

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ  
VE  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI



# Çocuklarda Ailevi Hiperkolesterolemide Tanı Yaşının ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülşah KAVRUL KAYAALP

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY

İSTANBUL-2019

## ÖNSÖZ

*Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü müdürü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,*

*Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'a,*

*Tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Çocuk Metabolizma Bilim Dalı uzman hekimlerine ve Çocuk Metabolizma Polikliniği çalışanlarına,*

*Tezim süresince emeği geçen Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma,*

*Yaşamım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bana inanan aileme,*

*Bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarımı destekleyen ve fikirlerine çok değer verdiğim eşim Dr. Mahmut Enes Kayaalp'e içtenlikle teşekkür ederim.*

*Dr. Gülşah Kavrul Kayaalp*

*Ocak 2019*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>4</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
2.1. Kolesterol ve Lipoprotein Metabolizması.....	5
2.1.1. Kolesterol Metabolizması.....	5
2.1.1.1. Kolesterol Biyosentezi.....	6
2.1.1.2. Kolesterol Biyosentezinin Düzenlenmesi.....	6
2.1.1.3. Kolesterolün Vücuttan Uzaklaştırılması.....	7
2.1.2. Lipoprotein Metabolizması .....	7
2.1.2.1. Eksojen Lipit Metabolizması.....	9
2.1.2.2. Endojen Lipit Metabolizması .....	10
2.1.2.2.1. LDL Metabolizması ve LDL Reseptörü.....	10
2.1.2.2.2. HDL Metabolizması .....	11
2.2. Ailevi Hiperkolesterolemi .....	12
2.2.1. Patogenez.....	12
2.2.2. Biyokimyasal Bulgular ve Genotip İlişkisi .....	14
2.2.3. Klinik Bulgular.....	15
2.2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar .....	15
2.2.3.2. Ksantomlar ve Ksantalezma .....	16
2.2.3.3. Korneal Arkus .....	17
2.2.4. Tanı.....	17

2.2.5.	Tarama.....	23
2.2.6.	Tedavi ve İzlem.....	26
<b>3.</b>	<b>HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>29</b>
3.1.	Etik Kurul Onayı .....	29
3.2.	Hasta Seçimi.....	29
3.3.	İstatistiksel Yöntem.....	31
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
4.1.	Çalışma Grubunun Tanımlayıcı ve Genel Klinik Özellikleri.....	32
4.2.	Aile Öyküsü.....	38
4.2.1.	Akraba Evliliği Öyküsü.....	38
4.2.2.	Ailevi Risk Etmenleri.....	40
4.3.	Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarının Tanı Anındaki Özellikleri.....	42
4.3.1.	Başvuru Nedenleri ve Tanı Sırasındaki Bulguları.....	42
4.3.2.	Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarında Başvuru Nedenlerinin Homozigot ve Heterozigot Hastalarda Değerlendirilmesi.....	45
4.3.3.	Başvuru Nedenlerinin Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme, Aile Öyküsü ve Lipit Profili ile İlişkisi.....	46
4.3.4.	Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarında Tanı Yaşı.....	50
4.3.5.	Tanıda Gecikme Süresinin Klinik Bulgular ile İlişkisi ve Ailede Risk Etmenleri Öyküsü.....	51
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>71</b>
	EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU ÖRNEĞİ.....	71
	EK-2: ETİK KURUL KARARI .....	72
<b>9.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>73</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Kolesterol ve kolesterol esteri yapısı .....	5
Şekil 4.1: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının cinsiyetlerine göre dağılımları.....	32
Şekil 4.2: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının homozigot ve heterozigot olma durumlarının dağılımları.....	32
Şekil 4.3: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol değerlerinin dağılımları .....	35
Şekil 4.4: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında LDL kolesterol değerlerinin dağılımları .....	35
Şekil 4.5: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında HDL kolesterol değerlerinin dağılımları .....	35
Şekil 4.6: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında VLDL kolesterol değerlerinin dağılımları .....	36
Şekil 4.7: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında trigliserit değerlerinin dağılımları .....	36
Şekil 4.8: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında non-HDL kolesterol değerlerinin dağılımları.....	36
Şekil 4.9: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol/HDL kolesterol oranlarının dağılımları .....	37
Şekil 4.10: Aile öyküsünde damar hastalığı ve hiperkolesterolemi sıklığı .....	40
Şekil 4.11: Ebeveynlerde hiperkolesterolemi görülme oranı ve dağılımı .....	42
Şekil 4.12: Ebeveynlerin hiperlipidemi ilaç tedavisi kullanımı ve dağılımı .....	42
Şekil 4.13: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının başvuru nedenleri ve dağılımları .....	43
Şekil 4.14: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının tanı sırasındaki klinik bulgularının dağılımları.....	43
Şekil 4.15: Tanı tipine göre tanı anında klinik bulgu saptama oranlarının dağılımları.....	46
Şekil 4.16: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında başvuru nedenlerine göre akraba evliliği oranlarının dağılımları .....	47
Şekil 4.17: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında başvuru nedenlerine göre ebeveynde hiperkolesterolemi oranlarının dağılımları .....	48

## TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Plazma lipoproteinlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	8
Tablo 2.2 Temel plazma apolipoproteinlerinin özellikleri.....	9
Tablo 2.3 Çocuk ve adölesanlarda total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonları için sınır değerler (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-NCEP).....	18
Tablo 2.4 Çocuklarda 5 - 19 yaşlarda plazma lipit ve lipoprotein değerlerinin dağılımı (Lipit Araştırma Klinikleri Yaygınlık Çalışması).....	18
Tablo 2.5 Simon Broome Ailevi Hiperkolesterolemi Tanı Kriterleri (İngiltere).....	20
Tablo 2.6 Hollanda Lipit Klinik Ağı (DLCN) Kriterleri (Hollanda).....	21
Tablo 2.7 MEDPED Kriterleri (Amerika Birleşik Devletleri).....	22
Tablo 4.1 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının cinsiyet ve tanı tipine göre dağılımları.....	33
Tablo 4.2 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının, başvuru sırasındaki lipit düzeylerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4.3 Ailevi hiperkolesterolemi tiplerine göre akraba evliliği oranları.....	38
Tablo 4.4 Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda akraba evliliği durumuna göre total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.5 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında ailede risk etmenleri varlığı ve dağılımı....	40
Tablo 4.6 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında risk etmenlerinin dağılımı.....	41
Tablo 4.7 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı sırasındaki bulgular ve dağılımları.....	44
Tablo 4.8 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı tipine göre başvuru nedenleri ve klinik bulgular.....	45
Tablo 4.9 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının başvuru nedenleri ile başvuru sırasındaki yaşları, tanıda gecikme durumu, aile öyküsü ve lipit profilleri ilişkisi.....	49
Tablo 4.10 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı yaşı ile tanıda klinik bulgu ve ailevi risk etmenleri ilişkisi.....	50
Tablo 4.11 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı yaşı ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin ilişkisi.....	51
Tablo 4.12 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanıda gecikme süresi ile tanı anında klinik bulgu varlığı ve ailede risk etmenleri öyküsü ilişkisi.....	52
Tablo 4.13 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanıda gecikme süresi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin ilişkisi.....	52

## KISALTMALAR

ABCA-1	:ATP bağlayıcı kaset protein-1
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACAT	:Açıl koA: Kolesterol açıl transferaz (Acyl CoA:Cholesterol Acyltransferase)
AMP	:Adenozin monofosfat
Apo	:Apolipoprotein
ATP	:Adenozin trifosfat
CETP	:Kolesterol ester transfer protein
DLCN	:Hollanda Lipit Klinik Ağı (Dutch Lipid Clinic Network)
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EAS	:Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society)
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
HIV	:İnsan immünyetmezlik virüsü
HMG	:Hidroksimetilglutaril
IDL	:Orta dansiteli lipoprotein (Intermediate density lipoprotein)
KoA	:Koenzim A
LCAT	:Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
LDLRAP1	:LDL reseptör adaptör protein
LOVD	:Leiden Açık Varyasyon Veritabanı (Leiden Open Variation Database)
LPL	:Lipoprotein lipaz
MEDPED	:Erken Ölümleri Önlemek İçin Erken Tanı Projesi (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths)
NCEP	:Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program)
NCSS	:Number Cruncher Statistical System
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
NICE	:Birleşik Krallık Sağlık ve Bakım Hizmetleri Enstitüsü (United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence)
PCSK9	:Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
RNA	:Ribonükleik asit

SCAP	:SREBP yarıma aktive edici protein (SREBP cleavage activating protein)
SR	:Çöpçü reseptör (Scavenger reseptör)
SRE	:Sterol düzenleyici element (Sterol regulatory element)
SREBP-2	:Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 (Sterol regulatory element binding protein-2)
ŞM	:Şilomikron
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein)





## ÖZET

### **Çocuklarda Ailevi Hiperkolesterolemide Tanı Yaşının ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** Ailevi hiperkolesterolemi erken kardiyovasküler mortalitenin önemli bir nedenidir. Bundan dolayı hastaların erken yaşta saptanması önem taşımaktadır. Küresel olarak kabul edilen bir tarama stratejisi olmadığından her ülkenin kendi yaklaşımını geliştirmesi gereklidir. Bu çalışmada, ülkemize uygun tarama stratejisi geliştirilebilmesi için ailevi hiperkolesterolemi hastalarının tanı yaşlarının, nasıl tanı aldıklarının ve tanı anındaki klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 0-18 yaş aralığında başvuran ve ailevi hiperkolesterolemi tanısı ile izlenen 129 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı yaşları, tanı anındaki lipit profilleri, fizik muayene bulguları, lipit profiline ilk kez hangi nedenle bakıldığı ve nasıl tanı konulduğu, tanıda gecikme olup olmadığı, varsa gecikme süresi, ailede hiperkolesterolemi varlığı, erken kardiyak iskemik hastalık, erken serebrovasküler olay, erken yaşta ani ölüm ve anne baba arasında akraba evliliği öyküleri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmadaki 129 hastanın 103'ü (%79,8) heterozigot, 26'sı (%20,2) homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı idi. Hastaların ortalama total kolesterol değeri  $413,91 \pm 218,42$  mg/dl, LDL kolesterol değeri  $341,06 \pm 216,80$  mg/dl olarak saptandı. Homozigot ve heterozigot grupların VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,01$ ). En sık başvuru nedenleri başka amaç ile (%29,5) ve klinik bulgu ile (%23,2) başvurulardı. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında en sık başvuru nedeni klinik bulguydu. Tanı yaşı  $8,02 \pm 4,14$  yıl olarak saptandı. Hastaların %82,9'u ( $n=107$ ) geç tanı olarak değerlendirildi ve tanıda gecikme süresi  $6,80 \pm 3,57$  yıldır. Hastaların %95,3'ü ( $n=123$ ) ailevi risk etmeni taşımaktaydı. Ailevi risk etmenleri ile tanı yaşı arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Rutin 2 yaş muayenelerinde ailevi hiperkolesterolemi risk etmenlerinin taranması, yüksek gecikme oranı, uzun gecikme süreleri ve tanıdaki yüksek ailevi risk etmenleri oranı nedeniyle gerekli görünmektedir. Hastaların ve hekimlerin ailevi hiperkolesterolemi hakkındaki bilinçlerinin artırılması, ulusal bir tarama stratejisi geliştirilmesinin gerekliliği ve bu konuda strateji belirlenmesine katkı sağlayacak yeni çalışmaların planlanması önerildi.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi hiperkolesterolemi, tanı yaşı, tarama, epidemiyoloji

## ABSTRACT

### **Evaluation of Age of Diagnosis and Affecting Factors in Children with Familial Hypercholesterolemia**

**Introduction and objectives:** Familial hypercholesterolemia is an important cause of early cardiovascular mortality. Therefore it is important to detect patients at an early age. Since there is no globally accepted screening strategy, each country should develop its own approach. The aim of this study is to evaluate age at diagnosis, how patients are diagnosed and clinical characteristics at diagnosis of familial hypercholesterolemia patients in order to develop a screening strategy for our country.

**Patients and methods:** The medical files of 129 patients admitted to Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Nutrition and Metabolism, aged between 0-18 and diagnosed with familial hypercholesterolemia were retrospectively evaluated. Age at diagnosis, lipid profile at diagnosis, physical examination findings, reason for initial lipid profile examination and how the diagnosis was made, whether there is a delay in diagnosis, delay time if any, presence of hypercholesterolemia in the family, early cardiac ischemic disease or early cerebrovascular accident, sudden death at an early age and history of consanguineous marriage in parents were examined.

**Results:** Among 129 patients, 103 (79.8%) had heterozygous and 26 (20.2%) had homozygous familial hypercholesterolemia. The mean total cholesterol and LDL cholesterol values were  $413,91 \pm 218,42$  mg/dl and  $341,06 \pm 216,80$  mg/dl, respectively. Significant differences were found between VLDL cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride levels among homozygous and heterozygous groups ( $p < 0,05$ ). The most common reasons for admission were other reasons (29.5%) and due to clinical findings (23.2%). Clinical findings (76.9%) was the most common reason for homozygous familial hypercholesterolemia patients. Age at diagnosis was  $8.02 \pm 4.14$  years. Late diagnosis was present in 82.9% ( $n = 107$ ) of the patients and the delay in diagnosis was  $6.80 \pm 3.57$  years. A familial risk factor was present in 95.3% ( $n = 123$ ) of the patients. There was no correlation between familial risk factors and age at diagnosis.

**Conclusion:** It is recommended to screen for risk factors for familial hypercholesterolemia in routine at the age of 2 years, because of high rate and long period of delay and high rate of familial risk factors at diagnosis. The awareness of patients and physicians about familial

hypercholesterolemia should be increased, a national screening strategy should be developed and new studies that can help to the development of screening strategies should be planned.

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, age at diagnosis, screening, epidemiology



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi hiperkolesterolemi, serumdan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin temizlenmesinde görev alan reseptörlerde işlev kaybı ve bunun sonucunda yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri ile karakterize genetik geçişli bir hastalıktır.

Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında serum kolesterol düzeyleri erken çocukluktan itibaren belirgin derecede yüksek seyreder. Yüksek serum kolesterol düzeyleri ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi günümüzde iyi tanımlanmış olup, ailevi hiperkolesterolemi tanılı bireyler bu hastalıklara erken yakalanma açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda ikinci dekatta dahi kardiyovasküler hastalıklar ve erken yaşta ani ölümler görülebilmektedir. Neden olduğu yüksek mortalite ve morbidite riski ve dünyada 1/200-500 olan yüksek yaygınlığı nedeniyle bu hastalık her zaman klinisyenlerin dikkatini çekmiş ve araştırma konusu olmuştur. Akraba evliliğinin fazla ve genetik havuzun sınırlı olduğu toplumlarda daha sık görüldüğünden ülkemiz için de bu hastalık hakkındaki bilgimizin yeterli olması oldukça önemlidir. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması için bu hastaların komplikasyonlar çıkmadan önce erken yaşlarda saptanarak tedavilerinin başlanması gerekmektedir. Günümüzde ailevi hiperkolesteroleminin tanısı ve taraması hakkında uluslararası kabul edilen bir yaklaşım ise halen bulunmamaktadır; bu konuda farklı bilimsel komiteler farklı önerilerde bulunmaktadır ve birçok ülke farklı kılavuzları izlemektedir. Bu kılavuzlar seçilirken o toplumdaki hastaların genel özelliklerinin iyi biliniyor olması önemlidir. Çoğu ülkede hiperkolesterolemi taraması öneriliyor olmasına rağmen ailevi hiperkolesterolemi ile ilgili tarama programlarının maliyet-etkinliğinin belirsizliğine bağlı olarak taramanın yaygınlaştırılamaması, riskli aile öyküsüne ulaşmanın zorluğu ve genetik testlerin pahalılığı gibi nedenlerle hastalar uygun şekilde tanı alamamaktadır. Bu çalışmada ailevi hiperkolesterolemi hastalarını çocukluk döneminde izleyen bir merkez olarak bu hastaların tanı alma yaşlarını, nasıl tanı aldıklarını ve tanı anındaki klinik özelliklerini değerlendiren bir çalışma yaparak tanıda genel olarak izlenen yolu değerlendirmeyi ve bu sayede ülkemize uygun tarama stratejisi geliştirirken dikkat edilmesi gereken noktalara ışık tutmayı amaçladık.

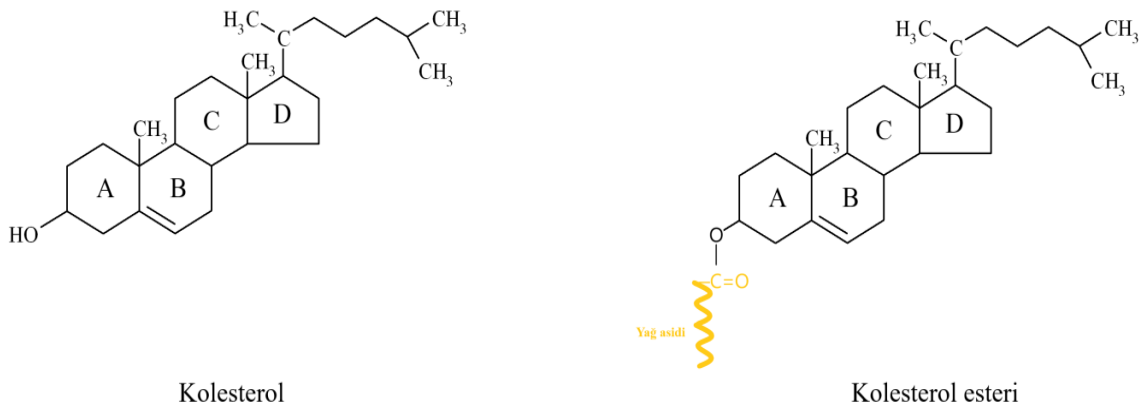
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolesterol ve Lipoprotein Metabolizması

#### 2.1.1. Kolesterol Metabolizması

İnsan plazmasındaki ana lipit bileşenlerini kolesterol, kolesterol esterleri, triaçilgliseroller ve fosfolipitler oluşturur (1). Kolesterol, insan vücudundaki karakteristik steroid alkoldür ve çok sayıda önemli görevde rol almaktadır. Esas olarak hücre membranlarının yapısında bulunan ve membran akışkanlığını düzenlemekten sorumlu olan kolesterol, aynı zamanda tüm steroid hormonların, safra asitlerinin ve D vitamininin öncül maddesidir ve nöronal sinyal moleküllerinin aktive olmasında rol oynar (2, 3).

Onyedinci karbonunda 8-10 karbonlu zincir içeren ve 3. karbonunda hidroksil grubu bulunan steroidlere sterol adı verilmektedir. Kolesterol insandaki esas steroldür. Merkezindeki steroid çekirdek A, B, C ve D halkaları olarak adlandırılan dört hidrokarbon halkası içerir. D halkasının 17. karbonuna sekiz karbon içeren dallı hidrokarbon zinciri bağlıdır. A halkasının 3. karbonuna hidroksil grubu bağlıdır. B halkasının 5. ve 6. karbonları arasında ise çift bağ bulunur. Kolesterolün 3. karbonuna yağ asidi bağlanması ile kolesterol esterleri oluşur (Şekil 2.1). Kolesterol esterleri çok hidrofobik yapıda olup vücut sıvılarında taşınmak için daima lipoproteinlere gereksinim duyarlar (2).



Şekil 2.1: Kolesterol ve kolesterol esterleri yapısı

İnsanlar günlük olarak yaklaşık 1 gram kolesterolü safra asitlerinin atılımı, hücrelerin yıkımı ve steroid hormonların yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması ile kaybeder. Besinlerle eksojen yolla alınan kolesterolün %50'si emilebilir. Beta sitosterol gibi bitki sterolleri zayıf emilir ve emildikten sonra aktif transport ile barsak lümenine tekrar salınırken kolesterol daha rahat emilebilmektedir. Vücutta günlük olarak yaklaşık 0,8 gram kolesterol sentezlenmesi gerekir (2-4).

#### **2.1.1.1. Kolesterol Biyosentezi**

Kolesterol başta karaciğer, bağırsak, adrenal korteks, over, testis ve plasenta olmak üzere vücuttaki tüm dokularda sentezlenir (2). Kolesterol yapısındaki karbon atomlarının kaynağı asetil koenzim A'lardır (asetil KoA). Kolesterol sentezini beş basamak ile özetleyecek olursak;

1. İki asetil KoA molekülünün birleşmesi ile oluşan asetoasetil KoA, başka bir asetil KoA molekülü ile hidrosimetilglutaril KoA (HMG-KoA) sentetaz enzimi katalizörlüğünde birleşir ve HMG-KoA oluşur. Oluşan HMG-KoA, HMG-KoA redüktaz ile mevalonata dönüştürülür. HMG-KoA redüktaz enzim aktivitesi kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve kolesterol düşürücü tedavide de kullanılan statinler bu enzim aktivitesini inhibe ederek etki gösterirler.
2. Mevalonattan karbondioksit kaybı ile isoprenoid üniteleri oluşur.
3. Altı isoprenoid ünitesi birleşerek skualeni oluşturur.
4. Skualen halkalaşarak lanosterolü oluşturur.
5. Lanosterolden kolesterol sentezlenir (5).

#### **2.1.1.2. Kolesterol Biyosentezinin Düzenlenmesi**

Kolesterol sentezinin düzenlenmesi esas olarak HMG-KoA redüktaz aktivitesinin düzenlenmesi ile olur. Endoplazmik retikulum membranında bulunan integral bir protein olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 (SREBP-2, sterol regulatory element binding protein-2), DNA üzerinde redüktaz genine ait sterol düzenleyici elemente (SRE-sterol regulatory element) bağlanabilme özelliğine sahiptir. Normalde SREBP-2, endoplazmik retikulum membranındaki başka bir protein olan SREBP yarıma aktive edici protein (SCAP-SREBP cleavage activating protein) ile ilişkili olarak bulunur. Hücre içindeki kolesterol düzeyi düştüğü zaman bu iki protein golgi aygıtına gönderilir. SREBP-2'nin golgi aygıtında

proteazlarca aktive edilen parçası çekirdeğe gönderilir ve SRE bölgesine bağlanır; böylece HMG-KoA redüktaz transkripsiyonu artırılarak kolesterol sentezi artırılır. Hücre içinde fazla miktarda kolesterol bulunduğunda ise kolesterol molekülleri SCAP'e bağlanarak SCAP-SREBP kompleksinin endoplazmik retikulum içerisinde tutulmasını sağlar; böylece kolesterol sentezi azalır.

HMG-KoA redüktaz enziminin kendisi de sterol algılayan bir protein olduğundan hücre içinde artan kolesterollere bağlandığında bozunmaya uğrar. Enzimin aktifleştirilmesinde adenozin monofosfat (AMP)–aktive protein kinaz ve fosfoprotein fosfatazlar da rol oynar; bu nedenle hücresel enerji azlığında HMG-KoA redüktaz aktifleştirilemez.

Hormonal düzenlemede ise insülin ve tiroksin kolesterol sentezini artırırken, glukagon ve glukokortikoidler tam tersi etki göstermektedir (2).

### **2.1.1.3. Kolesterolün Vücuttan Uzaklaştırılması**

İnsan vücudunda kolesterolün halka yapısı parçalanamaz, bu nedenle yapısındaki sterol çekirdeğin safra asitleri ve safra tuzlarına çevrilerek feçes ile atılması gerekmektedir. Atılan safra tuzlarının %95'i bağırsaktan geri emilmekte ve yeniden kullanılmaktadır. Karaciğerde safra asitlerinden safra tuzları sentezlenir ve bağırsağa salınır. Bağırsakta safra tuzlarının bir kısmı safra asitlerine çevrilir ve ileumdaki sodyum-safra asidi ortak taşıyıcısı tarafından aktif transport ile portal dolaşıma ve buradan tekrar karaciğere alınırlar. Bu süreç enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır. Kolestiramin gibi safra asidi bağlayıcıları, safra asitlerini bağırsakta bağlar ve geri emilmesini önler. Geri emilen safra asitlerinin azalması, kolesterolün safra asidine dönüştürülmesini hızlandırır (2).

### **2.1.2. Lipoprotein Metabolizması**

Lipit molekülleri hidrofobik yapılarından dolayı vücut sıvılarında taşınırken taşıyıcı proteinlere bağlanmak zorundadırlar. Sadece esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri albümine bağlanarak taşınabilirken, diğer tüm lipit molekülleri lipoprotein formunda taşınır. Lipoproteinler, lipit ve apolipoprotein (apo) olarak iki ana yapıdan oluşur. Bir lipoprotein molekülünün katmanları içten dışa hidrofilik lipitler, amfifilik lipitler ve apolipoproteinler olarak sıralanabilir.

Hidrofobik lipitlere örnek triaçilgliseroller ve kolesterol esterleri, amfifilik lipitlere örnek fosfolipitlerdir (2).

Lipoproteinlerin yapısındaki apolipoproteinlerin, lipit komponentin çözünürlüğünü arttırmak dışında hücre reseptörlerince tanınmak üzere bağlayıcı görevi görme özelliği de vardır. Hem içerdikleri lipit çeşitleri, hem de lipit/protein oranları farklıdır. İsimlendirmeleri yoğunluklarına göre yapılır. İnsan plazmasındaki temel lipoproteinler yoğunlukları düşükten yükseğe doğru şu şekilde sıralanır:

1. Şilomikron (ŞM)
2. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-Very low density lipoprotein)
3. Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL-Intermediate density lipoprotein)
4. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-Low density lipoprotein)
5. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-High density lipoprotein) (3).

Tablo 2.1’de lipoproteinlerin elektroforetik mobilitelerine ve bileşenlerine göre özellikleri, Tablo 2.2’de temel plazma apolipoproteinlerinin özellikleri ve görevleri özetlenmiştir (1).

**Tablo 2.1 Plazma lipoproteinlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri (1)**

Sınıf	Yoğunluk (g/ml)	Elektroforetik mobilite bölgesi	Yüzey bileşenleri oranları			Çekirdek lipitleri oranları	
			Kolesterol	Fosfolipit	Apolipoprotein	Trigliserit	Kolesterol ester
ŞM	<0,95	Başlangıç bölgesi	2	7	2	86	3
VLDL	0,950-1,006	Pre-β	7	18	8	55	12
IDL	1,006-1,019	Yavaş pre-β	9	19	19	23	29
LDL	1,019-1,063	β	8	22	22	6	42
HDL-2	1,063-1,125	α	5	33	40	5	17
HDL-3	1,125-1,210	α	4	35	55	3	13

ŞM: Şilomikron, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, IDL: Orta dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein



**Tablo 2.2 Temel plazma apolipoproteinlerinin özellikleri (1)**

Apolipoprotein	Ana kaynak doku	Görevi	Moleküler ağırlık (kilodalton)
Apo A-I	Karaciğer ve bağırsaklar	ABCA-1 ile hücre kolesterolünü yeni oluşan HDL üzerine taşır, LCAT kofaktörü, SR-B1 ile HDL, LDL ve VLDL'den kolesterilester alımını hızlandırır	29,016
Apo A-II		Bilinmiyor	17,414
Apo A-IV		LCAT aktivasyonu, şilomikron oluşumuna yardımcı	44,465
Apo A-V		Proteoglikana bağlı LPL stimülasyonu	39
Apo B-48	Bağırsaklar	Bağırsaklardan şilomikron salınımı	240,8
Apo B-100	Karaciğer	Karaciğerden VLDL salınması, LDL'nin LDL reseptörüne bağlanma ligandı	512,723
Apo C-I	Karaciğer	LCAT aktivasyonu, CETP ve SR-B1 inhibisyonu	6,63
Apo C-II		LPL kofaktörü	8,9
Apo C-III		LPL inhibisyonu ve IDL'nin LDL reseptörüne bağlanması	8,8
Apo D	Pek çok kaynak	Ters kolesterol transferini artırır	19
Apo E	Karaciğer	Şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin alımı için ligandır.	34,145

*ABCA-1: Adenozin trifosfat bağlayıcı kaset protein-1, Apo: Apolipoprotein, CETP: Kolesterol ester transfer protein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, IDL: Orta dansiteli lipoprotein, LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LPL: Lipoprotein lipaz, SR: Çöpçü reseptör, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein*

### 2.1.2.1. Eksojen Lipit Metabolizması

Diyetle alınan triaçilgliserol ve fosfolipitler, safra asitleri ile çözülürler ve pankreatik lipazlar ile monogliserit, serbest yağ asitleri ve esterleşmemiş kolesterole parçalanırlar. Bağırsak duvarından emildikten ve hücre içine alındıktan sonra serbest yağ asidi ve monogliseritlerden tekrar triaçilgliseroller sentezlenir ve mikrozomal trigliserit transport proteini tarafından şilomikronlarla birleştirilirler. Şilomikronların yapısında Apo A-I, A-IV ve B-48 bulunur. Lipit olarak %90 oranında triaçilgliserol içerirler. Şilomikronların duktus torasikusa salınması için Apo B-48 gereklidir. Duktus torasikustan sistemik dolaşıma katılırlar ve dolaşımda HDL'den Apo E, C-I, C-II ve C-III alırlar (1). Apo C-II, lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitesi için gereklidir. Şilomikronlar kas ve yağ dokusu kapillerlerine geldiğinde, kapiller endoteli üzerindeki LPL açığa çıkar ve kofaktörü olan Apo-CII ile birlikte triaçilgliserolleri serbest yağ asitlerine parçalar. Ortaya çıkan serbest yağ asitleri hücre içine

alınır. Bu işlemten sonra şilomikron kalıntısındaki Apo CII tekrar HDL'ye aktarılır (1, 6). Geri kalan trigliserit, kolesterol, Apo B-48 ve Apo E'leri içeren şilomikron kalıntıları ise karaciğerde LDL reseptör benzeri protein tarafından reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır; lipoprotein sentezi veya hücre membranı yapısına katılmak üzere kullanılırlar ya da serbest kolesterol veya safra asidi yapısına katılarak safra ile atılırlar (1, 7). Normal bireylerde diyetle alınan yağın metabolizması 8 saat içinde tamamlanır. Postprandiyal hiperlipidemi ateroskleroz için risk oluşturmaktadır (8).

### **2.1.2.2. Endojen Lipit Metabolizması**

Endojen lipoprotein metabolizmasını temel olarak VLDL'nin sentezi, salınımı ve hidrolizi oluşturur. Açlıkta plazmadaki trigliseritlerin çoğu VLDL tarafından taşınır. VLDL, karaciğerde Apo B-100, trigliseritler ve serbest yağ asitlerince sentezlenir. Hepatik yağ asitleri, KoA ile aktive olurlar ve sonrasında kolesterol esterleri ya da trigliseritlerin yapısına katılırlar. Hücre içine fazla miktarda serbest yağ asidi akışı olduğunda açığa çıkan yağ asidi ürünleri trigliserit oluşumunu hızlandırır. Apo B-100 sentez hızının kontrol mekanizması yoktur, sadece oluşan fazla Apo B-100'lerin proteolitik enzimlerce yıkılması ile Apo B-100 miktarı ayarlanmaktadır. Yıkıma uğramayan Apo B-100'ler, mikrozomal trigliserit transfer protein aracılığı ile trigliseritler ile birleştirilir ve VLDL sentezlenir. Apo B-100, VLDL'nin plazmaya salınmasından da sorumlu moleküldür. Salındıktan sonra yine doku kapillerlerindeki LPL ve Apo C-II ile yapısındaki serbest yağ asitleri hidrolize olur. Ortaya çıkan büyük VLDL kalıntısındaki trigliseritler de hidrolize edilir, böylece IDL oluşur. Dolaşımdaki IDL, yapısındaki Apo E'nin LDL reseptörüne bağlanması ile doğrudan karaciğer hücresine alınabilir. Kalan IDL ise hepatic lipazlarca hidrolize olarak LDL'ye dönüştürülür (1).

#### **2.1.2.2.1. LDL Metabolizması ve LDL Reseptörü**

Kolesterol esterlerinin periferik dokulara taşınmasındaki en önemli taşıyıcı ve kolesterol sentezindeki en önemli düzenleyici LDL'dir. LDL partiküllerinin hücre içine alınması reseptör aracılı endositoz ile olur. LDL reseptörleri hücre membranı üzerindeki ceplerde bulunan negatif yüklü glikoproteinlerdir. Bu ceplerin sitozolik yüzünde kltrin adı verilen ve cebin şeklini koruyan proteinler bulunur. LDL reseptörlerinde sadece Apo B-100 ve Apo E için bağlanma bölgeleri bulunur; bu nedenle bir lipoproteinin LDL reseptörü ile etkileşebilmesi ve hücre içine alınabilmesi için bu apolipoproteinlerden birini içermesi gerekir

(2). LDL partikülleri, hücrelerdeki LDL reseptörlerine yapısındaki Apo B-100 ile bağlanır. LDL'nin reseptöre bağlanması ve klatrile etkileşmesi sonucu reseptör aracılı endositoz gerçekleşir. LDL-LDL reseptör kompleksi plazma membranı tarafından çevrilir. Bu kompleks vezikül halini alır ve primer lizozom oluşur. LDL reseptörü LDL'den ayrılarak ayrı bir vezikül içinde hücre membranına geri gönderilir. Kalan vezikül sekonder lizozoma iletilir ve lizozomal asit lipazlar ile kolesterol esterlerinden kolesterol açığa çıkarılır. Proteazlarca Apo B-100 parçalanır. Açığa çıkan kolesterol ya membranların yapısına katılır ya da yağ damlacıkları olarak sitoplazmada depolanır. Esterlenmemiş kolesteroler membran yapısına zarar verdiğinden, fazla kolesterol açıl KoA: kolesterol açıl transferaz (ACAT, Acyl CoA: cholesterol acyltransferase) tarafından esterleştirilerek depolanır. Yüksek intrasellüler serbest kolesterol konsantrasyonu, daha önce anlatıldığı gibi HMG-KoA redüktaz geni transkripsiyonunu etkileyerek hücre içi kolesterol sentezini azaltır (3). LDL reseptörleri dışında LDL'lerin plazmadan alınmasında makrofajlardaki çöpçü (scavenger) reseptörleri (SR) de rol oynar. SR-A olarak bilinen bu reseptörler, yapılarındaki Apo-B ya da lipit komponentleri okside olmuş olan LDL'lerin endositozunu sağlar. LDL reseptörlerinin aksine, SR'ler artmış intrasellüler kolesterol ile baskılanamaz. Çok miktarda LDL'nin makrofajlarca alınması sonucunda kolesterol esterleri makrofajlarda birikir ve hücre köpük hücresine dönüşür; bu da aterosklerotik plak oluşumunun ilk aşamasıdır (2).

#### **2.1.2.2.2. HDL Metabolizması**

HDL hem şilomikron hem de kolesterol metabolizmasında rol oynar. HDL bağırsakta ve karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma salınır. Yapısındaki Apo C ve Apo E karaciğerde sentezlenir ve HDL'ye plazmada aktarılırlar. Esas görevi şilomikron ve LDL metabolizması için gerekli olan Apo C ve Apo E'yi depolamaktır. Sentezlenen HDL molekülü bilamellar ve diskoid yapıdadır. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi tarafından diğer lipoproteinlerdeki ve periferik dokulardaki fosfolipitler ve serbest kolesteroler, kolesterol esterleri ve lizolesitine dönüştürülür. Hidrofobik yapıda olan bu moleküllerin HDL'nin iç kısımlarına göç etmesi ile sferik yapı ortaya çıkar. Bu moleküller önce HDL-3'ü, sonra da kolesterol esterlerince daha zengin olan HDL-2'yi oluştururlar. HDL, karaciğer ya da steroide duyarlı dokular tarafından SR-B1 ile alınır (4). Bu sürece tersine kolesterol transportu denilir. Kolesterol ester transfer protein (CETP) HDL üzerindeki bazı kolesterol esterlerini VLDL'ye verir ve karşılığında trigliserit alır. Dokulardan HDL'ye kolesterol akışında kısmen ATP-bağlayıcı kaset protein-1 (ABCA-1) de rol almaktadır. HDL'nin bu tersine kolesterol

transportu görevi, HDL düzeyi ile koroner arter hastalıkları riski arasındaki ters orantıyı açıklamaktadır (2).

## **2.2. Ailevi Hiperkolesterolemi**

Ailevi hiperkolesterolemi, LDL reseptör geninde ya da LDL'nin hücre içine alınmasında görev alan yapıların genlerindeki mutasyonlar sonucu serum kolesterol ve LDL kolesterol düzey yüksekliği ve erken ateroskleroz ile seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (9). İlk kez 1938 yılında Dr. Müller tarafından yüksek serum kolesterol düzeyleriyle tendon ksantomları ve koroner arter lezyonları arasındaki ilişki tanımlanmıştır. 1964'te otozomal dominant geçiş tanımlanmış ve 1982 yılında hastalık geni belirlenmiştir (10, 11).

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi yaygınlığı yaklaşık 1/500, homozigot ailevi hiperkolesterolemi yaygınlığı ise 1/1.000.000 olarak bilinmekle birlikte, son yapılan çalışmalarda Avrupa'da heterozigot ailevi hiperkolesterolemi yaygınlığı 1/200-250 olarak gösterilmiştir (12-16). Akraba evliliğinin sık olduğu ve genetik havuzun sınırlı olduğu küçük, kapalı toplumlarda bu yaygınlık 1/200'den de yüksektir. İzlandalılar, Finlandiyalılar, Hristiyan Lübnanlılar, Tunuslular, Aşkenazi yahudileri, Afrika kökenli Güney Afrikalılar, Fransız Kanadalılarda bu oran heterozigotlarda 1/100, homozigotlarda 1/30000 bulunmuştur (15, 17). Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES-National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 8-18 yaş arası çocukların % 7,8'inin serum total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur (18).

### **2.2.1. Patogenez**

Ailevi hiperkolesterolemi sıklıkla LDL reseptörü, daha nadir olarak da Apo B, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) ya da LDL reseptör adaptör protein-1 (LDLRAP1) mutasyonları sonucu oluşmaktadır (19).

LDL reseptör geni, 19. kromozomun kısa kolunda 13.2 bölgesinde yer alır. LDL reseptör geni ilk olarak Goldstein ve Brown tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır ve o günden beri yeni mutasyonlar bildirilmektedir (20, 21). Leiden Açık Varyasyon Veritabanı (LOVD- Leiden Open Variation Database) tarafından LDL reseptör geninde 1741 adet mutasyon belirlenmiştir ve bunların 1295'i eşsiz varyant olarak tanımlanmıştır (3 Temmuz 2015). Bu varyantlardan 1064'ü patojenik, 143'ü non-patojenik, 88'i belirsiz anlamlılıkta saptanmıştır (15, 20). Mutasyon nedeniyle pre-messenger RNA'nın kesilmesinde; tek

aminoasit değişimi, erken dur kodonu, geniş yeniden düzenlemeler sonucu hata oluşur ve LDL reseptörü defektif yapıda sentezlenir. Ekzonların yanındaki birleştirme yerlerine denk gelen mutasyonlarda reseptör yapısı etkilenmeyebilir (15).

Apo B, yukarıda anlatıldığı gibi LDL'nin hücre içine alınmasında LDL reseptörü için ligand görevi görmektedir. Apo B geni (APOB) 2. kromozomun kısa kolunda kodlanır. APOB mutasyonları ailevi hiperkolesterolemilerin yaklaşık %5'inden sorumludur (15, 19). APOB mutasyonu sonucu oluşan hastalığın klinik Őiddetinin daha az olduğu belirlenmiştir (13, 15).

PCSK9 ise doğrudan golgi aygıtından salgılanan ve LDL reseptörlerinin lizozoma yönlendirilerek yıkılmasından sorumlu olan bir proteindir. Genetik olarak 1. kromozomun kısa kolunda kodlanır. Fonksiyon kazandıran mutasyonu LDL reseptörlerinin hızlıca yıkılmasına neden olur. PCSK9 mutasyonlarının ailevi hiperkolesteroleminin %1'inden azını oluşturduğu ve hastaların klinik Őiddetinin yine Apo B mutasyonları gibi daha hafif olduğu bilinmektedir (15, 19).

LDLRAP1 mutasyonu ise ailevi hiperkolesteroleminin çok nadir bir nedeni olup otozomal resesif ailevi hiperkolesterolemi olarak adlandırılmaktadır. Heterozigot mutasyon olması nedeniyle daha çok akraba evlilikleri sonucu görülür. Bu mutasyona sahip bireylerin LDL kolesterol düzeylerinin homozigot ailevi hiperkolesterolemili bireylere daha yakın olduğu, ancak HDL kolesterol düzeyinin de bu hastalarda daha yüksek olması nedeniyle aterosklerotik hastalıkların daha geç oluştuğu grlmştir (15).

Tüm bu mutasyonlar sonucunda;

1. Promotor bölgenin veya genin okunmasını etkileyen mutasyon nedeniyle protein sentezinin durması sonucu LDL reseptörü sentezlenemeyebilir (Sınıf 1),
2. Posttranslasyonel bozukluklar nedeniyle LDL reseptörü hücre membranına ynlendirilemeyebilir (Sınıf 2),
3. Defektif yapıda reseptör oluşabilir ve bu reseptör LDL'yi bağlayamayabilir (Sınıf 3),
4. Reseptör LDL'yi bağlayabilir ancak kltrin kaplı çukurda düzgün kümeleşme yapamayabilir (Sınıf 4),
5. Reseptör bileşenleri yeniden kullanılmak üzere hücre membranına geri dnemeyebilir (Sınıf 5) (22-24).

Heterozigot mutasyonu olan bireylerin LDL reseptör lokusunda bir normal alel ve bir mutant alel vardır; dolayısıyla hücrelerin LDL'yi bağlaması sağlıklı bireylerin yaklaşık yarısı kadardır. Fenotipik homozigotlar LDL reseptör lokusunda iki mutant aleli barındırır; dolayısıyla bu hastaların hücrelerinin LDL'ye bağlanma veya LDL'yi hücre içine alma yeteneği neredeyse tamamen bozuktur. Birleşik heterozigot olarak adlandırılan hastalar aynı LDL genine ait iki mutasyon taşırlar. Çift heterozigot mutasyonu olan hastalarda ise iki farklı gene ait mutasyonlar mevcuttur. Hem çift hem birleşik heterozigot mutasyonlar, homozigot mutasyon benzeri fenotip oluşturur (23, 25).

### **2.2.2. Biyokimyasal Bulgular ve Genotip İlişkisi**

Heterozigot olgularda total kolesterol düzeyi 270-550 mg/dl arasında seyreder. Ortalama değer yaklaşık 350 mg/dl'dir. Esas yükselen lipoprotein LDL olup ortalama düzeyleri  $240 \pm 60$  mg/dl'dir. Homozigot olgularda total kolesterol düzeyleri 600-1200 mg/dl veya daha yüksek olup, ortalama LDL düzeyleri  $625 \pm 160$  mg/dl'dir. Her iki tipte de trigliserit düzeyleri genelde normaldir. HDL düzeyleri ise hafifçe düşük olma eğilimindedir (24, 26).

Serum lipit düzeylerini etkileyen en önemli etkenin hastanın genotipi olduğu bilinmektedir. Artan lipit düzeylerine göre genotipler şu şekilde sıralanabilir:

1. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemiler,
2. Çift heterozigot ailevi hiperkolesterolemiler (LDLR + PCSK9 ya da APOB mutasyonları),
3. Homozigot APOB ya da PCSK9 mutasyonları,
4. Homozigot LDLRAP1 ya da LDLR-defektif mutasyonlar (LDLR-defektif mutasyon: Fibroblast kültüründe LDL reseptör aktivitesinin %2-25 arası saptandığı mutasyon),
5. Birleşik heterozigot LDLR-defektif + LDLR-negatif mutasyonlar (LDLR-negatif mutasyon: Fibroblast kültüründe LDL reseptör aktivitesinin %2'nin altında saptandığı mutasyon),
6. Homozigot LDLR-negatif mutasyonlar (13).

Genotip dışında başka etmenlerin de genlerin ekspresyonunu belirlediği bilinmektedir. Aynı ailedeki aynı genotipe sahip bireylerden birinde 3 yaşında akut miyokard infarktüsü görülürken başka bir birey 11 yaşına kadar asemptomatik kalabilmektedir (24).

Fenotipik olarak ailevi hiperkolesterolemi özellikleri gösteren vakaların %5-30'unda bilinmeyen mutasyonlar ya da otozomal dominant kalıtılmayan poligenik durumlar nedeniyle genetik neden gösterilememektedir (19).

### **2.2.3. Klinik Bulgular**

#### **2.2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Yapılan otopsi çalışmaları aterosklerozun çocukluk çağında başladığını göstermiştir. Aterosklerozun ilk belirtisi yağlı çizgilenmelerdir. Yağlı çizgilenme, arterlerin intimasında lipit yüklü makrofajların birikimiyle oluşur. Lipit yüklü makrofajların çoğalması ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile ateroskleroz gelişir. Prolifere olan bu düz kas hücreleri arteriyel intima tabakasına göç eder ve fibröz plak olarak adlandırılan lezyonu oluştururlar. Miyokard enfarktüsü gibi iskemik olaylardan bu lezyonun damar lümenini tıkaması ya da rüptüre olarak tromboza neden olan süreci başlatması sorumludur (27).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemili bir bireyde plazma kolesterol yüksekliği tipik olarak doğumda saptanabilir. Çok erken yaşlardan başlayarak plazmada yüksek düzeylerde bulunan kolesterol tendonlarda, deri dokularında, aortik kök ve kapak da dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler dokuda birikir. Semptomların derecesi tipik olarak yaşa bağlıdır. İkinci on yılın ortası, ksantomların ve vasküler hastalık prevalansının çok yüksek olduğu dönemdir. Şiddetli ve yaygın ateroskleroz karotid, koroner, femoral ve iliak arterler de dahil olmak üzere tüm ana arteriyel yataklarda görülür ve genellikle genç yaşta klinik açıdan önemlidir. Aterosklerozun şiddeti, yükselmiş LDL kolesterol düzeyi ve süresi ile orantılı olma eğilimindedir. Dört yaşında akut miyokard enfarktüsü nedeniyle ani ölüm görülen vakalar bildirilmiştir (28). Akut miyokard enfarktüsü görülen 18 aylık ve 3 yaşında vakalar da bulunmaktadır (24).

Heterozigot olguların erken tanı almaması ve zamanında uygun tedavi başlanmaması durumunda tanı ilk olarak erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar sonucu konulabilmektedir (9). Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, diğer kardiyovasküler hastalık risk etmenleri bulunmasa da erken ateroskleroz izlenmektedir (29). Tedavi edilmemiş heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastalarda erken kardiyovasküler hastalık gelişimi

normal popülasyona göre 20 yıl erken olmaktadır. Bu hastalarda 50 yaşında kardiyovasküler hastalık geçirme riski erkeklerde %44, kadınlarda %20 olarak saptanmıştır. Bu oranlar genel popülasyon için kullanılan Framingham risk skorlaması gibi risk hesaplayıcılarının gösterdiği oranlardan çok daha yüksektir, bu nedenle bu hastalarda risk hesaplayıcıları kullanılamamaktadır (9, 30). Kardiyovasküler hastalık mortalitesi özellikle 20-39 yaşları arasında en yüksektir (14). Aterosklerozun erken bir göstergesi olan karotis intima media kalınlık artışı, heterozigot hastalarda 7 yaş gibi çok erken yaşlarda dahi gösterilebilmektedir (31, 32).

### **2.2.3.2. Ksantomlar ve Ksantalezma**

Ksantomlar deri ya da subkutan dokuda bulunan kolesterol, kolesterol esterleri, trigliserit, fosfolipit ve bol miktarda lipit yüklü makrofaj içeren küçük, genelde palpabl şişliklerdir. En sık görüldüğü yer aşil tendonu olmakla birlikte her tendonda görülebilir. Diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, bilek ve gluteal bölge gibi mekanik uyarı altında kalan bölgelerde daha sık görülür. Pek çok vakada aşil tendon kalınlaşması olarak da kendini gösterir. Bazı hastalarda aşil tendonunda inflamasyona bağlı ağrı yakınması olabilir (33). Özellikle homozigot ailevi hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmektedir, ancak özgün değildir. Özellikle korneal arkus ile birlikteliğinde tanıyı destekler.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda tendon ksantomları ilk dekatta görülmeye başlayabilir ve 30'lu yaşlara gelindiğinde hastaların yarısında görülür. Altta yatan mutasyona göre ortaya çıkış yaşı değişebilmektedir. Örneğin reseptör negatif olgularda reseptör defektif olgulara göre daha erken görülmektedir. Ksantomların tanınması, homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının erken tanınması açısından önemlidir, ancak tendon ksantomu bulunmadığında ailevi hiperkolesterolemi tanısı dışlanmamalıdır. Genetik olarak tanısı doğrulanmış ailevi hiperkolesterolemi hastalarının %20-30'unda tendon ksantomlarının bulunmadığı saptanmıştır. Eklem ağrılarına ve tendinitlere neden olan ksantomların cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir. Çok nadiren hiperkolesterolemiye bağlı beyin, mediasten ve kas içinde ektopik ksantomlar bildirilmiştir. Bazen aort ve mitral kapakların endokardiyumunda ya da kemikte subperiostal alanda da ksantomlar gözlenebilmektedir.

Ksantalezma göz kapağındaki kutanöz ksantomlar olup, ailevi hiperkolesterolemili hastalarda sıkça gözlenebilirken tanısal olarak çok anlamlı değildir; çünkü ailevi hiperkolesterolemili olmayan pek çok bireyde de gözlenebilmektedir (13, 24, 34).



### 2.2.3.3. Korneal Arkus

Korneal arkus, gözde korneoskleral bileşkedeki lipit zengin depozitlerdir. İlk kez 1852 yılında kalp hastalığı için bir risk etmeni olarak tanımlanmıştır. Hiperlipidemik olmayan bireylerde de görülebilmektedir. Erken yaşta ortaya çıkması hiperlipideminin bir göstergesi iken koroner arter hastalıklarıyla ilişkisi ksantomlar kadar güçlü bulunmamıştır. Ailevi hiperkolesterolemide korneal arkusun görülme oranı yaklaşık %30'dur. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı olmayan 60 yaşın üzerindeki bireylerde de görülebilmektedir; ancak ailevi hiperkolesterolemideki arkus daha net görünümüldür ve daha kolay seçilebilir. 50 yaşın altındaki bireylerde görülmesi daha anlamlıdır (34-36).

### 2.2.4. Tanı

Kolesterol düzeyi çocukların yaşına ve cinsiyetine göre değişkenlik gösterir. Total kolesterol düzeyi doğumdan itibaren artmaya başlar. İki yaş civarında sabitleşen total kolesterol düzeyi puberteden önce artış yapar ve puberte boyunca yavaşça azalır (18). Çocuklukta ölçülen yüksek kolesterol değerlerinin erişkin hayattaki değerlerin göstergesi olup olmadığı pek çok kez araştırma konusu olmuştur. Adölesan dönemde saptanan yüksek LDL kolesterol değerlerinin %32,9- %37,7 pozitif öngörü değeri ile 15-20 yıl sonraki yüksek LDL kolesterol değerlerini göstermekte olduğu; ancak daha küçük çocuklarda bu oranın daha düşük olduğu gösterilmiştir (14). Özellikle anlamlı derecede yüksek kolesterol değerlerinin erişkin hayattaki hiperlipidemiye belirlemede önemli bir ölçüt olduğunu gösteren görüşler de mevcuttur. Bogalusa Kalp Araştırması çalışmalarına göre kolesterol değerleri 75. persantilin üzerinde olan çocukların %50'sinin erişkin hayatta da yüksek kolesterol düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Çocuklukta 90. persantilin üzerindeki LDL kolesterol düzeyinin sebat etmesinin, erişkin hayattaki dislipideminin çok güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (37-40).

Çocuk ve adölesanların normal lipit değerleri ilk kez 1970'li yıllarda Lipit Araştırma Klinikleri Yaygınlık Çalışması (Lipid Research Clinics Prevalence Study) tarafından tanımlanmıştır (18). Çocukluk hiperlipidemisi 1992 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP- National Cholesterol Education Program) tarafından total kolesterolün 200 mg/dl'den ya da LDL kolesterolün 130 mg/dl'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanmıştır ve bu tanım günümüzde halen kullanılmaktadır (18). Bu değerler Lipit Araştırma Klinikleri Yaygınlık Çalışması'nın gösterdiği 95. persantil değerlerinin hafifçe

altındadır (14, 18). Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te sırasıyla NCEP'na göre çocuk ve adölesanlardaki kolesterol değerleri ve Lipit Araştırma Klinikleri Yaygınlık Çalışması tarafından belirlenen ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin de kabul ettiği 5-19 yaş arası çocuklar için lipit persantilleri verilmiştir (18, 27).

**Tablo 2.3 Çocuk ve adölesanlarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri için sınır değerler (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-NCEP) (27)**

Kategori	Persantil değeri	Total kolesterol (mg/dL)	LDL kolesterol (mg/dL)
Kabul edilebilir	<75	<170	<110
Sınır değeri	75-95	170-199	110-129
Yüksek	>95	>200	>130

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

**Tablo 2.4 Çocuklarda 5 - 19 yaşlarda plazma lipit ve lipoprotein değerlerinin dağılımı (Lipit Araştırma Klinikleri Yaygınlık Çalışması) (27)**

	Erkekler			Kızlar		
	5-9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>						
50. persantil	153	161	152	164	159	157
75. persantil	168	173	168	177	171	176
90. persantil	183	191	183	189	191	198
95. persantil	186	201	191	197	205	208
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>						
50. persantil	48	58	68	57	68	64
75. persantil	58	74	88	74	85	85
90. persantil	70	94	125	103	104	112
95. persantil	85	111	143	120	120	126
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>						
50. persantil	90	94	93	98	94	93
75. persantil	103	109	109	115	110	110
90. persantil	117	123	123	125	126	129
95. persantil	129	133	130	140	136	137
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>						
5. persantil	38	37	30	36	37	35
10. persantil	43	40	34	38	40	38
25. persantil	49	46	39	48	45	43
50. persantil	55	55	46	52	52	51

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Dislipidemilerin büyük çoğunluğu sekonder nedenlere dayanmaktadır, bu nedenle ailevi hiperkolesterolemi için farklı kriterlere ve kan lipit ve lipoprotein değerlerine gereksinim vardır. Ailevi hiperkolesterolemi için pek çok tanı kriteri kullanılmakla birlikte, tanı esas olarak kan lipit düzeylerine, iskemik hastalıklar ve hiperkolesterolemi açısından pozitif aile öyküsüne ve fizik muayene bulgularına dayanır. Günümüzde genetik testler de tanı için yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak bu testlerin pahalılığı, zor ulaşılır olması ve tanımlanmayan mutasyonların bulunması nedeniyle tanı için klinik pratikte serum lipit düzeyleri ve aile öyküsü kullanılmaktadır. Ailevi hiperkolesterolemi için tüm merkezlerce kabul edilen bir tanı kriteri bulunmamaktadır (41, 42).

Standart moleküler teknikler ile, tanı kriterlerine göre kesin ailevi hiperkolesterolemi tanısı almış hastaların % 60-80'inde, olası ailevi hiperkolesterolemi tanısı almış hastaların %20-30'unda mutasyonlar saptanabilmektedir. Hastaların kabaca 2/3'ünün olası ailevi hiperkolesterolemi olarak değerlendirildiği düşünülürse, %60 hastanın genetik tanısının konulmadığı ortaya çıkmaktadır (41, 43) .

Simon Broome Kriterleri İngiltere'de belirlenen ve dünyada yaygın olarak kullanılan kriterlerden birisidir. Bu kriterlere göre plazma total kolesterol düzeyi erişkinlerde 290 mg/dl'nin, çocuklarda 250 mg/dl'nin, LDL kolesterol düzeyi erişkinde 190 mg/dl'nin, çocukta 155 mg/dl'nin üzerinde saptandığında, hastada veya hastanın birinci derece akrabasında tendon ksantomu da varsa ailevi hiperkolesteroleminin kesin tanısı konulmaktadır. Şüphede kalınan hastalarda ilgili genlerdeki mutasyon gösterilerek de ailevi hiperkolesteroleminin kesin tanısı konulabilmektedir. Bahsedilen lipit profiline ek olarak uygun aile öyküsü varlığında da olası ailevi hiperkolesterolemi tanısı konulmaktadır. Simon Broome Kriterleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir (9, 17, 41, 44, 45).

**Tablo 2.5 Simon Broome ailevi hiperkolesterolemi tanı kriterleri (İngiltere) (9, 44)**

Kriter	Tanım
<b>a</b>	Total kolesterol erişkinlerde 290 mg/dL üzerinde veya çocuklarda 250 mg/dL üzerinde veya
	LDL kolesterol erişkinlerde 190 mg/dL üzerinde veya çocuklarda 155 mg/dL üzerinde
<b>b</b>	Hastada veya birinci derece bir akrabasında tendon ksantomları
<b>c</b>	LDLR, PCSK9 veya APOB geninde mutasyon
<b>d</b>	Miyokard enfarktüsü aile hikayesinin 50 yaşından önce ikinci derece bir akrabada veya 60 yaşından önce birinci derece bir akrabada olması
<b>e</b>	Aile hikayesinde 290 mg/dL üzerinde total kolesterol düzeyinin birinci veya ikinci derece akrabalarda bulunması
Kesin ailevi hiperkolestorelemi: <b>a + b</b> veya <b>a + c</b> Muhtemel ailevi hiperkolesterolemi: <b>a + d</b> veya <b>a + e</b>	

*LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, LDLR: LDL reseptörü, PCSK9: Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin tip 9, APOB: Apolipoprotein B*

Cenevre’de 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen Hollanda Lipit Klinik Ağı (DLCN-Dutch Lipid Clinic Network) kriterleri de yaygın olarak kullanılan kriterlerdendir (46). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC-European Society of Cardiology) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği’nin (EAS-European Atherosclerosis Society) yayınladığı Dislipidemi Yönetiminde ESC/EAS Rehberi’nde de bu kriterler benimsenmiştir (48). Bu kriterler hastanın fizik muayenesi, aile öyküsü ve serum LDL kolesterol seviyelerine göre yapılan bir puanlama sistemine dayanmaktadır. Bu puanlamada daha fazla klinik bulgu değerlendirilmektedir ve sadece kolesterol düzeyine bağlı kalınmamaktadır. DLCN kriterleri Tablo 2.6’da belirtilmiştir (17, 41, 44, 45).

**Tablo 2.6 Hollanda Lipit Klinik Ağı (DLCN) kriterleri (Hollanda) (44, 45)**

Kriter		Skor
<b>Aile hikayesi</b>	Birinci derece akrabada aşağıdakilerden biri:	
	- Erken koroner ve/veya vasküler hastalık (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş)	1
	- LDL kolesterol > 95. persantil (yaş ve cinsiyete göre)	1
	- Tendon ksantomu ve/veya korneal arkus	2
	Onsekiz yaşından küçük 1. derece akrabada yaş ve cinsiyete göre LDL kolesterol >95. persantil	2
<b>Klinik hikaye</b>	Erken iskemik kalp hastalığı (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş)	2
	Diğer erken vasküler ve/veya serebrovasküler hastalıklar (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş)	1
	Tendon ksantomu	6
	Korneal arkus (45 yaş öncesi)	4
<b>Laboratuvar analizi</b>	LDL kolesterol (mg/dL)	
	>325	8
	251-325	5
	191-250	3
	155-190	1
<b>DNA analizi</b>	LDLR, PCSK9 veya APOB geninde fonksiyonel mutasyonu kanıtlayan genetik test	8
<b>Toplam skor: ≥8 Kesin tanı, 6-7 Muhtemel, 3-5 Olanaklı</b>		

*APOB: Apolipoprotein B, DNA: Deoksiribonükleik asit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LDLR: LDL reseptörü, PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9*

ABD’de Erken Ölümleri Önlemek İçin Erken Tanı Projesi (MEDPED-Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) tarafından oluşturulan bir başka tanı kriterinde ise aile öyküsüne göre farklı kolesterol sınır değerleri belirlenmiştir. Bu kriterlerde genetik mutasyonlar yer almamaktadır. MEDPED kriterleri Tablo 2.7’de belirtilmiştir (17, 41, 44, 45).

**Tablo 2.7 MEDPED kriterleri (Amerika Birleşik Devletleri) (45)**

Yaş	Total kolesterol (LDL kolesterol ) (mg/dL)			
	Genel nüfus	Birinci derece akrabada ailevi hiperkolesterolemi	İkinci derece akrabada ailevi hiperkolesterolemi	Üçüncü derece akrabada ailevi hiperkolesterolemi
<18	270 (200)	220 (155)	230 (165)	240 (170)
18-29	290 (220)	240 (170)	250 (185)	260 (185)
30-39	340 (240)	270 (190)	280 (200)	290 (210)
≥40	360 (260)	290 (205)	300 (215)	310 (225)

*LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, MEDPED: Erken Ölümleri Önlemek İçin Erken Tanı Projesi (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths)*

Yukarıda belirtilen kriterler erişkin hastaların tanısında yaygın olarak kullanılmakla birlikte çocuklarda kullanımları daha kısıtlıdır. Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti'nin (International Familial Hypercholesterolemia Foundation) 2014 yılında yayımladığı güncel kılavuz çocuk hastaların tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kılavuza göre iki yaşından büyük çocuklarda sekonder hiperlipidemi tanısı dışlandıktan sonra;

- Ailede hiperlipidemi veya erken koroner hastalık öyküsü olmaması durumunda açlık serum LDL kolesterol düzeyi en az iki ölçümde 190 mg/dl'nin üzerinde ise,
- Ailede hiperlipidemi veya erken koroner hastalık öyküsü olması durumunda açlık serum LDL kolesterol düzeyi en az iki ölçümde 160 mg/dl'nin üzerinde ise hastada heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısı kabul edilmelidir.
- Açlık serum LDL kolesterol düzeyinin en az iki ölçümde 500 mg/dl üzerinde olması ve özellikle 10 yaşından önce tendon ksantomlarının varlığı durumunda ise hastada homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısı kabul edilir (13, 19, 41).

Bazı kaynaklara göre anne ya da babada genetik tanıli ailevi hiperkolesterolemi varlığında LDL kolesterol düzeyi sınırı 130 mg/dl kadar düşük tutulmalıdır (19).

Sadece kolesterol yüksekliği yaparak ailevi hiperkolesterolemiyi taklit eden sekonder hiperlipidemi nedenleri nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipopituitarizm, idiyopatik hiperkalsemi, anoreksiya nervosa ve ilaçlardan izotretinoindir. Hiperkolesterolemi ile birlikte hipertrigliseridemi yapan hastalıklar tip 1 ve 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, lipodistrofi, ketojenik diyet, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, gebelik, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, kanser, yanıklar, HIV enfeksiyonu, sistemik lupus

eritematosus, romatoid artrit, glikojen depo hastalığı tip 1, sfingolipidozlar; ilaçlar ise antiretroviral ilaçlar, anabolik steroidler, oral kontraseptifler ve alkoldür (47).

Mutasyon testlerinin özellikle ailede genetik tanı varlığında diğer aile bireylerinin taramasında kullanılması önerilmektedir. (48). Genetik testlerin birinci derece akrabada ailevi hiperkolesterolemi varlığında özgülüğü ve duyarlılığı %100 oranında saptanırken genel toplum tanısında bu oranlar %70-85 arasında bulunmuştur (19).

### **2.2.5. Tarama**

Ailevi hiperkolesteroleminin olabildiğince erken yaşta saptanması ve tedavisinin başlanması, erken koroner arter hastalıklarının önlenmesi açısından en önemli etmendir. Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti'ne göre ailevi hiperkolesteroleminin 18 yaşından önce mutlaka tanınması, homozigot ailevi hiperkolesteroleminin ise ideal olarak 2 yaşında saptanması önerilmektedir (41). Aile öyküsü olan hastalarda tarama için 2 yaşın vurgulanmasının bir nedeni, daha önce belirtildiği gibi kolesterol seviyelerinin 2 yaşında sabitleşmesi, diğer bir nedeni de bu yaşlarda sekonder hiperlipidemilerin daha az görülmesi ve ailevi hiperkolesteroleminin tanısının daha rahat konulabilmesi olarak açıklanır. Bunlara ek olarak hiperlipidemi saptanan hastalara 2 yaşından sonra diyet de başlanabilmektedir (47). Klinikte, ailevi hiperkolesterolemi tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Kanada'daki tahmini 83.500 ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastanın sadece %5'inin uygun şekilde tanı aldığı düşünülmektedir. Taramanın nasıl yapılacağı ya da tüm çocukları kapsayan genel bir tarama programının uygulanmasının gerekip gerekmediği konusunda ise halen küresel bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bu konuda farklı öneriler ve uygulamalar mevcuttur (9).

Tarama için kaskat tarama, genel tarama ya da aile öyküsüne dayalı seçici tarama olmak üzere üç farklı strateji mevcuttur. Genel tarama risk etmeni olup olmaksızın tüm çocukların taranmasını, seçici tarama sadece belirli aile öyküsü bulunan çocukların taranmasını, kaskat tarama ise ailevi hiperkolesterolemi tanısı konulmuş bir bireyin aile bireylerinin taranmasını ifade eder (18, 49).

Pek çok merkez aile öyküsüne dayalı bir tarama programı benimserken, bu programın çok sayıda hiperkolesterolemi vakasını atladığı yönünde düşünceler de yaygındır. ABD Önleyici Hizmetler Görev Grubu (US Preventive Services Task Force) tarafından aile öyküsünün doğru olarak saptanmasının çok zaman aldığı ve aile öyküsü ile yapılan taramanın %30-60 oranında başarısız olabileceği bildirilmiştir (50). Lipit taramasının masraf-yarar

ilişkisi, tarama yapılmasının erişkin yaştaki kardiyovasküler mortalite üzerine etkisi ve tarama yapılmasının yol açabileceği zararlar açısından yapılmış anlamlı bir çalışma bulunmamaktadır (14).

NCEP'in çocuk ve adölesanlardaki kan kolesterol seviyeleriyle ilgili uzman paneli raporunda genel toplum taraması önerilmemekte, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü olan ya da total kolesterol düzeyi 240 mg/dl'den yüksek olan en az bir ebeveyni olan çocuklarda seçilmiş tarama yapılması önerilmektedir (50).

İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü'nün (NICE- United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence) ailevi hiperkolesterolemi rehberinde üç nesili içeren bir aile ağacının çıkarılması ve bu bireylerin erken kalp hastalığı öyküsü, ölüm yaşları ve sigara içme öyküsü açısından incelenmesi önerilmektedir (17).

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) ise ailede ailevi hiperkolesterolemi ya da erken kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığında ya da aile öyküsü net bilinmeyen ya da diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalıkları gibi risk artırıcı hastalık varlığında 2 yaşın üzerindeki tüm çocukların açlık lipit profiline bakılmasını önermektedir (50).

Amerikan Pediatri Akademisi, ailede erken koroner arter ya da serebrovasküler hastalık varlığında (kadınlar için 65, erkekler için 55 yaş altı) ya da ailede hiperlipidemi öyküsü varlığında 2 yaşından itibaren açlık serum lipit profiliyle tarama yapılmasını önermektedir. Ancak pozitif aile öyküsünün saptanabilmesi için ailedeki tüm erişkin bireylerin lipit profilini ölçtürmesinin ve sonuçların anlamlılığının farkında olmasının gerektiğine ve bunun pratikte pek mümkün olmadığına da dikkat çekmektedir, bu nedenle 9-11 yaş arasında genel tarama önermektedir. Aile öyküsünün bilinmediği durumlarda ya da kardiyovasküler hastalıklar açısından obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus gibi bir risk etmeni olması durumunda da erken tarama önerilir (27).

EAS 2015 uzlaşısı paneline göre, ailevi hiperkolesterolemi tanısı almış tüm bireylere fenotipik kriterler ve genetik tanıyı birlikte içeren kaskat tarama yapılmalıdır. Genetik test yapılamıyor ise ülke, yaş ve cinsiyete özgün LDL kolesterol seviyeleri kullanılmalıdır. Eğer bireyin genetik tanısı biliniyor ise, diğer bireylerde de genetik tarama yapmak çok daha güvenilir bir yol olarak gösterilmiştir. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemiden şüphelenildiğinde 5 yaşından itibaren her çocuğun taranması önerilmiştir (12).



ABD Ulusal Lipit Birliği Uzman Paneli'nde ise tüm çocuklara 9-11 yaşları arasında genel tarama yapılması, aile öyküsü ve diğer risk etmenlerinin varlığında 2 yaşında tarama yapılması önerilmektedir. Aile öyküsü sorgulanırken ikinci derece akrabalarda da kardiyovasküler hastalık öyküsü sorgulanması önerilmiştir (37, 51).

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü de benzer bir şekilde, 9-11 yaş arasında genel tarama yapılmasını, pozitif aile öyküsü ya da risk etmeni varlığında 2-8 yaş arasında tarama yapılmasını önermektedir. Aile öyküsü erişkinler için değerlendirilirken birinci derece akrabalarda erken kalp hastalığı riskine bakılması, çocuklar için değerlendirilirken çocukların anne babalarının halen genç olması nedeniyle aile öyküsünün daha geniş tutulması önerilmektedir. Çocuklarda kalp hastalığı açısından pozitif aile öyküsü; anne, baba, büyükanne ve büyükbaba, teyze, hala, amca veya dayıda, erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında miyokard infarktüsü, anjina pektoris, koroner 'by-pass' operasyonu ya da stent, anjioplasti, ani kardiyak ölüm olarak tanımlanmıştır (52).

Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti'nin 2014 yılında yayınladığı kılavuza göre heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olasılığı olan tüm kız ve erkek çocuklar 10 yaşından önce, tercihen 5-10 yaşları arasında taranmalıdır. Ailede 55 yaşından önce koroner arter hastalığı öyküsü olan özellikle birinci derece akraba bulunması durumunda, ya da ailelerin erken yaşta sağlıklı yaşam koşullarını sağlama konusunda özel isteklerinin olması durumunda tarama 2 yaş gibi daha erken yaşlarda yapılmalıdır. Taramanın 2 yaşından önce yapılması önerilmemektedir. Kaskat tarama için indeks olgunun aile ağacı dikkatlice çıkarılmalı, önce 1. derece akrabaları taranmalı, daha sonra tarama 2. ve 3. derece akrabalara genişletilmelidir.

Günümüzde çoğu Avrupa ülkesinde ve Avustralya'da genetik teste dayanan kaskat tarama ön plana geçmeye başlamıştır. Şu anda, genetik kaskat tarama Hollanda, İspanya ve Galler'de uygulanmaktadır. Avustralya, Brezilya, Çek Cumhuriyeti, İrlanda, Yeni Zelanda, Norveç, Slovak Cumhuriyeti ve Slovenya'da genetik kaskat tarama ile ilgili bölgesel programlar devam etmektedir. Avusturya, Almanya, İrlanda, İtalya, Malezya, Polonya, Portekiz, İsviçre, Tayvan ve Birleşik Krallık'ta da (Galler hariç) bölgesel girişimler yapılmış ve başarılı olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri aile öyküsü varlığında 2 yaşından sonra, tüm çocuklara ise 9-11 yaşları arasında lipit profili ile rutin tarama yapmaktadır. Slovenya ve Japonya da lipit profili ile ülke çapında genel tarama yapan ülkeler arasındadır. Genel taramanın masraf-yarar ilişkisi belirsizdir (11, 41).

ABD Ulusal Lipit Birliği Paneli, hiperlipidemi için genel toplum taraması yapılırken tokluk serum non-HDL kolesterol düzeyine bakılmasını, 145 mg/dl ve üzerinde saptanması durumunda bu hastaların açlık serum lipit profiline bakılmasını önermektedir. Açlık serum LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi, açlık serum LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin üzerinde veya açlık serum non-HDL kolesterol düzeyi 190 mg/dl üzerinde olan hastalarda ise ailevi hiperkolesterolemi tanısı düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (37).

### 2.2.6. Tedavi ve İzlem

Çocuklarda erişkinlerdeki gibi uluslararası rehberler tarafından belirlenen ortak tedavi hedefleri bulunmamaktadır (12, 34, 37, 41, 47). Erken uygulanan kolesterol düşürücü tedavi ailevi hiperkolesteroleminin doğal seyrini önemli ölçüde değiştirebilir. Çocuklarda statinlerin kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir; ancak uzun süre yüksek dozda statin kullanımının uzun dönemde yan etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle yaşamın erken döneminde başlanan statin tedavisinin güvenliği hakkında uzun vadeli veriler gereklidir (18, 41). Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti 2014 kılavuzunun önerileri ve yaygın olarak kullanılan uygulamalar şu şekilde sıralanabilir;

- Hedef LDL kolesterol düzeyi 8-10 yaş için 155 mg/dl ve 10 yaşından büyük çocuklar için 130 mg/dl'dir (41, 53). LDL düzey hedefini 8-10 yaş arası için tedavi başlangıcından önceki değere göre %50 azalma olarak öneren kaynaklar da vardır (12, 19). Kardiyovasküler hastalık açısından yüklü aile öyküsü olan ya da başka risk etmeni bulunan çocuklarda hedeflenen kolesterol düzeyleri daha düşük olmalıdır (41).

- Tedavide ilk adım beslenme tedavisidir. Diyetin bir pediatrik diyetisyen tarafından düzenlenmesi daha uygundur. Birinci basamak beslenme tedavisinde günlük kolesterol alımı 300 mg/dl'nin altında olmalıdır. Günlük kalori ihtiyacının %30'undan azı yağlar, %10'undan azı doymuş yağlar ile karşılanmalıdır. Birinci basamak beslenme tedavisine yanıt alınmadığında ikinci basamak tedaviye geçilir. İkinci basamak beslenme tedavisinde günlük kolesterol alımı 200 mg/dl'nin altında olmalıdır. Günlük kalori ihtiyacının %7'sinden azı doymuş yağlar ile karşılanmalıdır (1). Diyet içeriğinin temel besin öğeleri açısından zengin olmasına ve yaşa göre ideal kaloringin alınmasına dikkat edilmelidir. Meyve ve sebzeler, kepekli tahıllar, az yağlı süt ürünleri, kurubaklagiller, balık ve yağsız etlerin tüketimi desteklenmelidir. Bitkisel sterol ve stanollerin alımı LDL kolesterol düzeylerini düşürmede yardımcı olabilir (41, 47, 54).

- Fiziksel aktivite desteklenmeli, aktif ve pasif sigara içiciliğinden kaçınılmalıdır.
- Kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturabilecek diğer hastalıkların tedavisi ilgili kılavuzlara göre yapılmalıdır.
- Beslenme tedavisinden sonra, bu hastalarda sıklıkla kolesterol düşürücü ilaç tedavilerine gereksinim duyulmaktadır. Beslenme düzenlenmesinden 6 ay sonra istenen yanıtın alınmadığı hastalarda ilaç tedavisi düşünülebilir. İlaç tedavisi başlanmadan önce hedef düzeylerden yüksek en az iki ölçümün bulunması gereklidir.
- İlaç tedavisinde, çocuklar için klinik çalışmalarla test edilmiş tedaviler kullanılmalıdır. Başlangıç için düşük dozda statinler tercih edilmelidir. Statinler kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonu ile kolesterol düşürücü etkilerini gösterirler. İlaç tedavisi gereken çocuklarda statinler 8-10 yaşlarında başlanmalıdır. Statin tedavisi başlama yaşı erkek ve kızlarda farklılık göstermemektedir. Ek risk etmeni varlığında tedaviye daha erken başlanması düşünülmelidir. Statinlerin 8 yaşından önce kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (1, 12, 41, 47, 55, 56).
- Statin tedavisi başlanmadan önce tüm hastaların plazma aminotransferaz, kreatin kinaz, glukoz, kreatinin düzeyleri ölçülmelidir. Tedavi sonrasında plazma aminotransferazları rutin olarak ölçülmeli, büyüme, gelişme ve tartı alımları izlenmeli ve diyabet açısından risk etmeni varlığında glukoz ve glukozile hemogloblin düzeyleri de izlenmelidir. İlaç sonrasında hastada kas-iskelet bulguları olursa plazma kreatin kinaz düzeyleri değerlendirilmelidir (19, 41).
- Hedeflenen değerlere ulaşamadığında statinlerin yanına ek ilaç eklenmesi düşünülebilir. Kolestiramin, kolestipol ve kolesevalam safra asidi bağlayıcılarıdır. Bağlandıkları safra asitlerinin bağırsaklardan emilimini engelleyerek kolesterol düşürücü etki gösterirler. Ezetimib bağırsakta kolesterolün emiliminden sorumlu olan taşıyıcıyı inhibe ederek besinlerle alınan kolesterolün dolaşıma katılmasını engeller. Her iki grup ilaç da kompensatuvar etki ile hepatik kolesterol sentezinin artmasına neden olabilir, bu nedenle statinler ile birlikte kullanıldıklarında daha etkilidirler (1, 41, 57).
- Homozigot hastalar uzman merkeze yönlendirilmeli ve tedavileri tanı anında başlanmalıdır. Aferez tedavisi de değerlendirilmelidir.

- Komplike olmamış ve iyi kontrollü heterozigot hastalar birinci basamak kuruluşlar tarafından izlenebilir. Ciddi yükseklikte LDL kolesterol düzeyleri olan, çoklu kardiyovasküler hastalık risk etmeni olan, tedavi sonrası yan etki gözlenen, ya da homozigot hastalar uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmelidir (19, 41).

- Lipit aferezi, homozigot olgularda ya da ilaç tedavisine yanıt vermeyen veya ilaçları tolere edemeyen heterozigot olgularda kullanılabilir. Homozigot olgularda 5 yaşında başlanmalı ve başlangıç yaşı 8'i geçmemelidir. Lipit aferezi sırasında diyet ve ilaç tedavisine devam edilmelidir (41, 58).

- Homozigot olgularda lipit aferezine rağmen hızlı ilerleyen ateroskleroz varsa ya da aferez aile tarafından reddediliyorsa lomitapid ve mipomersen kullanımı, bu ilaçlar çocuklarda test edilmemiş olsa bile düşünülmelidir. Subkutan enjeksiyon ile kullanılan mipomersen, hücre içinde messenger RNA'ya etki ederek Apo B sentezini engeller, böylece hepatik VLDL sentezini azaltır. Lomitapid, bağırsak ve karaciğer hücrelerinde trigliseritlerin şilomikron ve VLDL'lere taşınmasından sorumlu olan mikrozomal trigliserit transport proteinini inhibe ederek etki gösterir.

- İlaç ve aferez tedavilerine yanıt vermeyen veya uyum sağlayamayan hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir.

- Hastaların izlendiği uzman merkezlerin kardiyojoloji, pediatri, genetik, radyoloji, transfüzyon, diyetisyenlik, psikoloji, farmakoloji ve patoloji birimlerinin bulunması önerilir (41).

- Karotis ultrasonografisi izlem sırasında kullanılabilir, ancak tedavi etkinliğini göstermede kullanılmamalıdır. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarının izleminde şu an bilgisayarlı tomografi gibi kardiyovasküler görüntüleme yöntemlerinin kullanımı yeterli kanıt olmadığından önerilmemektedir (19, 41).

### 3. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Dosya no: 2016/1000).

#### 3.2. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 01.01.1997- 01.05.2017 tarihleri arasında 0-18 yaş aralığında başvuran ve hiperkolesterolemi tanısı ile izlenen 247 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesi için Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti 2014 kılavuzundaki çocuk ve adolesanlar için ailevi hiperkolesterolemi tanı kriterleri kullanıldı.

- Sekonder hiperlipidemi nedenleri olan nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipopituitarizm, idyopatik hiperkalsemi, anoreksiya nervosa, tip 1 ve 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, lipodistrofi, ketojenik diyet, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, gebelik, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, kanser, yanık, HIV enfeksiyonu, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, glikojen depo hastalığı tip 1, sfingolipidoz tanıları ve ilaçlardan izotretinoin, antiretroviral ilaç, anabolik steroid, oral kontraseptif ve alkol kullanımı dışlanmış olan,

- Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü veya anne ve babada hiperlipidemi tanısı olmaması durumunda açlık serum LDL kolesterol düzeyi en az iki ölçümde 190 mg/dl'nin üzeri olan,

- Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü olması veya anne veya babada hiperlipidemi olması durumunda açlık serum LDL kolesterol düzeyi en az iki ölçümde 160 mg/dl'nin üzerinde olan,

- Serum trigliserit düzeyi 200 mg/dl'nin altında olan hastalar çalışmaya alındı (41, 47).

- Ailede birinci ya da ikinci derece akrabalarda erken kardiyovasküler hastalık öyküsü erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, koroner 'by-pass' operasyonu ya da stent, anjioplasti uygulanması, ani kardiyak ölüm öyküsü olarak

tanımlandı. Ailede hiperkolesterolemi öyküsü birinci veya ikinci derece akrabalarda LDL kolesterolün 18 yaş altındaki bireylerde 130 mg/dl'nin, 18 yaşın üstündeki bireylerde 190 mg/dl'nin üzerinde olması ya da total kolesterolün 240 mg/dl üzerinde olması ya da antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü olması olarak tanımlandı. Birinci derece akrabalar anne, baba ve kardeşler, ikinci derece akrabalar büyükanne, büyükbaba, teyze, dayı, hala ve amca olarak tanımlandı (41, 52, 59).

• Açlık serum LDL kolesterol düzeyi en az iki ölçümde 500 mg/dl ve üzerinde olan hastalar homozigot, daha düşük olan hastalar ise heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olarak kabul edildi (41).

• Yukarıda belirtilen kılavuzlar temel alınarak, pozitif aile öyküsü varlığında 2 yaşından sonra, pozitif aile öyküsü yokluğunda ise 10 yaşından sonra tanı alan hastalarda gecikmiş tanı varlığı kabul edildi (27, 37, 41, 50-52). Tanıda gecikme süresi önerilen bu yaş sınırları baz alınarak hesaplandı.

Dosyası incelenen 247 olgudan 11 tanesi sekonder hiperlipidemi olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Kalan 236 hastanın 102'sinin lipit profili ailevi hiperkolesterolemi tanı kriterlerine uymamaktaydı. Lipit profili çalışma kriterlerine uyan 134 olgunun verileri poliklinik dosyalarından, hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hastaların geçmiş epikrizlerinden elde edilerek çalışma formuna not edildi. Verileri eksik olan olgular telefonla aranarak poliklinik kontrolüne çağırıldı, polikliniğe gelmek istemeyen hastaların verileri telefonla alındı. Hastalardan 5 tanesi verilerinin yetersizliği ve ailelerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 129 olgunun 15'inin bazı verileri eksik olduğu halde mevcut verileri değerlendirildi.

Hastaların dosyalarından;

1. Kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet,
2. Tanı yaşı,
3. Lipit profiline ilk kez hangi nedenle bakıldığı ve nasıl tanı konulduğu,
4. Tanıda gecikme olup olmadığı, varsa gecikme süresi,
5. Hiperkolesterolemi, erken kardiyak iskemik hastalık, erken serebrovasküler olay, erken yaşta ani ölüm ve anne baba arasında akraba evliliği açısından aile öyküsü,

6. Tanı anında ailevi hiperkolesterolemiye ait fizik muayene bulguları (ksantom, ksantalezma, korneal arkus),
7. Tanı anındaki lipit profili,
8. Anne ve babada tanı anında hiperkolesterolemi varlığı ve ilaç kullanım öyküsü izlem formlarına aktarıldı.

Mevcut verilerin uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilerek analiz edilmesi amaçlandı.

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, oran, en düşük, en yüksek değerler) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında tek yönlü ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman'ın korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

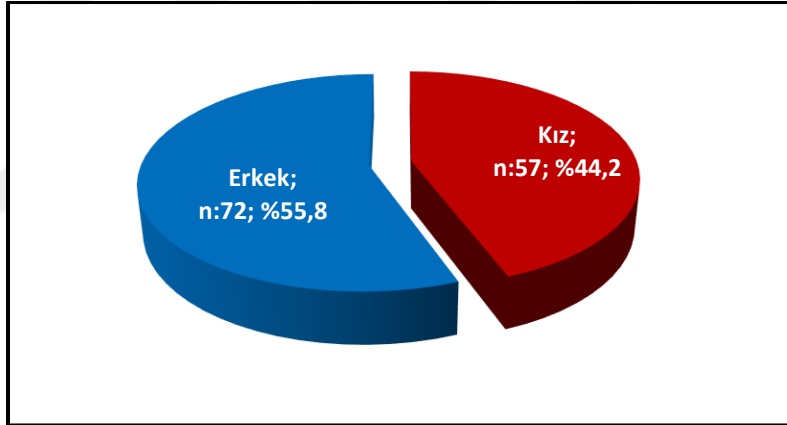
## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı ve Genel Klinik Özellikleri

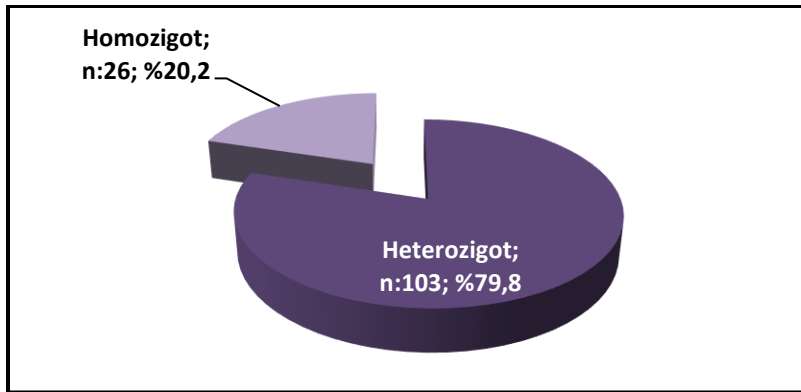
Çalışma tek merkezli bir çalışma olup İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniği'nde; 57'si (%44,2) kız, 72'si (%55,8) erkek toplam 129 çocuk hastanın dosya verileri geriye dönük değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1). Çocukların tanı yaşları dağılımı 0,2 ile 17,3 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $8,02 \pm 4,14$  yıldır.

Hastaların 103'ü (%79,8) heterozigot, 26'sı (%20,2) homozigot ailevi hiperkolesterolemi klinik ve laboratuvar özelliklerini göstermektedir (Şekil 4.2).

Olguların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının cinsiyetlerine göre dağılımları



Şekil 4.2: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının homozigot ve heterozigot olma durumlarının dağılımları



**Tablo 4.1 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının cinsiyet ve tanı tipine göre dağılımları**

<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	<i>En düşük- En yüksek</i>	0,2-17,3 (8)
	<i>(Ortanca)</i>	
	<i>Ort±Ss</i>	8,02±4,14
<b>Cinsiyet; n (%)</b>	<b>Kız</b>	57 (44,2)
	<b>Erkek</b>	72 (55,8)
<b>Ailevi hiperkolesterolemi tipi; n (%)</b>	<b>Heterozigot</b>	103 (79,8)
	<b>Homozigot</b>	26 (20,2)

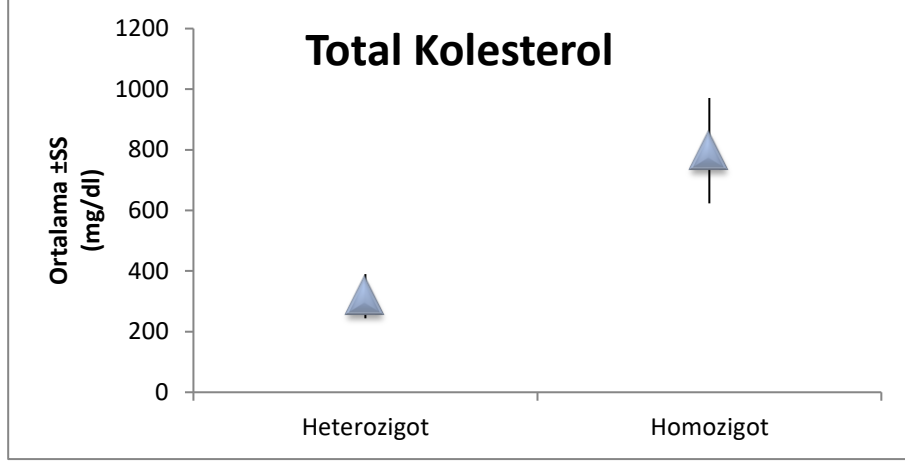
Hastaların ilk başvuru sırasındaki total kolesterol değerleri 209 ile 1113 mg /dl arasında değişmekte olup ortalama 413,91±218,42 mg/dl, LDL kolesterol değerleri 157 ile 1043 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 341,06±216,80 mg/dl, HDL kolesterol değerleri 16 ile 108 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 49,58±17,18 mg/dl, VLDL kolesterol değerleri 4 ile 64 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 20,61±10,36 mg/dl, trigliserit değerleri 19 ile 200 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 98,85±43,76 mg/dl olarak saptanmıştır. Total kolesterolün HDL kolesterole oranı 3,14-19,39 arasında değişmekte olup ortalama 10,36±9,41, non-HDL kolesterol düzeyleri ise 174-1080 arasında değişmekte olup ortalama 359,26±219,8 saptanmıştır. Başvuru sırasındaki lipit değerlerinin tüm hastalarda ve homozigot ve heterozigot hastalarda dağılımları tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının, başvuru sırasındaki lipit düzeylerinin değerlendirilmesi**

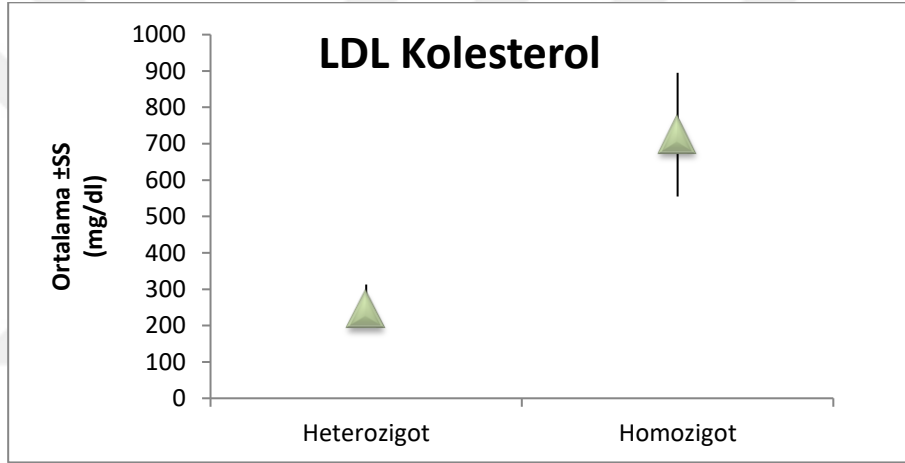
		<b>Tüm ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=129)</b>	<b>Heterozigot hiperkolesterolemi hastaları (n=103)</b>	<b>Homozigot hiperkolesterolem i hastaları (n=26)</b>	<sup>a</sup> <i>p</i>
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	209-1113 (332)  413,91±218,42	209-543 (302)  317,07±73,81	535-1113 (760)  797,58±174,09	<b>0,001*</b>
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	157-1043 (257)  341,06±216,80	157-488 (227)  244,10±69,00	499-1043 (688,5)  725,15±170,48	<b>0,001*</b>
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	16-108 (48)  49,58±17,18	20-93 (50)  52,59±14,52	16-108 (30,5)  37,67±21,60	<b>0,001*</b>
<b>Total kolesterol/ HDL kolesterol</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	3,14-47,1 (6,67)  10,36±9,41	3,14-19,4 (6,05)  6,47±2,42	7,5-47,1 (26,07)  25,70±10,96	<b>0,001*</b>
<b>VLDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	4-64 (19)  20,61±10,36	4-64 (18)  19,50±10,18	7-42(24,5)  25±10,05	<b>0,007*</b>
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	19-200 (94)  98,85±43,76	19-194 (88)  92,46 ±39,82	34-200 (121)  124,15±50,09	<b>0,004*</b>
<b>Non-HDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük- En yüksek (Ortanca)</i>  <i>Ort±Ss</i>	174-1080 (270)  359,26±219,8	174-515 (244)  263,33±73,25	514-1080 (723)  752,42±175,30	<b>0,001*</b>

<sup>a</sup>Mann Whitney U testi, \**p*<0,01

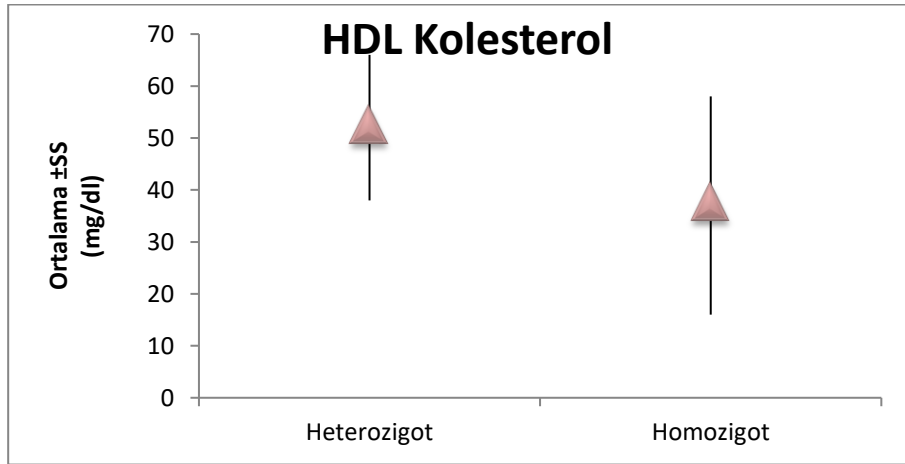
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein



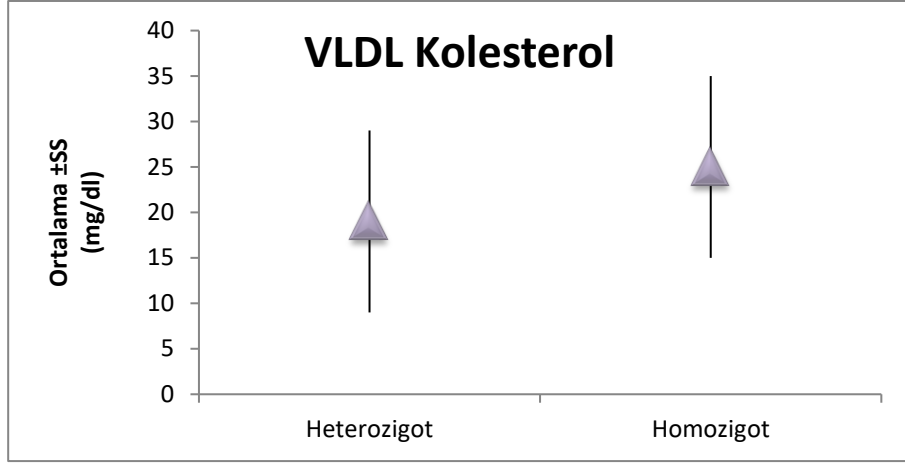
*Şekil 4.3: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol değerlerinin dağılımları*



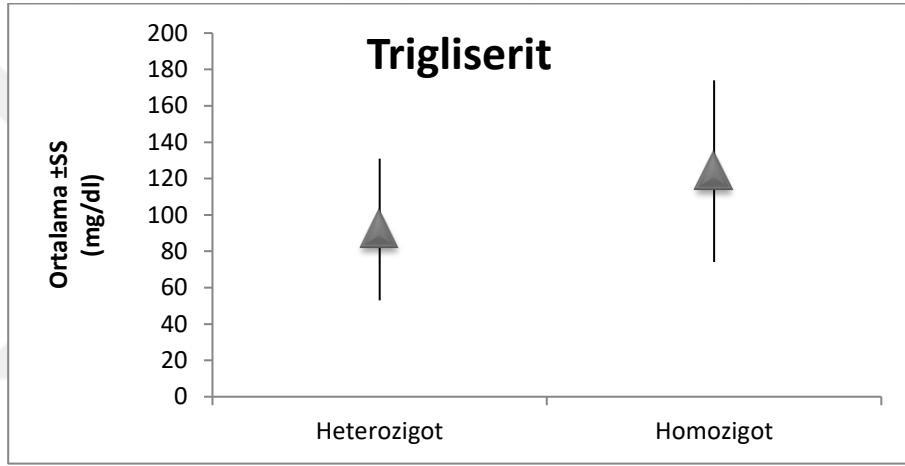
*Şekil 4.4: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında LDL kolesterol değerlerinin dağılımları*



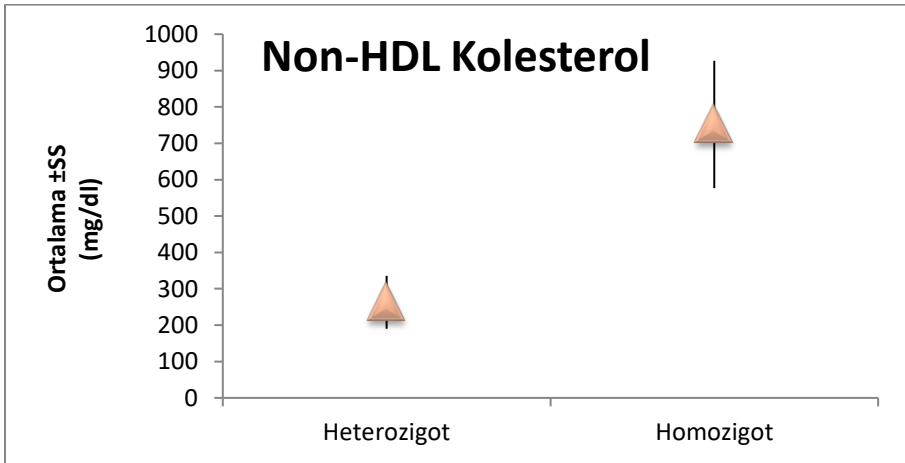
*Şekil 4.5: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında HDL kolesterol değerlerinin dağılımları*



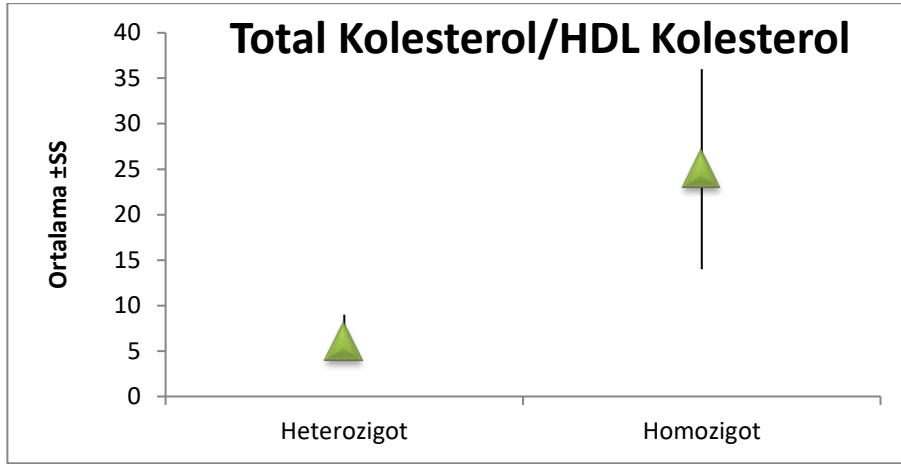
**Şekil 4.6:** Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında VLDL kolesterol değerlerinin dağılımları



**Şekil 4.7:** Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında trigliserit değerlerinin dağılımları



**Şekil 4.8:** Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında non-HDL kolesterol değerlerinin dağılımları



**Şekil 4.9: Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında total kolesterol/HDL kolesterol oranlarının dağılımları**

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların HDL kolesterol değerleri heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların VLDL kolesterol değerleri heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,007$ ;  $p<0,01$ ).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların trigliserit değerleri heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,004$ ;  $p<0,01$ ).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların total kolesterol/HDL kolesterol oranı heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastaların non-HDL kolesterol değerleri heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

## 4.2. Aile Öyküsü

Hastaların aile öyküsü anne ve baba arasında akraba evliliği durumu ve ailede hiperkolesterolemi açısından risk etmeni varlığı olarak değerlendirildi. Akraba evliliği öyküsü ile ilgili değerlendirmelerde akraba evliliğinin lipit profiline etkisi incelendi. Ailevi risk etmeni değerlendirilmesinde birinci ve ikinci derece akrabalarda bilinen erken yaşta kalp hastalığı, ani ölüm, serebrovasküler olay ve hiperkolesterolemi öyküleri incelendi. Ailede hiperkolesterolemi öyküsü değerlendirilirken anne ve babanın hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanma öyküleri incelendi.

### 4.2.1. Akraba Evliliği Öyküsü

Akraba evliliği oranı %28,2 (n=35) bulunmuştur.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında ailede akraba evliliği oranı, heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 Ailevi hiperkolesterolemi tiplerine göre akraba evliliği oranları**

Akraba evliliği	Tüm ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=124)	Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=99)	Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=25)	p
<b>Var</b> n (%)	35 (28,2)	16 (16,2)	19 (76,0)	<sup>b</sup> 0,001*
<b>Yok</b> n (%)	89 (71,8)	83 (83,8)	6 (24,0)	

<sup>b</sup>Pearson ki-kare testi, \*p<0,01

#### ***Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda;***

Akraba evliliği varlığına göre hastaların total kolesterol değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p=0,772; p>0,05).

Akraba evliliği varlığına göre hastaların LDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p=0,812; p>0,05).

Akraba evliliği varlığına göre hastaların HDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p=0,845; p>0,05).

### ***Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda;***

Ailesinde akraba evliliği olan hastaların total kolesterol değerleri, akraba evliliği olmayanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,031; p<0,05).

Ailesinde akraba evliliği olan hastaların LDL kolesterol değerleri, akraba evliliği olmayanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,026; p<0,05).

Akraba evliliği varlığına göre hastaların HDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p=0,503; p>0,05).

Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda akraba evliliği durumuna göre total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin değerlendirilmesi tablo 4.4’de verilmiştir.

**Tablo 4.4 Heterozigot ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda akraba evliliği durumuna göre total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin değerlendirilmesi**

		Heterozigot Hastalar			Homozigot Hastalar		
		Akraba evliliği var (n=16)	Akraba evliliği yok (n=83)	<sup>a</sup> p	Akraba evliliği var (n=19)	Akraba evliliği yok (n=6)	<sup>a</sup> p
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük-Ortanca</i>	236-543 (275)	209-533 (302)	<b>0,772</b>	535-1113 (781)	576-883 (630)	<b>0,031**</b>
	<i>En yüksek</i>						
	<i>Ort±Ss</i>	324,50±98,83	315,01±69,59		828,00±172,24	667,67±113,42	
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük-Ortanca</i>	161-488 (208)	157-435 (229)	<b>0,812</b>	502-1043 (714)	499-830 (561)	<b>0,026**</b>
	<i>En yüksek</i>						
	<i>Ort±Ss</i>	252,50±96,30	241,46±63,84		754,37±165,11	596,50±121,10	
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	<i>En düşük-Ortanca</i>	20-76 (50,5)	33-93 (49)	<b>0,845</b>	16-108 (29)	23-83 (33)	<b>0,503</b>
	<i>En yüksek</i>						
	<i>Ort±Ss</i>	50,88±16,19	53,20±14,48		37,45±22,62	40,00±21,58	

<sup>a</sup>Mann Whitney U testi, \*\*p<0,05

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

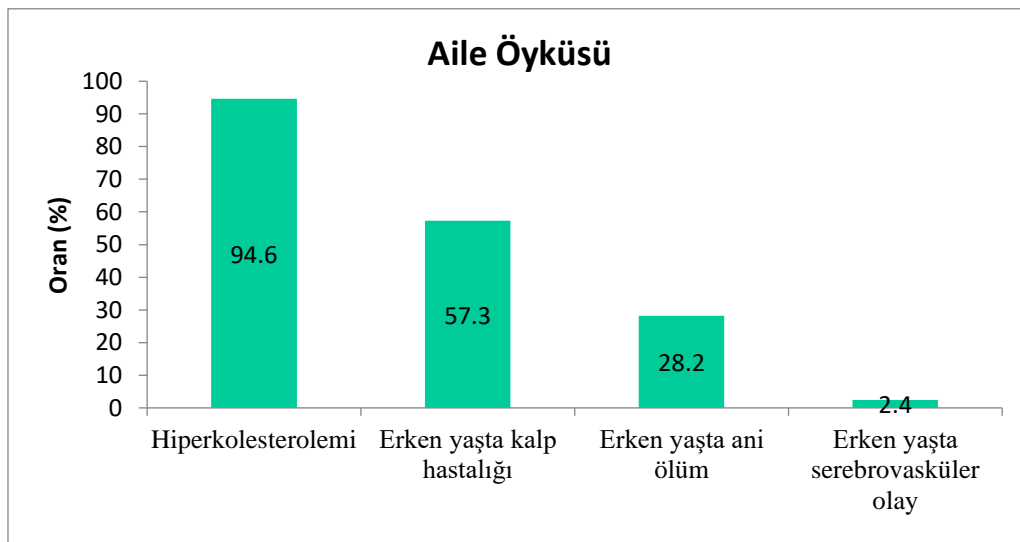
#### 4.2.2. Ailevi Risk Etmenleri

Hastaların 6'sının (%4,7) ailesinde risk etmeni saptanmazken 123'ünün ( %95,3) ailesinde risk etmeni saptanmıştır. Homozigot ve heterozigot hastalar değerlendirildiğinde 4 heterozigot hastada ve 2 homozigot hastada ailede risk etmeni saptanmadı. Ailede risk etmenlerinin varlığı ve dağılımı tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4.5 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında ailede risk etmenleri varlığı ve dağılımı**

Ailede risk etmeni	Tüm ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=129)	Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=103)	Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları (n=26)
<b>Var, n (%)</b>	123 (95,3)	99 (96,1)	24 (92,3)
<b>Yok, n (%)</b>	6 (4,7)	4 (3,9)	2 (7,7)

Ailesel risk etmenleri incelendiğinde hastaların %94,6'sının (n=122) ailesinde hiperkolesterolemi, %57,3'ünün (n=71) ailesinde erken yaşta kalp hastalığı, %28,2'sinin (n=35) ailesinde erken yaşta ani ölüm ve %2,4'ünün (n=3) ailesinde erken yaşta serebrovasküler olay saptanmıştır (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10: Aile öyküsünde damar hastalığı ve hiperkolesterolemi sıklığı**

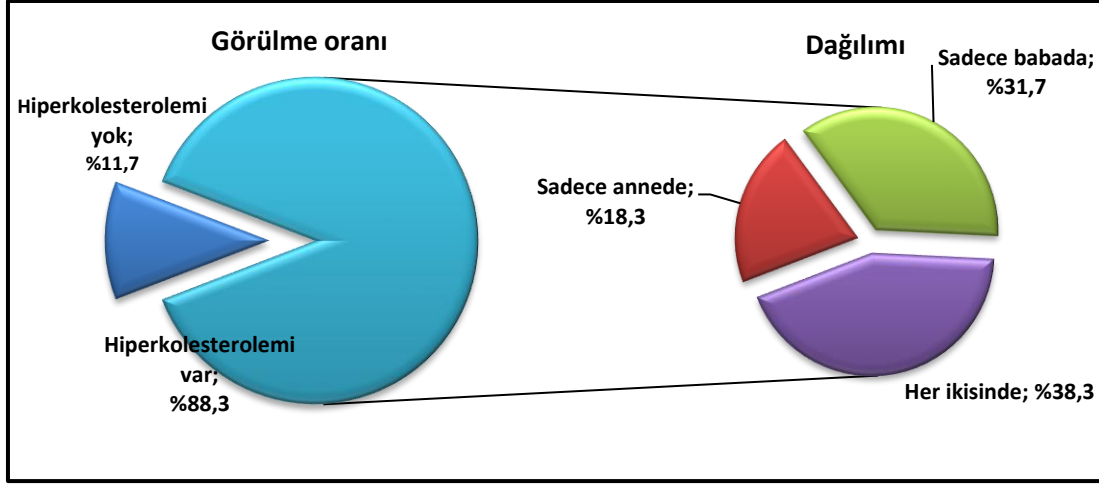


Anne ve babada tanı anında bilinen hiperkolesterolemi varlığı ayrıntılı incelendiğinde; çocukların %11,7'sinin (n=14) ebeveynlerinde hiperkolesterolemi saptanmazken, %18,3'ünün (n=22) annesinde, %31,7'sinin (n=38) babasında ve %38,3'ünün ise (n=46) hem annesi hem de babasında hiperkolesterolemi saptanmıştır (Şekil 4.11). Tanı anında ebeveynde bilinen hiperkolesterolemi öyküsü olmayan 14 hastanın 5 tanesinin tanı sonrasında yapılan aile taraması ile ebeveynlerinde hiperkolesterolemi saptanmıştır.

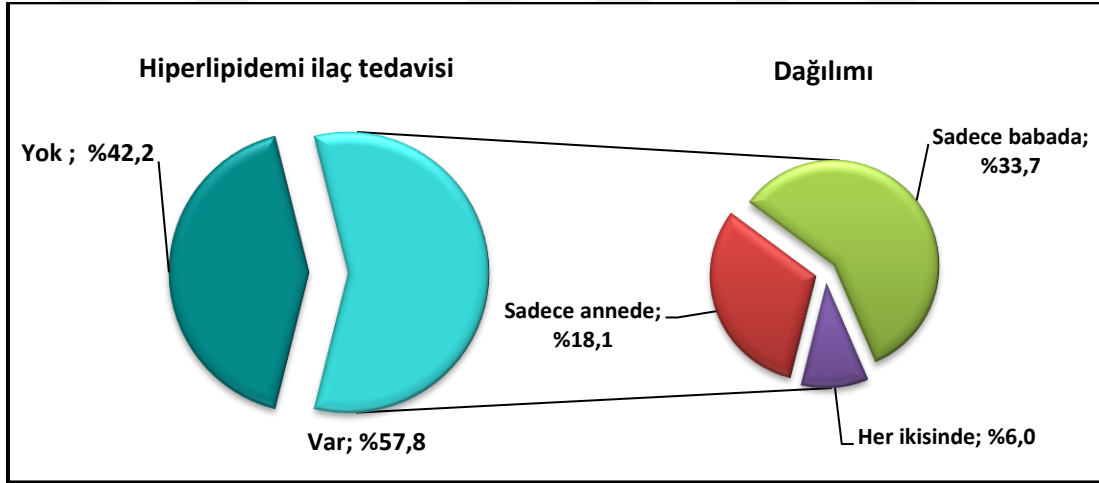
Ebeveynlerin hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanımı incelendiğinde; hastaların %42,2'sinin (n=49) ebeveyninde hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanımı saptanmamışken, %33,7'sinin (n=39) babasında, %18,1'inin (n=21) annesinde, %6,0'sinin (n=7) hem annesi hem babasında ilaç kullanım öyküsü saptanmıştır (Şekil 4.12). Hastalarda risk etmenlerinin varlığı ve dağılımı tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında risk etmenlerinin dağılımı (n=124)**

<i>Risk etmenleri</i>	<b>Var</b> <i>n (%)</i>	<b>Yok</b> <i>n (%)</i>
<b>Erken yaşta kalp hastalığı</b>	71 (57,3)	53 (42,7)
<b>Erken yaşta serebrovasküler olay</b>	3 (2,4)	121 (97,6)
<b>Erken yaşta ani ölüm</b>	35 (28,2)	89 (71,8)
<b>Ailede hiperkolesterolemi varlığı</b>	122 (94,6)	7 (5,4)
<b>Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığı (n=120)</b>	106 (88,3)	14 (11,7)
	<b>Annede</b> 22 (18,3)	
	<b>Babada</b> 38 (31,7)	
	<b>Her ikisinde</b> 46 (38,3)	
<b>Ebeveynde hiperlipidemi ilacı kullanımı (n=116)</b>	67 (57,8)	49 (42,2)
	<b>Annede</b> 21 (18,1)	
	<b>Babada</b> 39 (33,7)	
	<b>Her ikisinde</b> 7 (6,0)	



*Şekil 4.11: Ebeveynlerde hiperkolesterolemi görülme oranı ve dağılımı*

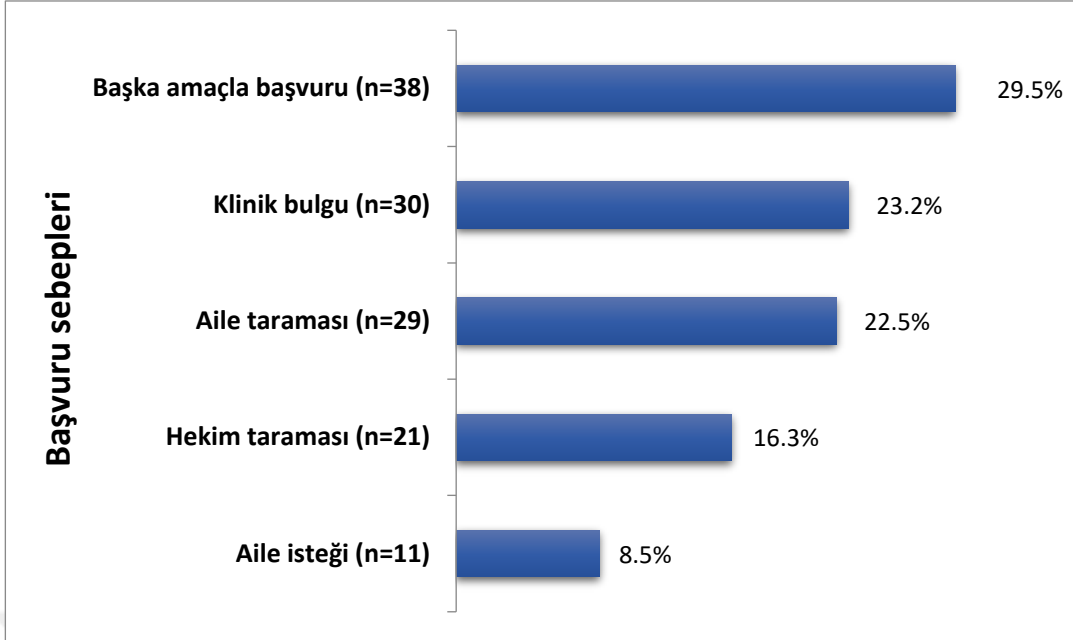


*Şekil 4.12: Ebeveynlerin hiperlipidemi ilaç tedavisi kullanımı ve dağılımı*

### 4.3. Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarının Tanı Anındaki Özellikleri

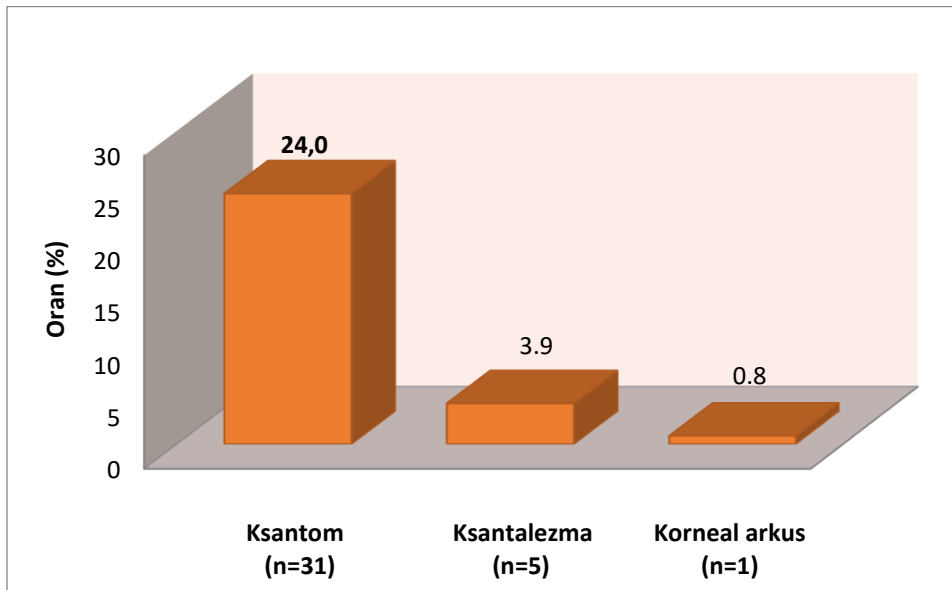
#### 4.3.1. Başvuru Nedenleri ve Tanı Sırasındaki Bulguları

Hastaların ilk kez lipit profillerinin ölçülme nedenleri incelendiğinde, rutin hekim taraması, klinik bulgu varlığı, ailenin isteği, hiperkolesterolemi tanılı hastaların ailelerinin aile taraması için yönlendirilmesi ve hekime başka nedenle başvuru sırasında tesadüfen lipit profilinin istenmesi olmak üzere beş farklı neden saptandı. Nedenlerin dağılımı değerlendirildiğinde %29,5'inin (n=38) başka amaçla başvuru, %23,2'sinin (n=30) klinik bulgu, %22,5'inin (n=29) aile taraması, %16,3'ünün (n=21) hekim taraması, %8,5'inin (n=11) aile isteği olduğu saptandı. Başvuru nedenleri ve dağılım oranları Şekil 4.13'de verilmiştir.



**Şekil 4.13: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının başvuru nedenleri ve dağılımları**

Klinik bulgu varlığına rağmen hastaneye ilk başvuru nedenleri klinik bulgu olarak saptanmayan hastaların oranı %3'tür (n=4). Hastaların %26,4'ünde (n=34) klinik bulgu gözlenmiştir. Tanıda ksantom görülme oranı %24,0 (n=31), ksantalezma oranı %3,9 (n=5) ve korneal arkus oranı %0,8 (n=1) saptanmıştır (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının tanı sırasındaki klinik bulgularının dağılımları**

Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı gecikmesi olan olgu oranı %82,9 (n=107) saptanmıştır. Bu olguların gecikme süreleri 1 ile 15,3 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $6,80 \pm 3,57$  yıldır.

Tanı sırasındaki bulgular ve dağılımları tablo 4.7’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.7 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı sırasındaki bulgular ve dağılımları**

<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	0,2-17,3 (8)
	<i>Ort±Ss</i>	8,02±4,14
<b>Tanı gecikmesi; n (%)</b>	<b>Var</b>	107 (82,9)
	<b>Yok</b>	22 (17,1)
<b>Tanı gecikme süresi (yıl) (n=107)</b>	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	1-15,3 (6,8)
	<i>Ort±Ss</i>	6,80±3,57
<b>Klinik bulgu; n (%)</b>	<b>Var</b>	34 (26,4)
	<b>Yok</b>	95 (73,6)
<b>Ksantom varlığı; n (%)</b>	<b>Var</b>	31 (24,0)
	<b>Yok</b>	98 (76,0)
<b>Ksantalezma varlığı; n (%)</b>	<b>Var</b>	5 (3,9)
	<b>Yok</b>	124 (96,1)
<b>Korneal arkusu varlığı; n (%)</b>	<b>Var</b>	1 (0,8)
	<b>Yok</b>	128 (99,2)

#### 4.3.2. Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarında Başvuru Nedenlerinin Homozigot ve Heterozigot Hastalarda Değerlendirilmesi

Tanı tipine göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tanı tipine göre başvuru nedeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; homozigot hastalarda klinik bulgu ile başvurma oranı, heterozigot hastalardaki orandan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Heterozigot hastalarda başka amaçla başvurma oranı, homozigot hastalardaki orandan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Hekim taraması, aile taraması ve aile isteği ile başvurma oranları tanı tipine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

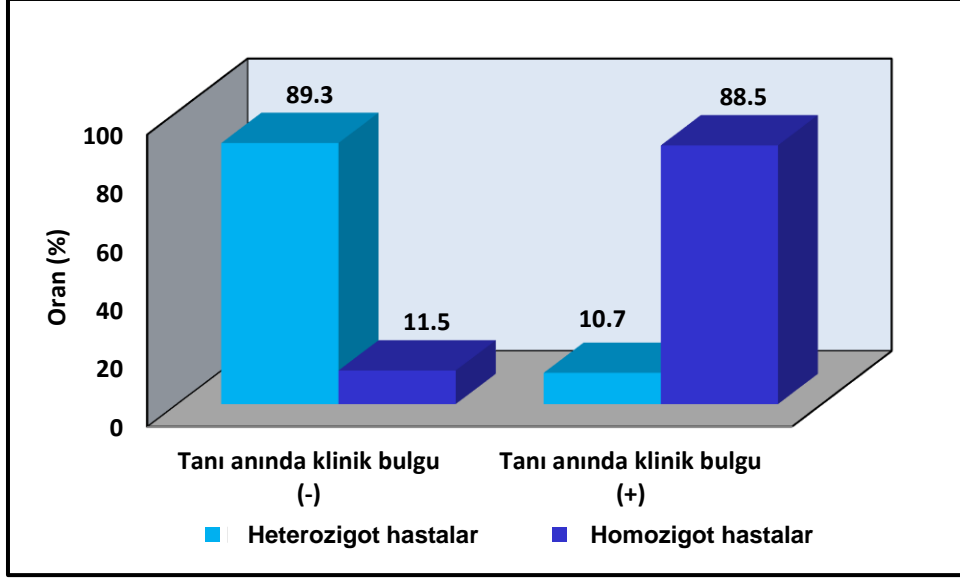
Homozigot hastalarda tanı anında klinik bulgu saptama oranı, heterozigot hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4.15).

Tanı tipine göre başvuru nedenleri ve klinik bulguların dağılımı tablo 4.8’de verilmiştir.

**Tablo 4.8 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı tipine göre başvuru nedenleri ve klinik bulgular**

		Tanı Tipi		<i>P</i>
		Heterozigot (n=103)	Homozigot (n=26)	
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	0,4-17,2 (8,4)	0,2-17,3 (6,1)	<sup>s</sup> <b>0,488</b>
	<i>Ort±Ss</i>	8,15±3,95	7,51±4,89	
<b>Başvuru nedeni:</b> <i>n (%)</i>	<b>Hekim taraması</b>	20 (19,4)	1 (3,8)	<sup>c</sup> <b>0,073</b>
	<b>Klinik bulgu</b>	10 (9,7)	20 (76,9)	<sup>b</sup> <b>0,001*</b>
	<b>Aile taraması</b>	25 (24,3)	4 (15,5)	<sup>b</sup> <b>0,332</b>
	<b>Aile isteği</b>	11 (10,7)	0 (0)	<sup>c</sup> <b>0,119</b>
	<b>Başka amaçla</b>	37 (35,9)	1 (3,8)	<sup>b</sup> <b>0,001*</b>
<b>Tanı anında klinik bulgu:</b> <i>n (%)</i>	<b>Var</b>	11 (10,7)	23 (88,5)	<sup>b</sup> <b>0,001*</b>
	<b>Yok</b>	92 (89,3)	3 (11,5)	

<sup>b</sup>Pearson ki-kare testi, <sup>c</sup>Fisher'in kesin testi, <sup>s</sup>Student t testi, \* $p<0,01$



**Şekil 4.15: Tanı tipine göre tanı anında klinik bulgu saptama oranlarının dağılımları**

#### **4.3.3. Başvuru Nedenlerinin Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme, Aile Öyküsü ve Lipit Profili ile İlişkisi**

Başvuru nedenine göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tanıda gecikme durumuna göre başvuru nedeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Başvuru nedenine göre gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Başvuru nedenine göre total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; klinik bulgu ile başvuran çocukların değerleri, hekim taraması ( $p=0,001$ ), aile taraması ( $p=0,001$ ), aile isteği ( $p=0,001$ ) ve başka amaçla ( $p=0,001$ ) başvuran çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

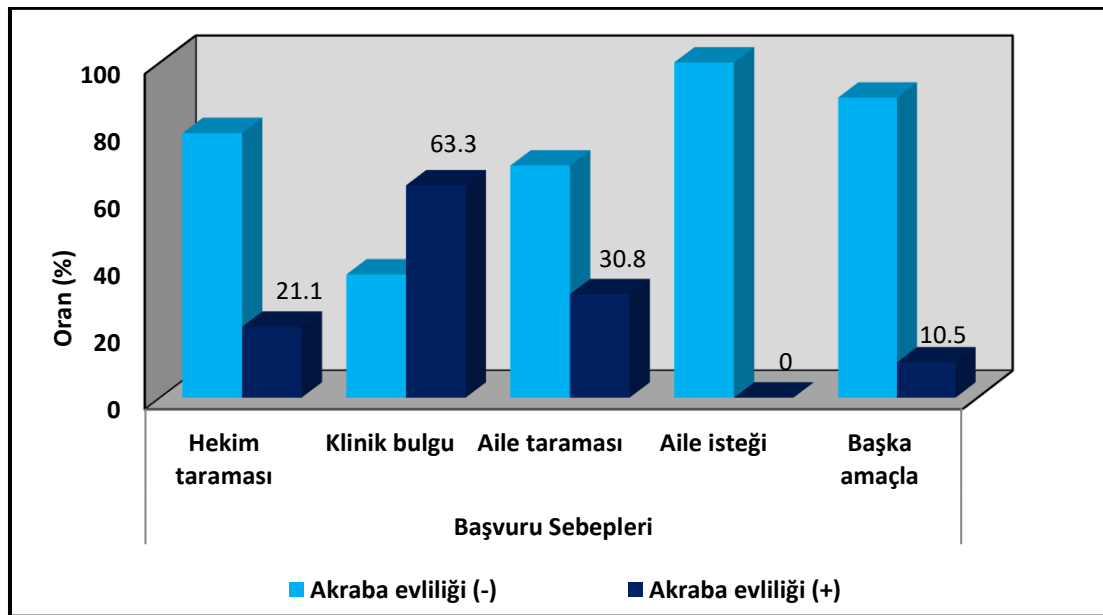
Başvuru nedenine göre LDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; klinik bulgu ile başvuran çocukların değerleri, hekim taraması ( $p=0,001$ ), aile taraması ( $p=0,001$ ), aile isteği ( $p=0,001$ ) ve başka amaçla ( $p=0,001$ )

başvuran çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Başvuru nedenine göre HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; klinik bulgu ile başvuran çocukların değerleri, hekim taraması ( $p=0,012$ ), aile taraması ( $p=0,048$ ), aile isteği ( $p=0,010$ ) ve başka amaçla ( $p=0,001$ ) başvuran çocuklardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ailede erken yaşta kalp hastalığı ve erken yaşta ani ölüm varlığına göre başvuru nedeni istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

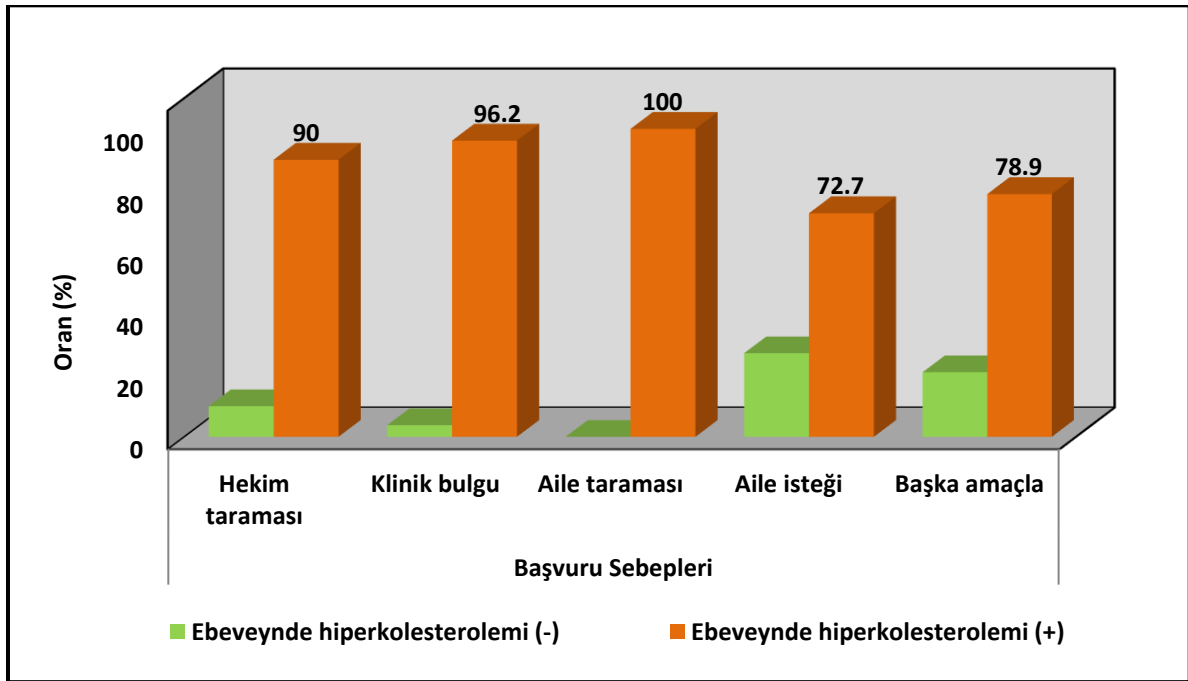
Akraba evliliği oranlarına göre başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, klinik bulgu ile başvuran çocukların ailesinde akraba evliliği oranı; hekim taraması, aile taraması, aile isteği ve başka amaçla başvuran çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4.16).



**Şekil 4.16: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında başvuru nedenlerine göre akraba evliliği oranlarının dağılımları**

Ailede hiperkolesterolemi varlığına göre başvuru nedenleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığına göre başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, aile taraması ile başvuran çocukların ailesinde hiperkolesterolemili birey oranı; aile isteği ve başka amaçla başvuran çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,018$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.17).



*Şekil 4.17: Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında başvuru nedenlerine göre ebeveynde hiperkolesterolemi oranlarının dağılımları*

Ebeveynin antihiperlipidemik ilaç kullanımına göre başvuru nedenleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.9’da bu verilerle ilgili bilgi verilmiştir.



**Tablo 4.9 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarının başvuru nedenleri ile başvuru sırasındaki yaşları, tanıda gecikme durumu, aile öyküsü ve lipit profilleri ilişkisi**

		Başvuru Nedenleri					p
		Hekim taraması (n=21)	Klinik bulgu (n=30)	Aile taraması (n=29)	Aile isteği (n=11)	Başka amaçla (n=38)	
Tanı yaşı (yıl)	<i>En küçük-En büyük (Ortanca)</i>	1-15,1 (5,2)	1-15,7 (8,3)	0,2-17,2 (9)	4,5-14,8 (7)	1-17,3 (8,9)	<sup>d</sup> 0,121
	<i>Ort±Ss</i>	5,99±3,85	8,41±4,41	7,90±4,73	8,64±2,97	8,75±3,69	
Tanıda gecikme durumu; n (%)	<b>Var</b>	15 (71,4)	25 (83,3)	23 (79,3)	11 (100)	33 (86,8)	<sup>e</sup> 0,310
	<b>Yok</b>	6 (28,6)	5 (16,7)	6 (20,7)	0 (0)	5 (13,2)	
Tanıda gecikme süresi (yıl) (n=107)	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	1-13,1 (4)	2-13,7 (6,4)	1,1-15,2 (7,7)	2,5-12,8 (5,8)	1,4-15,3 (7,2)	<sup>d</sup> 0,519
	<i>Ort±Ss</i>	5,29±3,68	7,00±3,84	7,15±3,73	6,73±2,92	7,13±3,41	
Total kolesterol (mg/dl)	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	233-955 (271)	227-1113 (663,5)	209-999 (320)	248-499 (308)	236-591 (307,5)	<sup>f</sup> 0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	325,67±155,86	663,77±241,99	381,24±204,72	324,27±77,44	316,32±68,09	
LDL kolesterol (mg/dl)	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	161-873 (200)	167-1043 (595)	158-950 (235)	175-420 (213)	157-539 (242)	<sup>f</sup> 0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	256,62±151,70	588,27±237,89	310,24±208,66	236,82±70,85	246,25±68,55	
HDL kolesterol (mg/dl)	<i>En düşük-En yüksek (Ortanca)</i>	20-74 (51)	16-108 (38,5)	23-79 (47)	33-93 (60)	31-84 (50,7)	<sup>f</sup> 0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	50,40±12,51	41,82±21,08	48,66±15,72	59,55±19,70	53,09±14,29	
Ailede erken yaşta kalp hastalığı durumu; n (%) (n=124)	<b>Var</b>	12 (63,2)	15 (50,0)	17 (65,4)	7 (63,6)	20 (52,6)	<sup>e</sup> 0,721
	<b>Yok</b>	7 (36,8)	15 (50,0)	9 (34,6)	4 (36,4)	18 (47,4)	
Ailede erken yaşta ani ölüm; n (%) (n=124)	<b>Var</b>	2 (10,5)	8 (26,7)	10 (38,5)	5 (45,5)	10 (26,3)	<sup>e</sup> 0,185
	<b>Yok</b>	17 (89,5)	22 (73,3)	16 (61,5)	6 (54,5)	28 (73,7)	
Akraba evliliği; n (%) (n=124)	<b>Var</b>	4 (21,1)	19 (63,3)	8 (30,8)	0 (0)	4 (10,5)	<sup>e</sup> 0,001*
	<b>Yok</b>	15 (78,9)	11 (36,7)	18 (69,2)	11 (100)	34 (89,5)	
Ailede hiperkolesterolemi varlığı; n (%)	<b>Var</b>	20 (95,2)	28 (93,3)	29 (100)	11 (100)	34 (89,5)	<sup>e</sup> 0,442
	<b>Yok</b>	1 (4,8)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	
Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığı; n (%) (n=120)	<b>Var</b>	18 (90,0)	25 (96,2)	25 (100)	8 (72,7)	30 (78,9)	<sup>e</sup> 0,018**
	<b>Yok</b>	2 (10,0)	1 (3,8)	0 (0)	3 (27,3)	8 (21,1)	
Ebeveynde antihiperlipidemik ilaç kullanımı; n (%) (n=116)	<b>Var</b>	13 (72,2)	13 (50,0)	16 (69,6)	7 (63,6)	18 (47,4)	<sup>e</sup> 0,258
	<b>Yok</b>	5 (27,8)	13 (50,0)	7 (30,4)	4 (36,4)	20 (52,6)	

<sup>d</sup>Tek yönlü ANOVA testi, <sup>e</sup>Fisher Freeman Halton testi, <sup>f</sup>Kruskall Wallis testi, \*p<0,01, \*\*p<0,05, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

#### 4.3.4. Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarında Tanı Yaşı

Tanı anında klinik bulgu varlığına göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ailede erken yaşta kalp hastalığı, erken yaşta ani ölüm ve akraba evliliği varlığına göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ailede ve ebeveynlerde hiperkolesterolemi varlığına göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ebeveynlerin antihiperlipidemik ilaç kullanımına göre tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı yaşı ile tanıda klinik bulgu ve ailevi risk etmenleri ilişkisi tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı yaşı ile tanıda klinik bulgu ve ailevi risk etmenleri ilişkisi**

Hastaların klinik ve aile hikayesi özellikleri		n	Tanı Yaşı (yıl)		<sup>s</sup> p
			En düşük-En yüksek (Ortanca)	Ort±Ss	
Tanı anında klinik bulgu	Var	34	1-17,3 (8,5)	8,64±4,55	<b>0,309</b>
	Yok	95	0,2-17,2 (7,8)	7,80±3,99	
Ailede erken yaşta kalp hastalığı durumu (n=124)	Var	71	0,4-17,2 (8,9)	8,57±3,90	<b>0,088</b>
	Yok	53	1-17,3 (6,7)	7,30±4,28	
Ailede erken yaşta ani ölüm (n=124)	Var	35	0,4-15,6 (8,1)	7,70±3,81	<b>0,583</b>
	Yok	89	1-17,3 (8)	8,15±4,22	
Akraba evliliği (n=124)	Var	35	2-14,4 (8)	7,94±3,80	<b>0,889</b>
	Yok	89	0,4-17,3 (8)	8,06±4,23	
Ailede hiperkolesterolemi varlığı	Var	122	0,2-17,3 (8)	7,96±4,18	<b>0,522</b>
	Yok	7	5,1-13,3 (7,7)	9,00±3,62	
Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığı (n=120)	Var	106	0,2-17,3 (8,2)	8,06±4,26	<b>0,505</b>
	Yok	14	3-13,3 (6,6)	7,27±3,16	
Ebeveynde antihiperlipidemik ilaç kullanımı (n=116)	Var	67	0,4-17,3 (8)	8,03±4,22	<b>0,701</b>
	Yok	49	0,2-15,2 (7,4)	7,73±4,07	

<sup>s</sup>Student t testi

Tanı yaşı ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $r:0,148$ ;  $r:0,087$ ;  $p>0,05$ ).

Tanı yaşı ile HDL kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü (tanı yaşı arttıkça artan HDL kolesterol) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:0,183$ ;  $p=0,038$ ;  $p<0,05$ ). Tanı yaşı ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin ilişkisi tablo 4.11’de verilmiştir.

**Tablo 4.11 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanı yaşı ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin ilişkisi**

Kolesterol parametresi		Tanı Yaşı (yıl)
Total kolesterol	<b>r</b>	0,148
	<b>p</b>	<b>0,093</b>
LDL kolesterol	<b>r</b>	0,087
	<b>p</b>	<b>0,327</b>
HDL kolesterol	<b>r</b>	0,183
	<b>p</b>	<b>0,038**</b>

*r*: Spearman’ın korelasyon katsayısı, \*\* $p<0,05$

*LDL*: Düşük dansiteli lipoprotein, *HDL*: Yüksek dansiteli lipoprotein

#### **4.3.5. Tanıda Gecikme Süresinin Klinik Bulgular ile İlişkisi ve Ailede Risk Etmenleri Öyküsü**

Tanı anında klinik bulgu varlığına göre gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ailede erken yaşta kalp hastalığı, erken yaşta ani ölüm ve akraba evliliği varlığına göre tanıda gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ebeveyninde hiperkolesterolemi olan hastaların tanısının gecikme süreleri, olmayanlarınkilerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,016$ ;  $p<0,05$ ).

Ebeveynin antihiperlipidemik ilaç kullanım durumu ile tanıda gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tanıda gecikme süresi ile tanı anında klinik bulgu varlığı ve ailede risk etmenleri öyküsü ilişkisi tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanıda gecikme süresi ile tanı anında klinik bulgu varlığı ve ailede risk etmenleri öyküsü ilişkisi**

Hastaların klinik ve aile hikayesi özellikleri (n=107)	n	Gecikme Süresi (yıl)			
		En düşük- En yüksek (Ortanca)	Ort±Ss	<sup>§</sup> p	
Tanı anında klinik bulgu	Var	28	2-15,3 (7,5)	7,42±3,96	<b>0,293</b>
	Yok	79	1-15,2 (6,8)	6,59±3,42	
Ailede erken yaşta kalp hastalığı durumu (n=103)	Var	66	1-15,2 (7,4)	7,08±3,53	0,225
	Yok	37	1,9-15,3 (5,2)	6,20±3,58	
Ailede erken yaşta ani ölüm (n=103)	Var	32	1,1-13,6 (6,8)	6,29±3,37	0,367
	Yok	71	1-15,3 (6,8)	6,98±3,64	
Akraba evliliği (n=103)	Var	28	1,2-12,4 (6,3)	6,38±3,41	0,505
	Yok	75	1-15,3 (6,9)	6,91±3,62	
•Ailede hiperkolesterolemi varlığı	Var	104	1-15,3 (6,9)	6,92±3,55	-
	Yok	3	2,1-3,1 (2,9)	2,69±0,54	
Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığı (n=99)	Var	89	1,1-15,3 (6,9)	7,03±3,54	0,016**
	Yok	10	1-8 (3,2)	4,18±2,70	
Ebeveynde antihiperlipidemik ilaç kullanımı (n=95)	Var	56	1,1-15,3 (7)	7,21±3,55	0,091
	Yok	39	1-13,1 (5,8)	5,96±3,45	

\*Ailesinde hiperkolesterolemi olmayan 3 çocuk bulunduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

<sup>§</sup>Student t testi , \*\*p<0,05

Tanıda gecikme süreleri ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla r:0,165; r:0,111; r:0,103; p>0,05) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13 Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında tanıda gecikme süresi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin ilişkisi**

Kolesterol parametreleri (n=107)	Gecikme Süresi (yıl)	
Total Kolesterol	r	0,165
	p	<b>0,089</b>
LDL kolesterol	r	0,111
	p	<b>0,255</b>
HDL kolesterol	r	0,103
	p	<b>0,290</b>

r: Spearman'ın korelasyon katsayısı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

## 5. TARTIŞMA

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi toplumda nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte çalışmamızdaki hastaların %20,2'sini bu grup oluşturmaktadır. Bu yüksek oran polikliniğimizin homozigot hastaların takip edilebildiği ileri bir merkez olması ile açıklanabilir. Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık görülmesi, akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde bu hastalığın yaygınlığının beklenenden daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (17, 60).

Homozigot ve heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri literatür ile benzer şekilde geniş bir dağılım göstermekteydi (24, 44, 48, 61). Ailevi hiperkolesterolemide HDL kolesterol düzeylerini belirleyen etmenler net olarak anlaşılammıştır ve düzeyler genellikle değişken olarak belirtilmiştir (62, 63). HDL kolesterol düzeylerinin hem heterozigot hem homozigot ailevi hiperkolesterolemide hafifçe düşük olabileceği tanımlanmış olmakla birlikte (13, 24, 26, 27), normolipidemik hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar (64-66) ve normolipidemik hastalara göre anlamlı fark bulunmayan çalışmalar (67-69) mevcuttur. Homozigot hastalarda HDL kolesterol düzeyinin heterozigotlara göre daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma bulunmakla birlikte (70) literatürde bu konuda net bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda homozigot hastaların HDL kolesterol düzeyleri 5. persantilde, heterozigot hastalarınki ise 50. persantilde bulunmuş olup homozigot hastaların düzeyleri heterozigotlara göre anlamlı derecede düşüktür. Bu nedenle incelediğimiz total kolesterol/HDL kolesterol oranı ve non-HDL kolesterol düzeyleri de iki grup arasında anlamlı fark göstermiştir. Non-HDL kolesterol düzeyleri, hiperlipidemi taraması için literatürde de önerilen bir parametre olup tanı için kullanımı daha sınırlıdır (37). ABD Ulusal Lipit Birliği, açlık serum non-HDL kolesterol düzeyi 190 mg/dl'nin üzerinde olan çocuklarda ailevi hiperkolesterolemiden şüphelenilmesi gerektiğini önermektedir; ancak Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti 2014 kılavuzunda ailevi hiperkolesterolemi hastalarının tanısı ve tedavisi için uygun non-HDL kolesterol değerlerinin tanımlanmamış olduğu belirtilmiştir (37, 41). Bizim çalışmamızda da non-HDL kolesterol düzeyi ve total kolesterol/HDL kolesterol oranı homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında heterozigot hastalara göre, düşük HDL kolesterol düzeylerinin bir sonucu olarak, belirgin olarak yüksektir. Literatürde trigliserit düzeylerinin bu hastalarda genelde normal olduğu, yüksek düzeylerin de görülebildiği ve çok yüksek olmadıkça bu durumun tanı ile uyumsuz olmadığı belirtilmiş olup (37) normal

popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (69, 70). Trigliserit düzeyleri de değişken olarak belirtilmiş olup bizim çalışmamızda homozigot hasta grubumuzun düzeyleri heterozigot grubumuzdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Akraba evliliği durumu incelendiğinde heterozigot gruptaki akraba evliliği %16,2 oranı ile 2011 Türkiye Aile Yapısı Araştırması'nda Türkiye geneli için belirtilen %23,3 oranından düşük, İstanbul için belirtilen %17,6 oranıyla ise benzerdir. Heterozigot hastaların akraba evliliği oranı bölgesel veriler ile uyumlu olarak değerlendirildi (71). Türkiye'de Kayıkçıoğlu ve ark.nın 2018 yılında Türkiye genelinde yapılan ve %96,4'ünü heterozigot, %3,6'sını homozigot hastaların oluşturduğu çalışmasında akraba evliliği oranı %15,2 bulunmuş olup bu oran bizim heterozigot hasta grubumuzdaki oran ile benzerdir (72). Homozigot hastalardaki yüksek akraba evliliği oranı ise otozomal resesif genetik geçiş gösteren metabolik hastalıklarda beklenen oran ile uyumludur (73). İki grup için elde edilen veriler hastalığın genetik özelliği ve toplumumuzdaki akraba evliliği oranlarıyla uyumlu olarak değerlendirildi.

Akraba evliliği ile lipit profilinin ilişkisi değerlendirildiğinde, tüm hastalarda akraba evliliği öyküsü pozitif olan hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin akraba evliliği olmayan gruba göre daha yüksek, HDL kolesterol değerlerinin daha düşük saptanması, homozigot hastalarda ailede akraba evliliği oranının daha fazla olması ile uyumludur ve bu durum da beklenildiği gibi ailevi hiperkolesteroleminin genetik geçişi ile açıklanabilir. Her iki grup için kendi içinde yapılan değerlendirmede heterozigot grupta kolesterol düzeyleri ile akraba evliliği arasında ilişki saptanmazken homozigot grupta saptanmış olması, akraba evliliği ile oluşan homozigot hiperkolesterolemi fenotipinin sıklıkla aynı iki mutasyonun birleşmesi sonucu oluşması ile uyumludur. Literatüre göre birleşik heterozigot ve çift heterozigot mutasyonlar da homozigot ailevi hiperkolesterolemi fenotipi oluşturabilmekte, ancak kolesterol düzeyleri homozigot mutasyonlara göre daha düşük olmaktadır ve çalışma bulguları bu bilgiyi destekler niteliktedir (13, 23).

Ailevi hiperkolesterolemi tanı kriterlerinin değerlendirilmesi amacıyla Harada-Shiba ve arkadaşlarının 2012 yılında Japonya'da 1397 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada ailevi hiperkolesterolemi hastalarında ailede hiperkolesterolemi öyküsü oranı %98,2, ailede bilinen kalp hastalığı öyküsü oranı %23,2 bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızdaki ailede hiperkolesterolemi öyküsü %88,3 oranı ile bu çalışmaya yakın, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü %57,3 oranı ile bu çalışmadakinden belirgin olarak yüksektir. Bu durum ailelerimizde ilk bulgunun biyokimyasal değerlendirme değil klinik bulgu olduğunu

düşündürmüştür. Wiegman ve ark. nın 1000 ailesel hiperkolesterolemili çocuk hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %31'inin birinci derece, %57'sinin ikinci ve üçüncü derece akrabalarında erken kardiyovasküler hastalık öyküsü saptanmıştır (75). Türkiye'de yapılmış olan Kaplan, Aykan ve Kardaş'ın tez çalışmalarında ailede erken kalp hastalığı oranları sırasıyla %72, %42 ve %61,5 bulunmuş olup bizim çalışmamızla benzer şekilde yüksektir. Bu çalışmalarda ailede hiperkolesterolemi tanılı birey oranı değişkenlik göstermekle birlikte üç çalışmada da %70'in üzerindedir (76-78). Kayıkçıoğlu ve ark. çalışmasında %48,1'inde kardiyovasküler hastalık gelişmiş olan bir erişkin hasta grubu incelenmiş olup bu hasta grubunda ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü oranı %71,1 kadar yüksek bulunmuştur (72). Japonya çalışmasındaki kalp hastalığı öyküsü oranlarının Türkiye'deki oranlardan daha düşük olması temel sağlık hizmetlerinin farklılığının bir sonucu olabilir. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık ve hiperkolesterolemi öyküsü birlikte değerlendirildiğinde hassasiyetin %98,7 olduğu belirtilmiştir (74). Çalışmamızda saptanan toplam risk etmeni oranı da bu çalışma ile uyumlu olarak yüksektir. Bu yüksek oran hastalığın genetik geçiş özelliğini açıklıyor olmakla birlikte hastalığın erken saptanmasında aile öyküsünün sorgulanmasının önemini de vurgulamaktadır. Ailedeki hiperkolesterolemi öyküsü pozitifliğinin çoğunun ebeveynlere ait olması beklenen bir sonuç olmakla birlikte, hem anne hem de babada hiperkolesterolemi oranının yüksek oluşu homozigot hasta oranımızın yüksek olması ile açıklanabileceği gibi, akraba evliliği sıklığının hastaların bildirdiğinden daha yüksek olabileceği ile de açıklanabilir.

Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı  $8,02 \pm 4,14$  yıl olup bu sonuç Kaplan çalışmasının sonuçları ile benzer ( $7,01 \pm 4,34$  yıl) , Aykan çalışmasından hafifçe yüksektir ( $6,61 \pm 4,70$  yıl) (76, 77). Homozigot hastaların tanı yaşının, literatürde homozigot ailevi hiperkolesterolemi için önerilen tanı yaşı olan 2 yaşın üzerinde olması dikkat çekicidir (41). Kayıkçıoğlu ve ark. nın 2014 yılında 17 erişkin homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastası ile yaptığı bir çalışmada tanı yaşı  $25 \pm 14$  yıl bulunmuş ve hastaların sadece 5'inin çocukluk döneminde tanı aldığı belirtilmiştir (79). Bu durum özellikle daha ciddi kardiyak komplikasyon riski olan homozigot hasta grubunun geç tanı aldığını vurgulamaktadır. Bu hastalarda 4 yaş altında dahi koroner arter hastalıkları bildirildiğinden homozigot hastaların erken tanı almaları büyük önem taşımaktadır. Heterozigot hastaların ortalama tanı yaşı, genel toplum taraması yapılması gerektiğini savunan cemiyetlerce önerilen 5-10 yaş aralığı içerisinde saptanmıştır. Yukarıda değinilmiş olan çoğu kılavuzun aile öyküsü ve risk etmeni varlığında 2 yaş civarında tarama yapılmasını önerdiği göz önünde bulundurulduğunda heterozigot hastaların da aslında

önerilen şekilde tarama yapılarak saptanamıyor olduğu sonucu çıkarılabilir. Tanıda gecikme durumu ve süreleri incelendiğinde, ideal tarama yaşı sürelerine göre hastaların %82,9'unun geç tanı aldığı ve tanıda ortalama gecikme süresinin 6,8 yıl olduğu saptanmıştır. Ailede kalp hastalığı ve hiperkolesterolemi öyküsü ile tanı yaşları arasında ilişki saptanmamış olması da ailevi risk etmenleri olan çocukların erken tanı almadığını göstermektedir.

Hastaların başvuru ve tanı alışı nedenleri incelendiğinde en sık nedenin %29 oranı ile başka nedenle yapılan başvuru olması, Aykan ve Kardaş'ın çalışmalarında da sırasıyla %49 ve %53,8 oranlarıyla en sık başvuru nedeni olması ile benzerdir (77, 78). Kayıkçıoğlu 2014 homozigot ailevi hiperkolesterolemi çalışmasında hastaların %41'inin başvuru nedeni dermatolojik yakınmalar, %41'inin iskemik yakınmalar ile olduğu ve sadece 3 hastanın (%18) aile öyküsü ile yapılan tarama olduğu saptanmıştır (79). Başvuru nedenlerinin incelendiği uluslararası çapta kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ikinci sırada %23,2 oranı ile klinik bulgu varlığı olması, hastaların yarıdan fazlasının tarama dışı yöntemlerle tanı aldığını göstermektedir. Bu durum rutin izlemde taranma yapılmıyor olması ya da hastaların çocuk sağlığı izlemi hizmeti almıyor olmaları ile açıklanabilir.

Ailede hem hiperkolesterolemi hem de kalp hastalığı öyküsü ile başvuru nedenleri arasında anlamlı ilişkinin saptanmaması, bu öykülerin rutin vizitlerde saptanamıyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Anne ya da babada kalp hastalığı olması ile ailelerin lipit taraması isteği arasında da anlamlı ilişkili olmaması, ailelerin bu hastalığın genetik geçiş özelliği konusunda bilgili olmadıklarını göstermektedir. Ebeveynde hiperkolesterolemi varlığı oranının hekim taraması ile tanı alan hastalarda daha yüksek olması, taramaya yönlendirilen hastaların tamamında pozitif aile öyküsü olmasının beklenen bir sonucudur. Literatürde de dünya genelinde ailevi hiperkolesterolemi hastalarının ve ailelerinin hem hastalığın riskleri hem de genetik geçişi konusundaki bilgilerinin ciddi derecede eksik olduğu vurgulanmaktadır (80, 81). Kayıkçıoğlu 2018 çalışmasında hastaların sadece %9,5'inin hastalığın adının ailevi hiperkolesterolemi olduğunu bildiği belirtilmiştir (72). Bu veriler ve çalışmamızdaki sonuçlar birlikte ele alındığında toplum genelinde ailevi hiperkolesterolemi hakkında bilgi düzeyinin artırılması gerekliliği anlaşılmaktadır.

Heterozigot veya homozigot olma durumuna göre başvuru nedenleri arasındaki ilişki incelendiğinde homozigot hastaların ksantom ile başvuru oranı daha yüksek saptanmış olup diğer başvuru nedenleri arasında homozigot ve heterozigot hastalar arasında farklılık bulunmamıştır. Bu durum, erken tanı açısından daha öncelikli bir grup olan homozigot hasta



grubunun da erken yaşta tanınmıyor olduğunu göstermektedir. Klinik bulgu ile başvuran hastaların akraba evliliği oranlarının daha yüksek saptanması, bu hastaların çoğunun homozigot hiperkolesterolemi olması ile uyumludur. Diğer başvuru nedenleri ile akraba evliliği oranları arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki aile öyküsü verilerine göre hiperkolesterolemi tanılı ailelerin bu konuda bilgili ve talepkar olması önemlidir. Çalışmalarda çocuk hastaların ebeveynlerinin genç olması nedeniyle hiperlipidemi yönünden taranmamış olabileceği ve ailedeki kalp hastalığı öyküsünün güvenilir olmayabileceği belirtilmekle beraber bizim çalışmamızdaki aile öyküsü verilerine göre risk etmenleri olan çocukların saptanarak taranması ile çok sayıda hastanın tanısının erken yaşta konabileceği sonucu çıkmaktadır (27, 50). Farklı başvuru nedenlerine göre tanı yaşları ve tanıda gecikme süreleri aralarında anlamlı farklılık saptanmamış olması da hastaların zamanında risk etmenleri saptanarak taranmamış olduğunu gösteren başka bir sonuçtur. Hekim taraması ile tanı alan hastaların yaşları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer hastalardan daha küçük bulunmuştur, bu durum tarama ile daha erken yaşlarda tanı konulabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızın zayıf yanı, sadece ilk 18 yaş içinde tanı almış olan hastaları kapsamasıdır. Erişkin dönemde ve ilk kez kardiyovasküler komplikasyonlar çıktıktan sonra tanı alan hastalar vardır. Erişkin dönemde tanı alan hastaların belirlenmesi de ülke genelindeki tanı yaşı, tarama gerekliliği ve yönteminin belirlenmesinde önemli olabilir.

Dünya genelinde tarama stratejisi belirlenmesinde zorluk yaratan önemli noktalardan biri tanı için ideal yaşın belirlenememiş olmasıdır. Tanı yaşı ile erişkin dönem komplikasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların bulunmaması da zorluğa neden olan etmenlerden birisidir. Tarama stratejilerinin olumsuz yanları anne ve çocukta anksiyete oluşturması, yanlış tanı konması ve gereksiz tedavi uygulanabilmesidir (14). Homozigot hastaların 2 yaş civarında tanı alması gerekliliği ile ilgili uzlaşma mevcut olup bu tartışmalar özellikle heterozigot hastalar için ön plandadır (32, 37, 41). Bu çelişkiler nedeniyle her ülkenin sağlık hizmetleri olanakları çerçevesinde bir tarama programı benimsemesi önem taşımaktadır. Masraf yarar ilişkisi için yapılan yeni çalışmalarda hastaların belirlenmesinde en masraf-etkin yöntemin hastaların veritabanı ile saptanarak ailelerine kaskat tarama yapılması olduğu düşünülmektedir; ancak bu olanağın her merkezde olmadığına dikkat çekilmektedir. Bu nedenle rutin muayenelerde hastalara aile risk etmenleri için sorulacak birkaç rutin soru ile riskli hastaların saptanabileceği ve taranabileceği vurgulanmaktadır. Bu nedenle aile hekimlerinin de rolü ön plana çıkmaktadır (80). Literatürde sadece aile öyküsünün

sorgulanmasının pek çok vakayı atlayabildiği, ideal sorgulamanın yapılmasının çok mümkün olmadığı, halen tanı konusunda genel bir eksiklik olduğu görüşlerinin yaygınlığı ve ülkemizde ailevi hiperkolesterolemi yaygınlığının yüksek olduğunun düşünülmesi nedeniyle genel toplum taramasından uzaklaşmamalıdır. Çalışmamızdaki yüksek aile öyküsü verileri dikkate alınır, bu öykünün rutin vizitlerde dikkatli sorgulanmasına ağırlık vermenin öneminin daha ön plana geçmesi gerektiği sonucu çıkmaktadır. Rutin izlem ve aşılama için sağlık birimine başvuran çocukların gerek çocuk hekimleri gerekse aile hekimleri tarafından 2 yaşında kardiyovasküler hastalık aile risk etmenlerinin sorgulanması ve risk etmeni saptanan hastalarda lipit profilinin istenmesi, bu hastaların erken tanısında etkili bir strateji olabilir. Ülkemizdeki yüksek yaygınlık beklentisi ve ilgili komitelerin de önerileri göz önünde bulundurulduğunda ailevi risk etmeni olmayan hastaların da 10 yaşında lipit profilinin en az bir kez görülmesi daha fazla hastanın saptanmasında yarar sağlayacaktır (27, 41, 51, 52). Erişkin ailevi hiperkolesterolemi hastalarıyla ilgilenen hekimlerin de diğer aile bireylerini tarama amacıyla yönlendirmesi kaskat tarama açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, ülke genelinde tarama stratejisinin belirlenmesi için erişkin dönemde tanı alan hastalar ile de benzer çalışmalar yapılarak ülke genelinde tanı yaşı ortalamasının saptanması, tanı yaşı ile erişkin dönemdeki kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi ve tarama programlarının maliyet-etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılması önerilmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uluslararası Ailevi Hiperkolesterolemi Cemiyeti 2014 kılavuzu kriterlerine göre; sekonder hiperlipidemi nedenleri dışlandıktan sonra açlık serum LDL kolesterol düzeyi aile risk etmeni olması durumunda 160 mg/dl, olmaması durumunda 190 mg/dl'nin üzerinde olan çocuklarda ailevi hiperkolesterolemi tanısı konulur. Serum LDL kolesterol düzeyi 500 mg/dl'nin üzerinde olan çocuklarda homozigot, altında olan çocuklarda heterozigot ailevi hiperkolesterolemi düşünülmelidir. Çalışmamızda ailevi hiperkolesterolemi tanı kriterlerine uyan 129 hasta değerlendirildi. Hastaların 103'ü (%79,8) heterozigot, 26'sı (%20,2) homozigot ailevi hiperkolesterolemi klinik ve laboratuvar özelliklerini göstermekteydi. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının ortalama LDL kolesterol düzeyi 244,10±69,00 mg/dl, homozigot hastaların ortalama LDL kolesterol düzeyi 725,15±170,48 mg/dl idi. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının serum HDL kolesterol düzeyi heterozigot hastalardan anlamlı derecede düşük, non-HDL kolesterol düzeyi, total kolesterol/HDL kolesterol oranı, trigliserit ve VLDL kolesterol düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı.

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının 16'sında (%16,2) ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının 19'unda (%76) ebeveynde akraba evliliği öyküsü vardı. Homozigot hasta grubumuzda akraba evliliği öyküsü olan hastaların serum LDL kolesterol düzeyleri (754,37±165,11 mg/dl) akraba evliliği olmayan hastaların düzeylerinden (596,5±121,1 mg/dl) anlamlı derecede yüksek saptandı. Akraba evliliği homozigot ailevi hiperkolesterolemi sıklığını arttırmaktadır. Akraba evliliği öyküsü olan homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastalar akraba evliliği olmayan homozigot hastalardan daha yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri açısından risk altında bulunmaktadır.

Ailevi risk etmenleri, birinci ya da ikinci derece akrabalarda erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, koroner 'by-pass' operasyonu ya da stent, anjioplasti uygulanması, ani kardiyak ölüm öyküsü ve hiperkolesterolemi öyküsüdür. Çalışmamızda yüksek oranda ailevi risk etmeni saptanmış olup (%95,3), 122 hastada (%94,6) ailede hiperkolesterolemi öyküsü, 106 hastada (%88,3) ebeveynde hiperkolesterolemi öyküsü, 71 hastada (%57,3) ailede erken yaşta kalp hastalığı, 35 hastada (%28,2) ailede erken yaşta ani ölüm, 3 hastada (%2,4) ailede erken yaşta serebrovasküler olay öyküsü vardı. Bu yüksek aile öyküsü nedeniyle çocuk sağlığı ile

ilgilenen tüm hekimlerin rutin muayeneleri sırasında hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalık açısından ailevi risk etmenlerini sorgulaması erken tanı için daha ön plandadır.

Çalışmamızdaki 38 hastanın (%29,5) başka amaçla başvuru sırasında, 30 hastanın (%23,2) klinik bulgu ile, 29 hastanın (%22,5) aile taraması ile, 21 hastanın (%16,3) hekim taraması ile, 11 hastanın (%8,5) aile isteği ile başvuru sırasında tanı aldığı gözlemlendi. Tanı anında 31 hastada (%24) ksantom, 5 hastada (%3,9) ksantalezma, 1 hastada (%0,8) korneal arkus vardı. Aile öyküsü ile başvuru nedenleri arasında ilişki bulunmamaktadır ve çalışma bulgularımıza göre ailelerin ve hekimlerin ailevi hiperkolesterolemi hakkında bilgi düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Hastaların ortalama tanı yaşı  $8,02 \pm 4,14$  saptandı. 107 hastanın (%82,9) önerilen tarama yaş sınırlarına göre geç tanı aldığı ve tanıda gecikme süresinin  $6,80 \pm 3,57$  yıl olduğu saptandı. Çalışmamız bulgularına göre aile öyküsü ile tanı yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır ve ailevi risk etmenleri olan hastalara daha erken tanı konulamamaktadır.

#### **Öneriler:**

- 1) Ülke genelinde bir tarama stratejisi belirlenmelidir.
- 2) Çocuk sağlığı ile ilgilenen tüm hekimlerin rutin muayeneleri sırasında hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalık açısından ailevi risk etmenlerini sorgulaması erken tanı için daha ön plandadır.
- 3) Rutin çocuk sağlığı izleminde 2 yaşındaki çocuklarda ailevi risk etmenleri sorgulanmalıdır. Ailevi risk etmeni olmayan çocuklarda 10 yaşında rutin lipit profili taraması yapılmalıdır.
- 4) Ülke genelinde ailevi hiperkolesterolemi hakkında hekimlerin ve ailelerin bilgi düzeyi artırılmalıdır.
- 5) Erişkin dönemde tanı alan hastalar ile de benzer çalışmalar yapılarak ülke genelinde tanı yaşı ve durumu belirlenmelidir.
- 6) Tanı yaşı ile erişkin dönemdeki kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi, tarama programlarının etkinliğini ve maliyet-etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Rodriguez-Oquendo A, Kwiterovich Jr P. Dyslipidaemias. Saudubray JM, Walter JH, Berghe G (eds). *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 5th edn., 2015; pp 440-458.
2. Harvey R, Ferrier D. Cholesterol and steroid metabolism. Harvey R (eds). *Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry*. Wolters Kluwer. Philadelphia, 5th edn., 2011; pp 219-243.
3. Folkerts M. Lipide und lipidstoffwechsel. Dettmer U, Folkerts M, Kächler E, Sönnichsen A (eds). *Intensivkurs Biochemie*. Elsevier. München, 2005; pp 116-121.
4. Patel SB. Plant sterols and stanols: their role in health and disease. *J Clin Lipidol* 2008;2.2:11-19.
5. Mayes AP, Botham KM. Lipid transport and storage, cholesterol synthesis, transport and excretion. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper Illustrated Biochemistry*. McGraw-Hill. New York, USA, 26th edn., 2003; pp 205-230.
6. Yung SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev* 2013;27.5:459-484.
7. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta* 2011;412.15:1306-1318.
8. Stanley CA, Bennett MJ. Defects in metabolism of lipids. Kleigman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier. Philadelphia, USA, 20th edn., 2016; pp 678-715.
9. Turgeon RD, Baryy AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia. *Can Fam Physician* 2016;62.1:32-37.

10. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;95.89:75-84.
11. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34.13:962-971.
12. Stock J. Landmark position paper on paediatric familial hypercholesterolaemia from the EAS Consensus Panel. *Atherosclerosis* 2015;242.1:277-280.
13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele R, et al. 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. *Eur Heart J* 2014;35.32:2146-2157.
14. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316.6:645-655.
15. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci* 2016;23.1:39.
16. Sanna C, Stéphenne X, Revencu N, Smets F, Sassolas A, Di Filippo M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in childhood: genotype-phenotype description, established therapies and perspectives. *Atherosclerosis* 2016;247:97-104.
17. Nair DR, Sharifi M, Al-Rasadi K. Familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Cardiol* 2014;29.4:381-388.
18. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FA, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;316.6:625-633.

19. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36.36:2425-2437.
20. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012;76.5:387-401.
21. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29.4:431-438.
22. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin* 2015;33.2:169–179.
23. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17.4:20.
24. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Familial hypercholesterolemia. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. CRC Press. Florida, USA, 3th edn., 2011; pp 631-641.
25. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. Scriver CR (ed). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill. New York, USA, 8th edn., 2001; pp 2863–2913.
26. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5.3:1-8.
27. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122.1:198-208.

28. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223.2:262-268.
29. Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. Expert Dyslipidemia Panel. *J Clin Lipidol* 2013;7.6:561-565.
30. Urbina EM, De Ferranti SD. Lipid screening in children and adolescents. *JAMA* 2016;316.6:589-591.
31. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114.2:307-310.
32. Martin AC, Coakley J, Forbes DA, Sullivan DR, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013;49.4:263-272.
33. Dagistan E, Canan A, Kizildag B, Barut AY. Multiple tendon xanthomas in patient with heterozygous familial hypercholesterolaemia: sonographic and MRI findings. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013200755.
34. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19.12:1043-1060.
35. Fernandez AB, Keyes MJ, Pencina M, D'Agostino R, O'Donnell CJ, Thompson PD. Relation of corneal arcus to cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study data set). *Am J Cardiol* 2009;103.1:64-66.
36. Zech LA, Hoeg JM. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2008;7.1:7.



37. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5.3:30-37.
38. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012;97.3:272-276.
39. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:884–899.
40. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Bao W, Berenson GS. Usefulness of childhood low-density lipoprotein cholesterol level in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1996;155:190–196.
41. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171.3:309-325.
42. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, Fijalkowski M, Chlebus K, Galaska R, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. *Atherosclerosis* 2016;249:52-58.
43. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381.9874:1293-1301.
44. De Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: a clinical perspective. *J Clin Lipidol* 2015;9.5:11-19.
45. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: a review. *Ann Pediatr Cardiol* 2014;7.2:107.

46. World Health Organization HGP. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66346>
47. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218.2:272-280.
48. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. *Arch Dis Child* 2017;102.3:255-260.
49. Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11.8: 1061-1066.
50. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2007;120.1:215-219.
51. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5.3:9-17.
52. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128. Suppl 5:213-256.
53. John CC, Regier MD, Lilly CL, Aly S. Long-term pharmacotherapy for elevated low density lipoprotein levels in children: a retrospective analysis. *J Clin Lipidol* 2016;10.2:265-272.

54. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, Mennella JA, Popkin B, et al. Implementing American Heart Association pediatric and adult nutrition guidelines. *Circulation* 2009;119.8:1161-1175.
55. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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. *Eur Heart J* 2013;34.45:3478-3490.
56. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia—trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226.2:315-320.
57. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Circulation* 2007;115.14:1948-1967.
58. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013;14.1:19-27.
59. Tonsad S, McCrindle B. Genetic dyslipoproteinemias. Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (eds). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2006; pp 300-307.
60. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial hypercholesterolaemia diagnosis and management. *Eur Cardiol* 2018;13.1:14-20.
61. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751-770.

62. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Boekholdt SM, Tanck MW, Fontecha MR, Cheng S, et al. Genetic determinants of plasma HDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 2015;13:1137–1142.
63. Guerin M. Reverse cholesterol transport in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012;23.4:377-385.
64. Gagne C, Moorjani SD, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolemia: relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women. *Atherosclerosis* 1979;34:13-24.
65. Miltiados G, Cariolou MA, Elisaf M. HDL cholesterol levels in patients with molecularly defined familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32.1:50-54.
66. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E, et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1675-1681.
67. Martinez LR, Santos RD, Miname MH, Deus DF, Lima ES, Maranhão RC. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 2013;62.8:1061-1064.
68. Soska V, Freiburger T, Cifkova R, Lanska V, Vrablik M, Fajkusova L, et al. Plasma HDL-cholesterol and triglyceride levels in familial hypercholesterolemia: data from the MedPed CZ database and the Czech population. *Clin Chim Acta* 2011;412:920-924.
69. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol* 2017;11.4:1013-1022.
70. Brunham LR, Ruel I, Khoury E, Hegele RA, Couture P, Bergeron J, et al. Familial hypercholesterolemia in Canada: initial results from the FH Canada national registry. *Atherosclerosis* 2018;277:419-424.

71. Türkiye’de Aile Yapısı Araştırması 2011. T. C. Aile & Sosyal Politikalar Bakanlığı, Ankara, 2011; pp 210-215.
72. Kayıkcıoğlu M, Tokgozlu L, Dogan V, Ceyhan C, Tuncez A, Kutlu M, et al. What have we learned from Turkish familial hypercholesterolemia registries (A-HIT1 and A-HIT2)? *Atherosclerosis* 2018;277:341-346.
73. Tunçbilek E, Özgüç M. Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49:353-359.
74. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2012;19.11:1019-1026.
75. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: Data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107.11:1473-1478.
76. Kaplan İ. Primer ailesel hiperlipidemi tanılı çocuk ve adolesanlarda demografik, klinik özellikler ve bunların mutasyon analizi sonuçları ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Adana, 2015.
77. Aykan HH. Primer hiperlipidemi hastalarının değerlendirilmesi ve ailevi hiperkolesterolemili çocuklarda mutasyon taraması. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.
78. Kardaş F. Ailesel hiperkolesterolemili hastalarda LDL reseptör (LDLR), Apolipoprotein B-100 (APO-B100) ve proprotein convertase subtilin kexin 9 (PCSK9) gen mutasyonlarının tespiti. Yan dal uzmanlık tezi. Kayseri, 2013.
79. Kayıkcıoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42.7:599-611.
80. Brett T, Qureshi N, Gidding S, Watts GF. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care: time for general practice to play its part. *Atherosclerosis* 2018;277:399-406.

81. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CA, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries-The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis* 2018;277:234-255.



## 8. EKLER

### EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU ÖRNEĞİ

#### AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

AD-SOYAD: CİNSİYET: HOMOZİGOT/HETEROZİGOT:

TANI YAŞI: DOĞUM TARİHİ: BAŞVURU TARİHİ:

ÖZGEÇMİŞ: EK TANILAR, KULLANDIĞI İLAÇLAR:

AİLE ÖYKÜSÜ:

AİLEDE HİPERKOLESTEROLEMİ TANILI BİREY:

ERKEN YAŞTA KALP HASTALIĞI ÖYKÜSÜ:

ERKEN YAŞTA SVO ÖYKÜSÜ:

ERKEN YAŞTA ÖLÜM:

AKRABA EVLİLİĞİ:

TANI ALMASINA NEDEN OLAN DURUM:

TANIDA GECİKME?: VARSA SÜRESİ:

TANI ANINDAKİ BULGULAR:

KSANTOM:

KSANTALEZMA:

KORNEAL ARKUS:

TANI ANINDA LABORATUAR (mg/dl):

TOTAL KOLESTEROL:

LDL-KOL.:

HDL-KOL.:

VLDL-KOL.:

TRİGLİSERİT:

TOTAL KOL./HDL KOL.:

NON-HDL KOL:

ANNEDE HİPERLİPİDEMİ VARLIĞI (mg/dl):

TOTAL KOLESTEROL:

LDL-KOL.:

HDL-KOL.:

TRİGLİSERİT:

VLDL-KOL.:

ANNEDE ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ ÖYKÜSÜ:

BABADA HİPERLİPİDEMİ VARLIĞI (mg/dl):

TOTAL KOLESTEROL:

LDL-KOL.:

HDL-KOL.:

TRİGLİSERİT:

VLDL-KOL.:

BABADA ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ ÖYKÜSÜ:

## EK-2: ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1022

Tarih : 29.08.2016

Konu : Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY

Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 02/08/2016 gün ve 279893 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Gülşah KAVRUL' un yürüteceği 2016/1000 dosya numaralı "Çocuklarda ailevi hiperkolesterolemide tanı yaşının ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 29/08/2016 tarih ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



## 9. ÖZGEÇMİŞ

<b>AD SOYAD</b>	Gülşah KAVRUL KAYAALP		
<b>DOĞUM YERİ VE YILI</b>	İstanbul 27.10.1989		
<b>GÖREV YERİ</b>	İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü		
<b>GÖREV UNVANI</b>	Doktor		
<b>YABANCI DİL</b>	İngilizce, Almanca		
<b>YAZIŞMA ADRESİ</b>	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
<b>TEL</b>	(0212)4142000		
<b>E-POSTA</b>	gulsahkavrul@gmail.com	<b>FAX</b>	-

### **Eğitim**

2003-2006: İstanbul Atatürk Fen Lisesi

2006-2012: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2012-2017: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, asistan doktor

### **Klinik Staj (Fellowship)**

2018 Haziran: Brandenburg Tıp Üniversitesi Brandenburg Kliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

### **Yayınlar- Posterler**

- 1) Atay G, Kavrul G, Acar M, Sütçü M, Nişli K, Somer, A. A Child with 3p deletion syndrome who recovered from influenza-related acute respiratory distress syndrome. Istanbul Medical Journal 2017,18.2:106-108.

- 2) Kavrul G, Yıldız İ, Varkal MA, Aydoğdu S, Kılıç A, Oğuz F, Karaman S, Ünüvar E. Persistan öksürüğün nadir nedeni: nöroblastom. 37. Pediatri Günleri, 2015, İstanbul (poster).
- 3) Kavrul G, Varkal MA, Yıldız İ, Altunoğlu U, Kılıç A, Oğuz F, Ünüvar E. Nadir görülen bir sendrom: Trikorinofalangeal sendrom tip 1. 37. Pediatri Günleri, 2015, İstanbul (poster).
- 4) Varkal MA, Yıldız İ, Kavrul G, Günhar S, Uysalol M, Karaman S, Acar G, Durmaz Ö, Balcı MC, Kılıç A, Oğuz F. Ağır demir eksikliği anemisi, bezoar ve glikojen depo hastalığı. 50. Türk Pediatri Kongresi, 2014, Antalya (poster).

