Koroner arter hastalıkları. içinde: Karadakovan A, Eti Aslan F (ed.), *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım* içinde (s.433-474). Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017.
6. Ayhan H. Kalp damar cerrahisinde bakım. içinde: Karadağ M, Bulut H. (ed.), *Kavram Haritası ve Akış Şemali Cerrahi Hemşireliği* içinde (s.565-624). Ankara: Vize Yayıncılık; 2019.
7. Dirimeşe E. Kalp damar sistemi hastalıkları. içinde: Çelik S, Taşdemir N. (ed.), *Güncel Yöntemlerle Cerrahi Hastalıklarda Bakım* içinde (s.224-248). Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi; 2018.
8. Korkmaz F. Kalp damar cerrahisinde bakım. içinde: Eti Aslan F. (ed.), *Cerrahi Bakım Vaka Analizleri ile Birlikte* içinde (s.699-812). Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017.
9. Kanan N. Kalp ve damar sisteminin cerrahi hastalıkları ve bakımı. içinde: Akyolcu N, Kanan N, Aksoy G. (ed.), *Cerrahi Hemşireliği* içinde II (s.65-155). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
10. Özbaş A. Hemşirelik Bakımı II. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi Hemşirelik Lisans Tamamlama Programı Kitabı. [http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/hemşirelik\\_ao/hemşirelikbakimi2.pdf](http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/hemşirelik_ao/hemşirelikbakimi2.pdf). Erişim Tarihi: 24.09.2021.
11. Yalçın S, Arpa Y, Cengiz A, Doğan S. Hemşirelerin hastaların taburculuk eğitim gereksinimlerine yönelik görüşleri ile hastaların eğitim gereksinimlerine yönelik görüşlerinin karşılaştırılması. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2015;12 (3): 204-209*.
12. Demirkıran G, Uzun Ö. Koroner arter bypass greft ameliyatı geçiren hastaların taburculuk sonrası öğrenim gereksinimleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2012; 28 (1):1-12*.
13. Özer S. Kardiyoloji yoğun bakım hemşireliğinde etik. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 2009;13(1):6-12*.
14. Akyol A. Etik ve hemşirelik. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002; 18:105-18*.
15. Karadakovan A. Hemşirelikte etik kodlar ve etik sorunlar. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2008:61-5*.
16. Nibert AT. Teaching clinical ethics using a case study family presence during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Nurse 2005; 25:38-44*.

# Kalp Hastalıklarında Bakımda Lipid Düzenleyici Beslenme

Nuriye DEĞİRMEN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

*"Kalp yorulunca ter gözden akar. Kalbimiz kıymet bilene emanet."*

Hz. Mevlana

## KALP HASTALIKLARI VE LİPİD DÜZENSİZLİKLERİ ÖNEMİ, RİSK FAKTÖRLERİ:

Son yıllarda yaşam tarzı değişiklikleri, yaşam süresinde uzama, sağlık sistemlerindeki yetersizlikler, politik sorunlar, ekonomik sorunlar, stresli yaşam, teknolojiye ilerlemeler, egzersiz yapmama, yeterli ve dengeli beslenmeme gibi sorunlar kişilerde kalp hastalıkları ve lipid düzensizlikleri risklerini yükseltmektedir. Lipid yüksekliği önemli bir problem olup LDL, trigliserid, HDL düzeylerinde dengesizlikle karakterizedir. Lipid yüksekliği damarların alt kısmında lipidlerin birikmesiyle, metabolizmada bozulma ve damar daralması ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Damaral problemler ise kalp hastalıklarında risk etkenlerindedir (1).

Günümüzde kalp rahatsızlıkları, dünya genelinde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Çağımızda dünyada nüfusun yaklaşık dörtte biri kalp problemleri yaşamaktadır. Türkiye’de kalp hastalıkları oranı 50 yaşın üzerindeki bireylerde yaklaşık yüzde on civarında olduğu bilinmektedir (2). Bu durum nedeniyle dünyada tüm sektörler kalp hastalıklarının tedavisi ve bakımına ilgiyi artırmış ve her geçen gün yeni sağlık bakım yaklaşımları, araç, gereç ve teknolojiler kalp hastaları için geliştirilmeye başlanmıştır.

Birçok hastalar ve sağlık çalışanlarında genel kanı, "doktor ve hemşire hasta ve hastalıkların tedavi ve bakımını sağlayan kişidir" görüşü hakimdir. Halbuki günümüz modern tedavi ve bakım anlayışlarında sağlık çalışanlarının sadece iyileştirici değil hastalıklardan ve risklerden koruyucu görevleri de bulunmaktadır.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr



yük tehditler arz etmektedir. Gelişmekte olan, düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde bu sorunlar daha ağır bir tablo oluşturmakta ve ekonomik bir yüke sebep olmaktadır. Sağlık hizmeti bakım ve tedavi masrafları bireyleri hızla fakirlik sınırının altına konumlandırabilmektedir (11).

Mevlana Hz. der ki "Ayağına batan dikenler, aradığın gülün habercisidir." O halde kalp hastalığına bu yönüyle bakarsak, yaşamımızı doğru eylemlere, güzel hayata yönlendirme konusunda bizde farkındalık oluşturan bir işaret ve bir dönüm noktası olabilir hayatımızda.

Sonuç olarak kalp lipid düzensizliği hastalarında sorunların önlenmesinde, sağlık düzeylerinin geliştirilmesinde, dengeli ve yeterli beslenmek önemlidir. Sağlık ile beslenme düzeni birbiriyle ilişkili ve tamamlayıcı durumlar olduğu için bireylerde sağlıklı beslenme farkındalığının ve bilincin artırılması önemlidir. Beslenme konusunda eğitilmiş sağlık profesyonellerinin halkı bilgilendirmesi ve doğru beslenmeye yönlendirmeleri etik sorumluluklarıdır (12).

## KAYNAKLAR

1. Rağbetli C. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 2009; 16 (1):43-47.
2. Samur G. Kalp Damar Hastalıklarında Beslenme. Klasmat Matbaacılık: 2008.
3. Şahin M. Kolesterol hipotezi nedir? Kardiyovasküler hastalıklara neden oluyor mu? Bu konuda elimizdeki kanıtlar nelerdir?. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44 (4): 1-141.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
5. Uysal HB. Sönmez HM. Aydın ili'nde meslek kesimleri arasında kardiyovasküler tehlike etkenlerinin farklılıkları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2013; 14(3):7-12.
6. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 (2):1-10.
7. Çelebi D. Ve Yılmaz E. Cerrahi Hastalarda Enteral ve Parenteral Beslenmede Kanıta Dayalı Uygulamalar ve Hemşirelik Bakımı. *IGUSABDER* 2019; 7 : 714-731.
8. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2014;42 (2):19-31.
9. Fresko BT. D vitamini ve kolesterol düzeyleri. <https://www.banutascifresko.com/yararli-bilgiler/d-vitamini-ve-kolesterol-duzeyleri>. Erişim Tarihi: 17.09.2021.
10. Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2019; 1;77(12):890-902. doi: 10.1093/nutrit/nuz037.
11. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2015-2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 988. Ankara. Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.: 2015.
12. Mendeş B. Diyetisyenlerin Sosyal Medyadaki Paylaşımlarının Bilimsel ve Etik Yönden İncelenmesi (Instagram Örneği). T.C. Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi İstanbul 2018; 8-22.

# Dislipidemi Bulgularının Patogenezi

Gülden TAŞOVA YILMAZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Dislipidemi; kandaki total kolesterol, trigliserid(TG) ve düşük dansiteli lipoprotein(low-density lipoprotein/LDL) konsantrasyonlarının yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein(high-density lipoprotein/HDL) konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine neden olan önemli faktörlerden biridir (1). Dislipidemi oluşumunda hem yaşam biçimi hem de genetik faktörler etkilidir (2). Hastalarda ateroskleroz, nonalkolik steatohepatit, akut pankreatit gibi bulgularla kendini gösterebilir.

## ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, dünyada yaygın şekilde rastlanan, sakatlığa ve ölüme yol açabilen, arter duvarındaki değişikliklerle kendini gösteren kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). Dolaşım problemlerine yol açarak mortalite ve morbiditeye neden olur (4). Patogenezinin karmaşık olduğu düşünülen aterosklerozda ilk basamağın arter duvarında lipid birikimi ve kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (3). Patogenezin lipid metabolizmasıyla ilgili ayağında kolesterol, trigliseridler ve lipoproteinler yer alır. Serumdaki LDL ve TG konsantrasyonunun artması aterosklerotik lezyonların oluşmasından sorumludur (4). Lipid metabolizmasında endojen, ekzojen ve ters kolesterol transportu denilen üç yolak vardır. Endojen yolla karaciğerde sentezlenen lipidler işlenirken, ters kolesterol transportunda kolesterol dokulardan alınarak karaciğere geri verilir.

Ekzojen yolla TG ve kolesterol bağırsak epitelinde şilomikron halinde taşınır (5). Şilomikronlar B-48, C-II ve E apolipoproteinlerini içerir. Bunlardan ApoC-II, yağ asitlerini yağ dokuya taşımada görevli lipoprotein lipaz enziminin kofaktörüdür(4).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, 17 Eylül Üniversitesi Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD, gtasova@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8).
2. Du Y, Lv Y, Zha W, et al. Effect of coffee consumption on dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020;30(12):2159–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.017>
3. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, et al. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1–13.
4. Wu MY, Li CJ, Hou MF, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
5. Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism. *Cell Immunol* [Internet]. 2018;330(October 2017):27–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.020>
6. Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;32(1):48–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.005>
7. Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2008;92(3):272–83.
8. Wiśniewska A, Olszanecki R, Totorń-Żurańska J, et al. Anti-atherosclerotic action of agmatine in ApoE-knockout mice. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
9. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
10. Alberts-Grill N, Denning TL, Rezvan A, et al. The role of the vascular dendritic cell network in atherosclerosis. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2013;305(1).
11. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2019;112(August):54–71.
12. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. *Local proliferation domina*. 2014;19(9):1166–72.
13. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1–18.
14. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(12):1175–83.
15. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2018;13:321–50.
16. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):E1–13.
17. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
18. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696–703.
19. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(2):280–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014>
20. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46.
21. Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2020;20(5):795–800. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.06.005>
22. Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018;2018(1v).
23. Dai J, Jiang M, Hu Y, et al. Dysregulated SREBP1c/miR-153 signaling induced by hypertriglyceridemia worsens acute pancreatitis and delays tissue repair. *JCI Insight*. 2021;6(2):1–14.
24. Baass A, Paquette M, Bernard S, et al. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340–8.
25. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: Current knowledge, perspectives, and controversies. *Rev Investig Clin*. 2018;70(5):224–36.
26. Cruciat G, Nemeti G, Goidescu I, et al. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy-diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):4–9.

# İlaçların Lipid Profili Üzerine Etkileri

Mahmut ÖZDEMİR<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Hipolipidemik ilaçların yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da serum lipid düzeylerini değiştirerek kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırabilir ya da azaltabilirler. Diüretikler,  $\beta$ -blokörler, glukokortikoidler dahil immünomodülatör ilaçlar, proteaz inhibitörleri ve antiepileptikler total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (DDL) ve trigliserid (TGS) düzeylerini yükselterek lipid profilini olumsuz etkileyebilirler. Estrojenler ve estrojen içeren hormon replasman tedavileri, büyüme hormonu,  $\alpha$ -blokörler, valproik asid gibi antiepileptikler ise lipid profili üzerinde yararlı etkiler yaparlar. İzoretinoin ve asitretin gibi retinoidler ve antipsikotik ilaçlar esas olarak TGS düzeylerini yükseltirler.

İlaçların serum lipid düzeyleri üzerindeki olumsuz etkilerinin olması, onların her zaman KVH riskini ve insidansını yükseltecekleri anlamına gelmez. Çünkü bu ilaçlar KVH riskini farklı yollardan etkileyebilir. Özellikle proteaz inhibitörleri tedavisi ile ilişkili hipertrigliseridemi ve akut pankreatit olguları bildirilmiştir.

İlaçlara bağlı hiperlipidemilerin yönetiminde, mümkünse ilacın lipid profili üzerinde olumsuz etki yapmayan bir başka alternatifi ile değiştirilmesi ilk seçenek olmalıdır. İlacın alternatifi yoksa ve mutlaka kullanılması gerekiyorsa, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve fibratlar gibi hipolipidemik ilaçların tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Bu durumda mikrozomal enzim inhibisyonu/indüksiyonu sonucunda ortaya çıkabilecek ilaç etkileşmeleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Örneğin proteaz inhibitörleri ile tedavide hipertrigliserideminin önlenmesi için tedaviye eklenen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve fibratların toksisiteleri mikrozomal enzim inhibisyonu nedeniyle artabilir. Bu nedenle serum lipid düzeylerinin yakından takip edilme gereklidir.

<sup>1</sup> Doç Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD.  
mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com

lamlı bir artış olduğu, ancak TGS düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (172,173).

Valproik asid ile topiramamat ve okskarbazepin gibi yeni antiepileptik ilaçların lipid profili üzerinde belirgin bir etkisi yoktur, aksine bazı hastalarda olumlu etki bile yapabilirler (167,171,173-175). Eslikarbazepinin lipid profili üzerine olumsuz etki yapmadığı gösterilmiştir (176).

## Profobol

Profobolün önemli düzeyde hipertrigliseridemiye ve pankreatite neden olduğu bildirilmiştir (177). Yoğun bakım hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinde TGS düzeylerinde yükselme olduğu, ve bu yükselmenin 54 saat içinde geliştiği bulunmuştur (178). Bu nedenle profobol kullanılan hastalarda trigliserid düzeylerinin yakın takibi önemlidir. Ancak, profobolün bu etkisinin ilaçtan mı yoksa farmasötik şeklin içerdiği lipid emülsiyondan mı kaynaklandığı açık değildir.

## SONUÇ

Klinikte kullanılan ilaçların bazıları serum lipid düzeylerini değiştirebilirler. Özellikle KVH riski taşıyan hastalarda dislipideminin önlenmesi önemlidir. İlaça bağlı dislipideminin tedavisinde ilk seçenek ilacın kesilmesidir ve mümkünse dislipidemi yapmayan alternatif ilaca geçilmesi akılcı bir davranış olacaktır. Ancak, alternatif bulunmadığı ve tedavinin sürdürülmesinin zorunlu olduğu durumlarda serum lipid düzeylerinin yakından izlenmesi, diyetin düzenlenmesi ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak hipolipidemik ilaçların kullanılması gerekebilir.

Sonuç olarak, klinisyenler kullanımda bulunan ve yeni ilaçların lipid profilini etkileme potansiyellerinin olabileceğini ve KVH riski taşıyan hastaların tedavisinde yakın izlem yapılması gerektiğini düşünmelidirler.

## KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;89:2560–72.
2. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. (1991). *JAMA*, 265(24), 3255. doi:10.1001/jama.1991.03460240051
3. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm L, et al. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (Stop-Hypertension) Analyses Performed up to 1992. *Clinical and Experimental Hypertension*, 1993, 15(6), 925–939. doi:10.3109/10641969309037082
4. Middeke M, Weisweiler P, Schwandt P, et al. Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics: a controlled long-term comparative trial. *Clin Cardiol*. 1987; 10:94–8.
5. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1989;321:868–73
6. Grimm RHJr, Leon AS, Hunninghake DB, et al. Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients: a double-blind controlled trial. *Ann Intern Med*. 1981;94:7–11.

7. Lasser NL, Grandits G, Caggiula AW, et al. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Med.* 1984;76:52–66.
8. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995;122:133–41.
9. van der Heijden M, Donders SH, Cleophas TJ, et al. A randomized, placebo-controlled study of loop diuretics in patients with essential hypertension: the bumetanide and furosemide on lipid profile (BUFUL) clinical study report. *J Clin Pharmacol* 1998;38:630–5.
10. Falch DK, Schreiner A. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta Med Scand.* 1983;213:27–30.
11. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:1145–8.
12. Brook RD. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:370–7.
13. Menon DV, Arbique D, Wang Z, et al. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1361–6.
14. Weinberger MH. Mechanisms of diuretic effects on carbohydrate tolerance, insulin sensitivity and lipid levels. *Eur Heart J.* 1992;13(Suppl G):5–9
15. Chatterjee R, Yeh HC, Shafi T, et al. Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2010;170:1745–51
16. Chatterjee R, Yeh HC, Shafi T, et al. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA.* 2000;283:1967–75
17. Grimm RH, Flack, JM, Grandits GA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549-56.
18. Hunninghake DB. Effects of celiprolol and other antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Am Heart J* 1991; 121: 696-701
19. Tanaka N, Sakaguchi S, Oshige K, et al. Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition. *Metabolism.* 1976;25:1071–5.
20. Leren P, Foss PO, Helgeland A, et al. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. The Oslo Study. *Lancet.* 1980;2:4–6.
21. Velasco M, Hurt E, Silva H, et al. Effects of prazosin and propranolol on blood lipids and lipoproteins in hypertensive patients. *Am J Med.* 1986;80:109–13.
22. Rouffy J, Jaillard J. Effects of two antihypertensive agents on lipids, lipoproteins, and apoproteins A and B. Comparison of prazosin and atenolol. *Am J Med.* 1986;80:100–103.
23. Middeke M, Weisweiler P, Schwandt P, et al. Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics: a controlled long-term comparative trial. *Clin Cardiol.* 1987;10:94–8.
24. Ferrara LA, Marotta T, Rubba P, et al. Effects of alpha-adrenergic and beta-adrenergic receptor blockade on lipid metabolism. *Am J Med.* 1986;80:104–8.
25. Lardiniois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med.* 1988;148:1280–8.
26. Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:677–97.
27. Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:234–8.
28. Sharp RP, Sirajuddin R, Sharief IM. Impact of carvedilol on the serum lipid profile. *Ann Pharmacother.* 2008;42:564–71.
29. Howes LG, Lykos D, Rennie GC. Effects of antihypertensive drugs on coronary artery disease risk: a meta analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 555-8
30. Lowenstein J, Neusy AJ. Effects of prazosin and propranolol on serum lipids in patients with essential hypertension. *Am J Med.* 1984;76:79–84
31. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:1145–8

32. Misson R, Merkel T, Cutler RE. Comparison of blood pressure, plasma lipid and cardiac performance responses to prazosin versus propranolol in thiazide-treated hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 1984;53:51A-4A
33. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 534-9.
34. Amer L, Khurshid R, Farooqi B, et al. To Study the Effects of Amlodipine (Calcium Channel Blocker) on Lipid Profile in Hypertensive Patients. *Proceeding S.Z.P.G.M.J.*, 2003, 17(2): 61-66, 2003.
35. Kumar P,Arijit D, Chandra S, et al. Serum triglyceride lowering effect of cilnidipine in patients with essential hypertension. *Cardiol Res*, 2016, 7(5):173-7.
36. Kumari V, Singh GK, Mishra AN. Effect of calcium channel blocker druds on lipid profile of rabbit serum. *Int J Med Res Prof.*2018, 4(6); 178-82.
37. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-10.
38. Nandeeshha H, avithran P, Madanmohan T. Effect of antihypertensive therapy on serum lipids in newly diagnosed essential hypertensive men. *Angiology*, 2009;60(2):217-20.
39. Chandra S, Singh SP, Singh R, et al. Effect of lisinopril and perindopril on serum lipid profile in albino rabbits. *Int J Basic & Clin Pharmacol*, 2018, Vol 7(6); 1136-1140.
40. Bitkin AÇ, Boyraz M, Taşkın N, et al. Effects of ACE Inhibitors on Insulin Resistance and Lipid Profile in Children with Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(3):164-169.
41. Ettinger WH Jr, Hazzard WR. Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men. *Metabolism.* 1988;37:1055-8 34.
42. Taskinen MR, Kuusi T, Yki-Jarvinen H,et al. Short-term effects of prednisone on serum lipids and high density lipoprotein subfractions in normolipidemic healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:291-9 .
43. Yadav A., Jahan A., Yadav T, et al. Effect of Glucocorticoids on Serum Lipid Profile and Endothelial Function and Arterial Wall Mechanics. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2013, 80(12), 1007-1014.
44. Atik, N., Hayati, R. U., & Hamijoyo, L. Correlation Between Steroid Therapy and Lipid Profile in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.*2020, 12, 41-46. doi:10.2147/oarr.s245662.
45. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;53:528-35..
46. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism.* 1984;33:521-6.
47. Ettinger WH, Klinefelter HF, Kwiterovitch PO. Effect of short-term, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids. *Atherosclerosis.* 1987;63:167-172.
48. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D,et al. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med.* 1987;83:503-8.
49. Ettinger WH Jr, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:425-8,
50. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3954-61.
51. Ibels LS, Simons LA, King JO,et al. Studies on the nature and causes of hyperlipidaemia in uraemia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Q J Med.* 1975;44:601-14.
52. Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A,et al. Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron.* 1978;20:189-95
53. García-Gómez C, Nolla, JM, Valverde J, et al. High YDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur Jf Clin Invest.,* 2008, 38(9), 686-692.
54. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Intern Med.* 1996;239:407-15. 110.
55. Hilbrands LB, Demacker PN, Hoitsma AJ, et al. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:2073-81.
56. Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel GB, et al. Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids, and hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:193-201.

57. Jiang Y, Xie XB, Peng LK, et al. Dyslipidemia in human kidney 282 V. Simha transplant recipients receiving cyclosporine and tacrolimus is associated with different expression of CD36 on peripheral blood monocytes. *Transplant Proc.* 2011;43:1612–5
58. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 1997;11:60–5.
59. Kuster GM, Drexel H, Bleisch JA, et al. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplant.* 1994;57:1479–83.
60. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA.* 1989;262:53–6.
61. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986;256:3110–6.
62. Ruiu G, Pinach S, Gambino R, et al. Influence of cyclosporine on low-density lipoprotein uptake in human lymphocytes. *Metabolism.* 2005;54:1620–5.
63. Winegar DA, Salisbury JA, Sundseth SS, et al. Effects of cyclosporin on cholesterol 27-hydroxylation and LDLreceptor activity in HepG2 cells. *J Lipid Res.* 1996;37:179–91.
64. Bjorkhem I, Andersson O, Diczfalusy U, et al. Atherosclerosis and sterol 27-hydroxylase: evidence for a role of this enzyme in elimination of cholesterol from human macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:8592–6.
65. Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, et al. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation.* 2002;73:1258–64.
66. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:336–45.
67. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, et al. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. *Nephrology (Carlton).* 2009;14:758–63.
68. Jarzembowski T, Panaro F, Raofi V, et al. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. *Transpl Int.* 2005;18:419–22.
69. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with calcineurin inhibitor related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc.* 2003;35:3029–3031.
70. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl* 2001;7:401–8.
71. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 2001;71:271–280.
72. Firpi RJ, Tran TT, Flores P, et al. Sirolimus-induced hyperlipidaemia in liver transplant recipients is not dose-dependent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1033–9.
73. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res.* 2002;43:1170–80.
74. Ai D, Chen C, Han S, et al. Regulation of hepatic LDLreceptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest.* 2012;122:1262–70.
75. Hamamoto S, Uchida Y, Wada T, et al. Changes in serum lipid concentrations in patients with chronic hepatitis C virus positive hepatitis responsive or non-responsive to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:204–8.
76. Eland IA, Rasch MC, Sturkenboom MJ, et al. Acute pancreatitis attributed to the use of interferon alfa-2b. *Gastroenterology.* 2000;119:230–3.
77. Shinohara E, Yamashita S, Kihara S, et al. Interferon alpha induces disorder of lipid metabolism by lowering postheparin lipases and cholesteryl ester transfer protein activities in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1997;25:1502–6.
78. Yamagishi S, Abe T, Sawada T. Human recombinant interferon alpha-2a (r IFN alpha-2a) therapy suppresses hepatic triglyceride lipase, leading to severe hypertriglyceridemia in a diabetic patient. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2280.
79. Andrade RJ, Garcia-Escano MD, Valdivielso P, et al. Effects of interferon-beta on plasma lipid and lipoprotein composition and post-heparin lipase activities in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharm. & Therap.* 2000,14(7):929-35.



80. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 1991;325: 1196–204. 51.
81. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA.* 1995;273:199–208
82. Beden S. Effects of postmenopausal hormone on serum lipid profile and coagulation factors. *J Exp and Clin Med.* 2010, 99-103.
83. Campos H, Walsh BW, Judge H, et al. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3955–63
84. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:373–9
85. Mc Manus J, Mc Eneny J, Thompson W, et al. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135: 73-81
86. Silfverstolpe G, Gustafson A, Samsioe G, et al. Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects of three different progestogens. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1979;88:89–95.
87. Ball MJ, Ashwell E, Gillmer MD. Progestagen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norethisterone. *Contraception* 1991; 44: 223-33
88. Enk L, Landgren BM, Lindberg UB, et al. A prospective, one-year study on the effects of two long acting injectable contraceptives (depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone oenanthate) on serum and lipoprotein lipids. *Horm Metab Res.* 1992;24:85–9.
89. McEwan JA, Griffin M, Fotherby K, et al. Long-term use of depot-norethisterone enanthate: effect on blood lipid fractions. *Contraception.* 1992;46:49–60.
90. Berenson AB, Rahman M, Wilkinson G. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol.* 2009;114:786–94.
91. Tikkanen MJ, Kuusi T, Nikkila EA, et al. Postheparin plasma hepatic lipase activity as predictor of high-density lipoprotein response to progestogen therapy: studies with cyproterone acetate. *Maturitas.* 1987;9:81–6.
92. Burkman RT, Robinson JC, Kruszon-Moran D, et al. Lipid and lipoprotein changes associated with oral contraceptive use: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 1988;71:33–8.
93. Godsland IF, Crook D, Simpson R, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med.* 1990;323:1375–81
94. Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, et al. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65:1100–9. 70.
95. Akerlund M, Almstrom E, Hogstedt S, et al. Oral contraceptive tablets containing 20 and 30 micrograms of ethinyl estradiol with 150 micrograms desogestrel. Their influence on lipids, lipoproteins, sex hormone binding globulin and testosterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:136–43
96. Tuppurainen M, Klimschefskij R, Venhola M, et al. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception.* 2004;69:389–94
97. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15:305–13.
98. Liu CL, Yang TL. Sequential changes in serum triglyceride levels during adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients and the effect of dose reduction. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;79:11–6
99. Benschushan A, Brzezinski A. Tamoxifen effects on menopause-associated risk factors and symptoms. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:272–8
100. Sakhri J, Ben Salem C, Harbi H, et al. Severe acute pancreatitis due to tamoxifen-induced hypertriglyceridemia with positive rechallenge. *Jop.* 2010;11:382–4.
101. Santeufemia DA, Capobianco G, Dessole S, et al. Tamoxifen induced severe hypertriglyceridemia in a male patient with breast carcinoma. *Breast J.* 2009;15:675–6.
102. Vehmanen L, Saarto T, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment reverses the adverse effects of chemotherapy-induced ovarian failure on serum lipids. *Br J Cancer.* 2004;91:476–81.

103. Yeo W, Mo FKF, Pang E, et al. Profiles of lipids, blood pressure and weight changes among premenopausal Chinese breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *BMC Womens Health*. 2017 Jul 27;17(1):55. doi: 10.1186/s12905-017-0409-8
104. Dayspring T, Qu Y, Keech C. Effects of raloxifene on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal osteoporotic women with and without hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2006;55:972–9.
105. Carr MC, Knopp RH, Brunzell JD, et al. Effect of raloxifene on serum triglycerides in women with a history of hypertriglyceridemia while on oral estrogen therapy. *Diabetes Care*. 2005;28:1555–61
106. Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:1125–8.
107. Gillett MJ, Burnett JR, Yeap D. Clomiphene-associated combined hyperlipidemia: a case report. *J Reprod Med*. 2006;51:587–90.
108. Yasar HY, Ertugrul O. Clomiphene citrate-induced severe hypertriglyceridemia. *Fertil Steril*. 2009;92:396 e397–8
109. Keskin M., Songür Y, İşler M. Clomiphene-induced acute pancreatitis without hypertriglyceridemia. *Am J Med Sci*, 2007, 333(3):194-6.
110. Arbel Y, Weinstein D, Yogev R, et al. Acute pancreatitis following clomiphene citrate treatment: case report and review of the literature. *Int J Surg*. 2008;6:483-484.
111. Broome, D. T., Zimmerman, R. S., & Thota, P. N. Pancreatitis due to clomiphene citrate-induced hypertriglyceridemia: a case report and literature review. *AACE Clinical Case Reports*, 2018, 4(3), e221–e223.
112. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, et al. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10–11 weeks in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:75–83.
113. Salehian B, Wang C, Alexander G, et al. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3567–75
114. Tan KC, Shiu SW, Pang RW, et al. Effects of testosterone replacement on YDL subfractions and apolipoprotein A-I containing lipoproteins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:187–94.
115. Alen M, Rahkila P, Marniemi J. Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int J Sports Med*. 1985;6:139–44.
116. Friedl KE, Hannan CJ Jr, Jones RE, et al. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism*. 1990;39:69–74.
117. Hurley BF, Seals DR, Hagberg JM, et al. High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders v powerlifters. Negative effects of androgen use. *JAMA*. 1984;252:507–13
118. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*. 1996;335:1–7.
119. Kouri EM, Pope HG Jr, Oliva PS. Changes in lipoprotein-lipid levels in normal men following administration of increasing doses of testosterone cypionate. *Clin J Sport Med*. 1996;6:152–7.
120. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, et al. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. 2004;38:253–9.
121. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM, et al. Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism*. 1983;32:413–20
122. Garevik N, Skogastierna C, Rane A, et al. Single dose testosterone increases total cholesterol levels and induces the expression of HMG CoA reductase. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2012;7:12.
123. Packard CJ, Shepherd J. Action of danazol on plasma lipids and lipo-protein metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 159 Suppl.: 35-40
124. Rosen T, Johannsson G, Johannsson JO, et al. Consequences of growth hormone deficiency in adults and the benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment: a review paper. *Horm Res* 1995; 43: 93-9.
125. Abdu TAM, Neary R, Elhadd TA, et al. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endoc*. 2001, 55(2):209-16.
126. Johannsson G, Oscarsson J, Rosen T, et al. Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoprotein levels in growth hormone-deficient adults: influence of gender and Apo(a) and ApoE phenotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2142-50
127. Leese GP, Wallymahmed M, VanHeyningen C, et al. YDL-cholesterol reductions associated with adult growth hormone replacement. *Clin Endocrinol Oxf* 1998; 49: 673-7,

128. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol Oxf* 1994; 41: 345-50
129. Kubo T, Furujo M, Takahashi K, et al. Effects of Growth Hormone treatment on lipid profiles. *Indian J Pediatr*. 2018, Apr; 85(4):261-265.
130. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313:981-5.
131. Zech LA, Gross EG, Peck GL, et al. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol*. 1983;119:987-93.
132. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 2006;142:1016-22.
133. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:1088-93.
134. Mehta N, Wayne AS, Kim YH, et al. Bexarotene is active against subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in adult and pediatric populations. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12:20-5.
135. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol*. 2009;160:1299-307
136. Tian W, Yao Y, Fan G, et al. Changes in lipid profiles during and after (neo)adjuvant chemotherapy in women with early-stage breast cancer: A retrospective study. *PLOS ONE*, 2019, August, 1-14 <https://doi.org/10.1371>.
137. Kim SB, Kok YT, Thuan TV, et al. Safety results of Docetaxel-(Taxotere®)-based chemotherapy in early breast cancer patients of Asia-Pacific region: AsiaPacific breast initiative II. *J Breast Cancer*. 2015;18:356-64.
138. Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, et al. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother*. 2006;40:328-31.
139. Schneiders FL, van den Berg HP, Peters GJ, et al. Severe toxicity of capecitabine following uncomplicated treatment with 5-fluorouracil/leucovorin. *Med Oncol*. 2011;28:1136-9.
140. Javot L, Spaeth D, Scala-Bertola J, et al. Severe hypertriglyceridaemia during treatment with capecitabine. *Br J Cancer*. 2011;104:1238-9
141. Polinder-Bos HA, Kok EE, van de Wiel A, et al. Severe hypertriglyceridaemia associated with the use of capecitabine. *Neth J Med*. 2012;70:104.
142. Michie CO, Sakala M, Rivans I, et al. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *Br J Cancer*. 2010;103:617-21.
143. Yucel H, Warmerdam LV. Capecitabine-induced pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16:133-4.
144. Cohen H, Bielora B, Harats D, et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:703-6.
145. Kfoury-Baz EM, Nassar RA, Tanios RF, et al. Plasmapheresis in as-paraginase-induced hypertriglyceridemia. *Transfusion*. 2008;48:1227-30.
146. Jain S, Naithani R, Kapoor G, et al. L-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia in acute lymphoblastic leukemia with 11q23 abnormality. *Leuk Res*. 2009;33:e194
147. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIVprotease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51- F8
148. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
149. Hürlimann D, Chenevad R, Ruschitzka F, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing retroviral combination therapy. *Heart* 2006;92:110-112. doi: 10.1136/hrt.2004.056523.
150. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *Taramasso et al. BMC Infectious Diseases* (2018) 18:357
151. Chaggar PS, Shaw SM, and Williams SM. Effect of Antipsychotic Medications on Glucose and Lipid Levels. *J Clin Pharmacol* 2011;51:631-638

152. Jombo HE, Ayoade GO, Collins A, et al. Lipid Profile in Persons with Schizophrenia on Antipsychotic Medications in Uyo, South-South Nigeria. *Clinical Medicine and Diagnostics* 2021; 11(1): 8-13.
153. Fan L, You Y, Fan Y, et al. Association Between ApoA1 Gene Polymorphisms and Antipsychotic Drug-Induced Dyslipidemia in Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2021;17 1289–1297
154. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, et al. Pancreatitis Associated with Atypical Antipsychotics: From the Food and Drug Administration's MedWatch Surveillance System and Published Reports *Pharmacotherapy*, 23(9), 2003, 1123-30.
155. Bergemann N, Ehrig C, Diebold K, et al. Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:78–80.
156. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:369–74.
157. Kerr TA, Jonnalagadda S, Prakash C, Azar R. Pancreatitis following Olanzapine Therapy: A Report of Three Cases. *Case Rep Gastroenterol*. 2007;1:15–20 .
158. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186:572-578.
159. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26:157-162.
160. Kerwin R, Millet B, Herman E, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007;22:433-443.
161. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008;69: 1046-1056
162. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, et al. A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naive, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1733-1740.
163. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64(7):701–723.

164. Hirsch L, Yang J, Bresee L, et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* (2017) 40:771–781.
165. Olose EO, Edet J, Igwe MN, et al. Dyslipidaemia and Medical Outcome (Health Related Quality of Life) in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics in Enugu, Nigeria. *Hindawi Psychiatry Journal* Volume 2017, Article ID 9410575,1- 9.
166. Buhagiar K, Jabbar F. Association of First- vs. Second-Generation Antipsychotics with Lipid Abnormalities in Individuals with Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*, 2019 Mar;39(3):253-273. doi: 10.1007/s40261-019-00751-2
167. Demircioglu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol*. 2000;23:142–6.
168. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio MC, et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000;41:1–7. 220.
169. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, et al. Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology*. 1995;45:1155–7.
170. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1992;33:932–5.
171. Verrotti A, Basciani F, Domizio S, et al. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 1998;19:364–7.
172. Yilmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, et al. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg*. 2001;101:217–20.
173. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:242–5
174. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Paediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:1151–5.
175. Aynacı FM, Orhan F, Örem A, et al. Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipoprotein (a) and Other Lipid Levels in Childhood. *J Child Neurol*. 2001; 16:367-9.
176. Mintzer S, Constantino T, Gidal B, et al. Markers of bone and lipid metabolism with eslicarbazepine monotherapy. *Epilepsy Research*. 2019, 158; 106216, 1-6.
177. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest*. 1999;115:1198–9.
178. JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1348–52.231.

# Lipoprotein Metabolizması Hastalıklarının Genetiği

Fulya YÜKÇÜ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Lipidler, proteinler ve karbonhidratlarla birlikte metabolizmada önemli bir role sahiptir (1). Kolesterol, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi plazma lipidleri, karmaşık lipoprotein parçacıkları içinde taşınmaktadır. Lipidler ve lipoproteinler çok sayıda fizyolojik rollere sahiptir. Plazma lipid seviyeleri, çeşitli lipoprotein türlerinin entegre lipid bileşenini temsil etmektedir (2).

Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve felç dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara (CVD) zemin hazırlayabilir (3,4). Genetik faktörler, lipoprotein metabolizmasının ve dolayısıyla lipoproteinlerin plazma düzeylerinin ve CVD riskinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Klasik Mendel monogenik lipoprotein bozukluklarının moleküler karakterizasyonu, lipoprotein metabolizmasının fizyolojisi ve düzenlenmesi ve terapötik ilaç gelişimi için yeni hedefler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Günümüzde, genel popülasyonda kardiyovasküler risk oluşturmada çok daha yaygın ve önemli olan kompleks lipoprotein fenotiplerini etkileyen genetik faktörlerin daha fazla aydınlatılmasına büyük önem verilmektedir (5).

Çeşitli genetik ve çevresel faktörler, lipidlerin ve lipoproteinlerin plazma konsantrasyonlarında bireyler arası varyasyona katkıda bulunmaktadır (6). Son teknolojik gelişmeler, plazma lipid ve lipoprotein seviyelerindeki bireyler arası farklılıklar üzerinde büyükten küçüğe kadar önemli etkileri olan, çok nadirden yaygına kadar çok sayıda genetik varyantın tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Nadir görülen ailesel dislipidemi sendromlarının altında yatan genler ve mutasyonların aralığı genişlerken, akraba olmayan bireylerde genotipleme ve yeni nesil dizileme çalışmalarıyla yeni görüşler ortaya çıkmıştır (7).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD.,  
fulya.yukcu@ksbu.edu.tr

4. Pirruccello J, Kathiresan S. Genetics of lipid disorders. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(3):238-242.
5. Kathiresan S, Rader D. J. Chapter 23-Lipoprotein Disorders. Geoffrey S. Ginsburg, Huntington F. Willard (Ed.), *Essentials of Genomic and Personalized Medicine*. Academic Press; 2010. 269-288.
6. Breslow, J. L. Genetics of Lipoprotein Abnormalities Associated with Coronary Artery Disease Susceptibility. *Annu. Rev. Genet*. 2000, 34, 233-254.
7. Dron JS, Hegel RA. Genetics of lipid and lipoprotein disorders and traits. *Curr Genet Med Rep* 2016;4(3):130-141.
8. Hegele, R. (2013). Lipoprotein and Lipid Metabolism. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 1-33. 10.1016/B978-0-12-383834-6.00100-2.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412-423.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2331-2339.
11. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*. 2015 Mar;61(3):533-543.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-952.
13. Li X, Mai J, Rao X, et al. Adverse trends of cardiovascular risk factors among low risk populations (1983-1994): a cohort study of workers and farmers in Guangzhou, China. *BMC Public Health* 2011;11:931.
14. BHF. BHF CVD statistics compendium 2017. *BHF*; 2017. [Internet].
15. Mendis S. Cardiovascular risk assessment and management in developing countries. *Vasc Health Risk Manage* 2005;1:15-18.
16. Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *Br Med J* 2008;337-993.
17. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
18. Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol* 2017;106:237-248.
19. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?" Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *J Am Med Assoc* 1986;256:2823-2828.
20. Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, et al. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. *Atherosclerosis* 2006;185:297-306.
21. Jeemon P, Neogi S, Bhatnagar D, et al. The impact of migration on cardiovascular diseases and its risk factors among people of Indian origin. *Curr Sci* 2009;97:378-384.
22. Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, et al. Genetic and environmental influences on factors associate with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2009;50:1917-1926.
23. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
24. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among B300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat Genet* 2018;50(11):1514-1523.
25. Dron JS, Hegel RA. Polygenic influences on dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2018;29(2):133-143.
26. Rader, DJ, Cohen J, Hobbs H.H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest*. 111,1795-1803 (2003).
27. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
28. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-429.

29. Lindgren V, Luskey KL, Russell DW, et al. Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:856-871.
30. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell* 1984;39:27-38.
31. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
32. Kotze MJ, De Villiers WJ, Steyn K, et al. Phenotypic variation among familial hypercholesterolemics heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1460-1468.
33. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E41-52.
34. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia. *Ann Clin Biochem* 2006;43:441-456.
35. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *J Clin Lipidol*. 2016 Nov-Dec;10(6):1297-1302. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.009.
36. Fellin R, Arca M, Zuliani G, et al. The history of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH): from clinical observations to gene identification. *Gene* 2015; 555:23-32.
37. D'Erasmo L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020 Apr;31(2):56-61.
38. Marduel, M., Carrié, A., Sassolas, et al. ADH Research Network, Boileau, C., Varret, M., & Rabès, J. P. (2010). Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Human mutation*, 31(11), 1811-1824.
39. Calandra S, Tarugi P, Bertolini S. Impact of rare variants in autosomal dominant hypercholesterolemia causing genes. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Jun;28(3):267-272.
40. Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16: 424.
41. Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):783-789.
42. Lütjohann D. Sitosterinämie (Phytosterinämie) [Sitosterolemia (phytosterolemia)]. *Internist (Berl)*. 2019 Aug;60(8):871-877. German.
43. Zamel R, Khan R, Pollex RL, et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:19. Published 2008 Jul 8. doi:10.1186/1750-1172-3-19.
44. Goldman J.G. Ataxia. In: Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier Inc, 2010. p. 70-86.
45. Hentati F, El-Euch G, Bouhhal Y, et al. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:295-305. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00018-8. PMID: 21827896.
46. Schonfeld G, Lin X, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Jun;62(12):1372-1378. doi: 10.1007/s00018-005-4473-0. PMID: 15818469.
47. Salt HB, Wolff OH, Lloyd JK, et al. On having no betalipoprotein: A syndrome com-prising abetalipoproteinemia, acanthocytosis, and steatorrhea. *Lancet* 1960;2:325.
48. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res*. 2003 May;44(5):878-883. doi: 10.1194/jlr.R300002-JLR200. Epub 2003 Mar 16. PMID: 12639976.
49. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al.. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res* 2016;112:429-442.
50. Da Dalt L, Castiglioni L, Baragetti A, et al.. PCSK9 deficiency rewires heart metabolism and drives heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021 Aug 21;42(32):3078-3090. doi: 10.1093/eurheartj/ehab431. PMID: 34252181; PMCID: PMC8380058.
51. Sun H, Krauss RM, Chang JT. PCSK9 deficiency reduces atherosclerosis, apolipoprotein B secretion, and endothelial dysfunction. *J Lipid Res*. 2018;59(2):207-223. doi:10.1194/jlr.M078360.
52. Tan, YD, Xiao P, Guda C. (2020). In-depth Mendelian randomization analysis of causal factors for coronary artery disease. *Scientific reports*, 10(1), 9208.



53. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–590.
54. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:1121-1130.
55. Nioi P, Sigurdsson A, Thorleifsson G, et al. Variant ASGR1 associated with a reduced risk of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;374:213-241.
56. Drayna D, Jarnagin A.S, McLean J, et al. Cloning and sequencing of human cholesteryl ester transfer protein cDNA. *Nature*, 327 (1987), pp. 632-634.
57. Bruce C, Chouinard R.A, Tall A.R.. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu. Rev. Nutr.*18 (1998), 297-330.
58. Nagano M, Yamashita S, Hirano K, et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.*11 (2004), pp. 110-121.
59. Boekholdt S. M, Thompson J. F. (2003). Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *Journal of lipid research*, 44(6), 1080-1093.
60. Wu Z, Lou Y, Qiu X, et al. (2014). Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach. *BMC medical genetics*, 15(1), 1-17.
61. Borggreve S. E, Hillege H. L, Wolffenbuttel, B. H, et al. (2006). An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3382-3388.
62. Saito H, Dhanasekaran P, Nguyen D, et al.  $\alpha$ -Helix formation is required for high affinity binding of human apolipoprotein A-I to lipids. *J. Biol. Chem*, 279 (2004), 20974-20981.
63. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016 Feb 15;454:143-85.
64. Chiesa G, Sirtori C.R. (2003). Apolipoprotein A-I-Milano: Current Perspectives. *Curr Opin Lipidol* 14,159-163.
65. Rader D.J, Kathiresan S, Chapter 3-Lipoprotein Disorders. Geoffrey S. Ginsburg, Huntington F. Willard (Ed.), *Genomic and Precision Medicine (Third Edition)*. Academic Press; 2018. 27-46.
66. Peelman F, Vanloo B, Verschelde J.L., et al. Effect of mutations of Nand C-terminal charged residues on the activity of LCAT, *J. Lipid Res.* 42 (2001) 471–479.
67. Kuivenhoven J.A, Pritchard H, Hill J. (1997). The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. [Review] [102refs]. *J Lipid Res.* 38,191-205.
68. Peelman F, Verschelde J.L, Vanloo B, et al. Effects of natural mutations in lecithin:cholesterol acyltransferase on the enzyme structure and activity, *J. Lipid Res.* 40 (1999) 59–69.
69. Vanloo B, Peelman F, Deschuymere K, et al. Relationship between structure and biochemical phenotype of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) mutants causing fish-eye disease, *J. Lipid Res.* 41 (2000) 752–761.
70. Gilbert B, Rouis M, Griglio S, et al. Lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a new patient homozygote for the preponderant mutation Gly188Glu in the human LPL gene and review of reported mutations: 75 % are clustered in exons 5 and 6. *Ann Genet.* 2001 Jan-Mar;44(1):25-32.
71. Takagi A, Ikeda Y, Takeda E, et al. A newly identified lipoprotein lipase (LPL) gene mutation (F270L) in a Japanese patient with familial LPL deficiency, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1502, 3, (2000), 433-446.
72. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome. A Clinical Guide For Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2018 Aug;24(8):756-763.
73. Regmi M, Rehman A. Familial Hyperchylomicronemia Syndrome. 2021 Aug 16. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
74. Susheela AT, Vadakapet P, Pillai L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2021, 08;15(1):5.
75. Patil K, Gupta N. Lipoprotein Lipase Deficiency: Diet is the Key! *Indian J Pediatr.* 2021 Feb;88(2):111-112.
76. Roy A, Samanta T, Purkait R, et al. Etiology, clinical spectrum and outcome of metabolic liver diseases in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Mar;23(3):194-8.
77. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt A:3-12.

# Hiperlipideminin Eşlik Ettiği Sistemik Hastalıklarda Anestezi Yönetimi

Fatma BALCI<sup>1</sup>  
Ceyhan OFLEZER<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Hiperlipidemi, anormal yağ metabolizması veya fonksiyon bozukluğuna bağlı kanda yükselmiş lipid veya lipoprotein düzeyi ile karakterize bir durumdur. Hiperlipidemi; beslenme bozuklukları, obezite, diyabet veya ailesel hiperkolesterolemi gibi genetik hastalıklara bağlı gelişebilir. Hiperlipidemili hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişme olasılığı iki kat daha yüksektir (1). Bu nedenle, genel anestezi uygulanacak hastalarda anestezi yönetimini etkileyebilecek hastalıkların belirlenmesi açısından kapsamlı bir preoperatif değerlendirme gerekmektedir (2). Bu bölümde hiperlipideminin eşlik ettiği bazı sistemik hastalıklarda preoperatif ve perioperatif genel anestezi yönetiminden bahsedilecektir.

## HİPERTANSİYON (HT)

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada önde gelen mortalite nedenidir (3). Gelişmiş ülkelerde ise iş gücü kaybının ana sebebidir. (4). Sigara, sedanter yaşam, obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi (total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-LDL ve trigliserid-TG düzeylerinde artma, yüksek yoğunluklu lipoprotein-HDL düzeyinde azalma), yüksek şeker seviyeleri ve aile öyküsü gibi risk faktörleri kalp ve damar hastalıklarının artması açısından yüksek oranda risk teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri' ne göre KVH'ın %8,7'sinde yüksek lipid seviyeleri sorumludur (4).

Hipertansiyon (HT) tanısı, bir veya iki haftalık kan basıncı ölçüm takibinde kan basıncının en az iki kez 140/90 mm Hg'den daha yüksek ölçülmesi ile konulmak-

<sup>1</sup> Uzm. Hemşire, Beyin ve sinir Cerrahisi Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, fatmabalci1984@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Anesteziyoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, coflezer@yahoo.com

olmak üzere aritmileri olan hastalarda EKG ve tıbbi klirens göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu durum refrakter hipertiroidizmi işaret edebilir (2).

### Hipotroidili hastalarda preoperatif anestezi yönetimi

- Hipotiroidizmi olan hastalar anesteziye karşı artan duyarlılığa sahip olduğu için dikkatli uygulanmalıdır.
- Hipotroidi hastaları, cerrahi stres ve/veya anestezi ajanlarının kardiyovasküler depresan etkileri ile maskelenemeyen hipodinamik bir kardiyovasküler sisteme sahiptir. Hipotiroidizmin kardiyovasküler etkileri genellikle hastalar ötiroid haline getirildikten sonra tersine döner (2).
- Tedaviden sonra sublinik hipotiroidi olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkta önemli bir hızlanma olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Bu hasta popülasyonuna KAH hastası gibi davranın. Ketamin, atropin ve diğer ilaçlardan kaçının (2).

## SONUÇ

Hiperlipideminin eşlik ettiği sistemik hastalığa sahip genel anestezi uygulanacak hastalarda, anestezi yönetimini etkileyebilecek risklerin belirlenmesi için kapsamlı bir perioperatif değerlendirme gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids in health and disease*. 2020;19(1):23. doi: 10.1186/s12944-019-1171-8.
2. Agarwal R, Porter MH, Obeid G. Common medical illnesses that affect anesthesia and their anesthetic management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2013;25(3):407-438. doi: 10.1016/j.coms.2013.03.001.

3. Şahin B, İlgün G. Risk factors of deaths related to cardiovascular diseases in World Health Organization (WHO) member countries. *Health & social care in the community*. 2020;9:1365-2524. doi: 10.1111/hsc.13156
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9064):1498-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
5. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9):4-7. doi: 10.26442/terarkh20189094-7.
6. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-16823. doi: 10.1002/jcp.28350.
7. Tietge UJ. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2014;25(1): 94-95. doi: 10.1097/mol.0000000000000051.
8. Pouwels S, Buise MP, Twardowski P, et al. Obesity Surgery and Anesthesiology Risks: a Review of Key Concepts and Related Physiology. *Obesity surgery*. 2019;29(8):2670-2677. doi: 10.1007/s11695-019-03952-y
9. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23): 535-578. doi: 10.1161/cir.0000000000000450
10. Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019;62(4):334-341. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.006
11. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):453-458. doi: 10.1172/jci10762
12. Sahadevan M, Kasiske BL. Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(3):323-9. doi: 10.1097/00041552-200205000-00009
13. Kayser G. Hyperlipidemia in glomerular disease. In: Massery SG (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 688-690.
14. Keane W. Kidney in nutritional disorders. In: Glasscock R (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 1135-1171.
15. Mackenzie HS, Taal MT, Luyckx VA, et al. Dyslipidemia in adaptation to nephron loss. In: Brenner B (eds.). *The Kidney*. Philadelphia: Saunders Com. ; 2000. p. 1920-1992.
16. Trainor D, Borthwick E, Ferguson A. Perioperative management of the hemodialysis patient. *Seminars in dialysis*. 2011;24(3):314-26. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00856.x
17. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Current problems in cardiology*. 2016;41(2):65-92. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002.

## Leptin ve Egzersiz

Alparslan ÜNVEREN<sup>1</sup>

Büşra YILMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Yirmi birinci yüzyılın önemli sağlık problemlerinden biri olan ve son yıllarda dünyanın her yerinde insan sağlığını önemli düzeyde tehdit eden obezite, toplum sağlığı açısından olumsuz yükselişine devam etmektedir. Obezite terminolojik olarak birçok farklı bakış açısına göre tanımlanmış olsa da, kısaca vücutta anormal yağ birikmesi şeklinde ortaya çıkan aşırı kilo alma veya şişman olma şeklinde ifade etmek mümkündür.

Obezite sonuçları itibari ile sadece bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle kalmaz aynı zamanda dünya toplumlarının sağlık harcamalarına daha fazla kaynak aramaya mahkûm eder. Ayrıca obezite ile birlikte ortaya çıkan hastalıklar ve bu hastalıklara yakalanan insanların bir sonraki insan nesline aktaracakları sağlıksız genetik mirasının da, sağlıksız bir neslin oluşmasına sebep olacağı göz ardı edilmemelidir.

Obezitenin yaygınlığı ve riski artarken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere, durumun ciddiyetinin farkında olan toplumlar obezite ile mücadele etme konusunda önemli kaynaklar aramaktadırlar. Bu mücadele çalışmaları arasında önemli olduğunu düşündüğümüz ve özellikle DSÖ'nün ısrarla üzerinde durduğu bireylerin inaktif yaşamdan uzak, aktif bir yaşam tarzı benimsemeleri yönündedir. Dolayısıyla egzersiz ve spor bilimciler göre aktif yaşam tarzının önemli olduğunu ve bireylerin ancak egzersiz ile birlikte obezite karanlığından aydınlığa doğru çıkabileceğini, ayrıca kaybedilen sağlıklı beden mirasını yeniden kazanabileceğimizi vurgulamaktadır. Bu noktada insanoğlunun sağlığı konusunda endişe duyan bilim insanları obezitenin önce nasıl engelleneceği ve daha sonra tamamen nasıl ortadan kaldırılacağı konusunda birçok çalışma yapmaktadırlar.

<sup>1</sup> Doç.Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD. alparslanunveren@gmail.com

<sup>2</sup> Doktora Öğrencisi, Gazi Üniversitesi, busra.yuce.87@windowslive.com,

seviyelerinde düşme tespit edilmiştir.

## SONUÇ

Son yıllarda sağlıklı beslenme ve hareketsiz yaşam etkisiyle artan obezite vakalarının bulunması, bilim insanlarını leptin hormonu ile ilgili deneysel çalışmalara yönlendirmiştir. Bu çalışmaların sonucunda ise; çok açık ve net görülüyor ki; leptin hormonunun tüm metabolizmayı etkileyen bir hormon olduğu ve bu önemiyeti sebebi ile iç organlarımızı ve yağlanmayı doğrudan etkilemektedir. (53).

Yapılan araştırmalar ile ilgili literatür taraması sonucunda, vücuttaki yağ oranı, leptin düzeyi ile doğru orantılı bir bağlantı olarak ortaya çıkmaktadır. Leptin hormonunun kandaki plazma seviyesi, bireylerin cinsiyet, yaşam şekli, beslenme tarzları gibi bir çok konu ile aynı başlık altında incelendiğinde, hepsinde önem arz ederek, çalışma sonuçlarında bu seviyenin değişim gösterdiği önemle vurgulanmaktadır.

Leptin hormonu, genel bilgiler kısmında detaylı bilgi verildiği üzere, enerji dengeleyici ve düzenleyici bir etkiye sahiptir. Bu etkisi ile birlikte, Leptin ve egzersiz üzerine yapılan birçok çalışmada çok farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu değişimin birçok farklı sebebi olmasıyla birlikte, öncelikle akıllara gıda tüketiminin dengeli olmaması ve bu dalgalanmanın bireylerdeki leptin düzeyini olumsuz anlamda etkilemesini getirmektedir. Ayrıca enerji dengesi ve vücutta bulunan yağ kütlesini etkileyecek düzeyde yapılan egzersizlerin sonucunda, vücutta bulunan leptin hormon seviyesinin değiştiği de sonuçlara bakılarak ileri sürülebilir.

Leptin hormonunun özellikle obez bireylerdeki düzenlemeleri için, kısa süreli egzersiz planlamalarında herhangi bir değişim olmadığı ya da çok az olduğu, 12 hafta ve üzeri bir zaman dilimine yayarak egzersiz uzmanları tarafından planlanan; kişiye özgü yapılandırılmış egzersiz programları, dengeli beslenme, vücut kitle indeksi takibinin ve belli başlı farklı başlıkları da içinde barındıran bir program dâhilinde, finansal yük ve halk sağlığı üzerinde oluşan olumsuz etkinin önüne geçilebilir, kişilerin genel sağlıklarının iyileşmesi konusunda destek verilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptormRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci*, 1997; 94: 2.Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*, 1997; 136: 461-464.
2. Considine RV, Sinha MK, Heinmann ML, Kriavciunas A, Stepan TW, Nyce MR, et al.Serumimmunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *NewEngland J Med.*, 1996; 334: 292-295
3. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and bodyfat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 3909-3913.

4. Himms-Hagen, J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1999; 36: 575-655
5. Misra A, Garg A. Leptin. Its receptor and obesity. *J Invest Med*, 1996; 44: 540-548.
6. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E. Effect of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 4418-4421
7. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1997; 94: 7001-7005
8. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 2000; 43:438-442.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
10. Christos S, Mantzoros MD (1999). The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 13, 671-680
11. Auwerx J, Staels B (1998). Leptin. *The Lancet*, 351, 737-742.
12. Houseknecht KL, Portocarrero CP (1998). Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrin*, 15, 457-475.
13. Guerre-Millo M (2002). Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*, 25, 855-861.
14. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 250-252.
15. Brabant G, Horn R, Mary M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 43, 438-42
16. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M (1996). Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*, 45, 984-987
17. Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, Kuijper JL (1997). Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol*, 272, R1800- R1808.
18. Zeng J, Patterson BW, Klein S, Martin DR, Dagogo-Jack S, Kohrt WM, Miller SB, Landt M (1997). Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol*, 273, 1102-1106.
19. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK (2002). The role of leptin in fertility. *Eur J Obs & Gyn Reprod Biol*, 106, 118-124,
20. Teker Z, Özer G, Topaloglu K, Mungan NÖ, Yüksel B (2002). Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv*, 11, 30-40
21. Barb CR, Hausman GJ, Houseknecht KL (2001). Biology of leptin in the pig. *Domestic Anim Endocrinol*, 21, 297-317
22. Hekimoğlu A (2006). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Derg*, 33, 4, 259-267.
23. Schwartz MW, Seeley RJ (1997). Neuroendocrine responses to starvation and weight loss, *New Eng J Med*, 19, 1807-1811.
24. Cha MC, Jones PJ (1998). Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *J Lipid Res*, 39, 1655-1660
25. Chelikani PK, Ambrose JD, Keisler DH, Kennelly JJ (2004). Effect of short term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Dom Anim Endocrinol*, 26, 33-48.
26. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*, 18, 399-419
27. Comba A (2014). Farklı koyun ırklarında leptin ve lipid profili düzeylerinin belirlenmesi. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van. D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia
28. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ (2000). Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Ann Rev Nutrition*, 20, 105-127
29. Jeanrenaud B, Jeanrenaud R (2002). Nöropetidler ve leptinin besin alımı ve obezitedeki rolü. Editör: Dursun N, *International Textbook of Obesity*, 1 baskı, AND Danışmanlık & Yayıncılık, İstanbul, sayfa 101- 112.
30. Karlsson C (2000). Leptin-a slimmer's dream that crashed? *J Int F Clin Chem Lab Med*, 12, 1-9
31. Friedman JM, Halaas JL (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*,

- 395, 763-70.
32. Harris RB (1998). Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 245, 502-509.
  33. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 903-908.
  34. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.
  35. Hickey MS, Calsbeek DJ. Plasma leptin and exercise: Recent findings. *Sports Med* 2001; 31:583-
  36. Flier FS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13.
  37. Kowalska I, Strackowski M, Gorski J, Kinalska I. The effect of fasting and physical exercise on plasma leptin concentrations in high-fat fed rats. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:309-20.
  38. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-9.
  39. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-23.
  40. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
  41. McClain DA, Alexander T, Cooksey RC, Considine RV. Hexosamines stimulate leptin production in transgenic mice. *Endocrinology* 2000;141:1999-2002.
  42. van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WH. Regulation of average 24 h human plasma leptin level: The influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 1999;151-8.
  43. Kanabrocki E, Hermida RC, Wright M, Young RMI, Bremner FW, Third JLHC, et al. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. *Chronobiol Int* 2001;18:273-83.
  44. Torjman MC. On the delayed effects of exercise on leptin: More questions than answers. *Nutrition* 2001;7:420-1.
  45. Weltman A, Pritzlaff CR, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME, et al. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1556-61
  46. Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1999;20:444-50.
  47. Kraemer RR, Johnson LG, Haltom R, Kraemer GR, Hebert EP, Gimpel T, et al. Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:171-7.
  48. Kraemer RR, Acevedo EO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Leptin and steroid hormone responses to exercise in adolescent female runners over a 7-week season. *Eur J Appl Physiol* 2001;86:85-91.
  49. Hulver M, Houmard J. Plasma leptin and exercise: Recent findings. *Sports Med* 2003;33:473-82.
  50. Weltman A, Pritzlaff CR, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME, et al. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1556-61.
  51. Olive JL, Miller MS, Miller GD. Differential effects of maximal- and moderate- intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition* 2001;17:365-9.
  52. Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism* 2000;49:395-9.
  53. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(1):E43-9.
  54. Zaccaria M, Ermolao A, Roi GS, Englari P, Tegon G, Varnier M. Leptin reduction after endurance races differing in duration and energy expenditure. *Eur J Appl Physiol* 2002;87:108-11.
  55. Karamouzis I, Karamouzis M, Vrabas IS, Christoulas K, Kyriazis N, Giannoulis E, et al. The effects of marathon swimming on serum leptin and plasma neuropeptide Y levels. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:132-6.
  56. Gökbel H, Baltacı AK, Üçok K, Okudan N, Moğulkoç R. Ratlarda zorlu egzersizde serum leptin



- düzeylerindeki değişme ve çinko eksikliği/takviyesiyle ilişkisi. I. Leptin Sempozyumu. 20-22 Haziran 2003; Konya. 2003. 45.
57. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med* 2002;227:701-8.
  58. Koistinen HA, Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. The effect of exercise on leptin concentration in healthy men and in type 1 diabetic patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:805-10.
  59. Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, et al. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2376-9.
  60. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med* 2002;227:701-8.
  61. Dirlewanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneiter P, Jéquier E, Tappy L. Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. *Eur J Appl Physiol* 1999;79:331-5.
  62. Houmard JA, Cox JH, MacLean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism* 2000;49:858-6
  63. Noland RC, Baker JT, Boudreau SR, Kobe RW, Tanner CJ, Hickner RC, et al. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:227-31.
  64. Kohrt WM, Landt M, Jr Birge SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3980-5.
  65. Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, et al. Plasma leptin concentrations in obese children: Changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr* 1999;69:388-94.
  66. Okazaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:415-2
  67. Pasman WJ, Westertep-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 1998;274:E280-6.
  68. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* 1997;272:E5626
  69. Ünal M, Ünal DÖ, Baltacı AK, Moğulkoç R, Yıldız S, Kayserilioğlu A. Erkek profesyonel futbolcular ve sağlıklı sedanter erkeklerde serum leptin seviyelerinin incelenmesi. I. Leptin Sempozyumu. 20-22 Haziran 2003; Konya. 2003. 40.
  70. Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Synder LL, Weinstock RS, Carhard R, et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes* 2001;25:1474-80.
  71. Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone CD, Mayo MF, et al. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:608-13.
  72. <https://www.birbes.com/leptin-hormonu-nedir-agirlik-uzerine-etkileri-nelerdir-16480/> (E.T:12.06.2021).
  73. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413112002811#fig2> (E.T:12.06.2021)

# Parkinson Hastalığında Lipidlerin Rolü

İlker Deniz CİNGÖZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Lipid ve lipid transportu, otofajik-lizozomal ve inflamatuvar yolların yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklar için önemli ve etkili olduğu yapılan genetik varyant analizlerinde açıkça görülmektedir (1,2). Bununla birlikte, biyolojik etkileşimlerinin Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) ve demans gibi yaşa bağlı birçok nörodejeneratif bozuklukta görülen patolojiye nasıl yol açtığı net değildir. Örneğin PH'de, Mendel genetik insan vakalarının ilk genetik tanımlaması,  $\alpha$ -sinüklein (SNCA), LRRK2, parkin, PINK1 ve DJ-1 gibi proteinleri içermiştir (3,4). Belirgin bir şekilde, yapılan ilk çalışmalarda otozomal dominant PH'li nadir ailelerde  $\alpha$ -sinüklein genindeki mutasyonları ve hem genetik hem de sporadik hastalıkta Lewy cisimciklerinde  $\alpha$ -sinükleinin varlığını ortaya çıkardı (5). Genom çapı ile ilişkili çalışmalarda GBA1, DGKQ, LAMP1, SCARB2/LIMP-2, glikoprotein NMB dahil olmak üzere lizozomal yollar, lipidler, lipoproteinler ve inflamasyon ile ilişkili gen varyantlarını PH için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (6,7). Eleştirel olarak, sporadik PD vakalarının çoğunluğunun (%56) bir lizozomal depo bozukluğu geninde en az bir olası zararlı varyant taşıdığı ve hastaların %21'inin birden fazla alel taşıdığı gösterilmiştir (8).

Apolipoproteinler gibi lipid taşıyıcılar aracılığıyla nöronlar ve glia arasında uygun lipid transferi, nöronların metabolik bütünlüğünü korumak için esastır. Reaktif oksijen türlerinin yükselmesi ve nöronlardaki mitokondriyal disfonksiyon, nöronlarda yüksek lipid üretimine ve ardından glial hücrelerde lipid depolama organelli olan lipid damlacıklarının birikmesine yol açar (9). Oksidatif stres koşulları altında nöronlardan gliaya lipid taşınmasının bozulması nöronal hasara yol açar ve nörodejenerasyona yol açar (10,11). Apolipoprotein E (apoE) en yaygın beyin lipoproteinidir ve lipoprotein partiküllerinin oluşumu için bir iskele görevi görür. ApoE, hücre yüzeyi apoE reseptörlerine bağlanarak kolesterol ve diğer lipidleri taşır ve

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi i.d.cingoz@hotmail.com

(60, 61, 62). PH'nin ilk motor semptomları, büyük ölçüde dopaminerjik orta beyin nöronlarının kaybına bağlıdır. Orta beyinde, substantia nigra'daki hassas A9 ve daha az savunmasız A10 dopaminerjik nöronların farklı metabolik ve gen ekspresyon profilleri vardır ve daha önce A9 nöronlarına daha fazla A10 nöronlarında yüksek oranda eksprese edilmesi, in vitro ve in vivo olarak PD ile ilişkili nörodejenereasyona karşı hücrel bir direnç sağlar (63).

Orta beyin dopaminerjik nöronları, genel anatomik ve normal fizyolojik özelliklere ek olarak, seçici hassasiyetlerinde yer alması muhtemel olan yerel doku ortamı ve glial etkileşimlerin yanı sıra benzersiz gen ve protein ekspresyonuna sahiptir (64). Substantia nigra'daki insan dopaminerjik nöronlarının, beyindeki diğer bölgelere kıyasla artmış protein ve lipid oksidasyon ürünleri seviyelerine sahip oldukları için yaşamları boyunca artan oksidatif strese maruz kaldıklarını gösteren bir kanıttır (65). Bu artan oksidatif stres PH'de daha da belirgindir. PH hastalarının substantia nigra'sında, glutatyon düzeylerinin azalması, peroksidaz ve katalaz aktivitesinin azalması ve lipid ve protein oksidasyon ürünlerinde daha da fazla artış dahil olmak üzere çeşitli oksidatif stres belirteçleri mevcuttur (66). PH beyinlerinde mitokondriyal kompleks I alt birimleri ve aktivite azalmıştır (67, 68). Yaşa bağlı ve yaygın PD formlarını anlamak için büyük önem taşıyan birçok mitokondriyal toksisite veya metabolik uzlaşma türü, kendi başına  $\alpha$ -sinüklein yükselmeleri ve hatta  $\alpha$ -sinüklein kümelenmiş formları oluşturabilir (69).

## KAYNAKLAR

1. Shi H, Belbin O, Medway C, et al. Genetic variants influencing human aging from late onset Alzheimer's disease (LOAD) genome-wide association studies (GWAS). *Neurobiol Aging*. 2012;33:1849.e1845–18.
2. Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdottir IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet*. 2017;49:1511–6.
3. Kumaran R, Cookson MR. Pathways to parkinsonism redux: convergent pathobiological mechanisms in genetics of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24:R32–44.
4. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299:256–9.
5. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839–40.
6. Klemann C, Martens GJM, Sharma M, et al. Integrated molecular landscape of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:14.
7. Billingsley KJ, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, et al. Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res*. 2018;373:9–20.
8. Robak LA, Jansen IE, van Rooij J, et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain*. 2017;140:3191–203.
9. Liu L, Zhang K, Sandoval H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*. 2015;160: 177–90.
10. Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, et al. The glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via APOE/D. *Cell Metab*. 2017;26:719–737.e716.
11. Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell*. 2019;177:1522-35.e14.
12. Rebeck GW. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains. *J Lipid Res*. 2017;58:1493–9.

13. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. APOE epsilon4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurol.* 2013;70:223–8.
14. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71:1405–12.
15. Gao J, Huang X, Park Y, et al. Apolipoprotein E genotypes and the risk of Parkinson disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2106.e2101.
16. Fagan AM, Watson M, Parsadanian M, et al. Human and murine ApoE markedly alters A beta metabolism before and after plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2002;9:305–18.
17. Koob AO, Ubhi K, Paulsson JF, et al. Lovastatin ameliorates alpha-synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of alpha-synucleinopathies. *Exp Neurol.* 2010;221:267–74.
18. Varkey J, Isas JM, Mizuno N, et al. Membrane curvature induction and tubulation are common features of synucleins and apolipoproteins. *J Biol Chem.* 2010;285:32486–93.
19. Emamzadeh FN. Role of apolipoproteins and alpha-Synuclein in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci.* 2017;62:344–55.
20. Bar R, Boehm-Cagan A, Luz I, et al. The effects of apolipoprotein E genotype, a-synuclein deficiency, and sex on brain synaptic and Alzheimer's disease-related pathology. *Alzheimers Dement.* 2018;10:1–11.
21. Hsiao JT, Halliday GM, Kim WS. alpha-synuclein regulates neuronal cholesterol efflux. *Molecules.* 2017;22 <https://doi.org/10.3390/molecules22101769>.
22. Varkey J, Mizuno N, Hegde BG, et al. alpha-Synuclein oligomers with broken helical conformation form lipoprotein nanoparticles. *J Biol Chem.* 2013;288:17620–30.
23. Ouberai MM, Wang J, Swann MJ, et al. alpha-synuclein senses lipid packing defects and induces lateral expansion of lipids leading to membrane remodeling. *J Biol Chem.* 2013;288:20883–95.
24. Barcelo-Coblijn G, Golovko MY, Weinhofer I, et al. Brain neutral lipids mass is increased in alpha-synuclein gene-ablated mice. *J Neurochem.* 2007;101:132–41.
25. Yeh FL, Hansen DV, Sheng M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med.* 2017;23:512–33.
26. Wang Y, Cella M, Mallinson K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell.* 2015;160:1061–71.
27. Atagi Y, Liu CC, Painter MM, et al. Apolipoprotein E is a ligand for triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2). *J Biol Chem.* 2015;290:26043–50.
28. Bailey CC, DeVaux LB, Farzan M. The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 binds apolipoprotein E. *J Biol Chem.* 2015;290:26033–42.
29. Jendresen C, Arskog V, Daws MR, et al. The Alzheimer's disease risk factors apolipoprotein E and TREM2 are linked in a receptor signaling pathway. *J Neuroinflammation.* 2017;14:59.
30. Yin C, Ackermann S, Ma Z, et al. ApoE attenuates unresolvable inflammation by complex formation with activated C1q. *Nat Med.* 2019; 25:496–506.
31. Gonzalez H, Pacheco R. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation.* 2014;11:201.
32. Moloney EB, Moskites A, Ferrari EJ, et al. The glycoprotein GPNMB is selectively elevated in the substantia nigra of Parkinson's disease patients and increases after lysosomal stress. *Neurobiol Dis.* 2018;120:1–11.
33. Koprach JB, Reske-Nielsen C, Mithal P, et al. Neuroinflammation mediated by IL-1beta increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:8.
34. Presumey J, Bialas AR, Carroll MC. Complement system in neural synapse elimination in development and disease. *Adv Immunol.* 2017;135:53–79.
35. Picard F, de Saint-Martin A, Salmon E, et al. Postencephalitic stereotyped involuntary movements responsive to L-Dopa. *Mov Disord.* 1996;11:567–70.
36. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:14063–8.
37. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994;6: 341–60.
38. Ghirmikar RS, Lee YL, Eng LF. Inflammation in traumatic brain injury: role of cytokines and chemokines. *Neurochem Res.* 1998;23:329–40.

39. Newell KL, Boyer P, Gomez-Tortosa E, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:1263–8.
40. Uryu K, Giasson BI, Longhi L, et al. Age-dependent synuclein pathology following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol.* 2003;184:214–24.
41. Uryu K, Chen XH, Martinez D, et al, Trojanowski JQ, Smith DH. Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axons after brain trauma in humans. *Exp Neurol.* 2007;208:185–92.
42. Smith DH, Uryu K, Saatman KE, et al. Protein accumulation in traumatic brain injury. *NeuroMolecular Med.* 2003;4:59–72.
43. Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:404–16.
44. Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. *Nat Neurosci.* 2019;22:1099-1109.
45. Rocha EM, Smith GA, Park E, et al. Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:433–8.
46. Brekk OR, Moskites A, Isacson O, et al. Lipid-dependent deposition of alpha-synuclein and Tau on neuronal Secretogranin II-positive vesicular membranes with age. *Sci Rep.* 2018;8:15207.
47. Xu YH, Barnes S, Sun Y, et al. Multi-system disorders of glycosphingolipid and ganglioside metabolism. *J Lipid Res.* 2010;51: 1643–75.
48. Gan-Or Z, Ozelius LJ, Bar-Shira A, et al. The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80:1606–10.
49. Foo JN, Liany H, Bei JX, et al. Rare lysosomal enzyme gene SMPD1 variant (p.R591C) associates with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34:2890.e2813–95.
50. Nelson MP, Tse TE, O'Quinn DB, et al. Autophagy-lysosome pathway associated neuropathology and axonal degeneration in the brains of alpha-galactosidase A-deficient mice. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:20.
51. Cachon-Gonzalez MB, Wang SZ, Ziegler R, et al. Reversibility of neuropathology in Tay-Sachs-related diseases. *Hum Mol Genet.* 2014;23:730–48.
52. Dehay B, Ramirez A, Martinez-Vicente M, et al. Loss of P-type ATPase ATP13A2/PARK9 function induces general lysosomal deficiency and leads to Parkinson disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:9611–6.
53. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006;38:1184–91.
54. Lees AJ, Singleton AB. Clinical heterogeneity of ATP13A2 linked disease (Kufor-Rakeb) justifies a PARK designation. *Neurology.* 2007;68:1553–4.

55. Kett LR, Stiller B, Bernath MM, et al. alpha-synuclein-independent histopathological and motor deficits in mice lacking the endolysosomal Parkinsonism protein Atp13a2. *J Neurosci*. 2015;35:5724–42.
56. SJ. ATP13A2/PARK9 deficiency neither cause lysosomal impairment nor Alter alpha-Synuclein metabolism in SH- SY5Y cells. *Exp Neurobiol*. 2014;23:365–71.
57. Rayaprolu S, Seven YB, Howard J, et al. Partial loss of ATP13A2 causes selective gliosis independent of robust lipofuscinosis. *Mol Cell Neurosci*. 2018;92:17–26.
58. Hallett PJ, Huebecker M, Brekk OR, et al. Glycosphingolipid levels and glucocerebrosidase activity are altered in normal aging of the mouse brain. *Neurobiol Aging*. 2018;67:189–200.
59. Rocha EM, Smith GA, Park E, et al. Sustained systemic glucocerebrosidase inhibition induces brain alpha-synuclein aggregation, microglia and complement C1q activation in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:550–64.
60. Chung CY, Koprach JB, Hallett PJ, et al. Functional enhancement and protection of dopaminergic terminals by RAB3B overexpression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:22474–9.
61. Chung CY, Seo H, Sonntag KC, et al. Cell type- specific gene expression of midbrain dopaminergic neurons reveals molecules involved in their vulnerability and protection. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1709–25.
62. Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J, et al. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2011; 198:221–31.
63. Greene JG, Dingledine R, Greenamyre JT. Gene expression profiling of rat midbrain dopamine neurons: implications for selective vulnerability in parkinsonism. *Neurobiol Dis*. 2005;18:19–31.
64. Brownell AL, Jenkins BG, Elmaleh DR, et al. Combined PET/MRS brain studies show dynamic and long term physiological changes in a primate model of Parkinson disease. *Nat Med*. 1998;4:1308–12.
65. Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, et al. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature*. 2010;468:696–700.
66. Floor E, Wetzell MG. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J Neurochem*. 1998;70:268–75.
67. Gotz ME, Freyberger A, Riederer P. Oxidative stress: a role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1990;29:241–9.
68. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989; 1:1269.
69. Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;163:1450–5.

# Stroke İle İlişkili Lipidler

İsmail KAYA<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Stroke önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 800.000 kişinin yeni veya tekrarlayan stroke geçirdiği tahmin edilmektedir (1). Stroke, yıllık 145.000 ölümlle en yaygın üçüncü ölüm nedenini temsil eder (1). İnmelerin çoğu (yaklaşık %87) iskemiktir (1). Dislipidemi koroner kalp hastalığı (KKH) için majör bir risk faktörü iken, iskemik inme patogenezindeki rolü net değildir (2). Epidemiyolojik çalışmalar, dislipideminin iskemik inme ile ilişkisine ilişkin çelişkili bulgular sağlamıştır (2). Bununla birlikte, dislipidemi ile iskemik inme ile arasında güçlü bağlantılar saptayan yayınlarda mevcuttur (2,3).

Bu yazımızda dislipidemi ve inme arasındaki ilişkiye dair epidemiyolojik verileri gözden geçirmeye çalıştık. Ayrıca inmenin birincil ve ikincil önlenmesinde statinlerin ve diğer lipid değiştirici ilaçların rolünü tartışmaya çalıştık.

Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada, düşük LDL seviyeleri ile daha yüksek intraserebral kanama riski arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (4). 688,376 sağlıklı gönüllüyü içeren 9 kohort çalışmasının bir meta-analizinde, LDL seviyelerindeki her 1 mmol/l (39 mg/dl) düşüş için iskemik inme riskinde %15'lik bir azalma vardı (4). Bununla birlikte, LDL seviyelerindeki her 1 mmol/l (39 mg/dl) düşüş için hemorajik inme riskinde de %19'luk bir artış gözlenmiştir (4). Belgelenmiş KKH olan hastalarda, LDL seviyeleri iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) için artan risk ile ilişkilendirilmiştir (5). Ancak, önceden inme veya GİA geçirmiş hastalarda LDL düzeyleri herhangi bir inme türü ile ilişkili bulunmamıştır (6,7).

HDL düzeylerinin genel popülasyonda görünüşte sağlıklı erkeklerde ve yaşlı deneklerde iskemik inmeye karşı koruyucu bir rolü gözlenmiştir (8-10). Bununla birlikte, genel popülasyonda ve görünüşte sağlıklı kadınlarda veya erkeklerde yapılan diğer çalışmalar, HDL seviyeleri ile iskemik inme arasında bir ilişki saptamamıştır (11,12). HDL düzeyleri genel popülasyonda hemorajik inme riski ile ilişkili

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi dr.ikaya85@gmail.com

(55-59). Bang ve ark. tarafından 1049 hastanın katıldığı çalışmada büyük arter aterosklerotik inme ile diğer iskemik inme tipleri karşılaştırıldığında trigliserit ve non-HDL düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu tespit edilmiş, fakat LDL ile ilişkisi görülmemiştir. Sonuç olarak non-HDL kolesterolün büyük arter aterosklerotik inme riskini belirlemek için kullanılabileceği belirtilmiştir (60-63).

Çin'de yapılan bir çalışmada, LDL düzeylerinin tüm hasta gruplarında iskemik inme için bir risk faktörü olduğu saptanmış, ancak HDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinin yalnızca kadınlarda iskemik stroke ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64-68). Kurth ve ark. yaptığı bir çalışmada ise kadınlarda total kolesterol, LDL-K, HDL kolesterol iskemik inme risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (69-72). Daha anlamlı sonuçlar için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Sonuç olarak, inme alt tipi olarak hemorajik inme varlığı ve başvuruda hipertansiyon hastalığı bulunması artmış mortalite riski ile ilişkilidir. İskemik inme hastalarında total kolesterol seviyesi hemorajik inmeye göre daha yüksektir. Hipertansiyon sıklığı hemorajik inme hastalarında iskemik inmeye göre daha fazladır. Mortal seyreden iskemik ve hemorajik inme hastalarında trigliserid ve total kolesterol düzeyi taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu nedenle inme hastalarının başvurudaki trigliserid ve total kolesterol düzeyi hastane içi mortaliteyi öngören bir belirteç olabilir. Ancak mortal seyreden iskemik ve hemorajik inme hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında gruplar arasında kan lipid parametreleri farkı yoktur. Bunun klinik olarak önemli bir etkiye yol açıp açmadığını belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009, 119(3), e21-181.
2. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009, 8(5), 453-463.
3. Athyros V.G, Kakafika A.I, Tziomalos, K, et al. Statins for the prevention of first or recurrent stroke. *Curr. Vasc. Pharmacol*, 2008, 6(2), 124-133.
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 326(7404), 1423.
5. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch. Intern. Med*. 2002, 162(9), 993-999.
6. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, et al. Baseline blood pressure, low- and high- density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2), 515-520.



7. Patel A, Woodward M, Campbell D.J, et al. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2005, 26(18), 1910-1915.
8. Sacco, R.L, Benson, R.T, Kargman D.E, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*, 2001, 285(21), 2729-2735.
9. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke*, 1997, 28(1), 83-87.
10. Milionis H.J, Liberopoulos E, Goudevenos J, et al. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 99(2), 269-275.
11. Shahar E, Chambless LE, Rosamond, WD, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2003, 34(3), 623-631.
12. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34(12), 2930-2934.
13. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Triglycerides and vascular risk: insights from epidemiological data and interventional studies. *Curr. Drug Targets*, 2009, 10(4), 320-327.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(6), 549-559.
15. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, et al. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial. *Stroke*, 2009, 40(7), 2486-2492.
16. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*, 2009, 40(4), 1405-1409.
17. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2008, 39(12), 3297-3302.
18. Chaturvedi S, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology vol. 72,8* (2009): 688-94.
19. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2008, 39(5), 1647-1652.
20. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2006, 113(24), e873-e923.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110(2), 227-239.
22. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centers in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56(Suppl 1):i19-24.
23. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(12):2930-4.
24. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke*. 2012;43(7):1768-74.
25. Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing project. *Stroke*. 2008;39(6):1668-74.
26. Zheng L, Sun Z, Zhang X, et al. The association between glomerular filtration rate and stroke in hypertensive patients in rural areas of China. *J Hypertens*. 2012;30(5):901-7.
27. Zheng L, Sun Z, Sun Z, et al. Human cytomegalovirus increases the risk of future hemorrhagic but not ischemic stroke- A nested case-control study. *Circ J*. 2016;80(10):2235-9.
28. Zheng L, Sun Z, Li J, et al. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008;39(7):1932-7.

29. Li Z, Bai Y, Guo X, et al. Alcohol consumption and cardiovascular diseases in rural China. *Int J Cardiol.* 2016;215:257–62.
30. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993–2000.
31. Willey JZ, Xu Q, Boden-Albala B, et al. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: the northern Manhattan study (NOMAS). *Arch Neurol.* 2009;66(11):1400–6.
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–81.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581–90.
34. Wang X, Dong Y, Qi X, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013; 44(7):1833–9.
35. Beheshti S, Madsen CM, Varbo A, et al. Relationship of familial hypercholesterolemia and high LDL Cholesterol to ischemic stroke: the Copenhagen general population study. *Circulation.* 2018;138(6):578–89.
36. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial lipid lowering arm (ASCOT- LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149–58.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195–207.
38. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent HeartAttack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering Treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002. 288(23): p. 2998–3007.
39. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9542):1155–63.
40. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):577–87.
41. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet.* 1996;348(9034):1079–82.
42. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626–35.
43. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):15–22.
44. Grundy SM, Bilheimer David, Chait Alan, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama.* 1993;269(23): 3015–23.
45. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 full report. *J Clin Lipidol.* 2015;9(2):129–69.
46. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST- Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2016. 133(11): p. 1135–1147.
47. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. Canadian cardiovascular society guidelines for the Management of Dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1263–82.
48. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the

- management of dyslipidemia full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29–60.
49. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96(3):399–404.
  50. Canoui-Poitrine F, Luc G, Bard JM et al. Relative contribution of lipids and apolipoproteins to incident coronary heart disease and ischemic stroke: the PRIME Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 252-9.
  51. Jiang B, Fang XH, Liu YH et al. Prospective study on associations between levels of total cholesterol, triglyceride and risk of ischemic and hemorrhagic strokes. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010; 38: 268-71.
  52. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008; 70: 841-7.
  53. Zhang X, Sun Z, Zhang X et al. Gender differences in blood lipids and the risk of ischemic stroke among the hypertensive adults in rural China. *Neurol India*. 2007; 55: 338-42.
  54. Kurth T, Everett BM, Buring JE et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007; 68: 556-62.
  55. Elshazly MB, Quispe R, Michos ED, et al. Patient-level discordance in population percentiles of the Total Cholesterol to high-density lipoprotein Cholesterol ratio in comparison with low-density lipoprotein Cholesterol and non-high-density lipoprotein Cholesterol: the very large database of lipids study (VLDL-2B). *Circulation*. 2015;132:667–76.
  56. Mathews SC, Mallidi J, Kulkarni K, et al. Achieving secondary prevention low-density lipoprotein particle concentration goals using lipoprotein cholesterol-based data. *PLoS One*. 2012;7:e33692.
  57. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007;298:776–85.
  58. Katakami N, Kaneto H, Osonoi T, et al. Usefulness of lipoprotein ratios in assessing carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2011;214:442–7.
  59. Nicholls SJ, Kritharides L. Lipid biomarkers and cardiovascular risk: which path to take at the fork in the road? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1296–7.
  60. Peters SA, Singhatheh Y, Mackay D, et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123–31.
  61. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch Intern*

- Med.* 2002;162(9):993-9.
62. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's pooling project. *Stroke.* 2002;33(7):1863-8.
  63. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology.* 2004;63(10):1868-75.
  64. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol.* 2011;69(4):628-34.
  65. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
  66. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc.* 1996; 276: 882-8.
  67. Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology.* 1996; 16: 697- 704.
  68. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
  69. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1413-1419.
  70. Brittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2002; 106: 2537-42.
  71. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke.* 2012; 43(7): 1768- 74.
  72. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke.* 1994; 25: 814-20.

# Hiperlipidemide İlaç Dışı Destekleyici Tedavi

Alkame AKGÜMÜŞ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en sık mortalite ve morbidite sebebidir. Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan enflamatuvar bir süreçtir. Lipid bozukluklarının ateroskleroz gelişimine dolayısıyla koroner arter hastalığı (KAH), iskemik inme, periferik arter hastalığı (PAD), kalp yetmezliği ve ani kalp ölümüne sebep olduğu bilinmektedir (1). Birçok çalışmada, aterosklerozun değiştirilebilir majör nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu saptanmıştır (1,2). Hiperlipidemi tedavisi ile ölüm, miyokard infarktüsü, inme ve periferik damar hastalığı riskinde %25-80 oranında azalma gösterilmiştir (3). Ayrıca, serum kolesterol düzeyinde %1'lik azalma ile, KAH riskinde %2-3'lük bir azalma olduğu saptanmıştır (4).

Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi (SCORE) ölçeği, kardiyovasküler (KV) riski hesaplamak için temel bir araç olarak önerilmiştir ve dislipidemi için kılavuzlar, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) hedeflerine odaklanmıştır (1).

Yağlar vücutta serbest yağ asidi, kolesterol ve trigliserit (TG) gibi çeşitli yapılar da bulunur. Kolesterol, hayati öneme sahiptir; hücre zarının ve steroid hormonların yapısında bulunur ayrıca sindirime doğrudan etki eden safra tuzlarının yapısına katılır. Karaciğerde toplam kolesterolün %10-20'si endojen olarak sentezlenebildiği gibi diyet ile ekzojen olarak da alınabilmekte, kanda serbest veya lipoproteinlere bağlı olarak taşınmaktadır(5,6). Kolesterol kanda esas olarak LDL ile taşınırken, HDL ile karaciğer dışı yapılardan karaciğere taşınmaktadır (6).

Hiperlipidemi tedavisinde hedef LDL kolesterol düzeylerini azaltmaktır. Temel olarak tedavi, farmakolojik ve nonfarmakolojik terapi olarak iki yaklaşımı içerir. Farmakolojik olarak başlıca ilaç statinlerdir. Farmakolojik olmayan tedavinin amacı toplam yağ, doymuş yağ asitlerinin ve kolesterolün alımını azaltmak ve ideal bir vücut ağırlığına ulaşmaktır (7).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi dralkameakgumus@yahoo.com

dayanarak söylenebilmektedir. Ayrıca çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Bu nedenle, bu ajanların etkinliği ve güvenilirliğini netleştirmek için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

## KAYNAKLAR

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. The american heart association clinical lipidology, thrombosis, and prevention committee of the council on nutrition, physical activity and metabolism, council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology, council on cardiovascular nursing, and council on the kidney in cardiovascular disease. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292–2333.
3. Fidancı İ, Öztürk O. Phytotherapy methods of the patients in the treatment of hyperlipidemia. *Abant Medical Journal*. 2017;1 doi: 10.5505/abantmedj.2017.47965
4. Ishimwe N, Daliri EB, Lee BH, et al. The perspective on cholesterol lowering mechanisms of probiotics. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59 (1): 94- 105.
5. Güler B.G. Kahveci G. Hipertrigliseridemi Olan Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J. Cardiol-Special Topics* 2016;9(4):18-26
6. Başkal, N. Lipid Metabolizması Bozuklukları. Erdoğan G (ed). Koloğlu. Endokrinoloji, Temel ve Klinik, 2nd ed. Ankara, MN Medikal&Nobel, (2005), 755-773.
7. Amit G, Vandana S, Sidharth M. Hyperlipidemia: An Updated Review. *Inter J of Biopharma & Toxicol Res* 1:81-89; 2011.
8. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO, et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr*;97(3):550-60,2007.
9. Mosley BS, Hobbs CA, Flowers BS, et al. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas. *J Ark Med Soc*;103(10):247-50, 2007.
10. Barbara GW, Joseph TD, Terry LS, et al. Pharmacotherapy Handbook, 6th ed. McGraw-Hill publications, p. 92-96; 2005.
11. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Subanalysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135-40.
12. Nykamp D, Kavanaugh ED, Wenker AP. Vitamins: the wise choice for women with cardiovascular disease. *Consult Pharm*. Jun;22(6):490-502, 2007.
13. Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. *J Nutr*. 134:3427S- 3430S; 2004.
14. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(11):3191-5.
15. Mercanligil SM, Arslan P, Alasalvar C, et al. Effects of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:212–220.16969381
16. Orem A, Yucesan FB, Orem C, et al. Hazelnut-enriched diet improves cardiovascular risk biomarkers beyond a lipid-lowering effect in hypercholesterolemic subjects. *J Clin Lipidol* 2013;7:123–131.23415431
17. Li Z, Song R, Nguyen C, et al. Pistachio nuts reduce triglycerides and body weight by comparison to refined carbohydrate snack in obese subjects on a 12-week weight loss program. *J Am Coll Nutr* 2010;29:198–203.20833992
18. Musa-Veloso K, Paulionis L. The effects of almond consumption on fasting blood lipid levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr Sci* 2016;5:e34.27752301
19. Gulati S, Misra A, Pandey RM. Effect of Almond Supplementation on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Asian Indians in North India with Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15:98–105.28051354

20. Ayaz T, Baydur Şahin S, Şahin OZ, Özyurt N, Akin A. Effect of Walnut or its Juice on Dyslipidemia. *J Kartal TR* 2015; 26: 202-6.
21. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11: 31–40.
22. Zambon D, Sabate J, Munoz S, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132(7):538-46.
23. Hartley L, Flowers N, Holmes J, et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009934.
24. Formica JV, Regelson W (1995) Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology* 33: 1061-80.
25. Mennen I, Denis M, Pilar G, et al. Tea consumption and cardiovascular risk in the SU. VI. MAX Study: Are life-style factors important? *Nutrition Research* 2003; 23: 879-90.
26. Hodgson M Tea flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2008; 17: 288-90.
27. Hirata K, Kenei S, Hiroyuki W, et al. Black tea increases coronary flow velocity reserve in healthy male subjects. *American Journal of Cardiology* 2004 ;93: 1384-88.
28. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006;296(10):1255-65.
29. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharm Biol* 2013;51(9):1104-9
30. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung* 2000;50(3):260-5.
31. Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation betweenbetween antioxidant activity of garlic extracts and WEHI- 164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. *J Med Food* 2011;14(9):969-74.
32. Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, et al. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997;96(8):2649-55.
33. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12: 463–8.
34. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci* 2011; 24: 565–70.
35. Lewin G, Popov I. Antioxidant effects of aqueous garlic extract. 2nd communication: Inhibition of the Cu(2+)-initiated oxidation of low density lipoproteins. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 604-7.
36. Gebhardt R, Beck H. Differential inhibitory effects of garlic derived organosulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocyte culture. *Lipids* 1996; 31: 1269–76.
37. Tokede OA , Onabanjo TA , Yansane A , et al. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:831–943.26268987
38. Marino M , Galluzzo P , Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics* 2006;7:497–508.18369406
39. Ricketts ML , Moore DD , Banz WJ , et al. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem* 2005;16:321–330.15936643
40. Sahebkar A Fat lowers fat: Purified phospholipids as emerging therapies for dyslipidemia. *Biochem Biophys Acta* 2013;1831:887–893.23354177
41. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, et al. Plant-derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7):1977-85.
42. Nassuato G, Iemmolo RM, Strazzabosco M, et al. Effect of Silibinin on biliary lipid composition. Experimental and clinical study. *J Hepatol* 1991;12(3):290-5.
43. Seal CJ, Mathers JC. Comparative gastrointestinal and plasma cholesterol responses of rats fed on cholesterolfree diets supplemented with guar gum and sodium alginate. *Br J Nutr* 2001;85(3):317-24.
44. Thongoun P, Pavadhgul P, Bumrungrert A. Effect of Oat Consumption on Lipid Profiles in Hypercholesterolemic Adults. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 (Suppl. 5): S25-S32
45. Ibtisam M. G. Abubakr M. Protective potential of Avena sativa seed mucilaginous extract against hyperlipidemia indicated by improved biomarkers and histopathology. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2019;13(1):1-8, 10. DOI: 10.5897/JMPR2018.6704

46. Armutçu F, Namuslu M, Yüksel R. Zeytinyağı ve Sağlık: Biyoaktif Bileşenleri, Antioksidan Özellikleri ve Klinik Etkileri. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(1):60-68
47. Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, et al. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europea* L. leaves. *Food Chem* 2000; 68(4): 457-462. doi:10.1016/S0308-8146(99)00221-6
48. Gürbüz M, Öğüt S. Zeytin Yaprağının Potansiyel Sağlık Yararları. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. DOI: 10.5336/healthsci.2017-58346
49. Skulas-Ray A , Kris-Etherton D , Teeter CY , et al. A High antioxidant spice blend attenuates postprandial insulin and triglyceride responses and increases some plasma measures of antioxidant activity in healthy, overweight men. *J Nutr* 2011;141:1451–1457.21697300
50. Yang YS , Su YF , Yang HW , et al. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2014;28:1770–1777.25131839
51. Chuengsamarn S , Rattanamongkolgul S , Phonrat B , et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2014;25:144–150.24445038
52. Bablani P, Shamsi Y, Kapoor P. *Anti- Hyperlipidemia Properties of Curcumin*. *Austin J Obes & Metab Synd*. 2020; 4(1): 1012.
53. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDLcholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28
54. Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–360.
55. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
56. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290
57. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009;27(3):202-9.
58. Panesar PS, Kumari S, PanesarR. Biotechnological approaches for the production of prebiotics and their potential applications. *Crit Rev Biotechnol* 2013;33(4):345-64
59. Ishimwe, N. Daliri, EB. Lee, et al. The perspective on cholesterol lowering mechanisms of probiotics. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59 (1): 94- 105.



60. Tanaka, H. Doesburg, K. Iwasaki, T. et al. Screening of lactic acid bacteria for bile salt hydrolase activity. *J Dairy Sci* 1999; 82: 2530
61. Jackson, KG. ve Lovergrove, JA. Functional foods, blood lipids and coronary heart disease, *Food Scien and Technol Bull: Functi Food* 2002; 1: 1.
62. Corzo, G. ve Gilliland, SE. Bile salt hydrolase activity of three strains of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1999; 82: 472.
63. Klaver, FAM. ve Meer, RVD. The assumed assimilation of cholesterol by lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt deconjugating activity, *Appl. Environ. Microbiol* 1993; 59: 1120-1124.
64. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
65. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), *Circulation* 1994; 89: 1333-1445
66. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
67. Grundy, SM. Cleeman, JI. Merz CN. Et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
68. Mensink RP, Zock PL, Kester AD. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-1155.
69. Eser, DO. Foster, D. McGee H, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins a-i and a-ii, *Circulation* 2000; 102: 2347-52.
70. Harris, WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review, *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.

# Birinci Basamakta Dislipidemi Yönetimi

Elif Fatma ÖZKAN PEHLİVANOĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Dislipidemi kavramı anormal seviyelerdeki lipid ya da lipoprotein seviyelerinin saptandığı bir grup heterojen bozukluk olarak tanımlanabilir (1). Uzun süre boyunca yüksek LDL (Low Density Lipoprotein / Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) seviyelerine maruz kalmak aterosklerozun oluşmasına zemin hazırlar(2). 2019'da yaklaşık 17,9 milyon insan kardiyovasküler hastalıklara bağlı sebeplerden dolayı hayatını kaybetmiştir, bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve felç nedeniyle olmuştur ve bu oran tüm küresel ölümlerin %32'sini temsil etmektedir (3).

Dünya üzerinde yer alan pek çok toplulukta yapılan çalışmalarla diyet ve yaşam tarzı farklılıklarının dislipidemi gelişimine neden olduğu gösterilmiştir(4). Bu farklılıkların erken dönemde saptanması, dislipidemiye bağlı oluşabilecek hasarların önlenmesini sağlayabilir. Bu amaçla toplumun her kesimine rahatlıkla ulaşabilen aile hekimliği uygulamasıyla beraber yapılacak olacak tarama programları sayesinde dislipidemi erken dönemde saptanabilir.

## DİSLİPIDEMİ ETİYOLOJİSİ VE LİPIDLERİN SINIFLANDIRILMASI

Dislipidemiler etiyojisine göre birincil ve sekonder sebepler olmak üzere iki ayrı grupta kategorize edilebilir ve tablo 1 ve 2'de bu kategoriler detaylandırılmıştır (5).

**Tablo 1: Birincil Dislipidemiler**

Ailesel kolesterol yüksekliği	Birincil kolesterol yüksekliği	Ailesel apo B 100* defekti
LPL** eksikliği	Apo CII*** eksikliği	Ailesel TG**** yüksekliği

<sup>1</sup> Aile Hek. Uzm., Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü Vadişehir Aile Sağlığı Merkezi, eliffatmaozkan@hotmail.com

## SONUÇ

Dislipidemi yönetimi multidisipliner yaklaşımlarla birlikte ideal sonuçlara ulaşılabilir önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aile hekimliği sistemi toplumun her kesimine ulaşabilir olması bakımından dislipideminin erken tanısında ve takibinde merkezi bir rol oynamaktadır. Farmakolojik tedavideki kısıtlamaların düzenlenmesi ve dislipidemi tedavisinin birinci basamak sağlık kuruluşlarında uygulanabilir hale getirilmesiyle hiperlipideminin kontrolü daha geniş hasta popülasyonlarında sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP, et al. Genetics and Dyslipidemia. *Endotext [Internet]*. 2020.
2. Libby P, Everett BM. Novel Antiatherosclerotic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):538-545. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310958.
3. World Health Organization Cardiovascular Diseases (CVDs). [(accessed on 16 October 2021)]; Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
4. Enani S, Bahijri S, Malibary M, et al. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Nutrients*. 2020;12(8):2441. doi: 10.3390/nu12082441.
5. Özçakar N, Sezgin Y. Dislipidemilere Yaklaşım. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2011;2(2): 35-40.
6. Bozkırlı E. Dislipidemi Tanımı, Etiyolojisi ve Sınıflandırması. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2018;11(1):6-9.
7. Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, et al. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics*. 2018;50(2):117-126.
8. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, et al. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18: 851–860. doi:10.1038/ni.3780.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. ISBN: 978-605-4011-30-8.
10. Tanamas SK, Saulnier PJ, Hanson RL, et al. Serum lipids and mortality in an American Indian population: A longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2018;32(1):18-26. doi: 0.1016/j.jdiacomp.2017.09.015.
11. Ip EH, Leng X, Zhang Q, et al. Risk profiles of lipids, blood pressure, and anthropometric measures in childhood and adolescence: project heartBeat! *BMC Obesity*. 2016; 3(1):9.
12. Olios PR, Zaniqueli DDA, Barbosa MCR, et al. Relationship between body composition and dyslipidemia in children and adolescents. *Cien Saude Colet*. 2019;24(10):3743-3752. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-812320182410.
13. Yarpavar A, Elmadaf I, Djazayeri A, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid and Inflammatory Profile of Healthy Adolescent Boys: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1213. doi: 10.3390/nu12051213.
14. Hui LL, Kwok MK, Nelson EAS, et al. Breastfeeding in Infancy and Lipid Profile in Adolescence. *Pediatrics*. 2019;143(5). doi: 10.1542/peds.2018-3075.
15. Friedman G, Goldberg SJ. Concurrent and subsequent serum cholesterol of breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(1):42–45. doi:10.1159/ajcn.1975.28.1.42.
16. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*. 2002;110(3):597–608. doi:10.1199/00006123.2002.110.3.597.
17. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1736–1743.
18. Loh TP, Ma S, Heng D, et al. Age-Related Changes in the Cardiometabolic Profiles in Singapore Resident Adult Population: Findings from the National Health Survey 2010. *PLoS One*. 2016;11: e0162102.

19. Streja E, Streja DA. Management of Dyslipidemia in the Elderly. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
20. Al-Ajlan A, Krishnaswamy S, Alokail MS, et al. Vitamin D deficiency and dyslipidemia in early pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:314. doi: 10.1186/s12884-015-0751-5.
21. Vrijkotte TG, Krukziener N, Hutten BA, et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3917–3925.
22. Picone O, Laigre P, Fortun-Lamothe L, et al. Hyperlipidic hypercholesterolemic diet in prepubertal rabbits affects gene expression in the embryo, restricts fetal growth and increases offspring susceptibility to obesity. *Theriogenology*. 2011;75(2):287–299.
23. Shrestha D, Wokalemahu T, Tekola-Ayele F. Maternal dyslipidemia during early pregnancy and epigenetic ageing of the placenta. *Epigenetics*. 2019;14(10):1030-1039.
24. Glasziou PP, Irwig L, Kirby AC, et al. Which lipid measurement should we monitor? An analysis of the LIPID study. *BMJ Open*. 2014;4:e003512. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003512.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227–39.
26. Sabatine MS. Advances in the treatment of dyslipidemia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016;83(3):181-186. DOI: 10.3949/ccjm.83gr.16001
27. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232:34–47.
28. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw272. Erişim adresi: <http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/ESC/ESC-Dislipidemi-2016.pdf>. Erişim tarihi:19.10.2021.
29. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm-2018 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2018;24(1):91-120.
30. Güler MS, Fedai H, Demirbağ R. Kardiyovasküler Hastalıklarda Sağlıklı Beslenme Önerileri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;18(2): 342-348.
31. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017; 23:1–87.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37:2999–3058.
33. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:76-99.
34. Kılınçarslan MG, Şahin EM. Güncel kılavuzlar ışığında dislipidemi yönetiminin ilk basamağı: Yaşam tarzı değişiklikleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2019; 23(1): 31-40.
35. Marshall SJ, Levy SS, Tudor-Locke CE, et al. Translating physical activity recommendations into a pedometer-based step goal: 3000 steps in 30 minutes. *Am J PrevMed*. 2009; 36:410-5.
36. Can S. Sedanter davranış, adım sayısı ve sağlık. *Spor Hekimliği Dergisi*. 2019; 54(1), 071-082.
37. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011; 32:1769–818.
38. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(1):23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23.
39. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(2):1–45.
40. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol*. 2012; 6:413–426.

41. Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(26):445-53. doi: 10.3238/arztebl.2016.0445.
42. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. *Antilipemic Agents.* 2019.
43. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017;23(9):139-S148.
44. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-2267. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
45. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-212. doi: 10.1056/NEJMoa1300955.

# Hiperlipidemi Tedavisi Yan Etkileri

Duygu DURMAZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Hiperlipidemi genel olarak kandaki çeşitli yağların (trigliserit, fosfolipit, kolesterol ve serbest yağ asitleri) olması gereken düzeyden yüksek seviyede olmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Kanda bulunan en temel yağ çeşidi kolesteroldür. Özellikle hayvansal gıdalarda bulunur ve diyet ile alınır fakat vücuttaki kolesterolün sadece ufak bir bölümü gıda kaynaklıdır. Büyük bölümü %15-20 karaciğerde olmak üzere vücut hücreleri tarafından sentezlenir. Steroid hormonlarının ve safra asidlerinin ön molekülü olan kolesterol, vücudumuzun bütün hücrelerinde bulunması ve hormonların temel yapıtaşını oluşturmasından dolayı, sağlıklı bir yaşam için olmazsa olmazdır.

Kolesterol yağ sindirimi için gereken safra sentezinde, yağda çözünen A,D,E ve K vitaminlerinin metabolizmasında, aldosteron, testosteron, östrojen, progesteron hormonları ve kortizol metabolizmasında rol alır. Sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sisteminde rol aldığı bilinmektedir.

Kolesterol hidrofobik olması ile suda az çözünür ve kanın sulu kısmında taşınmamaktadır. Kanda taşınması lipoproteinler sayesinde olmaktadır. Lipidler, apoproteinler (Apo) ile hidrofilik bir bağ kurarak lipoprotein olarak adlandırılan yapıları oluşturup, plazmada bu sayede taşınabilirler. Lipoproteinler ultrafiltrasyon sonucunda ayrıştırılmalarına göre;

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)
3. Ara dansiteli lipoproteinler (IDL)
4. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)
5. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)
6. Lipoprotein a (Lp(a))  
olarak adlandırılırlar.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi ddurmaz@bandirma.edu.tr

olan Kalp Koruma çalışması ve WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında uzun süreli statin tedavisi ile malignite oranlarında herhangi bir farklılık göstermemiştir. (37,38) Bununla beraber yapılan bir çok çalışmada çeşitli malignite risklerinde azalma olduğunu bildirilmekte olup; uzun süreli statin tedavisinin malignite açısından güvenli görünmesi önemlidir.

### • İlaç Etkileşimleri

Klinik açıdan özellikle statinlerin miyopati ve diğer ilaçların toksisite riskini arttıracak çoklu potansiyel ilaç etkileşimlerine sahip olduğu unutulmamalıdır. Pravastatin dışındaki tüm statin grubu ilaçlar karaciğerde sitokrom p450 enzimleri aracılığı ile metabolize oldukları için birçok ilaç ile etkileşebilmekte ya da yan etki insidansında artışa yol açabilmektedirler. P450 enzim inhibisyonu sağlayan ilaçlar, statin düzeylerini arttırabilir ve toksik yan etkilere neden olabilir.

Antifungaller, makrolidler, verapamil, diltiazem, amlodipin, amiodaron, ranolazin, grefurt suyu ile birlikte kullanımlarında yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ( Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1445
2. Grundy SM. Cholesterol and Atherosclerosis. Diagnosis and Treatment. Philadelphia, JB Lippincott, 1990
3. Mahley RW et al. Disorders of Lipid Metabolism. In Larsen PR et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003, pp 1642-1691
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
6. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement2):187. doi:10.4158/EP171764.APPL
7. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-167. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032.
8. Goljan EF. Rapid Review Pathology. 5th ed., Elsevier, Philadelphia, 2019
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015
10. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ( Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-2497.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation*. 2004; 110: 227-239.

12. Malloy MJ, Kane JP. Temel ve Klinik Farmakoloji. Özünere Z (Çeviren) 6. baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 1995, 2, 691-709.
13. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, Weigman A, Kastelein JJ. Lipid-lowering medications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004, 2(1):171-180.
14. Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 2000: 1. cilt, 8.baskı, 567- 587.
15. Lavin N (ed). Manual of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002
16. Heuer T, Gerards H, Pavw M. Toxic liver damage caused by HMG-CoA –redüktase inhibitor. *Med Klin* 2000, 15, 95 (11):642- 644.
17. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy, *J Obstet Gyn Can* 2007, 29(31):906-908.
18. Abu-Lebdeh HS. Lipid Disorders and Obesity. In: Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW (eds). Evidence-Based Endocrinology. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins,2003
19. Gupta A, Thompson D, Whitehouse 2, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid- Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2017;389:2473–2481. [CrossRef]
20. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414. [CrossRef]
21. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care* 2013;36(Supplement 2):S325-330.
22. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012-1022.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188. [CrossRef]
24. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404. [CrossRef]
25. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014;60(2):679-686.
26. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with Elevated Liver Enzymes Are Not at Higher Risk for Statin Hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292. [CrossRef]
27. Bang CN, Okin PM. Statin treatment, new-onset diabetes, and other adverse effects: a systematic review. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(3):461.
28. Cederberg H, Stanáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58(5):1109-1117.
29. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742. [CrossRef]
30. Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(6):558-566
31. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58(9): 1333-1337.
32. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med* 2003;163(16): 1926-1932.
33. Amarenco P, Kim J, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382-389. [CrossRef]
34. McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, et al. Statin use and risk for primary liver cancer in the clinical practice research datalink. *J Natl Cancer Inst [Internet]* 2015;107(4).
35. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1).



36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta- analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
38. Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland coronary prevention study. *N Engl J Med* 2007; 357(15):1477-1486.

# Sporcularda Lipid Oksidasyonu

Mihri Barış KARAVELİOĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

İnsanlar cinsiyet, yaş, antropometrik özellikler, fizyolojik özellikler, soyo-ekonomik durum vb. birçok özelliğe göre kategorize edilebilir. Bu kategorilerden bir tanesi de sedanter ve sporcu olmalarıdır. Sedanter bireylerle sporcu bireylerin ayrı kategorize edilmelerinin başlıca unsurlarından biri günlük fiziksel aktivite düzeyi diğeri ise tükettikleri kaloridir.

Sporcuların günlük kalori ihtiyacı 2000 ila 5000 kalori arasında olabilmektedir. Bu ihtiyaç yaşa, cinsiyete, ağırlığa, boya, yapılan spor dalına ve sıklığına göre farklılık gösterir dolayısıyla sedanter bir bireyle sporcu bir birey arasında ciddi anlamda beslenme farklılıkları mevcuttur. Beslenme ile sportif performans arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu konunun en azından 3000 yıldır insanlarda ilgi konusu olduğu görülmektedir.

Tüketilen besinlerin kullanılmasına yönelik spesifik çalışmalar son 150 yılda ön plana çıkmaktadır. Özellikle son 20 yılda sporcu beslenmesi; egzersiz biyokimyası ve egzersiz fizyolojisi alanındaki bilgilerden de faydalanarak önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarla ortaya koyulan bilgiler insanların sağlıklı bir yaşam sürdürme, uygulanan egzersiz programlarına uyum sağlama, egzersiz performansını optimal düzeye getirme, oluşan yorgunluk sonrası en hızlı şekilde toparlanma ve müsabaka performansını istenilen seviyeye ulaştırmaya yönelik beslenme şekillerinin belirlenmesi ve yaşama geçirilmesine ilişkin bilimsel araştırma ve aktivitelerini kapsamaktadır.<sup>(1)</sup>

Sporcuların yaptıkları branşlara bakıldığında, temel beslenme şekilleri birbirine benzer olabilmekte; fakat kullanılan enerji sistemleri ve buna bağlı olarak tüketilen besin gereksinimleri açısından bazı farklılıklar olabilmektedir.<sup>(2)</sup> ancak egzersiz esnasında kullanılan en temel enerji kaynakları, lipid ve karbonhidrat olduğu bilinmektedir.<sup>(3)</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, mbaris.karavelioglu@dpu.edu.tr

Yapılan çalışmalar incelendiğinde maksimum lipid oksidasyonunun geniş bir egzersiz şiddeti (% 25-60 MaksVO<sub>2</sub>) aralığında seyrettiği ve maksimum lipid oksidasyonu için gerekli olan şiddetin üzerine çıktığında lipid oksidasyon değerinin önemli ölçüde düştüğü sonucuna ulaşılmıştır. Egzersiz şiddeti ile beraber yaş, cinsiyet, antrenman, egzersiz tipi, egzersiz öncesi ve sonrasında tüketilen besin maddelerinin miktarı ve içeriği, vücut kompozisyonu gibi faktörlerin egzersiz esnasında ve sonrasındaki toparlanma süresi boyunca lipid oksidasyon değerleri üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Sporcularda lipid oksidasyon süreci sedanter bireylere göre daha farklı işlenmektedir. Bu durum sporun organizma üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Güler D. Egzersiz ve Beslenme. İstanbul: Bedray Basın Yayıncılık Ltd. Sti; 2018.
2. Eskici G. Takım sporlarında beslenme. *International Journal of Human Sciences*, 2015; 12(2): 244-265.
3. Aydın C, Gökdemir K, Cicioğlu İ. Aerobik ve aneorobik egzersiz sonrası insülin ve kan glukoz değerlerinin incelenmesi. *Spor Bilimleri Dergisi*. 2000;11(1): 47-55.
4. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2): 558-563.
5. Altınel E. Spor yapan erkek bireylerde diyetle günlük alınan karbonhidrat miktarının kas kütlesi üzerine etkisinin araştırılması (Master's thesis, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 2017;
6. Özdemir Ç, Günaştı Ö, Özgünen KT, Kılıcı A, Eryılmaz SK, Kurdak S. Farklı aerobik kapasiteye sahip kişilerde lipid oksidasyon devamlılığının takibi. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44: 173-180.
7. Cao L, Jiang Y, Li Q, Wang J, Tan S. Exercise training at maximal fat oxidation intensity for overweight or obese older women: A randomized study. *Journal of sports science and medicine*, 2019; 18(3): 413-418.
8. Jeukendrup A, Achten J. Fatmax: A new concept to optimize fat oxidation during exercise?. *European Journal of Sport Science*. 2001; 1(5): 1-5.
9. Achten, J, Jeukendrup AE. The effect of pre-exercise carbohydrate feedings on the intensity that elicits maximal fat oxidation. *Journal of Sports Science*, 2003; 21(12): 1017-1025.
10. Ahlborg G, and Felig P. Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of glucose. *American Journal of Physiology*, 1977; 233: E188-E194.
11. Ahlborg G, and Bjorkman O. Carbohydrate utilization by exercising muscle following pre-exercise glucose ingestion. *Clinical Physiology*, 1987; 7: 181-195.

12. Below PR, Mora-Rodriguez R, Gonzalez Alonso J, Coyle EF. Fluid and carbohydrate ingestion independently improve performance during 1 h of intense exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1995; 27: 200–210.
13. Burke LM, Kiens B, Ivy JL. Carbohydrates and fat for training and recovery. *Journal of sports sciences*, 2004; 22(1): 15-30.
14. Kostyak JC, Kris-Etherton P, Bagshaw D, DeLany JP, Farrell PA. Relative fat oxidation is higher in children than adults. *Nutrition Journal*, 2007; 6(1): 1-7.
15. Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Medicine*, 2000; 30(6): 405-422.
16. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the 'crossover' concept. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2253–61.
17. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *Journal of applied physiology*.2005; 98: 160 –167. doi:10.1152/jappphysiol.00662.2003.
18. Hobbs K, Horton TJ, Pagliassotti MJ, Hill JO. Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. *J Appl Physiol*, 1998; 85: 1522-1601.
19. Kang J, Hoffman JR, Ratamess NA, Faigenbaum AD, Falvo M, Wendell M. Effect of exercise intensity on fat utilization in males and females. *Research in sports medicine*, 2007; 15(3): 175-188.
20. Mittendorfer B, Horowitz JF, Klein S. Effect of gender on lipid kinetics during endurance exercise of moderate intensity in untrained subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2002; 283(1): 58-65.
21. Achten J, Jeukendrup AE. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 2004; 20: 716-727.
22. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: A cross-sectional study. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98: 160-167.
23. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolf RR. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1993; 265(3): 380-391.
24. Chenevière X, Borrani F, Ebenegger V, Gojanovic B, Malatesta D. Effect of a 1-hour single bout of moderate-intensity exercise on fat oxidation kinetics. *Metabolism*, 2009; 58(12): 1778-1786.
25. Goto K, Ishii N, Mizuno A, Takamatsu K. Enhancement of fat metabolism by repeated bouts of moderate endurance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 2007; 102(6): 2158-2164.
26. Moro C, Polak J, Hejnova J, Klimcakova E, Crampes F, Stich V, Berlan M. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006; 290(5): E864-E869.
27. Kuo CC, Fattor JA, Henderson GC, Brooks GA. Lipid oxidation in fit young adults during postexercise recovery. *Journal of Applied Physiology*, 2005; 99(1): 349-356.
28. Carter SL, Rennie C, Tarnopolsky MA. Substrate utilization during endurance exercise in men and women after endurance training. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 280: 898-907.

# Dislipidemi İle İlgili Genler ve Genetik Araştırmalar

Emre TAŞKIN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Dislipidemiler bir veya birden fazla lipoprotein plazmadaki seviye değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Dislipidemiye sebep olabilen genetik etkenlerin dışındaki kondisyonların başında aşırı kalori tüketimi, düşük miktarda kalori harcanması (sedenter tarzda yaşam), aşırı alkol tüketimi, diyabet ve bazı ilaçların kullanımı sıralanabilir. Ancak sıralanan tüm bu kondisyonlar her bireyde dislipidemiye veya aynı derecede dislipidemiye neden olmamaktadır. Bu durum da akla dislipidemi-lerde genetik faktörlerin etkili olabileceği ihtimalini getirmektedir. Dislipidemilerin biyokimyasal karakteristiği olarak plazmada yüksek miktarda total kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) ile düşük miktarda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) bulunması sıralanabilir (1). Ayrıca klinik olarak dislipidemiler aterosklerotik tipteki kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalık) için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (2). Dislipidemilerin klinik olarak önemli sonucunun da koroner arter hastalık olduğu kabul edilmektedir (3).

Lipoproteinler ise plazmada çözünmeyen kolesterol ve TG moleküllerini kanda taşıyan, iç kısmı hidrofilik olup daha çok yağları barındıran, dış kısmı ise hidrofobik olup apolipoproteinleri barındıran küresel formdaki moleküllerdir. Lipoproteinlerle ilgili 2000'li yılların başlarına kadar yaklaşık 20 yıl çok büyük oranda, bugün de küçük oranda devam eden küçük örneklem büyüklüğüne sahip kohort ve vaka-kontrol tipinde çalışmaların yanında bağlantı (linkage) çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalara konu olan genler ise aday gen veya genom çapında markırlardan (varyant) seçilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun sonucu replike çalışmalarla doğrulanmamıştır. Aday genlerle yapılan bazı çalışmalardan, birçok genin az miktardaki etkilerinin birleşmesiyle dislipideminin poligenik olabileceğine dair sonuçlar da elde edilmiştir (4). Ancak bu dönemdeki ortaya çıkartılan gen bölgelerinin etkileri daha sonraki çalışmalarla desteklenemediği gibi güncel GWAS çalışmalarında da aynı

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.,

## KAYNAKLAR

1. Toberth JA, Newman CB. Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(7): 509. doi:10.7326/L15-0523
2. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(4A): 18B-25B. doi:10.1016/s0002-9149(98)00033-2
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32(14): 1769–1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
4. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. Multiple genetic determinants of variation of plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15(7): 861–871. doi:10.1161/01.atv.15.7.861
5. Dron JS, Wang J, McIntyre AD, et al. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Medical Genomics*. 2020;13: 23. doi:10.1186/s12920-020-0669-2
6. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(1): 22–31. doi:10.1056/NEJMoa1307095
7. Zheng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype. *Circulation*. 2010;121(15): 1722–1734. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.875807
8. Johansen CT, Dubé JB, Loyzer MN, et al. LipidSeq: a next-generation clinical resequencing panel for monogenic dyslipidemias. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(4): 765–772. doi:10.1194/jlr.D045963
9. Hegele RA, Ban MR, Cao H, et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Current Opinion in Lipidology*. 2015;26(2): 103–113. doi:10.1097/MOL.0000000000000163
10. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science (New York, N.Y.)*. 2004;305(5685): 869–872. doi:10.1126/science.1099870
11. Wang J, Cao H, Ban MR, et al. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia (MIM 144650). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(11): 2450–2455. doi:10.1161/ATVBAHA.107.150680
12. Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, et al. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *Journal of Lipid Research*. 2002;43(11): 1770–1772. doi:10.1194/jlr.c200010-jlr200
13. Romeo S, Pennacchio LA, Fu Y, et al. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase HDL. *Nature Genetics*. 2007;39(4): 513–516. doi:10.1038/ng1984
14. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nature Reviews. Genetics*. 2009;10(2): 109–121. doi:10.1038/nrg2481
15. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(8): 655–666. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8
16. Dron JS, Hegele RA. Polygenic influences on dyslipidemias. *Current Opinion in Lipidology*. 2018;29(2): 133–143. doi:10.1097/MOL.0000000000000482
17. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Current Opinion in Lipidology*. 2011;22(4): 247–253. doi:10.1097/MOL.0b013e3283471972
18. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*. 1986;232(4746): 34–47. doi:10.1126/science.3513311
19. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genetics*. 1999;22(4): 336–345. doi:10.1038/11905

20. Assmann G, von Eckardstein A, Funke H. High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation*. 1993;87(4 Suppl): III28-34.
21. Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, et al. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2005;16(2): 139-145. doi:10.1097/01.mol.0000162318.47172.ef
22. Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nature Genetics*. 2007;39(12): 1483-1487. doi:10.1038/ng.2007.24
23. Talmud PJ. Rare APOA5 mutations—clinical consequences, metabolic and functional effects: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007;194(2): 287-292. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.010
24. Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *Journal of Internal Medicine*. 1992;231(6): 669-677. doi:10.1111/j.1365-2796.1992.tb01256.x
25. Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL—not only how low, but how long? *Science (New York, N.Y.)*. 2006;311(5768): 1721-1723. doi:10.1126/science.1125884
26. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Current Opinion in Lipidology*. 2011;22(6): 460-466. doi:10.1097/MOL.0b013e32834b4994
27. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, et al. Polymorphisms Associated with Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2008;358(12): 1240-1249. doi:10.1056/NEJMoa0706728
28. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature Genetics*. 2013;45(11): 1274-1283. doi:10.1038/ng.2797
29. Peloso GM, Auer PL, Bis JC, et al. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 whites and blacks. *American Journal of Human Genetics*. 2014;94(2): 223-232. doi:10.1016/j.ajhg.2014.01.009
30. Lohmueller KE. The Impact of Population Demography and Selection on the Genetic Architecture of Complex Traits. *PLOS Genetics*. Public Library of Science; 2014;10(5): e1004379. doi:10.1371/journal.pgen.1004379
31. Farhan SMK, Hegele RA. Exome sequencing: new insights into lipoprotein disorders. *Current Cardiology Reports*. 2014;16(7): 507. doi:10.1007/s11886-014-0507-2
32. Kaykçioğlu M. Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: prevalence of dislipidemias and lipid Data. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2018; doi:10.5543/tkda.2018.23450
33. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176(8): 1113-1120. doi:10.1503/cmaj.060963
34. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nature Genetics*. 2010;42(8): 684-687. doi:10.1038/ng.628
35. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nature Medicine*. 2011;17(7): 812-815. doi:10.1038/nm.2347
36. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(8): 1916-1926. doi:10.1161/ATVBAHA.111.226365
37. Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis*. 2007;193(2): 321-327. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.015
38. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, et al. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the general population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;96(6): 1737-1744. doi:10.1161/01.cir.96.6.1737
39. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307): 707-713. doi:10.1038/nature09270

40. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9726): 1634–1639. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4
41. Clee SM, Loubser O, Collins J, et al. The LPL S447X cSNP is associated with decreased blood pressure and plasma triglycerides, and reduced risk of coronary artery disease. *Clinical Genetics*. 2001;60(4): 293–300. doi:10.1034/j.1399-0004.2001.600407.x
42. Maily F, Fisher RM, Nicaud V, et al. Association between the LPL-D9N mutation in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid traits in myocardial infarction survivors from the ECTIM Study. *Atherosclerosis*. 1996;122(1): 21–28. doi:10.1016/0021-9150(95)05736-6
43. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*. 2007;4(4): 214–225. doi:10.1038/ncpcardio0836
44. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *The Lancet*. Elsevier; 2013;381(9874): 1293–1301. doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8
45. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45): 3478–3490a. doi:10.1093/eurheartj/eh273
46. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231(2): 218–222. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.007
47. Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(12): 2909–2914. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302426
48. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circulation Research*. 2014;115(6): 552–555. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
49. Lange LA, Hu Y, Zhang H, et al. Whole-exome sequencing identifies rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *American Journal of Human Genetics*. 2014;94(2): 233–245. doi:10.1016/j.ajhg.2014.01.010
50. Akkiz H, Taskin E, Karaogullarindan U, et al. The influence of RS738409 1148M polymorphism of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene on the susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2021;100(19): e25893. doi:10.1097/MD.00000000000025893
51. Cohen J, Pertsemilidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genetics*. 2005;37(2): 161–165. doi:10.1038/ng1509
52. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008;337: a2423. doi:10.1136/bmj.a2423
53. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2015;8(6): 823–831. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001129
54. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4): 579–585. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306398
55. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2016;118(4): 564–578. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306566
56. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(12): 1264–1272. doi:10.1056/NEJMoa054013
57. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(15): 1552–1561. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.020



58. Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, et al. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *European Heart Journal*. 2015;36(25): 1601–1608. doi:10.1093/eurheartj/ehv108
59. Hovingh GK, Rader DJ, Hegele RA. HDL re-examined. *Current Opinion in Lipidology*. 2015;26(2): 127–132. doi:10.1097/MOL.0000000000000161
60. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841): 572–580. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2
61. Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, et al. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(20): 2041–2048. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.045
62. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science (New York, N.Y.)*. 2016;351(6278): 1166–1171. doi:10.1126/science.aad3517
63. Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metabolism*. 2007;5(4): 279–291. doi:10.1016/j.cmet.2007.02.002
64. Altmann SW, Davis HR, Zhu L-J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science (New York, N.Y.)*. 2004;303(5661): 1201–1204. doi:10.1126/science.1093131
65. Brunzell JD, Deeb SS. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, Apo C-II Deficiency, and Hepatic Lipase Deficiency. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA (eds.) *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. [ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181449576](http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181449576)

# Corona Virüs Hastalığı 2019 (Covid-19) da Konak Lipid Metabolizması Bozuklukları

Said ALTIKAT<sup>1</sup>

## SARS-COV-2 VE KORONA VİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19) NEDİR?

COVID-19 yani "Koronavirüs hastalığı 2019", Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 da ortaya çıkmış bir pandemik salgındır. COVID-19'un, pandemi sonucunda tüm dünyada hızla yayılması, her ne kadar aşı bulunmuş olsa da varyantlarının hızla ve ön görülemez bir tarzda çeşitlenmesi ve aşı tedarikindeki yetersizlik durumları sonucunda bu durum insan için küresel çapta eşi görülmemiş bir tehdit gibi durmaktadır. DSÖ verilerine göre Nisan 2021 tarihine kadar, dünya çapında 2.850.521 ölüm dahil olmak üzere 131.020.967 vaka doğrulandı. Ayrıca bazı varyantların önceki varyantlardan %43-90 daha fazla bulaşıcı olduğu tespit edilmiştir. Dünyamız son yirmi yıl içinde iki tane (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs, SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu, MERS-CoV), Koronavirüs salgını atlatmıştı. Daha doğrusu tam atlattı ki...! bu sefer de çok daha bulaşkan ve çok daha yayılmacı başka bir viral istila Çin seddini aşarak tüm ülke ve şehirlerin kale kapılarına ve hatta hane kapılarına dayandı. En yaşlı ve hastalıklı yaşlılar en zayıf ve bağımsız çocuklar bu amansız düşman ile karşı karşıya kaldı. Bu yeni istilacı "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü" olarak bilinen yeni ortaya çıktığı iddia edilen bir CoV-2 olan SARS-CoV-2dir. Korona Virüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak da adlandırılan ciddi solunum yolu hastalığının etiyolojik ajanı olan (1, 2) SARS-CoV-2 yüksek yayılım gücüne sahip olduğu için kısa sürede çok sayıda insanı etkimiştir.

Fakat bununla birlikte, SARS-CoV-2'deki mortalite insidansı, SARS-CoV ve MERS-CoV'den daha düşüktür 3. SARS-CoV-2 enfeksiyonu

hastaların çoğunda hafif semptomlar vardır ve ana klinik belirtiler yaygın solunum bozukluklarıdır, lakin %3-5 insanda bu enfeksiyon, çoklu organ yetmezlikleri ile muhtemel ciddi ve ölümcül sonuçları da doğurmaktadır.(4) Son veriler, hiçbir

<sup>1</sup> Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, sayit.altikat@ksbu.edu.tr

Son olarak SARS-CoV-2 de proinflamatuvar ve immünolojik komplikasyonlar ile mücadelede farklı HDL tabanlı tedavi seçenekleri önerilmektedir. Mesela HDL fonksiyonunun artırılması, LCAT aktivitesini artırılması veya ApoA-I mimetik peptitler gibi diğer apolipoproteinler ile değiştirilmesi sayesinde tedavi seçenekleri geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ou X. ve ark. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun* 2020;11 doi: 10.1038/s41467-020-15562-9
2. Touyz R.M. ve ark. ACE2 the Janus-faced protein-from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin. Sci. (Lond)*. 2020;134:747–750. doi: 10.1042/CS20200363.
3. Meo S.A. ve ark. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24:2012–2019. doi: 10.26355/eurrev\_202002\_20379.
4. Lin L. ve ark. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection a review of immune changes in patients with viral pneumonia, *Emerg. Microbes Infect.* 2020;1751:1–14. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
5. Ahn D. ve ark. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30:313–324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011.
6. Han Q. ve ark. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J. Infect.* 2020;80:373–377. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.010.
7. Liu J. ve ark. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020;92:491–494. doi: 10.1002/jmv.25709
8. Vuorio A. ve ark. Familial hypercholesterolemia and COVID-19: triggering of increased sustained cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2020;287:746–747. doi: 10.1111/joim.13070.
9. Sommerstein R. ve ark. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9 doi: 10.1161/JAHA.120.016509.
10. Bhaskar S. ve ark. Cytokine Storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The Reprogram Consortium Position Paper. *Front. Immunol.* 2020;11 doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
11. Chen Y. ve ark. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020;92:418–423. doi: 10.1002/jmv.25681.
12. Letko M. ve ark. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020;5:562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
13. Li G. ve ark. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020;92:424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
14. Muniyappa R. ve Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020 doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
15. Gualdoni G.A. ve ark. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115:E7158–E7165. doi: 10.1073/pnas.800525115.
16. Nagy P.D. ve ark. Viral Replication Organelles: Close Encounters of the Membrane Types. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005912. doi: 10.1371/journal.ppat.1005912.
17. Hsu N.Y. ve ark. Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication. *Cell.* 2010;141:799–811. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.050.
18. D.L. ve ark. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000719. doi: 10.1371/journal.ppat.1000719.

19. Yu Y. ve ark ChREBP, a glucose-responsive transcriptional factor, enhances glucose metabolism to support biosynthesis in human cytomegalovirus-infected cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111:1951–1956. doi: 10.1073/pnas.1310779111.
20. Lorizate M. ve Krausslich H.G. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011;3:a004820. doi: 10.1101/cshperspect.a004820.
21. Murillo A. ve ark. Identification of Host Cell Factors Associated with Astrovirus Replication in Caco-2 Cells. *J. Virol.* 2015;89:10359–10370. doi: 10.1128/JVI.01225-15.
22. Abu-Farha M. ve ark. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3544.
23. Dadhich R. ve Kapoor S. Various facets of pathogenic lipids in infectious diseases: exploring virulent lipid-host interactome and their druggability. *J. Membr. Biol.* 2020;253:399–423.
24. Silvas J.A. ve ark. Inhibitors of VPS34 and lipid metabolism suppress SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.07.18.210211.
25. Schwarz B. ve ark. Severe SARS-CoV-2 infection in humans is defined by a shift in the serum lipidome resulting in dysregulation of eicosanoid immune mediators. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.07.09.20149849.
26. Song J.W. ve ark. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell. Metab.* 2020;32:188–202.e5.
27. Thomas T. ve ark. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.06.29.20142703.
28. Wu D. ve ark. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with COVID-19. *Natl. Sci. Rev.* 2020;7:1157–1168.
29. Van Meer G. ve ark. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008;9:112–124.
30. Strating J.R.P.M. ve van Kuppeveld F.J.M. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2017;47:24–33.
31. Zhang J.T. ve ark. Positive-strand RNA viruses stimulate host phosphatidylcholine synthesis at viral replication sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016;113:E1064–E1073.
32. Han X.L. Lipidomics for studying metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:668–679.
33. Pombo J.P.ve Sanyal S. Perturbation of intracellular cholesterol and fatty acid homeostasis during flavivirus infections. *Front Immunol.* 2018;9 doi: 10.3389/fimmu.2018.01276.
34. Taube S. ve ark. Glycosphingolipids as receptors for non-enveloped viruses. *Viruses.* 2010;2:1011–1049. doi: 10.3390/v2041011.
35. Coil D.A. ve Miller A.D. Enhancement of enveloped virus entry by phosphatidylserine. *J Virol.* 2005;79:11496–11500. doi:10.1128/jvi.79.17.11496-11500.2005.
36. Zawada K.E. ve ark. Influenza viral membrane fusion is sensitive to sterol concentration but surprisingly robust to sterol chemical identity. *Sci Rep.* 2016;6 doi: 10.1038/srep29842.
37. Heaton N.S. ve Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19:368–375. doi: 10.1016/j.tim.2011.03.007.
38. Mazzon M. ve Mercer J. Lipid interactions during virus entry and infection. *Cell Microbiol.* 2014;16:1493–1502. doi:10.1111/cmi.12340.
39. Yamamoto S. ve ark Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2016;12 doi:10.1371/journal.ppat.1005610.
40. Lyu J. ve ark Roles of lipoprotein receptors in the entry of hepatitis C virus. *World J Hepatol.* 2015;7:2535–2542. doi: 10.4254/wjh.v7.i24.2535.
41. Guo H. ve ark The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS One.* 2017;12 doi: 10.1371/journal.pone.0170123.
42. Katsiki N. ve ark Lipid-lowering therapy and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. *Arch. Med. Sci.* 2020;16:485–489. doi: 10.5114/aoms.2020.94503.
43. Wu Z. Ve McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
44. Guo T. ve ark. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [

45. Madjid M. ve ark. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
46. Baglivo M. ve ark. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: A possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed.* 2020;91 :161–164.
47. Jeon J.H. ve Lee C. Cholesterol is important for the entry process of porcine deltacoronavirus. *Arch. Virol.* 2018;163:3119–3124. doi: 10.1007/s00705-018-3967-7.
48. Li G. ve ark. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect.* 2007;9:96–102. doi: 10.1016/j.micinf.2006.10.015.
49. Lu Y. ve ark. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into vero E6 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008;369:344–349. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.023.
50. Choi K.S. ve ark. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. *J. Virol.* 2005;79:9862–9871. doi: 10.1128/JVI.79.15.9862-9871.2005.
51. Meher G. ve ark. Membrane cholesterol modulates oligomeric status and peptide-membrane interaction of severe acute respiratory syndrome coronavirus fusion peptide. *J. Phys. Chem. B.* 2019;123:10654–10662. doi: 10.1021/acs.jpcc.9b08455.
52. Radenkovic D ve ark. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med.* 2020;9:1909. doi: 10.3390/jcm9061909
53. Abu-Farha M. ve ark. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int J Mol Sci.* 2020;21 doi: 10.3390/ijms21103544.
54. Heaton N.S. ve ark. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe.* 2010;8:422–432. doi:10.1016/j.chom.2010.10.006
55. Strating J.R ve ark. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;47:24–33. doi: 10.1016/j.ceb.2017.02.005.
56. Yuan S. ve ark. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nat Commun.* 2019;10 doi: 10.1038 /s41467-018-08015-x.
57. Soto-Acosta R. ve ark. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. *Virology.* 2013;442: 132–147. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.003.
58. Yu Y. ve ark. Human cytomegalovirus infection induces adipocyte-like lipogenesis through activation of sterol regulatory element binding protein 1. *J Virol.* 2012;86:2942–2949. doi: 10.1128/jvi.06467-11.
59. Lee W ve ark. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5 doi: 10.1038/s41392-020-00292-7.
60. Kotzamanis K. ve ark. Infection homeostasis: implications for therapeutic and immune programming of metabolism in controlling infection. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204:395–407. doi: 10.1007 /s00430-015-0402-5
61. Gold E.S ve ark 25-Hydroxycholesterol acts as an amplifier of inflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:10666–10671. doi: 10.1073/pnas.1404271111.
62. Bietz A. ve ark. Cholesterol metabolism in T cells. *Front Immunol.* 2017;8 doi: 10.3389/fimmu.2017.01664.
63. Puleston D.J. ve ark. Ancillary activity: beyond core metabolism in immune cells. *Cell Metab.* 2017;26:131–141. doi: 10.1016/j.cmet.2017.06.019.
64. Horton J.D. ve ark. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109:1125–1131. doi: 10.1172/JCI0215593.
65. Zelcer N. ve Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest.* 2006;116:607–614. doi: 10.1172/JCI27883.
66. Joseph S.B. ve ark. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med.* 2003;9:213–219. doi: 10.1038/nm820.
67. Wang L.W. ve ark. Epstein-Barr virus subverts mevalonate and fatty acid pathways to promote infected B-cell proliferation and survival. *PLoS Pathog.* 2019;15 doi: 10.1371/journal.ppat.1008030.
68. Huang S.ve ark. The Clinical Value of High-Density Lipoprotein in the Evaluation of New Coronavirus Pneumonia. *Adv. Clin. Exp. Med.* 30, 153–156. 10.17219/acem/130606.
69. Aug N. ve ark. Causal Inference for Genetic Obesity, Cardiometabolic Profile and COVID-19 Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *Front. Genet.* 11, 586308.10.3389/fgene.2020.58630869 Ho ve diğerleri, 2020.

70. Zhang D. ve ark. Frontline Science: COVID-19 Infection Induces Readily Detectable Morphologic and Inflammation-related Phenotypic Changes in Peripheral Blood Monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 109, 13–22. 10.1002/jlb.4hi0720-470r
71. Begue F. ve ark. Altered High-Density Lipoprotein Composition and Functions During Severe COVID-19. *Sci. Rep.* 11, 2291. 10.1038/s41598-021-81638-
72. Kawasaki T. ve ark. Increased Fructose Concentrations in Blood and Urine in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 25, 353–357. 10.2337/diacare.25.2.353
73. Park K.H. ve ark. Highdensity Lipoprotein (HDL) from Elderly and Reconstituted HDL Containing Glycated Apolipoproteins A-I Share Proatherosclerotic and Prosenescent Properties with Increased Cholesterol Influx. *Journals Gerontol. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 66A, 511–520. 10.1093/gerona/glr016
74. Cho K.-H. ve ark. Native High-Density Lipoproteins (HDL) With Higher Paraoxonase Exerts a Potent Antiviral Effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), While Glycated HDL Lost the Antiviral Activity. *Antioxidants* 10, 209. 10.3390/antiox10020209
75. Huang C. ve ark. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395, 497–506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
76. Hilser J. R. ve ark. Association of Serum HDL-Cholesterol and Apolipoprotein A1 Levels with Risk of Severe SARS-CoV-2 Infection. *J. lipid Res.* 62, 100061. 10.1016/j.jlr.2021.100061
77. Li J. ve ark. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *J. Med. Virol.* 93, 1449–1458. 10.1002/jmv.26424
78. Turgay Yıldırım Ö. ve Kaya Ş. The Atherogenic index of Plasma as a Predictor of Mortality in Patients with COVID-19. *Heart Lung : J. Crit. Care* 50, 329–333. 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016
79. Tanaka S. ve ark. Lipoprotein Concentrations Over Time in the Intensive Care Unit COVID-19 Patients: Results from the ApoCOVID Study. *PloS one* 15, e0239573. 10.1371/journal.pone.0239573.
80. Hu X. ve ark. Declined Serum High Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated with the Severity of COVID-19 Infection. *Clinica Chim. Acta* 510, 105–110. 10.1016/j.cca.2020.07.015
81. Wei X. ve ark. Hypolipidemia Is Associated with the Severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 14, 297–304. 10.1016/j.jacl.2020.04.008
82. Tanaka S. ve ark. Reconstituted High-Density Lipoprotein Therapy Improves Survival in Mouse Models of Sepsis. *Anesthesiology* 132, 825–838. 10.1097/aln.0000000000003155
83. Qin C. ve ark. Alteration of Lipid Profile and Value of Lipids in the Prediction of the Length of Hospital Stay in COVID-19 Pneumonia Patients. *Food Sci. Nutr.* 8, 6144–6152. 10.1002/fsn3.1907
84. Ding X. ve ark. High-density Lipoprotein Cholesterol as a Factor Affecting Virus Clearance in Covid-19 Patients. *Respir. Med.* 175, 106218. 10.1016/j.rmed.2020.106218
85. Hamer M. ve ark. Overweight, Obesity, and Risk of Hospitalization for COVID-19: A Community-Based Cohort Study of Adults in the United Kingdom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 117, 21011–21013. 10.1073/pnas.2011086117
86. Lassale C. ve ark. Association of Pre-pandemic High-Density Lipoprotein Cholesterol with Risk of COVID-19 Hospitalisation and Death: the UK Biobank Cohort Study. *Med Rxiv.* 10.1101/2021.01.20.21250152
87. Koçar E. ve ark. Cholesterol, Lipoproteins, and COVID-19: Basic Concepts and Clinical Applications. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cel Biol Lipids* 1866, 158849. 10.1016/j.bbalip.2020.158849
88. Nardacci R. ve ark. Evidences for Lipid Involvement in SARS-CoV-2 Cytopathogenesis. *Cell Death Dis.* 12, 263. 10.1038/s41419-021-03527-9
89. Wei C. ve ark. HDL-scavenger Receptor B Type 1 Facilitates SARS-CoV-2 Entry. *Nat. Metab.* 2, 1391–1400. 10.1038/s42255-020-00324-0
90. Colantuoni A. ve ark. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front. Physiol.* 11, 747. 10.3389/fphys.2020.00747
91. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) Sepsis: Revisiting Mitochondrial Dysfunction in Pathogenesis, Aging, Inflammation, and Mortality. *Inflamm. Res.* 69, 1077–1085. 10.1007/s00011-020-01389-z
92. Zafer M. M. ve ark. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. *Microorganisms* 9, 159. 10.3390/microorganisms9010159
93. Cizmecioglu A. ve ark. Apoptosis-induced T-cell Lymphopenia Is Related to COVID-19 Severity. *J. Med. Virol.* 93, 2867–2874. 10.1002/jmv.26742

94. Mehri F. ve ark. The Comparison of Oxidative Markers between Covid-19 Patients and Healthy Subjects. *Arch. Med. Res.* S0188-4409 (0121), 00126–00120. 10.1016/j.arcmed.2021.06.
95. Hu X. ve ark. Declined Serum High Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated with the Severity of COVID-19 Infection. *Clinica Chim. Acta* 510, 105–110. 10.1016/j.cca.2020.07.015
96. Tanaka S. ve ark. High-density Lipoproteins during Sepsis: from Bench to Bedside. *Crit. Care* 24, 134. 10.1186/s13054-020-02860-3
97. Chien JY. ve ark. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:1688,1693. doi:10.1097/01.CCM.0000171183.79525.6B
98. Tanaka S. ve ark. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2017;7:60. doi: 10.1186/s 13613- 017-0284-3.
99. Lekkou A. ve ark. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care.* 2014;29: 723–727. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.04.018.
100. Cirstea M. ve ark. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017; 38:289–294. doi: 10. 1016/j.jcrrc.2016.11.041.
101. Huang C ve ark. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
102. Ruan Q ve ark. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
103. Zhu S ve ark. High-density lipoprotein (HDL) counter-regulates serum amyloid a (SAA)-induced sPLA2-IIe and sPLA2-V expression in macrophages. *PLoS One.* 2016;11:e0167468. doi: 10.1371/journal.pone.0167468.
104. Suzuki M ve ark. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. *Circulation.* 2010; 122:1919–1927. doi: 10.1161/.110.961193.
105. Guyi Wang ve ark. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 204. Published online 2020 Sep 7. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9
106. Sorokin AV ve ark. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020. 10.1096/fj.202001451.
107. Grunfeld C ve ark. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res.* 1999;40:245–252.
108. Ulevitch RJ, ve ark. New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides. *J Clin Invest.* 1979;64:1516–1524. doi: 10.1172/JCI109610.
109. Tanaka S ve ark. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside. *Crit Care.* 2020;24:134. doi: 10.1186/s13054-020-02860-3.
110. Tanaka S, ve ark. Reconstituted high-density lipoprotein therapy improves survival in mouse models of Sepsis. *Anesthesiology.* 2020; 132:825–838. doi: 10.1097/ALN.00000000000003155.
111. McDonald MC, ve ark. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock. *Shock.* 2003;20:551–557. doi: 10.1097/01.shk.0000097249.97298.a3.
112. Coant N. ve ark. Ceramidases, roles in sphingolipid metabolism and in health and disease. *Adv. Biol. Regul.* (2017). 63 122–131. 10.1016/j.jbior.2016.10.002
113. Chaurasia B. ve Summers S. A. Ceramides in metabolism: key lipotoxic players. *Annu. Rev. Physiol.* (2021). 83 303–330. 10.1146/annurev-physiol-031620-093815
114. Carpinteiro A. ve ark Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep. Med.* .(2020). 1:100142. 10.1016/j.xcrm.2020.100142
115. Wigger D. ve ark Sphingosine 1-phosphate metabolism and insulin signaling. *Cell Signal.* .(2021). 82:109959. 10.1016/j. cellsig. 2021.109959
116. Marfia G. ve ark Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol. Med.* .(2021). 13:e13424. 10.15252/emmm.202013424
117. Rosen H. ve Oldstone M. The riddle of the Sphinx: why sphingosine-1-phosphate may help define molecular mechanisms underlying risk stratification for serious COVID-19 infections. *EMBO Mol. Med.* (2021). 13:e13533. 10.15252/emmm.202013533

118. Zhao J. ve ark. Serum sphingosine-1-phosphate levels and Sphingosine-1-Phosphate gene polymorphisms in acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective study. *J. Transl. Med.* (2020). 18:156. 10.1186/s12967-020-02322-y
119. Pedersen S. F. ve Ho Y. C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* (2020). 130 2202–2205. 10.1172/JCI13764
120. McGowan E. M. ve ark. Targeting the SphK-S1P-SIPR pathway as a potential therapeutic approach for COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* (2020). 21:7189. 10.3390/ijms21197189
121. Otsuki N. ve ark. Both sphingomyelin and cholesterol in the host cell membrane are essential for rubella virus entry. *J. Virol.* 2018;92 e01130–01117.
122. Radenkovic D. ve ark. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J. Clin. Med.* 2020;9:1909.
123. Lu Y.N. ve ark. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008;369:344–349.
124. Song J.W. ve ark. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell. Metab.* 2020;32:188–202.e5.
125. Dean J.M. ve Lodhi I.J. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell.* 2018;9:196–206.
126. Bennett M.ve Gilroy D.W. In: *Myeloid Cells in Health and Disease.* Gordon S., editor. ASM Press; 2016. Lipid mediators in inflammation; pp. 343–366
127. Mehta P. ve ark. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–1034.
128. Hammock B.D. ve ark. The overlooked storm in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am. J. Pathol.* 2020;190:1782–1788
129. Schwarz B. ve ark. Severe SARS-CoV-2 infection in humans is defined by a shift in the serum lipidome resulting in dysregulation of eicosanoid immune mediators. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.07.09.20149849.
130. Thomas T. ve ark. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight.* 2020;5:e140327
131. Long Q.X. ve ark. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020;26:1200–1204.
132. Zheng Y.Y. ve ark. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17:259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
133. Hussain A. ve ark. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
134. Radenkovic D. ve ark. Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? *J. Clin. Med.* 2020;9:1909. doi: 10.3390/jcm9061909.
135. Stefan N. ve ark. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:341–342. doi:10.1038/s41574-020-0364-6.
136. Wu Q. ve ark. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci.Rep.* 2017;7:9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z
137. Kočar E. ve ark. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2021;1866:158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
138. Casari I. ve ark. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. *Prog. Lipid Res.* 2021;82:101092. doi: 10.1016/j.plipres.2021.101092.
139. Golucci A.P.B.S. ve ark. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. *Nutrition.* 2018;55–56:7–14. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.007.
140. Rose H. ve ark. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis.* 2008;199:79–86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.018.
141. Dreux M.ve Cosset F.L. The scavenger receptor BI and its ligand, HDL: Partners in crime against HCV neutralizing antibodies. *J. Viral Hepat.* 2007;14:68–76. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00919.x.
142. Catanese M.T. ve ark. Role of Scavenger Receptor Class B Type I in Hepatitis C Virus Entry: Kinetics and Molecular Determinants. *J. Virol.* 2010;84:34–43. doi: 10.1128/JVI.02199-08.
143. Wei X. ve ark. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.



144. Wang G. ve ark. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: An observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19:204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9.
145. Huang W. ve ark. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: Hepatic injury analysis from 2623 hospitalized cases. *Sci. China Life Sci.* 2020;63:1678–1687. doi: 10.1007/s11427-020-1733-4.
146. Hu X. ve ark. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *SSRN Electron. J.* 2020 doi: 10.2139/ssrn.3544826.
147. Peng Y. ve ark. Cholesterol Metabolism—Impacts on SARS-CoV-2 Infection Prognosis, Entry, and Antiviral Therapies. *MedRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.04.16.20068528.
148. Jahangiri A. High-density lipoprotein and the acute phase response. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010;17:156–160. doi: 10.1097/MED.0b013e328337278b.
149. Khovidhunkit W. ve ark. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein: Role of lecithin:cholesterol acyltransferase. *J. Lipid Res.* 2001;42:967–975. doi: 10.1016/S0022-2275(20)31621-7.
150. Li H. ve ark. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J. Infect.* 2020;80:646–655. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.035.
151. Sorokin A.V. ve ark. COVID-19—Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34:9843–9853. doi: 10.1096 / fj.202001451.
152. Farid A.S. ve Horii Y. Modulation of paraoxonases during infectious diseases and its potential impact on atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012;11:92. doi: 10.1186/1476-511X-11-92.

# Yaşlılıkta Eikozanoid Metabolizmasındaki Değişiklikler

Said ALTİKAT<sup>1</sup>

### SÜPER HORMONLAR:

Eikozanoidler; immün cevaptan, ağrının hissedilmesine kadar, doğumun düzenlenmesinden, hücre proliferasyonu ve doku büyümesine kadar, hamilelik, alerji, vücut sıcaklığının oluşumundan, kan basıncının belirlenmesi ve pek çok çeşitli patofizyolojik faaliyetlere kadar önemli görevlere haiz bir grup biyokimyasal yapıdır. Eikozanoidler; 20 karbonlu poliansatüre bir yağ asidi olan araşidonik asitten türetilen Tromboksan, Lökotrien ve Prostaglandin denilen çok kısa ömürlü ve lokal, hormonal etkiye sahip lipid türevleri olup “süper hormonlar” olarak da adlandırılan biyomoleküllerdir. Bunlar ihtiyaç halinde sentezlenirler ve depolanmazlar. Hücre membranındaki kendilerine özgü reseptörlerce algılanırlar. Bu ajanlar; canlılarda hem fizyolojik hem biyokimyasal hem de patofizyolojik işlevlere sahiptir. Eikozanoidler etkilerini parakrin yolla özellikle lokal olarak gösterirler.

### BİR LİPİDİN METAMORFOZU:

Eikozanoidler; hücrelerde membranlar başta olmak üzere çeşitli yapısal fosfolipitlerden, fosfolipaz-A2 enzimi ile koparılan 20 C'lu poliansatüre bir yağ asidi olan Araşidonik asitten (ARA) (20:4n-6) sentezlenmektedir. Aynı zamanda eikozanoidler; diğer 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asitleri olan eikosatrienoik asit (20:3n-3) ve eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5n3) den de sentezlenebilirler. Eikozanoid soy ağacı dal ayrıntılarında gene 20 karbonlu poliansatüre yağ asitleri (PUFA) dan; siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve sitokrom P450 (cytP450) gibi yollarda türetilen çok farklı okside türevler de vardır. **(RESİM-1)** Eikozanoid sentezi için en uygun kaynak Araşidonik asit (ARA) tir. Türetilişteki COX yollarında; prostaglandinler (PG'ler), tromboksanlar (TX'ler), LOX yollarında; lökotrienler (LT'ler), lipoksinler (LX'ler), cytP450 yollarında ise çeşitli hidroksi dihidroksi ve epoksi türevleri oluşturulur. **(RESİM-1)**

<sup>1</sup> Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD., sayit.altikat@ksbu.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Dennis EA, Cao J, Hsu YH ve ark. Phospholipase A<sub>2</sub> enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition and therapeutic interventions. *Chem. Rev.* 111,6130–618510.1021/cr 200085 w.2011
2. Dorman RV, Toews AD ve Horrocks LA. Plasmalogenase activities in neuronal perikarya, astroglia and oligodendroglia isolated from bovine brain. *J. Lipid Res.* 18, 115–117. 1977
3. Jenkins CM, Yang K, Liu G. ve ark. Cytochrome c is an oxidative stress-activated plasmalogenase that cleaves plasmenylcholine and plasmenylethanolamine at the sn-1 vinyl ether linkage. *J. Biol. Chem.* 293, 8693–8709 doi:10.1074/jbc.RA117.001629.
4. Leslie C.C. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>; physiological function and role in disease. *J. Lipid Res.* 56, 1386–1402 doi:10.1194/jlr.R057588.
5. Zeldin DC. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem.* 2001;276:36059–36062. doi: 10.1074/jbc.R100030200.
6. Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A ve ark. Novel anti-inflammatory--pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:629–647. doi: 10.2174/1568026611109060629.
7. Kasuga K, Yang R, Porter TF. ve ark. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J Immunol.* 2008;181:8677–8687. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8677.
8. Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:162–176. doi: 10.1038/nrm2335.
9. Serhan CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J.* 2011;25:1441–1448. doi: 10.1096/fj.11-0502ufm.
10. Gilroy DW, Newson J, Sawmynaden P, ve ark. A novel role for phospholipase A2 isoforms in the checkpoint control of acute inflammation. *FASEB J.* 2004;18:489–498. doi: 10.1096/fj.03-0837com.
11. Maternal, Newborn, Child & Adolescent Health. <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent/indicator-explorer-new/mca/life-expectancy-at-birth>.
12. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C. ve ark. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
13. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, ve ark. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1260–1344 doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
14. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R. ve ark. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res. Rev.* 2017;40:95–119. doi:10.1016/j.arr. 2017. 09. 001.
15. Vatic M., von Haehling S., Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty *Exp. Gerontol.* 2020;133:110858.doi:10.1016/j.exger.2020. 110858
16. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev.*2019;56:100980. doi:10.1016/j.arr. 2019. 100980
17. Fonseca G, Farkas J, Dora E. ve ark. Cancer cachexia and related metabolic dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2321. doi: 10.3390/ijms 21072321.
18. Ramírez P, Ferrer M, Martí V. ve ark. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2011;39:2211–2217. doi: 10.1097/CCM.0b013e 3182257445.
19. Calder PC. Very long-chain n-3 fatty acids and human health: Fact, fiction and the future. *Proc. Nutr. Soc.* 2018;77:52–72. doi: 10.1017/S0029665117003950.
20. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1851:469–484. doi: 10.1016/j. bbalip.2014.08.010.
21. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017;45:1105–1115. doi: 10.1042/BST20160474.
22. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: From membrane to nucleus and from bench to bedside. *Proc. Nutr. Soc.* 2020 doi: 10.1017/S0029665120007077. in press.
23. Barnig C, Bezema T, Calder PC, ve ark. Activation of resolution pathways to prevent and fight chronic inflammation: Lessons from asthma and inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019;10:1699. doi: 10.3389/fimmu.2019.01699.

24. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: Emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Investig.* 2018;128:2657–2669. doi: 10.1172/JCI97943.
25. Chiang N, Serhan CN. The specialised pro-resolving mediator network: An update on in vivo production and actions. *Essays Biochem.* 2020 in press.
26. WHO. 2002. Active ageing: A policy framework. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67215/WHO\\_NMH\\_NPH\\_02.8.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67215/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf). Geneva: World Health Organization.
27. MOH (2019). The Burden of Disease in Singapore, 1990-2017: An overview of the Global Burden of Disease Study 2017 results.
28. Zierer J, Menni C, Kastenmüller G ve ark. Integration of ‘omics’ data in aging research: from biomarkers to systems biology. *Aging cell*, 14:933-944. doi: 10.1111/ace1.12386.
29. Viña J, Borrás C, Miquel J (2007). Theories of ageing. *IUBMB. Life*, 59:249-254. doi: 10.1080/15216540601178067.
30. Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*, 1:72-74.
31. Brys K, Vanfleteren JR, Braeckman BP. Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*, 42:845-851 doi: 10.1016/j.exger.2007.02.004.
32. Sgarbieri VC, Pacheco MTB (2017). Healthy human aging: intrinsic and environmental factors. *Brazilian J Food Technol*, 20.
33. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*, 22:R741-752. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
34. Titorenko VI . Molecular and Cellular Mechanisms of Aging and Age-related Disorders. *Int J Mol Sci*, 19:2049. doi: 10.3390/ijms19072049.
35. Yan S, Wu B, Lin Z. ve ark. Metabonomic characterization of aging and investigation on the anti-aging effects of total flavones of *Epimedium*. *Mol Biosyst*, 5:1204-1213. doi: 10.1039/b816407j. Epub 2009 Jul 14.
36. Montoliu I, Scherer M, Beguelin F. ve ark. Serum profiling of healthy aging identifies phospho- and sphingolipid species as markers of human longevity. *Aging*, 6:9-25. doi: 10.18632/aging.100630.
37. Wijeyesekera A, Selman C, Barton RH ve ark. Metabotyping of long-lived mice using 1H NMR spectroscopy. *J Proteome Res*, 11:2224-2235. doi: 10.1021/pr2010154.
38. Cheng S, Larson MG, McCabe EL ve ark. Distinct metabolomic signatures are associated with longevity in humans. *Nat Commun*, 6:6791-6791. doi: 10.1038/ncomms7791.
39. Vaarhorst AA, Beekman M, Suchiman EH, ve ark. Lipid metabolism in long-lived families: the Leiden Longevity Study. *Age (Dordr)*, 33:219-227 doi: 10.1007/s11357-010-9172-6.
40. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C. ve ark. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*, 290:2030-2040. doi: 10.1001/jama.290.15.2030.
41. Pinot F, Grant DF, Spearow JL, ve ark. Differential regulation of soluble epoxide hydrolase by clofibrate and sexual hormones in the liver and kidneys of mice. *Biochem. Pharmacol.* 1995 Aug 8;50(4):501–508. doi: 10.1016/0006-2952(95)00167-x.
42. Node K, Huo Y, Ruan X, ve ark Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxigenase-derived eicosanoids. *Science*. 1999;285:1276–1279. doi: 10.1126/science.285.5431.1276.
43. Gross GJ, Gauthier KM, Moore J, ve ark. Effects of the selective EET antagonist, 14,15-EEZE, on cardioprotection produced by exogenous or endogenous EETs in the canine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ.* 2008 Jun 1;294(6):H2838–H2844. doi: 10.1152/ajpheart.00186.2008.
44. Schmelzer KR, Kubala L, Newman JW, ve ark. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *PNAS*. 2005 Jul 12;102(28):9772–9777. doi: 10.1073/pnas.0503279102.
45. Xu D, Li N, He Y, ve ark. Prevention and reversal of cardiac hypertrophy by soluble epoxide hydrolase inhibitors. *PNAS*. 2006 Dec 5;103(49):18733–18738. doi: 10.1073/pnas.0609158103.
46. Fornage M, Lee CR, Doris PA, ve ark. The soluble epoxide hydrolase gene harbors sequence variation associated with susceptibility to and protection from incident ischemic stroke. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14:2829–2837. doi: 10.1093/hmg/ddi315.
47. Wei Q, Doris PA, Pollizotto MV, ve ark. Sequence variation in the soluble epoxide hydrolase gene and subclinical coronary atherosclerosis: interaction with cigarette smoking. *Atherosclerosis*. 2007;190:26–34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.021.
48. Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, ve ark. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009 Sep 1;29(9):1265–1270. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.186064.

49. Revermann M, Schloss M, Barbosa-Sicard E, ve ark. Soluble epoxide hydrolase deficiency attenuates neointima formation in the femoral cuff model of hyperlipidemic mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010 May 1;30(5):909–914. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.204099.
50. Yang T, Peng R, Guo Y, ve ark. The role of 14,15-dihydroxyeicosatrienoic acid levels in inflammation and its relationship to lipo-proteins. *Lipids iHealth Dis.* 2013;12(1):151. doi: 10.1186/1476-511X-12-151.
51. Townsley MI, Morisseau C, Hammock B, ve ark. Impact of epoxyeicosatrienoic acids in lung ischemia/reperfusion injury. *Microcirculation.* 2010 Feb 1;17(2):137–146. doi: 10.1111/j.1549-8719.2009.00013.x.
52. Carroll MA, Doumad AB, Li J, ve ark. Adenosine2A receptor vasodilation of rat preglomerular microvessels is mediated by EETs that activate the cAMP/PKA pathway. *Am. J. Physiol. Ren.* 2006 Jun 7;291(1):F155–F161. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2005.
53. Weston AH, Féléto M, Vanhoutte PM, ve ark. Bradykinin-induced, endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2005 Jul 16;145(6):775–784. doi: 10.1038/sj.bjp.0706256.
54. Zeldin DC. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J. Biol. Chem.* 2001 Sep 28;276(39):36059–36062. doi: 10.1074/jbc.R100030200.
55. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol. Rev.* 2002 Jan 1;82(1):131–185. doi: 10.1152/physrev.00021.2001.
56. Shi Y, Mandal R, Singh A, ve ark. Legume Lipoxygenase: Strategies for Application in Food Industry. *Legum. Sci.* 2020;2: e44 doi:10.1002/leg3.44.
57. Baysal T, Demirdöven A. Lipoxygenase in Fruits and Vegetables: A Review. *Enzyme Microb. Technol.* 2007;40:491–496. doi: 10.1016/j.enzmictec.2006.11.025.
58. Ogorodnikova AV, Mukhitova FK, Grechkin A.N. Oxylipins in the Spikemoss *Selaginella Martensii*: Detection of Divinyl Ethers, 12-Oxophytodienoic Acid and Related Cyclopentenones. *Phytochemistry.* 2015;118:42–50. doi: 10.1016/j.phytochem.2015.08.003.
59. Bennett M, Gilroy DW. Lipid Mediators in Inflammation. *Microbiol. Spectr.* 2016;4 doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0035-2016.
60. Lynch K.R, O'Neill G.P, Liu Q ve ark. Characterization of the Human Cysteinyl Leukotriene CysLT1 Receptor. *Nature.* 1999;399:789–793. doi: 10.1038/21658.
61. Mashima R, Okuyama T. The Role of Lipoxygenases in Pathophysiology; New Insights and Future Perspectives. *Redox Biol.* 2015;6:297–310. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.006.
62. Kotas M.E, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. *Cell.* 2015;160:816–827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
63. Durmaz A. Birinci Basamakta, Erken Dönem Covid-19'lu Hastalarda, Şüphe Uyandırabilecek Markerlar olabilir mi? *International Journal Of Medicine Sciences Academic.* 2021.15-23 ISSN : 2791-8297
64. Haeggström JZ. Leukotriene Biosynthetic Enzymes as Therapeutic Targets. *J. Clin. Investig.* 2018;128:2680–2690. doi: 10.1172/JCI97945.
65. Haeggström JZ, Funk C.D. Lipoxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. *Chem. Rev.* 2011;111:5866–5898. doi: 10.1021/cr200246d.
66. Griesser M., Suzuki T., Tejera N, ve ark. Biosynthesis of Hemiketal Eicosanoids by Cross-over of the 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase-2 Pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:6945–6950. doi: 10.1073/pnas.1019473108.
67. Calder P.C. Eicosanoids. *Essays Biochem.* 2020;64:423–441. doi: 10.1042/EBC20190083.
68. Peters-Golden M, Henderson W.R. Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:1841–1854. doi: 10.1056/NEJMra071371.
69. Habouri L, El Mansouri FE, Ouhaddi Y ve ark. Deletion of 12/15-lipoxygenase accelerates the development of aging-associated and instability-induced osteoarthritis *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28 (2014), pp. 5-15
70. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, ve ark. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ *Arthritis Rheum*, 64 (2012), pp. 1697-1707 doi: 10.1002/art.34453.
71. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases *Arthritis Res Ther*, 11 (2009), p. 224. doi: 10.1186/ar2592.
72. Uderhardt S, Krönke G. 12/15-lipoxygenase during the regulation of inflammation, immunity, and self-tolerance. *J Mol Med Berl*, 90 (2012), pp. 1247-1256 doi: 10.1007/s00109-012-0954-4.
73. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*, 8 (2008), pp. 349-361 doi: 10.1038/nri2294.

74. Chabane N, Zayed N, Benderdour M. ve ark. Human articular chondrocytes express 15-lipoxygenase-1 and -2: potential role in osteoarthritis *Arthritis Res Ther*, 11 (2009), p. R44 doi: 10.1186/ar2652.
75. Ricote M, Welch J.S, Glass C.K. ve ark. Regulation of macrophage gene expression by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Horm Res*, 54 (2000), pp. 275-280. doi: 10.1159/000053271.
76. Sodin-Semrl S, Taddeo B, D T. ve ark. Lipoxin A4 inhibits IL-1 beta-induced IL-6, IL-8, and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol*, 164 (2000), pp. 2660-2666 doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2660.
77. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH. ve ark. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J*, 22 (2008), pp. 3595-3606 doi: 10.1096/fj.08-112201.
78. Emerson M.R, LeVine S.M. Experimental allergic encephalomyelitis is exacerbated in mice deficient for 12/15-lipoxygenase or 5-lipoxygenase. *Brain Res*, 1021 (2004), pp. 140-145 doi: 10.1016/j.brainres.2004.06.045.
79. Leedom AJ, Sullivan AB, Dong B ve ark. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. *Am J Pathol*, 176(2010) pp.74-84doi: 10.2353/ajpath.2010.09067 8
80. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961–70. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66665-2.
81. Blazer DG II, Hybels CF. Origins of depression in later life. *Psychol Med* 2005;35:1241–52. doi: 10.1017/S0033291705004411.
82. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J ve ark. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:543–58. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01468-3.
83. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1055–63. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51352.x.
84. Bourre JM. The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:767–92. doi: 10.1016/s0035-3787(04)71032-2.
85. Bruinsma KA, Taren DL. Dieting, essential fatty acid intake, and depression. *Nutr Rev* 2000;58:98–108. doi: 10.1111/j.1753-4887.2000.tb07539.x.
86. JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:107–18. doi: 10.1080/09540260600582967.
87. Bourre JM. Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging. *J Nutr Health Aging* 2005;9:31–8.
88. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):98–102. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.013.
89. Muskiet FA, Kemperman RF. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease. *J Nutr Biochem* 2006;17:717–27. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.02.001.
90. Muskiet FA, Fokkema MR, Schaafsma A. ve ark. Is docosahexaenoic acid essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* 2004;134:183–6. doi: 10.1093/jn/134.1.183.
91. Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L. ve ark. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:817–25. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602145.
92. Sontrop J, Campbell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006;42:4–13. doi: 10.1016/j.ypmed.2005.11.005.
93. Maes M, Smith R, Christophe A ve ark. Fatty acid composition in major depression. *J Affect Disord* 1996;38:35–46. doi: 10.1016/0165-0327(95)00092-5.
94. Peet M, Murphy B, Shay J. ve ark. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:315–9. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00206-0.

95. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A. ve ark. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:40–6. doi: 10.1093/ajcn/78.1.40.
96. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:150–5. doi: 10.1097/MCO.0b013e328335c40b.
97. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V. ve ark. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002;325:932–3. doi: 10.1136/bmj.325.7370.932.
98. Morris MC, Evans DA, Tangney CC. ve ark. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005;62:1849–53. doi: 10.1001/archneur.62.12.noc50161.
99. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, ve ark. Diet and risk of dementia. Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology*. 2002;59:1915–21. doi: 10.1212/01.wnl.0000038345.77753.46.
100. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, ve ark. Plasma phosphatidyl choline docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63:1545–50. doi: 10.1001/archneur.63.11.1545.
101. van de Rest O, Spiro A, Krall-Kaye E. ve ark. Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Nutr*. 2009;139:2329.36. doi:10.3945/jn.109.113647.
102. Eldho NV, Feller SE, Tristram-Nagle S. ve ark. Polyunsaturated Docosahexaenoic vs docosapentaenoic acid differences in lipid matrix properties from the loss of double bond. *J Am Chem Soc*. 2003;125:6409–21. doi: 10.1021/ja029029o.
103. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):469-84. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010.
104. Shaikh SR. Biophysical and biochemical mechanisms by which dietary n-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil disrupt membrane lipid rafts. *J Nutr Biochem*. 2012;23:101–5. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.07.001
105. Akbar M, Calderon F, Kim H-Y ve ark. Docosahexaenoic acid: a positive modulator of AKT signalling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci PA*. 2005;102:10858–63 doi: 10.1073/pnas.0502903102.
106. Calderon F, Kim H-Y. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2004;90:979–88. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x.
107. Kang JX, Leaf A. The cardiac antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acid. *Lipids*. 1996;31:S41–4. doi: 10.1007/BF02637049.
108. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:349–61. doi: 10.1038/nri2294.
109. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046 0

110. Agarwal S, Reddy GV, Reddanna P. Eicosanoids in inflammation and cancer: the role of COX-2. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:145–165. doi: 10.1586/1744666X.5.2.145.
111. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature.* 2005;435:752–753. doi: 10.1038/435752a.
112. Panigrahy D, Singer S, Shen LQ, ve ark. PPARgamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J Clin Invest.* 2002;110:923–932. doi: 10.1172/JCI15634.
113. Panigrahy D, Kaipainen A, Butterfield C, ve ark. Inhibition of Tumor Angiogenesis by Oral Etoposide. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2010;1:739–746. doi: 10.3892/etm.2010.127.
114. Mahida YR. The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:21–33. doi: 10.1097/00054725-200002000-00004.
115. Solinas G, Marchesi F, Garlanda C, ve ark. Inflammation-mediated promotion of invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:243–248. doi: 10.1007/s10555-010-9227-2.
116. Dinarello CA. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Metastasis Rev.* 2006; 25:307–313. doi:10.1007/s10555-006-9000-8
117. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, ve ark. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood.* 1996;87:3336–3343.
118. Kim S, Takahashi H, Lin WW ve ark. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature.* 2009;457:102–106. doi: 10.1038/nature07623.
119. Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:181–193. doi: 10.1038/nrc2809.
120. Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell.* 2004;118:671–674. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.005.
121. Panigrahy D, Kaipainen A, Kieran MW. ve ark. PPARs: A Double-Edged Sword in Cancer Therapy. *PPAR Res.* 2008;2008: 350351. doi: 10.1155/2008/350351.
122. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, ve ark. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol.* 2006;72:1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
123. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Sci.* 2008; 99:1501–1506. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00853.x.
124. Freedman RS, Wang E, Voiculescu S, ve ark. Comparative analysis of peritoneum and tumor eicosanoids and pathways in advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13:5736–5744. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0583.
125. Mal M, Koh PK, Cheah PY. ve ark. Ultra-pressure liquid chromatography/tandem mass spectrometry targeted profiling of arachidonic acid and eicosanoids in human colorectal cancer. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2011; 25:755–764. doi: 10.1002/rcm.4926.



# Lipid Tedavisinde Statinler

Filiz ÖZYİĞİT<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Günümüzde teknolojiadaki gelişmeler, fiziksel aktivitede azalma, hayvansal ürün tüketimi artışı, sağlıksız beslenme insanlarda hiperlipidemi görülme riskini/sıklığını arttırmaktadır (1-3).

Anitschkowt'un yüksek kolesterol diyeti ve ateroskleroz gelişimi arasında bağ kurulabileceğine yönelik çalışmasının ardından (4), yapılan patoloji çalışmaları ile aterom plaklarının içinde kolesterolün varlığına işaret edilmesi, 1950'li yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarla pek çok destekleyici bulgular elde edilmiştir. Dislipidemi için ateroskleroz hastalığı yönüyle en önemli hastalığın en önemli risk faktörüdür deyimi kullanılmaktadır.

## STATİNLERİN TARİHÇESİ

Statinlerin lipid düzeylerini iyileştirici etkileri 1976 yılında Endo ve arkadaşlarının çalışmalarıyla başlayıp (5), 1980'li yıllarda kullanıma başlanmıştır. İlk jenerasyon olarak bilinen simvastatin, pravastatin, fluvastatin kullanımının etkinlik ve güvenlik yönünden olumlu sonuçlar içerdiği bildirilmiştir. 1997 yılında kullanıma başlanan Servastatin kullanımına bağlı rabdomiyoliz gelişimine sıkça rastlanması sonucunda ilaç piyasadan çekilmiştir. Atorvastatin 1997 yılında, Rosuvastatin 2003 yılında üretilip kullanılmaya başlanmıştır (6-8).

## STATİNLER ELDE EDİLME YOLLARINA GÖRE

1. Doğal; Mevastatin, lovastatin, pravastatin.
2. Sentetik olarak sınıflandırılırlar. Servastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

<sup>1</sup> Doç Dr, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fak Tıbbi Farmakoloji AD, filiz.ozyigit@yahoo.com

**Gen tedavisi:** Ağır ailesel hiperkolesterolemili olgulardan LDL reseptör gen defekti olanlara,

**Cerrahi Yöntemler:** Diğer tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda parsiyel-ileal bypass cerrahisi ve karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır (29).

## Cerrahi Yöntemler

**İleal by-pass cerrahisi:** Tedavide terminal ileumun 1/3'lük kısmına uygulanır. Uygulamadan sonra başlıca yan etkiler diyare, Vitamin B12 eksikliği gözlemlenmektedir (30).

**Karaciğer transplantasyonu:** Karaciğer nakli LDL kolesterol reseptörünün olmadığı hastalarda tercih edilir.

Ancak morbidite ve mortalite, immünosupresif tedavi kullanmaya bağlı advers ilaç reaksiyonları ve eşlik eden yeni hastalıklarda artış gibi olumsuz bir çok durum görülmektedir. Hiperlipidemi tedavisinde Akılcı ilaç İlkeleri doğrultusunda doğru hastaya doğru dozda doğru zamanlama ile etkin ve güvenli tedavi planlayıp uygulama ile kardiyovasküler riskler, enfarktüs, periferik arter hastalığı yaklaşık %25-80 önlenilmektedir (31).

## STATİNER;

Statinler ile yapılan çalışmalarda;

Statinlerin kemik üzerinde anabolik etkilere sahip olduğu, dislipidemili hastaların böbrek yetmezliğine girme konusunda koruyucu etkili olduğu, KOAH hastalarında antiinflamatuvar, immünomodülatör etki sağladığı, Polikistik overli hastalarda hiperandrojenemiye baskıladığı, Statin kullanan hastaların araştırıldığı Rotterdam çalışmasında Alzheimer hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir (32).

Vücutta kalp damar sisteminden, endokrin sisteme, nörolojik hastalıklardan, solunum yolu hastalıklarına, olumlu etki sağladığı araştırılan, zaman zaman çelişkili sonuçlar elde edilen gelecekte lipid düşürücü endikasyonlarına ek olarak yeni endikasyon alanları alacağı ön görülen önemli bir ilaç grubudur. Pleotropik etkileri klinikte pek çok hastalığın tedavisinde umut vaad etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 2000: 1. cilt, 8.baskı, 567-587.
2. Heuer T, Gerards H, Paww M. Toxic liver damage caused by HMG-CoA –redüktase inhibitor. *Med Klin* 2000, 15, 95 (11):642-644.
3. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy, *J Obstet Gyn Can* 2007, 29(31):906-8.
4. Anitschkow N, Chalataw S. Ueber experimentelle Cholester-insteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse

5. Zentrbl Allg *Pathol Pathol Anat* 1913;24:1–9.
6. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, New inhibitors of cholesterologenesis produced by penicillium citrinum. *J. Antibiot* 1976; 29:1346-8.
7. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
9. Baykan M. Hiperlipidemise statinler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2006;2/7:57-65.
10. Kayaalp SO: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1. Cilt. Pelikan Yayıncılık; Ankara, Türkiye, 2012.
11. Oktay Ş. Hipolipidemik İlaçlar. In: Dökmeci İ (eds), İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, Türkiye. 1992: pp 276-284.
12. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Feryal
13. Matbaacılık; Ankara, Türkiye,1990.
14. Garcia MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR: Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2003; 25(6):457-481.
15. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA: The risk of statin use in pregnancy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology* 2016;10(5):1081-1090.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363:757-767.
20. 17. Lins RL, Matthys KE, Dialysis GVN, 2003. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *academicoupcom*

21. Mackie BD, Satija S, Nell C, Miller J, Sperling LS. Monday, Wednesday, and Friday Dosing of Rosuvastatin in Patients Previously Intolerant to Statin Therapy. *American Journal of Cardiology*. 2007;99(2):291. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.093.
22. Gupta A, Thompson D, Whitehouse 2, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2017;389:2473–81. [CrossRef]
23. Law M, Rudnicka AR. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C. [CrossRef]
24. Başaran Ö. Statin intolerance. *Updates Cardiol* 2020;3(1):20-24 doi: 10.5543/ucard.2019.09719
25. İrat AM, Işık AC. HMG-KoA Redüktaz inhibitörlerinin pleiotropik etkileri. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2006; 35 (3) 197 – 209.
26. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. "Theevolving role of statins in themenagement of atherosclerosis" *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 1-10.
27. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. "Measurement of C-reactive protein forthetargeting of statintherapy in theprimaryprevention of acute coronary events" *N Engl J Med*. 2001; 344:1959-1965.
28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. "Long-termeffects of pravastatin on plasmaconcentration of C-reactive protein: thecholesterolandrecurrentevents (CARE) investigators" *Circulation*.1999;100: 230-235.
29. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. "Rapidreduction in C-reactive protein withcerivastatinamong 785 patients with primary hypercholesterolemia" *Circulation*.2001;103: 1191-1193.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: metaanalysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405. [CrossRef]
31. Güngör B, Lipid lowering therapy in particular patient populations. *Updates Cardiol* 2020;3(1):10-15 doi: 10.5543/ucard.2019.09797.
32. Yıldırım A. Hiperlipidemi tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar. *Türkiye Klin Kardiyoloji Derg*2006, 2(7):79-88.
33. Buchwald H, Williams SE, Matts JP et al. Overall mortality in the program on the surgical control of hyperlipidemias. *J Am Coll Surg* 202; 195:327-331.
34. Rağbetli C. Hiperlipidemi *Van Tıp Dergisi* 2009;16(1); 43-47.
35. Pepedil F, Güven GS. Statinler her derde deva mı?. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40:169-175.

# Dünden Bugüne Biyosensör Teknolojileri ve Biyoteknolojik Uygulamalar

Sümevra SAVAŞ<sup>1</sup>

## SENSÖR, BİYOSENSÖR NEDİR? ANA KOMPONENTLERİ NELERDİR?

Amerika Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI) “sensör” ve “dönüştürücü” kelimele-  
rinin eş anlamlı olduğunu belirtmiş ve “dönüştürücüyü”de belirli bir ölçüme yanıt  
olarak kullanılabilir çıktı sağlayan cihaz olarak tanımlamıştır. Bu tanımda ölçülen  
büyüklük; ölçülen fiziksel bir miktar, özellik veya bir koşul iken, çıktı elektriksel mik-  
tar olarak tanımlanmıştır (1)

Biyosensörler, reaksiyondaki bir analitin konsantrasyonuna karşı orantılı siny-  
aller üreterek biyolojik kimyasal reaksiyonları ölçen cihazlardır (2). Uluslararası  
Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC)' a göre ise biyosensörler; kimyasal bir  
bileşiğe karşı verilen biyolojik yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dö-  
nüştüren cihazlardır (3–6). Biyosensörler günümüzde, hastalığa sebep olan be-  
lirteç ve mikroorganizmaların tespitinden, ilaç keşfine, idrar, tükürük ve kan gibi  
vücut sıvılarından hastalıkların tespitine kadar pek çok alanda kullanılmaktadır.  
Biyosensörler 3 zorunlu bileşenden oluşur:

1. Analite spesifik olarak bağlanan reseptör: Burada bahsedilen analit, tespit edilmesi gereken ilgi çekici bir maddeyi ifade etmektedir. Örneğin, glikoz tes-  
pit etmek için tasarlanmış bir biyosensörde glikoz “analit”dir. Analiti spesifik olarak tanıyan molekül biyoreseptör olup, enzimler, DNA, aptamerler, peptid-  
ler, antikolar biyoreseptörler için örnek oluşturur.
2. Bağlanma olayının gerçekleşmesi ile birlikte sinyal üreten bir dönüştürücü: Bir enerji formunu diğerine dönüştüren element dönüştürücü olarak isimlendirilir. Bir biyosensörde dönüştürücünün rolü, biyo-tanıma olayını ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektir. Bu enerji dönüşüm süreci sinyalizasyon olarak bilinir. Çoğu dönüştürücü ya optik, ya da genellikle analit-biyoreseptör etkileşimlerin miktarı ile orantılı olan elektrik sinyalleridir (2).

<sup>1</sup> Doç.Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji AD.,  
ssavas@bandirma.edu.tr

kullanımına uygun, el tipi ölçüm cihazları ile, tarımdan gıdaya, askeri alandan ziraate kadar pek çok alanda biyosensörlerin farklı analizlerin tespitinde kullanım kolaylığı sağlayacağı düşünülmektedir. Çok işlevli ve analiz için çok yönlü algılama sağlayabilecek sistemlere, daha hassas, nanomolar aralıkları tespit edebilecek biyosensörlere ihtiyaç olup, bunların tıbbi teşhisler ve çevresel izlemeler için oldukça verimli olacağı düşünülmektedir. Geleneksel yöntemlerin ve PCR tekniğindeki uygulamalar göz önüne alındığında uzun, sıkıcı prosedürlerle birlikte uzman eğitilmiş kişilerin varlığı karşımıza çıkmaktadır. Biyosensörler eğitilmiş personel ihtiyacını ortadan kaldıracak potansiye sahip olması, taşınır olması ve dakikalar içerisinde sonuç alınabilecek şekilde kolay prosedürlere sahip olması ile gelecekte büyük bir potansiye sahiptir. Birden fazla analiti aynı anda tespit edebilme kabiliyeti ve akıllı telefonlara entegrasyonunun mümkün olma yetenekleri ile gelecekte önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir. Biyosensörlerin gelişimi ve pazarı konusunda 2011 yılında yapılmış bir çalışma raporu, Biyosensör pazarının 2011 yılında 9.9 milyar dolar olan pazarının 2018 yılında 18.9 milyar dolara ulaşacak ve yıllar içinde katlanarak pazarın büyüyeceği tahmin edilmiştir (53).

Sonuç olarak biyosensörlerin sağladıkları pek çok avantaj ile literatürde ve ticari pazarda önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Instrument Society of America. Electrical Transducer Nomenclature and Terminology. ANSI Standard MC6.1. Research Triangle Park, North Carolina: Instrument Society of America. 1975;
2. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, et al. Introduction to biosensors. *Essays Biochem.* 2016;60(1):1–8.
3. Pirzada M, Altintas Z. Nanomaterials for healthcare biosensing applications. *Sensors (Switzerland).* 2019;19(23).
4. Mcnaught AD, Wilkinson A. International Union of Pure and Applied Chemistry Compendium of Chemical Terminology. Blackwell Sci Publ Oxford, UK. 1997;(ISBN 0-9678550):9-8.
5. Altintas Z. Biosensors and Nanotechnology-Applications in Health Care Diagnostics. In: John Wiley & Sons Press: Hoboken, NJ, USA, 2017.
6. İrem OKMAN KOÇOĞLU. COMPARISON OF THE EFFECT OF VARIOUS METAL OXIDE NANOPARTICLES TO RESPONSE OF ENZYME BASED BIOSENSORS. 2019.
7. Cremer M. U<sup>+</sup> ber die Ursache der elektromotorischen Eigenschaften der Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den polyphasischen Elektrolytketten. *Z Biol.* 1906;47:562–608.
8. Griffin EG, Nelson JM. The influence of certain substances on the activity of invertase. *J Am Chem Soc.* 1916;38:722–30.
9. Heineman WR, Jensen WB, Clark Jr. (1918–2005). *Biosens Bioelectron.* 2006;21:1403–4.
10. Mascini M, Giardi MT, National I, et al. A Brief Story of Biosensor Technology. 2007;(April).
11. Guilbault GG MJ. Urea-specific enzyme electrode. *JACS.* 1969;91:2164–569.
12. Erdem Gürsan A, Sezgintürk MK. EVOLUTION OF BIOSENSORS: WHERE ARE WE NOW? In: *Smart Biosensing Technologies; Past, Present and Future.* 2018. p. 225.
13. Karube I, Matsunaga T, Mitsuda S, Suzuki, S. et al. Microbial electrode BOD sensors. *Biotechnol Bioeng.* 1977;19(10):1535–47.
14. Peterson JI, Goldstein SR. A miniature fiberoptic pH sensor potentially suitable for glucose measurements. *Diabetes Care.* 1982;5(3):272–4.
15. Tilmaciü CM, Morris MC. Carbon nanotube biosensors. *Front Chem.* 2015;3:59.
16. Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat Mater.* 2005;4(6):435–46.

17. Javed H, Niazi KM. BIOSENOSRS Overview, history & types of biosensors.
18. Chenzhong Li. Biosensors and Nano-Bioelectronics. In: Introduction and Overview of Biosensors and Electrochemistry. p. 31.
19. Bazin I, Tria SA, Hayat A. New biorecognition molecules in biosensors for the detection of toxins. *Biosens Bioelectron.* 2017;87:285-298.
20. Diculescu VC, Chiorcea-Paquim AM, Oliveira-Brett AM. Applications of a DNA-electrochemical biosensor. *TrAC Trends Anal Chem.* 2016;79:23-36.
21. Su L, Jia W, Hou C, et al. Microbial biosensors: a review. *Biosens Bioelectron.* 2011;26(5):1788-1799.
22. Newman JD, Tigwell LJ, Turner APF, Warner PJ. Biosensors: A Clearer View. Proceedings of the In: 8th World Congress on Biosensors, Granada, Spain, May 24-26. 2004. p. 17-20.
23. Thusu R. Strong Growth Predicted for Biosensors Market. 2010.
24. Rocchitta G, Spanu A, Babudieri S, et al. Enzyme biosensors for biomedical applications: Strategies for safeguarding analytical performances in biological fluids. *Sensors (Switzerland).* 2016;16(6).
25. Kumar H, Neelam R. Enzyme-based electrochemical biosensors for food safety: a review. *Nanobiosensors Dis Diagnosis.* 2016;29.
26. Erdem A, Özsöz M. Electrochemical DNA biosensors based on DNA drug interactions. A review. *Electroanalysis.* 2002;14(14):965-974.
27. Jelen F, Erdem A, Palecek E. Cyclic voltammetry of echinomycin and its interaction with double-stranded and single-stranded DNA adsorbed at the electrode. *Bioelectrochemistry.* 2002;55:165-7.
28. Zaytseva NV, Montagna RA, Baeumner AJ. Microfluidic biosensor for the serotype-specific detection of dengue virus RNA. *Anal Chem.* 2005;77:7520-7527.
29. Cesewski E, Johnson BN. Electrochemical biosensors for pathogen detection *Biosensors and Bioelectronics.* 2020
30. Holford TRJ, Davis F, Higson SPJ. Recent trends in antibody based sensors. *Biosens Bioelectron.* 2012;34:12-24.
31. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature.* 1959;184:1648-9.
32. Luzi E, Minunni M, Tombelli S MM. New Trends in Affinity Sensing: Aptamers for Ligand Binding. *Trends Anal Chem.* 2003;22:810-8.
33. Tuerk C GL. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. *Science.* 1990;249:505-10.
34. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature.* 1990;346(6287):818-822.
35. Çağlayan MO. Adli Bilimlerde Aptamer Uygulamaları: Kokain Algılama ve Parmak İzi Belirleme Örneği. *Bull Leg Med.* 2018;23(1):53-9.
36. Kawano R, Osaki T, Sasaki H, et al. Rapid Detection of a Cocaine-Binding Aptamer Using Biological Nanopores on a Chip, 2011; 133 (22): 8474-7. *J Am Chem Soc.* 2011;133(22):8474-7.
37. Taghav S, Ayatollahi S, Alibolandi M, et al. Novel Label Free Cocaine Assay Based on Aptamer-Wrapped Single-Walled Carbon Nanotubes. *Nanomed J.* 2014;1(2):100-6.
38. Hojo H, Kwon U, Kakuta Y, et al. Development of a Linker with an Enhanced Stability for the Preparation of Peptide Thioesters and Its Application to the Synthesis of a Stable-Isotope-Labeled HU-Type DNA-Binding Protein. *Bull Chem Soc Jpn.* 1993;66(9):2700-6.
39. Lankinen H, Heiskanen T, Kaikkonen L, et al. Compatibility of peptide-protein interaction analytics in structure function analysis of microbial host interactions. *Pept Sci.* 2004;10:251-251.
40. Liu Q, Wang J, Boyd BJ. Author 's Accepted Manuscript. 2014
41. Shichiri M et al. Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet.* 1982;2:1129-1131.
42. Badley RA et al. Optical biosensors for immunoassays - the fluorescence capillary-fill device. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1987;316:143-160.
43. Vermeir S, Nicolai BM, Jans K, et al. High-throughput microplate enzymatic assays for fast sugar and acid quantification in apple and tomato. *J Agric Food Chem.* 2007;55:3240e3248.
44. Schubert-Ullrich P, Rudolf J, Ansari P, et al. Commercialized rapid immunoanalytical tests for determination of allergenic food proteins: an overview. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395:69e81.
45. Xiang C, Li R, Adhikari B et al. Sensitive electrochemical detection of Salmonella with chitosan-gold nanoparticles composite film. *Talanta.* 2015;140:122-127.

46. Zhang X, Geng P, Liu H et al. Development of an electrochemical immunoassay for rapid detection of *E. coli* using anodic stripping voltammetry based on Cu@Au nanoparticles as antibody labels. *Biosens Bioelectron.* 2009;24:2155–2159.
47. Dill K, Stanker LH YC. Detection of salmonella in poultry using a silicon chip-based biosensor. *Biochem Biophys Methods.* 1999;41:61–7.
48. Crowley EL, Sullivan CKO GG. Increasing the sensitivity of *Listeria monocytogenes* assays: evaluation using ELISA and amperometric detection. *Analyst.* 1999;124:295–299.
49. E.V. K. Biosensors: design, classification, and applications in the food industry. *Foods Raw Mater.* 2014;2:161–71.
50. Dong Y, Phillips KS, Cheng Q. Immunosensing of Staphylococcus enterotoxin B (SEB) in milk with PDMS microfluidic systems using reinforced supported bilayer membranes (r-SBMs). *Lab Chip.* 2006;6:75–81.
51. Yang M, Sun S, Kostova Y, et al. Lab-on-a-chip for carbon nanotubes based immunoassay detection of Staphylococcal Enterotoxin B (SEB). *Lab Chip.* 2010;10:1011–7.
52. Heyries KA, Loughran MG, Hoffmann D, et al. Microfluidic biochip for chemiluminescent detection of allergen-specific antibodies. *Biosens Bioelectron.* 2008;23:1812–8.
53. Anonymous. Biosensors Market (Electrochemical, Optical, Piezoelectric & Thermistor) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast, 2012 - 2018. (Eriflim; <http://www.transparencymarketresearch.com/biosensors-market.html>). 2013.



# Hiperlipidemi ve Fitoterapi

Fulden KÜÇÜK<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Hiperlipidemi, halk arasında kolesterol yüksekliği olarak bilinmekle birlikte kandaki çeşitli yağların olması gereken düzeyden daha yüksek seviyelerde olma durumu için kullanılan bir tıbbi terimdir. Kanda mevcut iki ana lipit türü trigliseritler ve kolesteroldür. Kolesterol, vücudumuzda karaciğerde doğal olarak üretilir ve tüm hücrelerde bulunması ve hormonların temel yapı taşı olması sebebiyle sağlıklı bir yaşam için gereklidir. Fakat kolesterolün belirli bir seviyenin üzerinde olması sağlığımız için sorunlar teşkil etmektedir.

Yüksek kolesterol, ülkemizde en başta gelen ölüm sebeplerinden biri olan kalp damar hastalıklarında, damarların tıkanması durumu olan ateroskleroz riskini artırdığı için toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.

Hiperlipideminin meydana gelmesi için tek bir sebep yoktur, genetik faktörler, yanlış ve sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, yaşa bağlı metabolizma yavaşlaması, şişmanlık, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, hormonal bozukluklar gibi birçok sebep hiperlipideminin ortaya çıkmasına imkan vermektedir.

Hiperlipidemi ile mücadelede pek çok ilaç kullanılmakta ancak en etkili yöntem diyet, egzersiz ve bitkilerden gelen şifadır.

## HİPERLİPİDEMİDE FİTOTERAPİ

Fitoterapi, tıbbi ve aromatik bitkilerin çeşitli kısımlarını, alg, mantar ve likenleri, bitkilerin salgıladığı zambak, balzam, reçine gibi eksüdatları, ekstreleri, uçucu yağları, mumlar ve sabit yağları hammadde amacıyla kullanarak çeşitli formlarda hazırlanan bitkisel preparatlarla, sağlığı korumayı, hastalıklardan korunmayı, hastalıkları iyileştirmeyi veya tedaviye yardımcı olmayı konu alan bir bilim dalıdır. Fitoterapi de kullanılan bitkiler yüzyıllardır tüm dünyada uygulanan tedavi sistemleri içinde yer almaktadır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Farmakoloji Uzmanı, Muayenehane Hekimi, drfulden@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Rachmawati N. A, Wasita B, Kartikasari L. R. Basil Leaves (*Ocimum sanctum* linn.) Extract Decreases Total Cholesterol Levels in Hypercholesterolemia Sprague Dawley Rats Model. *Materials Science and Engineering* 546 (2019) 062020 IOP Publishing doi:10.1088/1757-899X/546/6/062020
2. D Tsi, N. P. Das, B. K. Tan. Effects of aqueous celery (*Apium graveolens*) extract on lipid parameters of rats fed a high fat diet. *Planta Med*, 1995 Feb;61(1):18-21, doi: 10.1055/s-2006-957990.
3. Choi U. K, Lee O. H, Yim J. H, et al. Hypolipidemic and Antioxidant Effects of Dandelion (*Taraxacum officinale*) Root and Leaf on Cholesterol-Fed Rabbits. *Int J Mol Sci*. 2010 Jan; 11(1):67-78, doi: 10.2290/ijms1101067
4. Mirhosseini M, Baradaran A, Kopaei M. R. Anethum graveolens and hyperlipidemia: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014 Aug; 19(8): 758-761
5. Harb A. A, Bustanji Y. K, Almasri I. M, et al. Eugenol Reduces LDL Cholesterol and Hepatic Steatosis in Hypercholesterolemic Rats by Modulating TRPV1 Receptor. *Sci Rep*. 2019 Sep. 30. Doi: 10.1038/s41598-019-50352-4
6. Khorshidi M, Zarezadeh M, Moghaddam O. M, et al. Effect of evening primrose oil supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Wiley*, 20 April 2020, DOI: 10.1002/ptr.6716
7. Sekar H. C, Lathadevi G. Hypolipidemic Effects of Fenugreek and Atorvastatin-Comparative Study on High Fat Fed Dyslipidemic Rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018 Sep, Vol-12(9): CC01-CC04. DOI: 10.7860/JCDR/2018/35372.11997
8. Navaei R. A, Roozbeh F, Saravi M, et al. Investigation of the effect of ginger on the lipid levels A double blind controlled clinical trial. *Saudi Med. J* 2008 Vol. 29 (9)
9. Altın M, Keskin E, Uluşık D. Effects of ginseng on TNF- $\alpha$ , leptin and plasma lipid levels of rats fed a cholesterol-rich diet. *Turkish Journal of Sport and Exercise* 2014 Vol. 14 Issue: 2 - Pages: 59-62 DOI: 10.15314/TJSE.201428106
10. Lupoli R, Ciciola P, Costabile G, et al. Impact of Grape Products on Lipid Profile: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2020 Feb; 9(2): 313. Doi: 10.3390/jcm9020313
11. Zheng X. X, Xu Y. L, Li S. H, et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2011 Aug;94(2):601-10 doi: 10.3945/ajcn.110.010926
12. Ibrahim R. M, Hamdan N. S, Mahmud R, et al. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *J Transl Med*. 2014 Mar 31;12;82 doi: 10.1186/1479-5876-12-82
13. Anderson J. W, Davidson M. H, Blonde L, et al. Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 71, Issue 6, June 2000, Pages 1433–1438, doi: 10.1093/ajcn/71.6.1433
14. Fidancı İ, Öztürk O, et al. Hiperlipidemi Tedavisinde Hastaların Kullandıkları Fitoterapi Yöntemleri *Abant Medical Journal*, Cilt 6, Sayı 1, 6 - 13, 2017 doi:10.5505/abantmedj.2017.47965
15. Demirezer L.Ö, Ersöz T , Saraçoğlu İ. et al. FFD Monografı Bitkiler ve Etkileri. Akademisyen Kitapevi, 2017, ISBN: 978-605-2396-47-6
16. Demirezer L.Ö, Ersöz T , Saraçoğlu İ. et al. FFD Monografı Tedavide Kullanılan Bitkiler. MN Medikal&Nobel Tıp Kitapevi,2011, ISBN: 978-975-567-073-7