



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA LİPİD AFEREZİN LİPİD
PROFİLİ VE hs-CRP ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. FATMA KÖKSAL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. İ. TÜRKAY ÖZCAN

MERSİN-2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA LİPİD AFEREZİN LİPİD
PROFİLİ VE hs-CRP ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. FATMA KÖKSAL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. İ. TÜRKAY ÖZCAN

MERSİN-2013

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. İ. Türkay Özcan' a sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen Kardiyoloji A.D'da görevli değerli bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime katkılar sağlayan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süremi birlikte geçirdiğim asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi bünyesinde çalıőan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemőire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma bir ışık gibi doğan, varlığından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum eőim Vahap Köksal'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemdeki emeklerini unutmayacağım, desteklerini hayatımın her anında hissettiğim ve her zaman yanımda olan ailemin tüm bireyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Köksal

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Koroner Arter Hastalığı	7
Epidemiyoloji	8
Normal Koroner Arterler	8
Ateroskleroz Patogenezi	9
Aterosklerozda İnflamasyonun Rolü	11
Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Risk Etmenleri	12
Lipid Risk Faktörleri	14
Kolesterol	14
Lipoprotein Sınıfları	15
Hiperlipidemi	18
Hiperlipidemi İçin Tedavi Önerileri	19
Hiperlipidemi Tedavisi	21
İlaç Tedavisi	21
Lipid Aferez Tedavisi	23
Double filtrasyon/Kaskad filtrasyon plazmaferezi	25
Yeni nesil reaferez	25
İmmunoadsorbsiyon	25
Lipoprotein (a)- Aferezi	26
Heparin Bağımlı Ekstrakorporeal LDL Presipitasyonu	26
Dekstran Sülfat-Selüloz Adsorbsiyonu	27
Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu	27
DALI Liposorber D	28
LDL Aferezin Sonucu	28
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	33
TARTIŞMA	42

SONUÇ ve ÖNERİLER	46
SINIRLAMALAR	46
KAYNAKLAR	47
SİMGELE ve KISALTMALAR DİZİNİ	61
GRAFİKLER DİZİNİ	62
ŞEKİLLER DİZİNİ	63
TABLolar DİZİNİ	64

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada KVH'dan ölüm oranınının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28,9'dan %36,3'e yükseleceğini göstermektedir. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri mortalite ve morbiditede faydalı olsada yüksek maliyet oluşturmaktadır. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarına ek olarak çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır. Dislipidemi, koroner arter hastalığını (KAH) öngören düzeltilebilir önemli bir risk faktördür.

Hiperlipidemik hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferez yöntemi olan kaskad filtrasyonun; lipid profili, yüksek-duyarlıklı CRP (hs-CRP), üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlı yapılmış olan tez çalışmasına; 2012 yılı Temmuz ile Aralık ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş inflamasyonu olmayan 12 hiperlipidemik hasta alındı, 72 seans uygulandı. Dünyada altı adet LDL aferez yöntemi vardır. Fakat kaskad filtrasyon yöntemi ile daha önce geniş kapsamlı inflamatuar süreç üzerine etkilerini gösteren bir çalışma yoktur.

Hiperlipidemik hastalarda aferez sonrası lipid ve hs-CRP değerleri aferez öncesine göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Aferez sonrası değerlendirilen lipid ve hs-CRP düzeyleri aferez öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Bulgularımız, maksimum diyet ve ilaç tedavisine yanıt alınamayan hiperlipidemik hastalarda lipid aferezin; KAH tedavisinde primer ve sekonder korumada LDL kolesterol düzeyini etkin olarak düşürdüğünden mortalite ve morbiditede etkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca azaltılan hs-CRP düzeylerinin aterosklerotik lezyon için olumlu katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyon tekniği ile yapılan lipid aferezin lipid düzeyi ve hs-CRP üzerindeki etkilerinin klinik sonuçları çalışmamıza göre son derece olumlu gibi görülmüş, daha geniş kapsamlı, uzun süreli ve yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Lipid aferez, Hiperlipidemi, hs-CRP

ABSTRACT

Lipid Apheresis in Hyperlipidemic Patients Effect of Lipid Profile and hs-CRP

In the whole world, cardiovascular diseases are having an increasing role in mortality's and morbidity's major cause. Studies show that death from cardiovascular diseases are arising from 28,9% to 36,3% between years 1990 and 2020. Even that medical, surgical, and inventional therapies have good outcome after that coronary vascular disease occurs, they still increase cost. It is obvious that, in such an important health problem, in addition to therapies which also increase cost, taking primary and secondary conservative precautions must be emphasized. Dislipidemia, is a predictor, important and improvable risk factor of coranary vascular disease (CVD).

In our thesis study, in hyperlipidemic patients, the affect of cascade filtration which is an apheresis process of LDL, on lipid profile, and high sensity CRP (hsCRP) were investigated. Twelve hyperlipidemic patients with no inflammation who referred to Mersin University Medicine Faculty Hospital Cardiology Department clinic were taken to study and 72 sessions were applied. In the world there are 6 LDL apheresis methods, but there is no wide-ranging study about cascade filtration's affect on inflammatory process.

In hyperlipidemic patients, lipid and hs-CRP levels were assesed statisticaly after apheresis. Lipid and hs-CRP levels were statistically importantly lowered after apheresis.

Our findings support that lipid apheresis has a positive affect on mortality and morbidity in CVD treatment as because it reduces LDL cholestorol levels affectively in terms of primary and secondary conservative precaution in hyperlipidemic patients who cannot be managed with maximum diet programs and drugs. Furthermore, lowered hs-CRP levels have positive affect on atherosclerotic lesions. Even that it looks like clinical outcomes of lipid apheresis that is done by cascade filtration method are good, more and wide – ranged studies with bigger populations and long term studies should be performed.

Key words: Lipid apheresis, Hyperlipidemia, hs-CRP

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenidir. Dünya çapındaki tüm ölümlerin %30'unun kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Dislipidemi, KAH için düzeltilebilen önemli bir risk faktördür. Total kolesterol veya LDL kolesterol seviyesiyle KAH atak riski arasında güçlü, bağımsız, sürekli ve yüksek bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkeklerle tüm yaş gruplarında açıkça gösterilmiştir¹.

Hiperlipidemi tedavisi; yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi, maksimum ve tolere edilebilir statin tedavisi ve/veya kombine ezetimib, niasin, safra asit ekstreleri ve bunlara rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşılamayan medikal tedaviye ek olarak hastalarda LDL aferezi içermektedir².

Yüksek-duyarlıklı CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Yapılan klinik çalışmalar inflamasyonun aterosklerozun hem başlangıcında, hem de progresyonunda önemli olduğunu, ayrıca kararlı bir aterosklerotik lezyonun kararsız bir plağa dönüşümünde de rol oynadığını göstermektedir³.

Amerikan kalp LDL aferez çalışma grubunun gerçekleştirdiği gözden geçirmede, altı çalışmanın sonucunda LDL kolesterol seviyelerinde ortalama azalma sadece diyet alan grupta %7,5, diyet ve medikal tedavi alan grupta %35, diyet, medikal tedavi ve Lipid aferez uygulanan grupta %53 olarak bulunmuş. Lipid aferez yöntemi ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda yapılan, hs-CRP düzeylerinin de değerlendirildiği bir çalışmada hs-CRP, tedavi sonrasında başlangıç seviyelerine göre önemli derecede azalmış ve hs-CRP'deki bu azalmanın aterosklerozun stabilizasyonuna katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır⁴.

Lipid aferez terimi ilk olarak Stoffel ve arkadaşları tarafından kullanıldı ve Apolipoprotein B (ApoB) içeren lipoproteinlerin immunoadsorpsiyon kullanılarak seçici kaldırılması olarak tanımlandı⁵. Güncel olarak tüm dünyada yaygın altı lipid aferez sistemi kullanılmaktadır.

Biz çalışmamızda kaskad filtrasyon plazmaferez olarak da adlandırılan double filtrasyon plazmaferezi (DFPP) kullandık. Bu yöntemin inflamatuvar süreç üzerine etkisi önceki çalışmalarda incelenmemiştir. Biz bu çalışmamızda hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyonun lipid profili ve hs-CRP üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Koroner Arter Hastalığı

Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH), genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, miyokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan KAH sendromları görülebilmektedir. Koroner arter ateroskerozu çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda başta akut koroner sendrom (AKS) olmak üzere değişik klinik bulgular ile seyreden progresif bir hastalıktır⁶.

Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı günümüzde sadece gelişmiş toplumları değil, tüm dünyayı etkileyen bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalığın (KVH) görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir ve görülme insidansı hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda 1990–2020 yılları arasında KVH'a bağlı mortalitenin %28,9'dan %36,3'e yükseleceği düşünülmektedir⁷.

Ülkemizde de KAH çok yaygındır. Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasında ülkemizdeki KAH risk faktörleri, rastgele örnekleme metodu kullanılarak incelenmiştir.1990–2006 yılları arasında ülkemizdeki ölümlerin %44'ünün sebebi KAH'dır⁸.

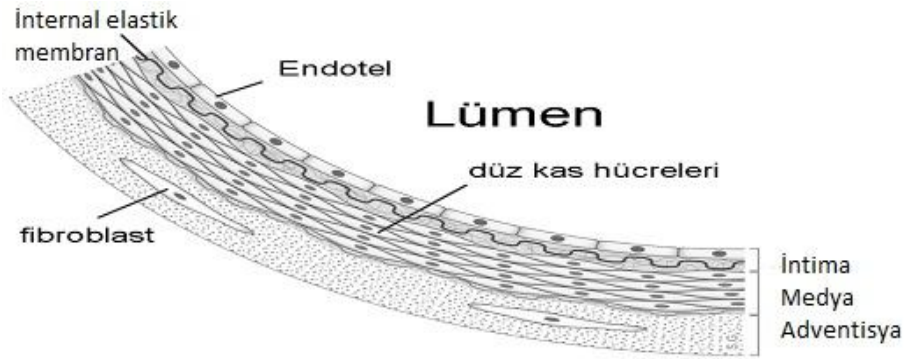
Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), insülin direnci ve metabolik sendrom (MS), hipertansiyon (HT), sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek hs-CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir⁸.

Normal Koroner Arterler

Aterosklerotik sürecin daha kolay anlaşılması için normal damar duvar yapısının bilinmesinde yarar vardır. Normal bir arterin yapısı morfolojik olarak 3 tabaka içerir:

1. İntima Tabakası
2. Medya Tabakası
3. Adventisya Tabakası

En içteki lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve (insan intimasına özel olarak) az sayıda düz kas hücresinden oluşur⁹. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan, damar kesitinin en kalın bölümünü oluşturan orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Eksternal elastik membran ile medyadan ayrılan en dış tabaka ise adventisya'dır (Şekil 1). Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur¹⁰.



Şekil 1. Normal arter duvarının yapısı.

Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerozun patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipid depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanıp sanılmıştır. Ancak arterler kanı ileten basit bir boru olmaktan ziyade, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır¹¹.

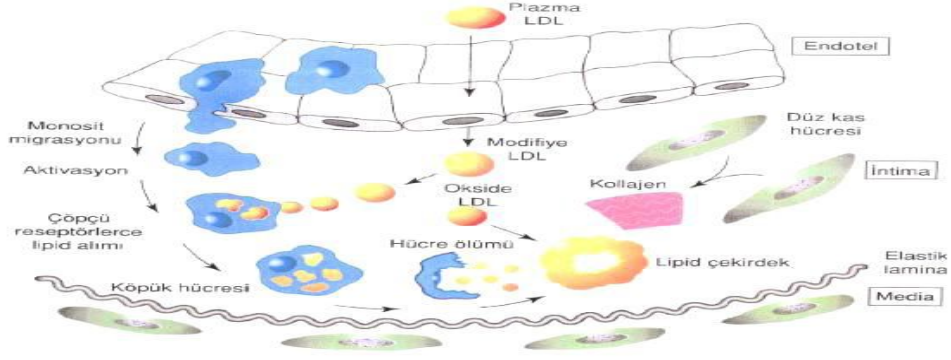
Ateroskleroz süresince orta ve büyük çaplı arterlerde plak oluşumu izlenir. Plak arter içindeki sarımsı beyaz alanlardır. Plak oluşumunun erken aşamalarında lümen korunurken, plağın yaşına ve genişlemesine bağlı olarak bazen lümeneye doğru çıkıntı yapabilir. Plağın iç kısmını lipidler, hücre artıkları,

düz kas hücreleri, kollajen ve kalsiyum oluştururken, dış kısmı fibröz bir tabaka ile kaplıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Aterom plağı.

Ateroskleroz, kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi ve okside olması, özellikle okside-LDL'nin tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast gibi hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur. Ateroskleroz çok erken yaşlarda başlamaktadır. İlk oluşum okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir^{12,13}. Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak olan endotel disfonksiyonu, okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir¹⁴. LDL'nin bu geçirgenlikten yararlanarak endoteli geçmesine neden olan, endotel disfonksiyonudur¹⁵. LDL, endotel hücre kavşaklarından pasif olarak geçmektedir. LDL'ye ek olarak, diğer ApoB içeren lipoproteinler, Lipoprotein a ve artıkları da damarın intima tabakasında birikip ateroskleroza şiddetlendirebilir¹⁶.



Şekil 3. Temel ateroskleroz süreci.

Plazmadaki LDL intimaya girer, değişime uğrar ve endotelde monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar (Şekil 3).

Aterosklerotik plak içinde lipid birikiminin artışı, programlı hücre ölümü ve kalsifikasyon oluşumu devam etmektedir. Ateromu kaplayan fibröz kapsülün kalınlığı ve ülserasyona yatkınlığı, hastanın klinik tablosunun ortaya çıkmasında en belirleyici unsurlardan birisidir. Fibröz kapsülün kalın olması ve yırtılmaması hastada sıklıkla AKS gelişimini engellemektedir. Ancak plağın arter lümeninin %50'sinden fazlasını tıkaması halinde, hastada iskemik semptomlar ortaya çıkacaktır. En sık göğüs ağrısı, göğüste baskı ve sıkıntı hissi semptomları görülmektedir. Fibröz kapsülün ince olması, aterosklerotik plağı kararsız hale getirecektir. Kapsüldeki yırtılma sonucu oluşabilecek trombüs, hastalarda kararsız anjina, ST yükselmeli/yükselmez miyokart enfarktüsü gibi olaylara yol açabilmektedir. Bazı hastalar asemptomatik bir klinik seyir gösterebilir ve olay sessiz iskemi şeklinde ilerleyerek sonuçta kalp yetersizliği, aritmi ve ani ölüm olarak da karşımıza çıkabilmektedir¹⁴.

Aterosklerozda İnflamasyonun Rolü

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proenflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, HT, DM gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel

çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel enflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

Risk faktorlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir^{17,18}. Normalde parlak kaygan ve trombus oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve salınmaya başlar¹⁹.

Primer proenflamatuvar sitokinler İnterlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden hs-CRP gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Sistemik sublinik enflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri direk anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: hs-CRP, fibrinojen, faktör 7,Lp(a)^{20,21}. Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP 'dir. hs-CRP iyi bir enflamasyon göstergesidir; çünkü değerleri zaman içinde stabildir^{22,23}. Enflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle değerleri ölçmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda hs-CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir²⁴. Ancak, hs-CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/HDL oranı yüksek hem de hs-CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel hs-CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir²⁴. MS'lu hastalarda risk faktör yükü fazla olduğundan hs-CRP değerleri yüksektir. Obez hastalarda kilo arttıkça hs-CRP değerleri artar.

Ek olarak enflamasyon yanıtını ve trombotik yanıtı birlikte gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değerleridir.Yapılan prospektif epidemiyolojik, kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarında artmış fibrinojen değerlerinin koroner riski anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Diğer akut faz reaktanları ölçümü ile ilgili sorunlar ve nonspesifik olmaları nedeniyle enflamasyon göstergesi olarak klinikte kullanılmamaktadır²⁰.

Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Risk Etmenleri

Koroner arter hastalığı ve komplikasyonlarında önemli yer tutan aterotrombozun patogenezinde bilgilerimizin artması ve Framingham Kalp Çalışması gibi epidemiyolojik kohort çalışmaların verileri ile “kardiyovasküler risk etmenleri” tanımlanmıştır. Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönmesini kolaylaştıran ve bir araya geldikleri takdirde vasküler olay geçirme riskini katlarıyla artıran etkenlerdir²⁵.

Klasik risk faktörlerinin yanı sıra hastanın aterojen lipoproteinlerinin miktarını (LDL, apo B) koagülasyon ve fibrinolitik aktivitesini (doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1, fibrinojen), vasküler endotel fonksiyonlarını (homosistein) ve inflamatuvar yanıtını (yüksek duyarlılık-CRP, myeloperoksidaz) belirleyen yeni risk etmenleri de günlük pratiğe yavaş yavaş girmektedir²⁶.

Bu risk faktörlerinin kısmen kombinasyonu gibi görülen ve KAH'nı öngörmeye daha kuvvetli yeri olduğu düşünülen MS tanımlanmıştır. MS tanısı için 5 parametreden 3'ünün olması yeterlidir. Bunlar gövdesel obezite göstergesi olan bel çevresi (erkeklerde > 110cm, kadında > 88cm), HT (>130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı), dislipidemi (HDL erkeklerde < 40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), Trigliserid (TRG) > 150 mg /dl], glukoz intoleransı (DM veya bozulmuş açlık glukozu 100–126 mg/dl'dir²⁷. Ülkemizde yapılan ve giderek önem kazanan tarama çalışmaları, Türkiye toplumunun özelliklerini yansıtmaya yardımcı olmuştur. Tüm dünyada yapılan çalışmalar neticesinde çeşitli meta analizler ve bunların yönlendirdiği çeşitli kılavuzlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu kılavuzlar içinde en çok kabul gören American College of Cardiology ve American Heart Association tarafından da onaylanan, National cholesterol education program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzu olan adult treatment panel III (ATP III) kılavuzudur. Türk Kardiyoloji Derneği'nde (TKD) bu kılavuzlar ışığında ve ulusal çalışmalar ışığında 2002 yılında, TKD 2002 Koroner kalp hastalığı korunma kılavuzunu yayınlamıştır. TKD'nin 2002'de yayınladığı koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu'nda yer alan KAH risk faktörleri aşağıda görülmektedir²⁸.

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)

2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH öyküsü bulunması)

3. HT (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

4. Sigara içiyor olmak

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl)

6. Düşük HDL değeri (<40 mg/dl)

7. DM (Diabetin bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. KAH'nın birçoğunda yalnız LDL yükselmesi değil, HDL azalması, TRG artması ve postprandial lipemi yüksekliği dahil lipid risk faktörlerinin bir kümesi söz konusudur. Çalışmalar, total kolesterol, TRG ve LDL yüksekliğinin koroner ateroskleroz gelişmesinde belirgin rolleri olduğunu göstermektedir. Serum kolesterol seviyesi 300mg/dl'in üstünde bulunan kişilerde koroner aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesi tehlikesi, serum kolesterol seviyesi 200mg/dl'in altındaki kimselerden 4 defa daha fazladır^{29,30}.

Kolesterol

Kolesterol organizmada eritrositler dışında hemen her hücrede sentezlenen, hücre zarlarının oluşumu ve stabilizasyonu ile seks hormonları, kortikosteroidler ve D vitamini gibi sterol türevlerinin sentezinde önemli rol oynayan bir moleküldür. Tüm vücutta yaygın olmasına karşın, özellikle merkezi sinir sisteminde ve beynin myelin içeren yapılarında fazla miktarda bulunur³¹.

İnsan vücudunda ağırlığın %0.32'si kolesteroldür. Lipoproteinlerin plazmadaki kontrolünün önemli bir faktörü olan kolesterol başlıca iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan birincisi diyetle alınan kolesterol (eksojen kolesterol), diğeri de öncelikle karaciğerde ve ince bağırsaklarda üretilen kolesteroldür (endojen kolesterol). Karaciğer, adrenal korteks, deri, ince bağırsak, testis ve aort gibi dokularda kolesterol sentezi yapılabilir³².

Yiyeceklerle alınan kolesterol miktarı, vücutta sentezlenen miktarın %20'si kadardır. Vücutta sentezlenen kolesterol ile gıdayla alınan kolesterol

arasında bir denge vardır. Bu denge organizma tarafından ayarlanır. Eğer gıda ile alınan kolesterol miktarı artarsa vücutta sentezlenen kolesterol miktarı azalır, denge korunur. Hasta kişilerde ise karaciğerin kontrol sistemi bozulmuştur³³.

Lipoprotein Sınıfları

Saf yağın yoğunluğu sudan azdır. Dolayısıyla lipoproteinlerin yoğunluğu, içinde lipid oranı arttıkça azalır. Lipoproteinleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre elektroforez ve ultrasantrifügasyon gibi yöntemlerle ayırmak mümkündür³⁴. Major plazma lipoproteinlerinin yoğunluğuna göre dizilim sıraları şöyledir:

1. Şilomikronlar
2. VLDL
3. LDL
4. IDL
5. HDL

Şilomikronlar; postprandial plazmada bulunan şilomikronlar, lipoproteinlerin en büyük olanıdır. Başlıca apolipoproteinleri A-I, A-II ve B-48'dir. ApoB-48, ince barsağın (duodenum ve proksimal jejunum) epitel hücreleri tarafından yapılan tek apoB'dir. ApoA-I ve A-II, HDL'de bulunan C ve E apoproteinleriyle değişime uğrar. ApoC-II tarafından aktive edilen ekstrasellüler lipoprotein lipaz (LPL) enziminin şilomikron ve VLDL'deki TRG'lerin hidrolizi sonucu serbest yağ asitleri açığa çıkar. Dolaşımdaki şilomikronlar LPL etkisiyle TRG'den fakir, kolesterolden zengin şilomikron artıklarına dönüşürler. Serbest yağ asitleri TRG olarak depolanmak, enerji kaynağı olarak oksitlenmek veya yeniden TRG yapımında kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından hepatik lipaz (HL) başlıca fosfolipaz gibi ve ikincil olarak da bir gliserid hidrolaz gibi hareket ederek şilomikron artıklarının hepatositler tarafından alınmasının son aşamasında da rol oynarlar. Şilomikron artıkları, kısa sürede apoB-48 ve apoE'yi tanıyan karaciğer parankim hücreleri tarafından plazmadan temizlenir³⁵. Diyetle yüksek düzeyde yağ alımı şilomikron yapımını artırır. Absorbsiyon sonrası (12-15 saat açlıkta) şilomikron dolaşımında bulunmaz. Ayrıca yüksek karbonhidrat, düşük yağ alımı yapımını azaltır. Bu gibi durumlarda ince barsak vene VLDL sekrete eder ve TRG transportu bu yolla yapılır. Bu partiküller dolaşımdaki VLDL'nin %10-20 kadarını oluşturur ve şilomikronlar gibi metabolize edilirler.

VLDL; yağ asidi hepatositlere geldiğinde karaciğerde VLDL üretimi uyarılır. Karaciğere yağ asidi girişinin artması yüksek yağlı diyet veya çeşitli metabolik bozukluklarda ya da açlık nedeniyle yağ dokusundan yağ asidi salınımını takiben ortaya çıkar. VLDL yapımında kullanılacak TRG ve fosfolipidlerin yapımı kaba ve düz endoplazmik retikulumda olur. VLDL kolesterolü de novo sentez edilir ya da lipoprotein yıkımından elde edilir. VLDL'ler karaciğer parankim hücreleriyle sinüzoidleri arasındaki alana salınır, oradan da dolaşıma geçerler. VLDL plazmada HDL'den apoC-I, C-II, C-III ve apoE proteinlerini alır. VLDL TRG'leri LPL ve daha az oranda HL etkisiyle hidrolize edilir. VLDL, TRG'lerin kaybı ve apoC'nin HDL'ye transferi sonucu giderek küçülen partiküllere dönüşür ve kolesterolden zengin IDL'yi oluşturur.

IDL; normal olarak plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve büyüklük ve içerik açısından VLDL ve LDL arasında yer alır. Başlıca proteinleri apoB-100 ve E'dir. VLDL'nin katabolizma ürünü LDL'nin öncülüdür. LDL reseptörü ile dolaşımdan uzaklaştırılır. Genellikle tek tip VLDL artığı olduğuna ve aterojenik olduğuna inanılır.

LDL; total plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ini taşır³⁵. LDL yaklaşık %75 lipid (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid, %20 fosfolipid) ve % 25 proteinden oluşur. Eser miktardaki apoE ve C dışında, çok miktarda apoB-100 içerir. Total plazmadaki apoB-100'ün %90-95'i LDL yapısındadır³⁶. Sağlıklı kişilerde LDL kolesterolü total plazma kolesterolünün 2/3 sini oluşturur. VLDL'nin önce IDL'ye sonra LDL'ye dönüşmesiyle plazmada kalma süresi birkaç saatten 2,5 güne çıkar. LDL'nin uzun ömürlü olması dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar³⁵. Premenopozal dönemdeki kadınlarda LDL düzeyi erkeklere göre biraz daha düşüktür³⁶. LDL'nin yaklaşık 2/3 sinin hücre içine alımı reseptör aracılı endositoz ile gerçekleşir. LDL subendotelial bölgeye geçerek okside olabilir ve köpük hücre oluşumunu uyarabilir. LDL'nin plazmadan temizlenmesi apoB-100'e spesifik LDL reseptörleri aracılığıyla olur. LDL reseptörü, glikoprotein yapısında olup, negatif yüklü sisteinden zengin bölgeleri apoB-100'deki pozitif yüklü arginin ve lizin amino asitleri ile etkileşir ve birlikte hücre içine alınırlar³⁵. Reseptör tekrar hücre yüzeyine gönderilirken LDL lizozomlara yönlendirilir ve hidrolize uğrar. Açığa çıkan serbest kolesterol başlıca üç temel fonksiyonda rol oynar^{35,36}:

1. Yeni kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koA reduktazın baskılanması.

2. Açıl-kolesterol açıl transferaz enziminin uyarılması.

3. Hücre içi aşırı kolesterol birikiminin önlenmesi için plazma membranında LDL reseptör sayısının düzenlenmesi.

LDL birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır ve bütün hücreler, de novo kolesterol sentez edebilir. Karaciğer yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla LDL'nin hemen hemen yarısını dolaşımdan alır ve aldığı kolesterolü membran biyosentezinde, VLDL biyosentezinde, safra asidi yapımında kullanabilir. Adrenal, ovaryum ve testisler LDL kolesterolünü hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre onarımı ve proliferasyonunda kullanırlar. LDL glikozillenme ve oksidasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrayabilir ve bu lipoproteinler ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Bu patogenezinde üzerinde en çok çalışılan modifiye lipoprotein okside LDL'dir. Okside LDL sitotoksik etkisi ile vasküler endotelde hasara yol açabilir, T lenfositler ve monositler için kemotaktik etki gösterebilir, köpük hücre oluşumunu arttırabilir^{37,38}.

HDL; en küçük lipoprotein partiküllerdir. HDL'nin %50'si lipid (%25 fosfolipid, %15 kolesterol esteri, %5 serbest kolesterol, %5 TRG) ve %50'si proteinden oluşur. Başlıca apoproteinleri apoA-I (%65), apoA-II (%25)'dir³⁴. HDL karaciğer ve barsak hücreleri tarafından sentezlenir. VLDL'de olduğu gibi HDL'de de bir olgunlaşma süreci bulunur. Yeni sentezlenmiş HDL plazmada apoA-I, A-II ve fosfolipid içeren disk halinde bulunur. Yeni sentezlenmiş HDL'ler, diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterol içeren hücre zarlarından sınırlı olarak serbest kolesterol alırlar. Serbest kolesterol HDL'de lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi ile kolesterol esterine dönüştürülür ve biriktirmeye başlanır³⁵. HDL reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır^{35,36}.

TRG; epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma TRG düzeylerinin KAH riskini artırdığını göstermiştir. Artmış TRG düzeyleri, serumda HDL kolesterol düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve LDL kolesterol düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Son yıllarda, hipertrigliseridemide kullanılan fibrik asit türevlerinin de KAH mortalite ve morbiditesini düşürmede etkin olduğuna dair veriler elde edilmiştir³⁹. Açlıkta TRG'lerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Gıdalarla alınan TRG'lerin barsaktan karaciğere geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır. Şilomikron ve VLDL gibi TRG'den zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemezler. O nedenle kendi başlarına aterojenik değillerdir. Oysaki bunların kalıntıları, aterosklerotik damar hastalığında önemli rol üstlenirler⁴⁰. TRG'ler normalde damar duvarında birikemez; ancak TRG düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterojenik olan ve TRG içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip aterom plağı gelişiminde rol oynarlar. Bir çalışmada TRG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TRG düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır⁴¹.

Açlık TRG yüksekliğinin KAH ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar açlık TRG düzeyi kadar tokluk TRG düzeyinin de önemli olduğunu ve KAH açısından risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada açlık TRG düzeyleri normal iken tokluk TRG düzeyindeki aşırı yükselmenin anlamlı olduğu görülmüştür⁴².

HİPERLİPİDEMI

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan KVH'nın patogenezinde ateroskleroz önemli rol oynar. Ateroskleroz, etkilenen organın kan akımının azalmasına, oksijen ve diğer besin maddelerinden yoksun kalmasına neden olarak dokuda iskemi ya da infarktüse yol açar. Damar duvarında lipid depolanması, aterosklerozdaki kan akımı azalmasının esas nedenidir. Plazmada yüksek oranda kolesterol, özellikle de LDL ve TRG bulunması yanı sıra, HDL'nin düşük olması aterosklerotik KVH için önemli risk faktörleridir⁴³.

Total ve HDL kolesterol arasındaki fark olarak tanımlanabilen non-HDL kolesterol düzeyi de açlık faktörü dikkate alınmaksızın elde edilebilen ve KAH için TRG kadar iyi bir belirteç olarak önerilmektedir.

Ailesinde prematür kalp hastalığı öyküsü ya da hiperlipidemi öyküsü olan çocuklarla, kendisinde diğer kardiyovasküler risk faktörleri bulunan çocuklarda

ve ebeveynlerin tıbbi geçmişi bilinmiyorsa hiperlipidemi açısından tarama yapılması önerilmektedir. Çocuklarda yapılan ölçümlerde açlık faktörü aranmaz⁴⁴.

NCEP ATP III ve TKD koroner kalp hastalığı korunma kılavuzu, kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir, 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar için açlık lipid profiline (Total kolesterol, HDL, LDL ve TRG) bakılmasını önermektedir⁴⁵. LDL düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişki devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi LDL kolesterol gösterilmektedir. NCEP ATP III'e göre herhangi bir hastada lipid bozukluğu tespit edilirse anormal lipid bozukluğunun ikincil nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. Bu ikincil nedenler DM, tiroid hastalıkları, tıkcayıcı karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve lipid düzeyini değiştiren ilaçlardır⁴⁶.

Tablo 1. NCEP ATP III kılavuzuna göre serum lipid düzeylerinin sınıflandırılması

Serum Lipid Konsantrasyonu		Sınıflandırma
LDL(mg/dl)	<100	Normal
	100–129	Normale yakın/hafif yüksek
	130–159	Sınırdaki yüksek
	160–189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
Total kolesterol (mg/dl)	<200	Normal
	200–239	Sınırdaki yüksek
	≥240	Yüksek
HDL (mg/dl)	<40	Düşük
	≥60	Yüksek
TRG (mg/dl)	<150	Normal
	150–199	Sınırdaki yüksek
	200–499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek

Hiperlipidemi İçin Tedavi Önerileri

Düşük risk grubu: 10 yıllık KAH riski %10'nun altında olan, 0–1 risk faktörüne sahip gruptur. NCEP-ATP III 2004 güncelleme raporuna göre, bu risk grubunda LDL kolesterol hedefi <160 mg/dl'dir. ≥160 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL kolesterol düzeyleri ≥190 mg/dl

olanlara ilaç tedavisi verilir. LDL kolesterol düzeyi 160–189 mg/dl olan gruba ilaç tedavisi düşünülebilir⁴⁷.

Orta risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KAH riski, %10'nun altındadır. NCEP-ATP III 2004 güncelleme raporuna göre, LDL hedefi <130 mg/dl'dir. $LDL \geq 130$ mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL düzeyleri ≥ 160 mg/dl olanlara ilaç tedavisi verilir⁴⁷.

Orta-yüksek risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KAH riski, %10–20 arasındadır. NCEP-ATP III 2004 güncelleme raporuna göre, LDL kolesterol hedefi <130 mg/dl olmalıdır. ≥ 130 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. Yaşam tarzı değişikliğine rağmen 100–129 mg/dl LDL kolesterolü olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanması hekimin kararına bağlıdır⁴⁷.

Yüksek risk grubu: Bilinen KAH olan veya periferik vasküler hastalık, karotis arter hastalığı gibi ateroskleroz kaynaklı diğer vasküler hastalıklar, birden fazla risk faktörüne sahip kişilerde 10 yıllık KAH riski $> \%20$ 'dir. NCEP ATP-III raporuna göre yüksek riskli hastalarda LDL değeri 100 mg/dl'nin altına indirilmelidir. 2004 NCEP-ATP III raporuna göre, çok yüksek riskli hastalar için tedavi hedefi 70 mg/dl olması isteğe bağlı bir seçenektir⁴⁷.

Tablo 2. Hiperlipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı (10 yıllık risk)	Hedef LDL (mg/dl)	Yaşam tarzı değişikliği için LDL (mg/dl)	Medikal tedavi için LDL (mg/dl)
Yüksek Risk: KAH/KAH risk eşdeğerleri ($> \%20$)	<100 (optimal hedef 70)	≥ 100	≥ 100 (<100 : ilaç tedavisi düşünülebilir)
Moderately yüksek: Risk \geq 2 risk faktörü ($\%10-20$)	<130	≥ 130	≥ 130 (100–129: ilaç tedavisi düşünülebilir)
Orta risk: Risk ≥ 2 risk faktörü ($< \%10$)	<130	≥ 130	≥ 160
≤ 1 risk faktörü ($< \%10$)	<160	≥ 160	≥ 190 (160–189: ilaç tedavisi düşünülebilir)

HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Beslenme önerileri sayesinde kilo kontrolü, sindirilen kolesterolü düşürme, dengeli ve sağlıklı beslenme amaçlanmaktadır⁴⁸. Egzersiz, kilo vermeye yardımcı olmasının yanında, hiperlipidemi tedavisinde de oldukça etkilidir. Özellikle TRG'ler üzerine etkisi belirgin olmakla beraber, total kolesterol ve LDL kolesterol üzerine de orta derecede etkili olmaktadır. Fazla kilolu hastalarda egzersiz ve diyet tedavisi, TRG düzeyini, kan basıncını, diyabet riskini ve kan lipid düzeyini belirgin olarak düşürmektedir. Obezite tedavisinde alkolün total alınan kaloriye katkısı ve TRG düzeyini arttırıcı etkisi nedeniyle sınırlandırılması önemlidir. Beslenme tedavisi ve egzersizden en az altı ay sonra LDL kolesterol seviyesi düşmezse ilaç tedavisine geçilmesi önerilmektedir. DM'li ve/veya obez hastalarda özellikle diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinin beraber uygulanması önerilmektedir⁴³.

İlaç Tedavisi

Fibrik asit türevleri (Fibratlar): Fibratlar daha çok VLDL düzeyinin azalması ve TRG'lerin %50 azaltılmasını sağladıkları için özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemlidirler. Çocuklarda da tercih edilen hiperlipidemi ilaçlarındandır. Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat, bezofibrat ve sibrofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır. Bu grup ilaçlar yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını arttırarak, TRG'den zengin lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadırlar. Fenofibratın, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkili bir şekilde düşürebildiği ve HDL kolesterol düzeyini de %25'e kadar artırabildiği tespit edilmiştir. Yan etkileri; deri döküntüleri, dispepsi, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülan etki de artış olarak belirtilmektedir⁴⁹.

Safra asidi bağlayan reçineler: Safra asitlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki gösterirler. Kolestiramin, kolestipol ve neomisin bu grupta yer almaktadır. Kolestiramin ve kolestipol, barsaklarda safra asitlerine bağlanarak enterohepatik dolaşımı engellemektedirler. Böylece safra asitleri ve reçineler dışkı yoluyla vücuttan atılmaktadır. Bu ilaçlar hipertrigliseridemi hastalarına değil hiperkolesterolemili hastalara daha uygundur. Çünkü VLDL kolesterol ve TRG düzeylerini tedavi sırasında artırabilirler. Bu ilaçlar barsakta bulunan K vitamini ile etkileşerek hipoprotrombinemiye sebep olabildikleri gibi, ilaç etkileşimleri açısından (fenilbutazon, varfarin, tiazidler, propanolol, penisilin

G, tetrasiklin, fenobarbital ve tiroksin) da dikkatli olunmalıdır. Safra asidi bağlayıcı ilaçlar vücutta emilmedikleri için çocukların hiperlipidemi tedavilerinde ve nefrotik sendromlu kişilerde rahatlıkla kullanılabilirler bildirilse bile, uzun süreli kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur⁵⁰. Bu gruptaki ilaçlar ile ilgili şikâyetler genellikle tadı, kokusu ve büyüklüğü ile ilgili olmaktadır⁴⁸.

Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri: Ülkemizde genellikle vitamin dozunda preparatları bulunan niasin, 40 yıldır hiperlipidemi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Niasinin VLDL kolesterol, LDL kolesterol ve Lp(a) düzeyini azalttığı ve HDL kolesterol düzeyini arttırdığı bildirilmektedir. En yaygın görülen yan etkileri; sıcak basması, yüz-boyunda kızarıklık, kaşıntı ve ishaldir⁵⁰.

Ezetimib: Selektif kolesterol emilim inhibitörüdür ve LDL kolesterolü yaklaşık %15 düşürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımından ziyade bir statin ile kombine kullanımı, yan etki insidansını artırmaksızın additif etki sağlayabilmektedir⁵¹.

Statinler: Hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri ya da sık kullanılan isimleri ile “statinler” günümüzde KVH’ın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların başında gelmektedir. Bu ilaçlar, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan hidroksimetilglutaril koenzim A redüktazı parsiyel olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar ve bu sayede LDL reseptörlerinin sayısını arttırmakta, LDL ekstraksiyonu ile katabolizmasına katkıda bulunmaktadırlar⁵².

Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregulasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve TRG miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir. LDL düşürücü etkiye ek olarak statinler, TRG’lerde %10–45 azalmaya, HDL’de %5–10 artmaya neden olurlar. TRG’ler üzerindeki etki için yüksek dozda statin gerekirken, HDL üzerindeki etkileri dozdan bağımsızdır. Farklı statinlerin serum lipid düzeyleri üzerine olan etkileri farklıdır. Bu etkiler tablo3’de özetlenmiştir:

Tablo 3. Statinlerin serum lipid düzeylerine olan etkileri

Statin	LDL (%)	HDL (%)	TK (%)	TG (%)
Atorvastatin	26–60	5–13	25–45	17–53
Fluvastatin	22–36	3–11	16–27	12–25
Fluvastatin XL	33–35	7–11	25	19–25
Lovastatin	21–42	2–10	16–34	6–27
Lovastatin XL	24–41	9–13	18–29	10–25
Pravastatin	22–34	2–12	16–25	15–24
Simvastatin	26–47	8–16	19–36	12–34
Rosuvastatin	45–63	8–14	33–46	10–35

Statinler pek çok yapısal benzerlikler göstermekle birlikte aralarında klinik önemi olan farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal emilimleri %30 (pravastatin) ile %90 (fluvastatin) arasında değişmektedir. Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pik etki süreleri 1–3 saattir. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olan statinler (atorvastatin, rosuvastatin) günün herhangi bir saatinde verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir⁵³. Pravastatin dışındaki diğer statinler sitokrom P–450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin; sitokrom P–450 3A4 izoenzimi, rosuvastatinin %10'u ve fluvastatin sitokrom P 450 2C9 izoenzimi, atorvastatin sitokrom P–450 3Y4 izoenzimi ile metabolize olur. Statinlerin maksimum etkinlikleri 3–4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL kolesterolde ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Toksikite ve doz arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken buna dikkat edilmelidir.

Statinler genellikle iyi tolere edilirler, klinik açıdan en önemli yan etkileri hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Büyük statin çalışmaları giderek artan sayıda olguyu ve yüksek dozları içermelerinin yanında, bizlere statin kullanımı emniyeti bakımından yeterli güveneyi vermektedir⁵⁴.

LİPİD AFEREZ YÖNTEMİ

Lipid aferez; LDL kolesterol, Lp(a) ve TRG'in vücut dışında temizlenip hastaya kanın geri verilmesi işlemidir. Medikal tedavilere dirençli hiperkolesteroleminin tüm formlarında kullanılmaktadır⁵⁵.

Alman federal hekimler komitesi ve sağlık sigortası FORa LDL aferez kriterleri;

1. Familial hiperlipidemi(FH) homozigotları
2. 1 yıldan fazla diyet ve maksimum ilaç tedavisi alıp, yeterli kolesterol düşüklüğü sağlanamayan hiperkolesterolemili hastalar
3. Bilinen bir KVH sahip diyet ve maksimum ilaç tedavisine rağmen LDL kolesterol \geq 200 mg /dl olan fonksiyonel heterozigotlar.

Familiyal hiperlipidemi olmayan fakat medikal tedaviye cevapsız ya da tedaviyi tolere edemeyen LDL kolesterol ya da Lp(a)'sı yüksek olan hastalar da tedavi edilebilir⁵⁶. Hamilelik boyunca FH'li kişilerde LDL kolesterol yüksek seviyelere çıkabilir ve uteroplasental perfüzyonu tehlikeye sokabilir. Bu endikasyonlarda LDL aferezi kullanılmasının hamileliğin başarılı bir şekilde tamamlanmasına izin verdiğiine dair vakalar bildirilmiştir¹¹³.

Hipertrigliseridemi, TRG transportundan sorumlu lipoproteinlerin artması sonucu oluşur. Primer neden: LPL'ı ve aktivatörü olan apo CII'yi kodlayan genlerde mutasyondur. Sekonder nedenler olarak DM, hipotiroidizm, gebelik ve ilaçlar sayılabilir. TRG düzeylerinin aşırı yüksekliği, mutasyonlara bağlı olarak homozigotlarda ve aynı şekilde altta yatan genetik defekt ile birlikte bulunan sekonder durumlarda görülmektedir. TRG düzeyleri >2000 mg/dl olduğunda komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu komplikasyonlar: akut pankreatit, kronik abdominal ağrı, hepatosplenomegali, eruptif ksantomlar, lipemia retinalis, periferik nöropati, hafıza kaybı/demans ve dispne şeklinde sıralanabilir. TRG düzeylerinde %70-80'lik azalma ile birlikte pankreatit semptomlarında düzelme olduğü bildirilmiştir. Hastalığın durumuna göre 1–3 gün boyunca günlük uygulanır. TRG düzeyini 150 mg/dL altında tutacak şekilde 2–4 haftada bir tekrarlanır. Akut pankreatitli hastalarda tek bir işlem, hastanın klinik durumunu düzeltmede ve TRG düzeylerini düşürmede yeterlidir. Gerekirse ikinci bir işlem uygulanabilir. Profilaktik tedavi yapılan hastalarda yıllarla ölçülen kronik tedavi gerekebilir¹¹⁴.

LDL aferez için uygun maliyet kesinlikle hesaplanamaz. Bunu hesaplamak için hiperlipideminin neden olduğü hastalıkların (Myokard infarktüsü, anjina pektolaris ve prematür koroner ölüm.) masrafları hakkında detaylı bilgi gerekir. Lipid aferez sistemleride son 25 yılda ilerleme kaydedilmiştir^{57,58}. Çeşitli Lipid aferez teknikleri vardır. Bunlar:

Double filtrasyon/Kaskad filtrasyon plazmaferezi (DFPP)

Kaskad filtrasyonu, membran diferansiyal filtrasyonu ya da double filtrasyon plazmaferezi olarak da bilinir^{55,59}. Kaskad filtrasyonu Japonya'da Agishi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ilk semisensitif tekniktir⁶⁰. Kaskad filtrasyonundaki sekonder membranın yaklaşık 1 milyon dalton cut-off'u vardır. LDL kolesterolün yaklaşık 2.300.000 dalton moleküler ağırlığı vardır ve böylece bu membran tarafından tutulur. 1.000.000 daltondan küçük olan plazma komponentleri membrandan geçip hastaya dönerken, 1 milyon daltondan büyük diğer tüm moleküller membrandan geçemez. Böylece 2500–3000 ml plazma ayrılması ile total kolesterol başlangıç değerinden yaklaşık % 35–50, LDL kolesterol yaklaşık %30–45 azaltılır⁶¹. Sekonder membrandaki değişik çaplı irregüler düzensiz polar dağılım nedeniyle, fibrinojen (MW: °A 340,000), HDL (MW: °A 400,000) ve IgM (MW: °A 1.000.000) gibi düşük molekül ağırlıklı plazma komponentleri de membranda tutulabilir^{62,63}. Kaskad filtrasyonun seçiciliğini geliştirmek için kesin tanımlanmış porları olan daha etkili sekonder membranların geliştirilmesi gerekmiştir. Lipid filter EC–50 (Asahi, Japonya) gibi yeni sentetik sekonder membranlar, kan komponentlerinin ayrımında daha etkilidir. Bu filtrasyon kaskadı sistemi lipid filtrasyon olarak adlandırılır⁶⁴. Bu yeni geliştirilen membranlar sayesinde fibrinojen, total protein ve immunglobulinler aferez sonrası değişmeden kalır⁶⁵.

Yeni nesil reaferez

Filtrasyon kaskadının özel metodu ile yapılmıştır. Yaşa bağlı moleküler dejenerasyon, DM, KVH, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve ani ölüm gibi bozulmuş mikrosirkülasyonlu hastalıklarda kan viskozitesini azaltmak için tasarlanmıştır. Özellikle diyabetik retinopati ve yaşa bağlı moleküler dejenerasyon tedavisinde referans sonuçları umut vericidir⁶⁶. Terai ve arkadaşları retinal vasküler çapın değişiklikleri tek bir LDL aferezin sistemik etkileri ile gerilediğine dikkat çekmiştir. Hiperlipidemik hastalarda LDL aferez sonrası arteriol ve venüllerde dilatasyon gelişir. Bu durum perfüzyonu olumlu etkiler⁶⁷.

İmmunoadsorbsiyon

Bu metod ilk olarak 1981'de Stoffel ve Demant, 1983'de Borberg ve arkadaşları tarafından anti-LDL yüzey sepharose sütunları ile olan LDL aferez

olarak tanımlanmıştır^{68,69}. İmmunoadsorbsiyon; plazma ayrılmasından sonra, LDL antikorları ile kaplı sepharose kolonlardan LDL 'nin absorbe edilmesidir. İnsan LDL kolesterolündeki protein komponentine (apoB-100) karşı olan antikorlar sepharose partiküllerine kovalan bağ ile bağlanırlar. Bir kolondan 3gr LDL kolesterol absorbe edilebilmektedir.

Antijen-antikor bağı ph 2,8'de hidroklorik asit ve gliserin karışımını kullanarak ayrılır. pH daha sonra sodyumklorid solusyonu, fosfat tamponu kullanılarak 7,4'e yükseltilir ve fizyolojik tuz solusyonu ile yıkanır. Bu prosedürlerle kolonların bağlama kapasitesi geri yüklenir ve tekrar kullanım için hazırlanır. Bu metodun avantajı; kolonların selektivitesi, etkinliği ve yeniden kullanılabilirliğidir. Dezavantajı ise yeniden düzenlenme için de maliyet gereksinimidir. İmmünoabsorbsiyon kolonları düzenli ve devamlı kullanım için onaylanmıştır⁶⁸. Kolonlara yapılan masraf, hasta başına en az 40 seans sonrası görülür. Aferez seansı başına 3-6 litre plazma volümü gerekir. LDL kolesterol başlangıç seviyesinden %30-40 azaltılır. HDL, serum proteinleri, Ig'ler ve fibrinojendeki yaklaşık %15-20'lik düşüş 24 saat sonra normal seviyelerine döner⁷⁰. Yan etkileri ve diğer komplikasyonlar nadirdir⁷¹.

Lipoprotein (a)- Aferezi:

Lp(a)'nın yüksek plazma seviyeleri aterosklerotik KVH riskinde artışla ilişkilidir^{72,73}. Lp(a) hem aterojenik hem de plazminojen ile yapısal benzerlik nedeniyle trombojenik potansiyele sahiptir⁷⁴. Lp(a) düzeyi düşürmede en etkili yöntem LDL aferez metodudur. 1993'ten beri anti Lp(a)'ya bağlı seforoz içeren özel immunoabsorbsiyon poliklonal antikor kolonları yüksek Lp(a) serum konsantrasyonu olan hastalarda tedavi için kullanılabilir⁷⁵.

İnsan Lp(a)'sına karşı spesifik poliklonal antikor, koyun serumundan elde edilmiştir. Tedavi için iki kolon gereklidir. Her kolon sterilite için 400 ml sorbentle doldurulur. Anti Lp(a) immunoabsorbsiyon kolonları tekrar kullanılabilir. Tedaviler arasındaki boşluklarda her Lp(a) aferez prosedüründe daha önce yıkanmış kolonlar 4 derecede depo solusyonda bekletilir. Her hastaya iki kişisel kolon ayrılır^{76,77}.

Heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu

Heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP), 1982'de Seidel ve Wieland tarafından geliştirilmiştir⁷⁸. HELP tekniğinde primer ayrılmadan sonra plazma 1: 1 oranda asetoasetik asit tamponu ile karıştırılır.

Karışımın pH'sı:5,1'dir. Litre başına 100.000U heparin tampona eklenir. Plazmadaki LDL kolesterol asidin içinde presipite olur. Bu çökelme daha sonra bir polikarbonat membran tarafından plazmadan ayrılır. Kalan serbest heparin ise heparin absorbe edici tarafından taşınır. Asitli plazma bikarbonat ile karıştırılarak fizyolojik pH'ya çekilir ve LDL'siz plazma hastaya kan hücreleri ile birlikte geri verilir⁷⁹. Yöntem teknik olarak karışık olsa da güvenilir ve etkilidir. Kolesterolle ek olarak C3, C4, fibrinojen, plazminojen ve faktör8'i de elimine eder. Fibrinojen ve HDL 24 saat sonra başlangıç seviyesine ulaşır. Bu nedenle kullanılacak plazma 3 litre ile sınırlandırılmıştır⁷⁹.

HELP sistemi güvenliir ve etkindir. Ciddi komplikasyonlar bildirilmemiştir⁸⁰.

Dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu

Dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu, Mabuchi ve arkadaşları tarafından 1987'de geliştirilmiştir⁸¹. Dekstran sülfat (MW: 4500) apoB içeren tüm maddeleri absorbe edebilir. LDL için yüksek afiniteye sahip dekstran sülfat; selüloz partiküllerine kovolan bağla bağlanır. Dekstran sülfat; LDL reseptör ile yapısal benzerlik göstererek psödoreseptör gibi görev alır^{82,83}. Kolon başına yaklaşık 2.5gr LDL bağlanır. Plazma ayrımından sonra LDL, VLDL ve TRG gibi apoB içeren moleküller absorbe edilir. Kolesterol­süz plazma hastaya geri verilir. İşlem sonrası kolonlar %4,1'lik sodyumklorür ve ringer solusyonuyla yıkandıktan sonra kullanıma hazır hale getirilir⁸². Bu tedavi etkindir ve kolesterol seçici olarak elimine edilir. Nadiren hipotansiyon, bulantı, hipoglisemi ve alerjik ışık reaksiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Lipoproteinlerin tam kandan direk adsorbsiyonu

1993'te Bosch ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁸⁴. DALI sisteminde poliakrilast kaplı poliakrilamid içeren adsorbe edici yüzeyler kullanılır. Kolonun LDL, Lp(a) ve TRG adsorbsiyonu için 1,5–2 litre kan hacmine ihtiyaç vardır. Kolonun rejenerasyon gereksizdir, çünkü kolon sadece tek bir tedavide kullanılır⁸⁵. Kan basit bir devrede LDL adsorbe edici bu yüzey üzerine pompalanır. LDL, Lp(a) ve diğer lipoproteinlerin kandan eliminasyonu gerçekleştirilir^{85,86}.

DALI sisteminde lipoproteinlerin yanında pozitif yüklü iyonlar olan magnezyum ve kalsiyum da adsorbe edelebilir. Bu nedenle kolonlara;

elektrolitleri içeren bir solusyonla ön yıkama yapılır. Tedavi boyunca hipokalsemi ve hipomagnezemi engellenmiş olur⁸⁷.

DALI liposorber D

Liposorber D sistemi dekstran sülfat liposorber LA-15 sistem teknolojisine dayanılarak geliştirilmiş LDL aferezi tipidir. Liposorber D, negatif yüklü polianyonları kullanarak, pozitif yüklü LDL, VLDL ve Lp(a) partiküllerini tüm kanda adsorbe eder⁸⁸. Negatif yüklü yüzeyler intrinsek koagülasyon yolağını aktive eder. aPTT uzaması ve PT kısalması dekstran sülfat kolonlarıyla yapılan LDL aferezinde gözlenmiştir. Faktör 11 ve 12 gibi koagülasyon faktörleri dekstran sülfat adsorbsiyonu ile azalır, ancak bu faktörler tedaviden 1 veya 2 gün içinde normal seviyelerine döner. Japon kaynaklı birçok çalışma liposorber D kullanılarak LDL, Lp(a) ve TRG'in azaldığını göstermiştir⁸⁹. Gözlenen yan etkiler tedavi boyunca solusyonunun neden olduğu hipokalsemi ve hipotansiyondur. Semptomlar kalsiyum uygulaması ile kaybolmaktadır.

LDL Aferezin Sonucu

Yukarıda açıklanan tüm teknikler etkilidir ve iyi tolere edilebilmektedir. Haftada bir veya iki haftada bir yapılan tedavi ile LDL kolesterol başlangıç seviyelerine göre yaklaşık %50-60 oranında azaltılabilmektedir. LDL konsantrasyonları her tedavi etabından sonra tekrar artar. Ancak ilk seviyesine yükselmez. Birkaç tedaviden sonra bu durum dengelenir. Aferezdten sonraki artış, lipid düşürücü ilaçlarla yavaşlatılabilir. Kolesterolün 400'den 200mg/dl'ye düşürülmesi, hastanın yaşam beklentisini iki katına çıkarır. LDL aferez tedavisi FH'li ve seçilmiş olgularda yaşam boyu ya da daha iyi bir diğer tedavi seçeneği bulunana kadar uygulanmalıdır⁹⁰.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına; 2012 yılı Haziran ile Aralık ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş, yüksek risk grubundaki; optimal ilaç tedavisi ve diyete rağmen LDL kolesterol ≥ 200 mg/dl olan 5 hasta 45 seans ve TRG ≥ 1000 mg/dl olan 7 seans hasta alınmıştır. Yüksek risk grubu; KAH veya karotis, periferik damar hastalığı, aort anevrizması, DM gibi KAH eşdeğeri başka bir aterosklerotik damar hastalığı, olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakma kriterleri tablo 4'de verilmiştir. Tez çalışmamız; Mersin Üniversitesi etik kurul başkanlığından 18 aralık 2011 tarihinde 1358 sayı numarası ile etik kurul onayı aldı.

Tablo 4. Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- | |
|---|
| <p>—Hepatik, nörolojik, endokrin ve diğer ek major sistemik hastalıkları (malignite, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı v.s.)</p> <p>—Akut/kronik inflamatuvar veya infeksiyöz hastalık</p> <p>—Lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı (steroid, tiroid hormonu, immunsupresif)</p> <p>—Alkol kullanımı öyküsü</p> |
|---|

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü ve fizik inceleme yapıldı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, ilaç kullanımı açısından sorgulandı ve bulgular kaydedildi.

Bireyler hafif giysilerle, açken tartıldı. Boyu ve ağırlığı baskülde ölçüldü. Boy ve kiloları tespit edilerek vücut kitle indeksi; boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) elde edildi.

Hastalar 15 dakika dinlendirildi daha sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 kez tansiyon ölçümü yapıldı. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) ortalaması alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler, koagülasyon, seroloji ve tam kan sayımları için venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm olgularda,

tam kan sayımı, total protein, albumin, fibrinojen, total kolesterol, LDL, HDL, TRG, Demir, Ferritin, hs-CRP, PTZ, INR, aPTT, Immunglobulin (Ig) G,M,A bakıldı. Tam kan sayımı; Siemens XD2000i cihazında flowsitometrik yöntem ile çalışıldı. Total protein ve albumin kolorimetrik yöntemle, HDL ve LDL homojen kolorimetrik enzim tekniği ile total kolesterol ve TRG enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. hs-CRP türbidimetrik test, demir ferrozine yöntem, ferritin kemiluminisans metod ile çalışıldı. Bu biyokimyasal parametreler Cobas Integra 800 (Roche) cihazında çalışıldı. Fibrinojen modifiye clauss metodu ile Cobas B121 (Roche) cihazında çalışıldı. Koagülasyon parametreleri Siemens BCP/XP cihazında çalışıldı. Immunglobulin G,A,M Nefolometrik yöntem ile BN ProSpec (Siemens) cihazında çalışıldı. Aynı parametreler tüm hastalarda lipid aferez sonrası da çalışıldı.

Lipid aferez metodu olarak; Double Filtrasyon Plazmaferezi (DFPP) ve Kaskad filtrasyon uygulandı. DFPP; ekstrakorporeal devrede kanın sirkülasyonu için vasküler giriş, her iki kolun periferik venine (antekübital ven) kanatlı fistül iğne veya intraket takılarak elde edildi. Tüm DFPP seansları Plasauto Σ sistemi (Plasauto Σ Cihazı, Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Öncelikle sistemde plazmayı kanın hücresel elemanlarından ayırmak için yüzey alanı 0,5 m², membranı ise polietilen olan bir plazma ayırıcı filtre (Plasmaflo OP-05W(L), Asahi Kasei Medical Co., Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı. Ayrılan plazmadan lipitleri uzaklaştırmak için yüzey alanı 2,0 m², membranı ise etilen vinil alkol kopolimeri bir plazma komponent separatörü (Cascadeflo EC-50W(L), Asahi Kasei Medical Co., Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı. Plazma ayırıcı filtreden geçen kanın akış hızı hastanın ve periferik venin durumuyla bağlantılı olacak şekilde 50–80 ml/dk aralıklarında ayarlandı. Plazma ayırıcı filtre içinden geçen kanın maksimum %33' üne kadar plazmanın ayrılmasına izin verdiğiinden, plazma akış hızı kan akış hızıyla doğru orantılı olarak yaklaşık 10–25 ml/dk aralığında ayarlandı. Antikoagülan olarak hasta kilosuna ve kan pıhtılaşma göstergeleri değerlendirilerek hastaların kilogramağırlığı başına sistemde başlangıçta bolus olarak 50 IU, idame olarak da saat başı 25 IU heparin kullanıldı. Her bir seansta hastaların kilo ve kan değerlerine göre hesaplanarak 1,5 Total Plazma Hacmi (TPH) plazma işlendi. Seanslarda herhangi bir replasman sıvısına ihtiyaç duyulmadı. DFPP işleminde kullanılan malzemeler tek kullanımlık olduğundan, her bir seansta yeni bir set kullanıldı.

Kaskad filtrasyon tekniği ise DFPP metoduna çok benzer şekildedir. İki sistem arasındaki esas fark DFPP de bir plazma ayırıcı filtre sayesinde plazma filtrasyon ile kanın hücresel elemanlarından ayrılırken, Cascade (Kaskad) filtrasyon tekniğinde ise plazma kanın hücresel elemanlarından santrifüj yöntemiyle ayrılır. Dolayısıyla, DFPP de tek cihaz ile lipid aferez işlemi gerçekleştirilebilirken, Cascade (Kaskad) filtrasyon da plazmayı santrifüj ile ayırabilecek ikinci bir cihaz gereksinimi vardır. Sonrasında her iki yöntemde de ortak olacak şekilde ayrılan plazma bir plazma komponent separatrne gönderilerek lipidlerin plazmadan uzaklaştırılması sağlanır.

Kaskad filtrasyon tekniğinde, ekstrakorporeal devrede kanın sirkülasyonu için vasküler giriş, her iki kolun periferik venine (antekübital ven) kanatlı fistül iğne veya intraket takılarak elde edildi. Öncelikle plazmayı kanın hücresel elemanlarından santrifüj yöntemiyle ayırmak için bir aferez cihazı (Cobe Spectra, Lakewood, CO, USA) kullanıldı. Kanın hücresel elemanlarından plazmanın santrifüj yöntemiyle ayrılmasını sağlayan bu cihazda kanın akış hızı hastanın ve periferik venin durumuyla bağlantılı olacak şekilde 50-60 ml/dk aralıklarında ayarlandı. Sistemde antikoagülan olarak da ACD-A kullanıldı. Cihazdan çıkan plazmanın akış hızı ise 15–30 ml/dk arasında ayarlandı. Aferez cihazından santrifüj metoduyla ayrılan plazma lipidlerinden arındırılmak üzere ikinci bir cihaza (INFOMED, CF 100, Genova-Switzerland) gönderildi. Bu aşamada DFPP işlemleriyle ortak olacak şekilde, plazmadan lipidleri uzaklaştırmak için ikinci cihaza takılan yüzey alanı 2,0m², membranı ise etilen vinil alkol kopolimeri bir plazma komponent separatörü (Cascadeflo EC-50W(L), Asahi Kasei Medical Co. Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı. Her bir seansta hastaların kilo ve kan değerlerine göre hesaplanarak 1,5 Total Plazma Hacmi (TPH) plazma işlendi. Cascade (Kaskad) filtrasyon işleminde kullanılan malzemeler tek kullanımlık olduğundan, her bir seansta yeni bir set kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11,5 paket programı kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda sürekli (sayısal ölüm) değişken özelliği taşıyan biyokimyasal ölümler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Standart sapmanın ortalamaya göre yüksek olduğu ölümler için ise medyan değerleri verildi. Kodlanarak oluşturulan

kategorik yapıdaki veriler için frekans ve oranlar verildi. Gruplar ortalama ve standart sapmalarına göre karşılaştırıldığında bu karşılaştırmalara yönelik olarak Error-Bar grafikleri verildi. Gruplar medyan ve kartil değerlerine göre karşılaştırıldığında bu karşılaştırmalara yönelik olarak Box-Plot grafikleri verildi. Gruplar arasında biyokimyasal değerler açısından yapılan karşılaştırmalarda, öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Independent sample t testi ile kontrol edildi. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan sürekli veriler için anlamlılık testi olarak paired sample t testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uymayan sürekli tipteki veriler için anlamlılık testi olarak Willcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tez çalışmamıza alınan hastalarımızın temel ve klinik özellikleri tablo 5’de, laboratuvar değerleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo5. Hasta grubu temel ve klinik özellikleri

	Hasta grubu (n=12)
Yaş(yıl)	37,9±12,95
Boy(cm)	167,3±9,08
Kilo(kg)	72,7±15,68
Cinsiyet(K/E)	7(%58,3)/5(%41,7)
KAH	5(%41,7)
HT	5(%41,7)
Tip II DM	3(%25)

Tablo 6. Hasta grubunun laboratuvar değerleri

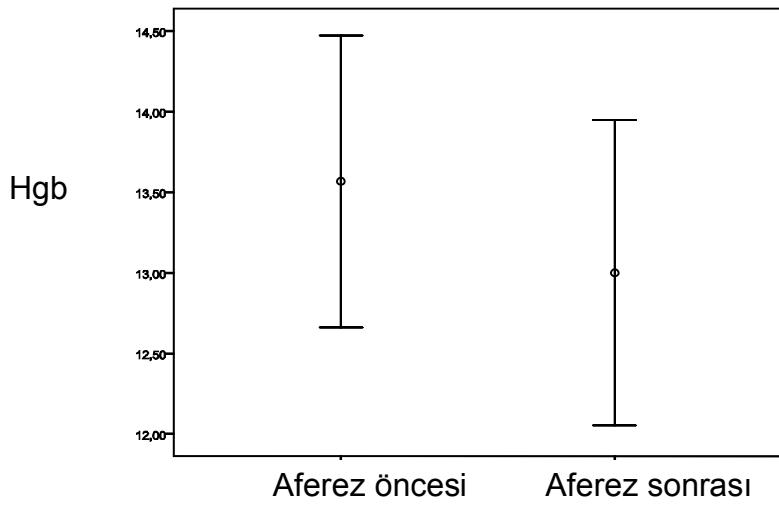
	Aferez öncesi	Aferez sonrası	P
WBC(x10³/µL)	7863,8 ±1805,77	8797,5±2633,26	0,205
Hgb(g/dl)	13,5±1,42	13,0±1,49	0,035
Plt(x10³/µL)	256583,3±45713,45	227833,33±46732,96	0,041
Protein(g/dl)	7,01	5,64	0,002
Albumin(g/dl)	4,4±0,34	3,7±0,41	<0,001
IgG(mg/dl)	10±1,72	8,1±2,13	<0,001
IgM(mg/dl)	1,35	0,3	0,003
IgA(mg/dl)	1,73	1,25	0,003
PTZ(saniye)	10,4	15,80	0,003
INR(saniye)	0,9	1,3	0,003
Aptt(saniye)	24,4±3,65	37,8±6,03	<0,001
Fibrinojen(mg/dL)	293,7±55,01	191,4±37,92	<0,001
Demir(ug/dl)	67,5±25,04	66,3±29,28	0,793
Ferritin(ug/dl)	54,6	36,15	0,002
hc-CRP(mg/L)	2,02	0,95	0,002

Çalışmamıza alınan 12 hastanın 7'si kadın (%58,3) ve 5'i erkekti (%41,7).

Hastaların 5'inde (%41,7) KAH ve HT vardı. Hastaların 3'ünde(%25) DM mevcuttu. Hastaların tamamında ailesel hiperlipidemi öyküsü vardı.

Hastaların aferez öncesi ve sonrası beyaz kan sayımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,205$).

Hastalar aferez öncesi ve sonrası ortalama demir değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,793$).



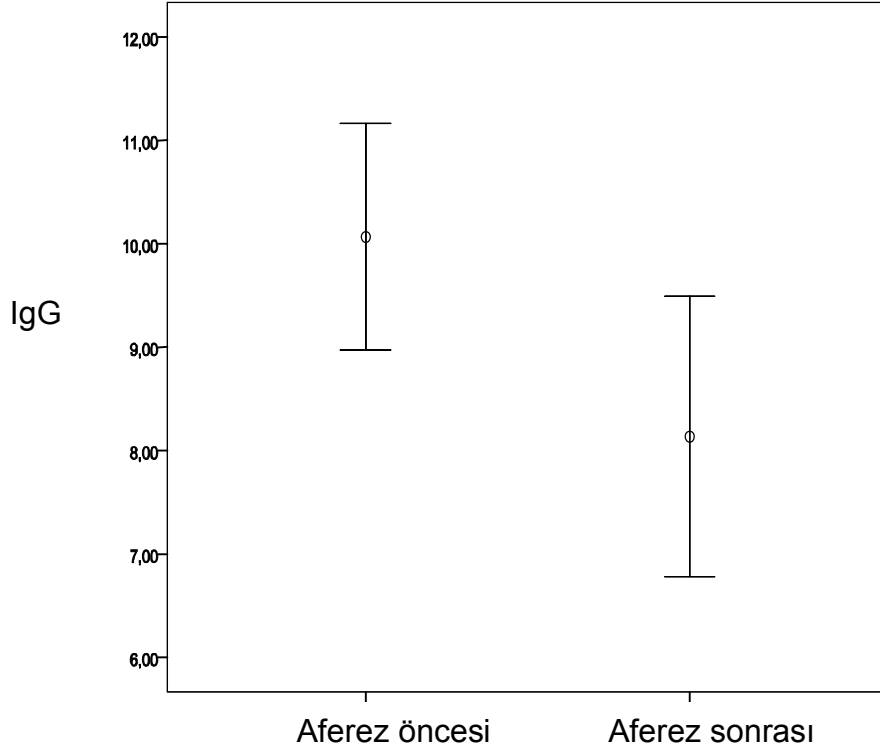
Grafik 1: Aferez öncesi ve sonrası Hgb (g/dl) düzeyleri

Hastaların aferez öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin konsantrasyonları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$) (Grafik 1).

Hastalar aferez öncesi ve sonrası medyan ferritin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

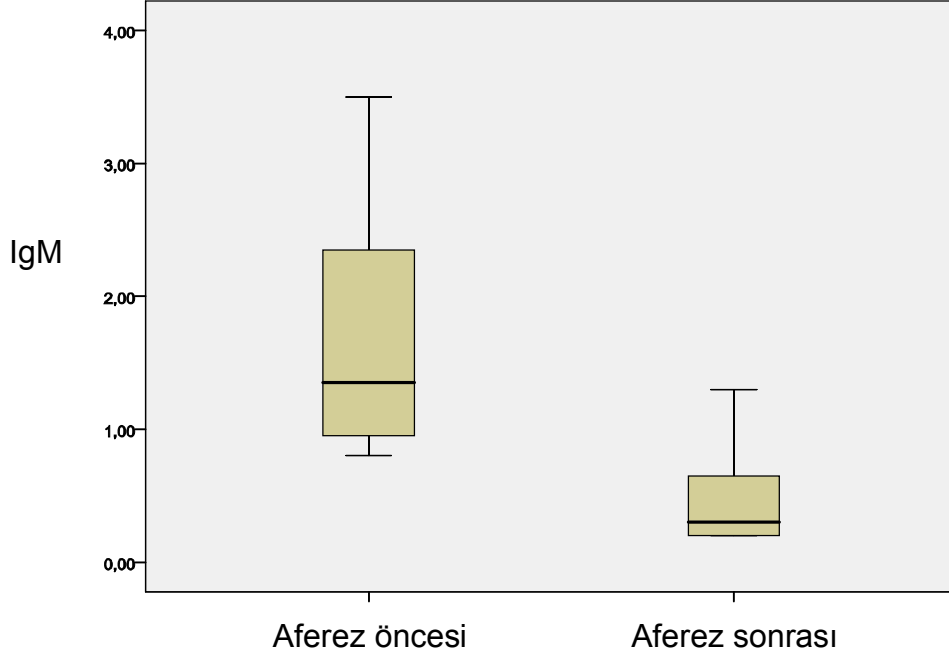
Hastalarda aferez öncesi ortalama albumin ($4,4\pm0,34$ g/dl) ile aferez sonrası ortalama albumin ($3,7\pm0,4134$ g/dl) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Hastalarda aferez öncesi medyan protein (7,0134g/dl) ile aferez sonrası medyan protein (5,6434g/dl) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002).



Grafik 2: Aferez öncesi ve sonrası IgG(mg/dl) düzeyleri

Hastaların aferez öncesi ortalama IgG (10±1,72mg/dl) ile aferez sonrası ortalama IgG (8,1±2,13 mg/dl) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,001) (Grafik 2).

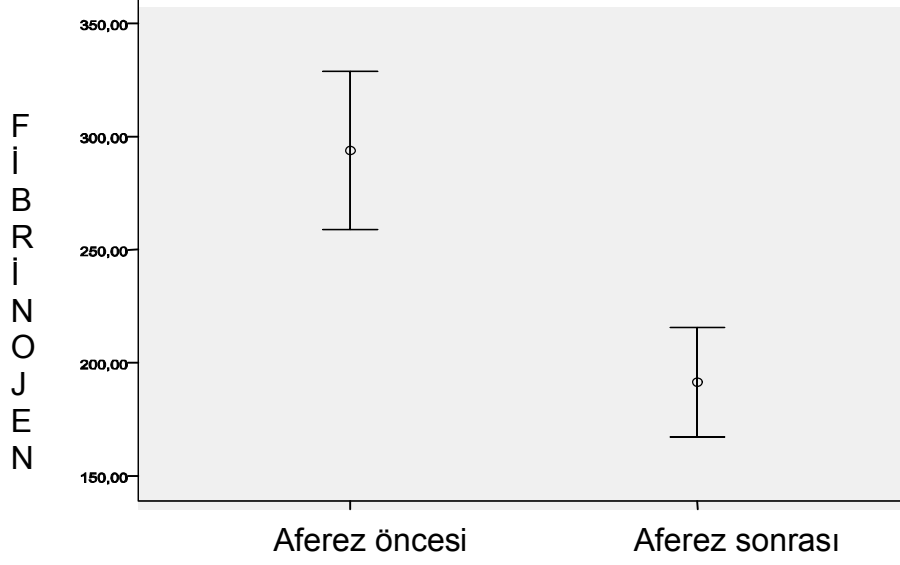


Grafik 3: Aferez öncesi ve sonrası IgM(mg/dl) düzeyleri

Hastaların aferez öncesi medyan IgM düzeyleri(1,35 mg/dl) ile aferez sonrası medyan IgM düzeyleri(0,30 mg/dl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,003$) (grafik 3).

Hastaların aferez öncesi ve sonrası medyan IgA düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,003$).

Hastaların aferez öncesi ve sonrası PTZ ve INR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,003$)



Grafik 4: Aferez öncesi ve sonrası fibrinojen düzeyleri

Hastaların aferez öncesi ve sonrası ortalama aPTT düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,001$).

Hastaların aferez öncesi ve sonrası ortalama fibrinojen düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,001$) (Grafik 4).



Grafik 5: Aferez öncesi ve sonrası hs-CRP (mg/L) düzeyleri (*: Aşan değerler
•: Sapan değerler)

Çalışmaya alınan hastaların aferez öncesi ve aferez sonrası değerlendirilen medyan hs-CRP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$) (Grafik 5).

Çalışmaya TRG yüksekliği nedeniyle alınan 7 hastanın aferez öncesi ve sonrası lipid profili tablo 7’de verilmiştir.

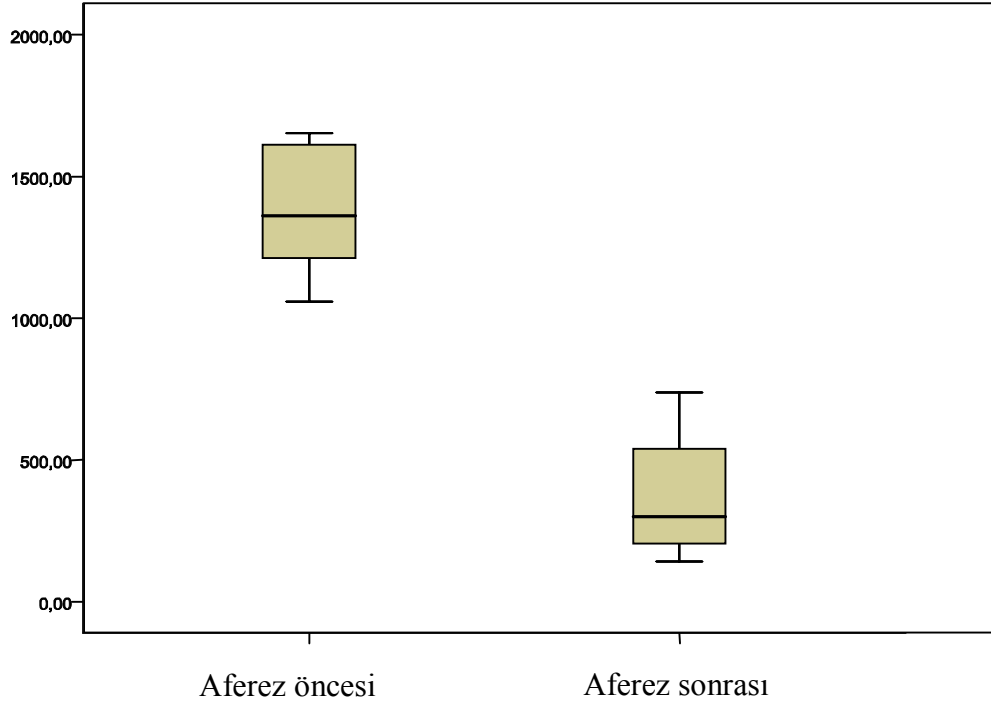
Tablo 7. TRG yüksekliği ile lipid aferez yapılan hastaların aferez öncesi ve sonrası lipid profilleri

	Aferez öncesi	Aferez sonrası	p
Total kolesterol(mg/dl)	339,8±189,93	116,1±91,63	0,003
TRG(mg/dl)	1389,3±243,29	380,9±243,75	<0,001
HDL(mg/dl)	41,2±14,32	22,9±10,40	0,004
LDL(mg/dl)	107,4±100,36	39,9±31,80	0,004

Total kolesterol düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, total kolesterolün lipid aferez sonrası değeri (116,1±91,63), aferez öncesine (339,8±189,93) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,003$).

LDL açısından değerlendirildiğinde, LDL'nin lipid aferez sonrası değeri ($39,9 \pm 31,80$), lipid aferez öncesine ($107,4 \pm 100,36$) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,004$).

HDL için aferez öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).



Grafik 6: Aferez öncesi ve sonrası TRG (mg/dl) düzeyleri

Trigliserid yüksekliği nedeniyle lipid aferez uygulanan hastalarda trigliserid düzeyleri için aferez sonrası değeri ($380,9 \pm 243,75$), aferez öncesine ($1389,3 \pm 243,29$) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (Grafik 6).

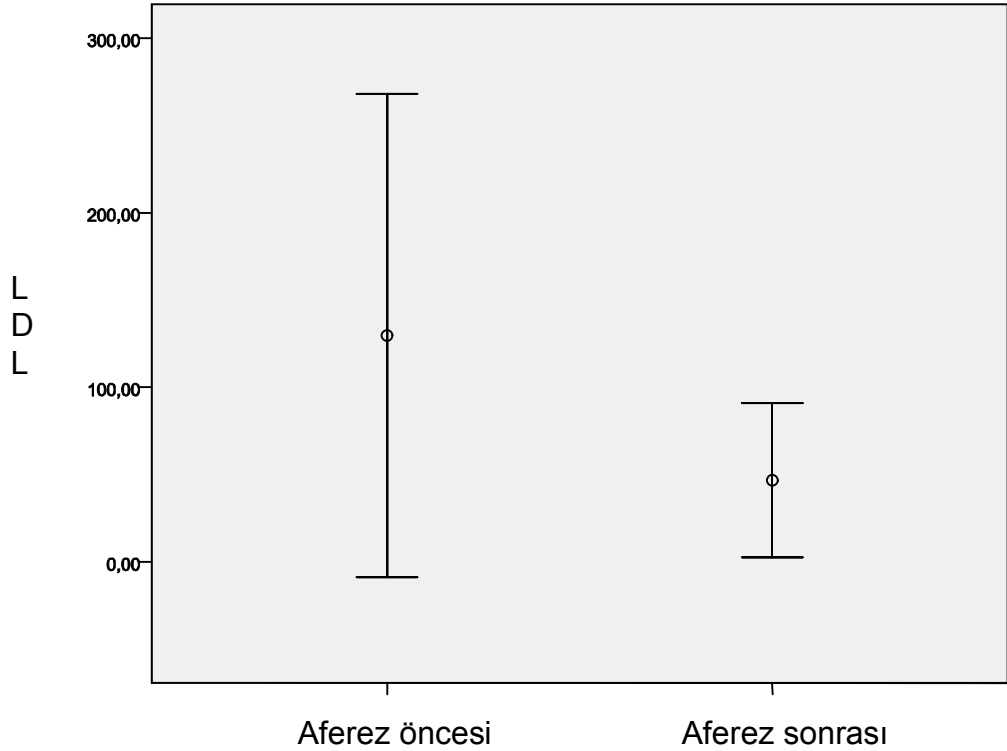
Çalışmaya LDL yüksekliği nedeniyle alınan 5 hastanın aferez öncesi ve sonrası lipid profili tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. LDL yüksekliği ile lipid aferez yapılan hastaların aferez öncesi ve sonrası lipid profilleri

	Aferez öncesi	Aferez sonrası	P
Total kolesterol(mg/dl)	482,8±130,80	171,8±46,42	0,017
TRG(mg/dl)	137,2±82,19	79,9±32,45	0,154
HDL(mg/dl)	44,1±9,96	34,3±12,25	0,002
LDL(mg/dl)	411,5±141,26	121,5±30,14	0,019

LDL yüksekliği sebebiyle aferez yapılan hastalar total kolesterol düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, total kolesterolün lipid aferez sonrası değeri (171,8±46,42), aferez öncesine (482,8±130,80) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur($p=0,017$).

Aferez öncesi ve sonrası HDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,002$).



Grafik 7: Aferez öncesi ve sonrası LDL (mg/dl) düzeyleri

LDL açısından değerlendirildiğinde, LDL'nin lipid aferez sonrası değeri (121,58±30,14 mg/dl), lipid aferez öncesine(411,53±141,26 mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,019) (Grafik 7).

TARTIŞMA

Lipid aferezin lipid profili ve hs-CRP düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan tez çalışmamızda, lipid aferez sonrası serum lipid düzeyleri ve hs-CRP düzeyleri, lipid aferez öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. KAH primer ve sekonder korumada her ne kadar lipid aferez ile ilgili çalışmalar olsada halen bu konuda bir fikir birliği sağlanmamıştır. Ek olarak inflamasyonun en önemli göstergelerinden hs-CRP'nin lipid aferez ile ilişkisi tartışmalıdır. Diyet ve maksimum ilaç tedavisine yanıtız hiperlipidemik hastalarda yapılan çalışmalarda lipid aferezin etkinliği açısından bizim sonuçlarımızla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kroon ve arkadaşları tarafından LDL aferez ve lipid düşürücü ilaçları içeren bir çalışma yapılmıştır. Diyetle lipid düzeyi düzelmeyen, herhangi bir lipid düşürücü ilaç almayan, total kolesterol >309 mg/dl veya LDL < 193 mg/dl ve TRG < 708 mg/dl ve ağır KAH olan hastalar randomize olarak sadece simvastatin alanlar ya da simvastatine ilave her iki haftada bir LDL aferez alanlar olarak ayrılmıştır. LDL kolesterol 2 yıl sonra sadece ilaç alan grupta 270 den 154 mg/dl ye kadar düşerken, LDL aferez grubunda LDL kolesterol 269 dan 116 mg/dl ye düşmüştür. Ortalama Lp(a) sadece simvastatin alan grupta %15 artarken LDL aferez grubunda %19 oranında azalmıştır. Çalışmanın anjiyografik sonlanım noktaları ortalama segment çapındaki ve minimum obstruksiyon çapındaki değişimlerdi. İki yıl sonra her iki grupta stenozun ortalama yüzdesi azalma eğilimi göstermiştir, ancak farklılık gözlenmemiştir. İlaç grubu ile karşılaştırıldığında, LDL aferez grubunda daha fazla minör lezyon kaybolmuştur. Ek olarak LDL aferez grubunda ilaç grubuna kıyasla efor testi sırasında ST segment çökmesinde %39 luk bir iyileşme gözlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgulara göre her iki tedavinin aterosklerotik ilerlemeyi durdurduğunu düşünmüştür. LDL aferezin daha fazla fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı şeklinde yorum yapmıştır. Fonksiyonel değişimin anjiyografik değişimlerin öncesinde olabileceği varsayımında bulunmuşlardır⁹¹.

Thompson ve HEART-UK LDL aferezi çalışma grubu, 2006 yılından önce yayınlanan tıbbi literatürlerin bir derlemesini yapmıştır. Bu çalışmalar beş kontrolsüz çalışma, randomizasyon içermeyen bir kontrollü çalışmaydı. Metaanalizler iki veya daha fazla yılda sonuçlanan ve anjiyografik değişimlerin hasta bazında yapıldığı altı çalışmanın sonuçlarında uygulanmıştır. Ayrıca,

sadece diyet alan bir kontrol kolu olan iki ilaç çalışmasının anjiyografik verilerini de dahil etmişlerdir. Metaanaliz sonuçları, LDL'de ortalama azalmaların tek başına diyetle %7,5, diyet+ ilaç tedavisinde %35 ve diyet, ilaç tedavisi ve LDL aferez ile kombine edildiğinde %53 olduğunu gösterilmiştir. Aterosklerotik ilerleme gösteren hastaların oranı diyetle %46, ilaç tedavisi ilavesinde %33 ve ilaç tedavisi +LDL aferez grubunda %18 idi. Regresyon oranları ise sırasıyla %54, %67 ve %82 idi . Varyans analizi, ilaç tedavisi ve LDL aferez ile kombine ilaç tedavisi arasında bir fark olmadığını, ancak her ikisinin de tek başına diyetten üstün olduğu ortaya çıkarmıştır⁹².

Matsuzaki ve arkadaşları, LDL aferez ve lipid düşürücü ilaçları kullanarak agresif lipid düşürülmesinin hiperlipidemik hastalarda koroner aterosklerotik plakların gerilemesine neden olup olmayacağını değerlendirmiştir. LDL düzeyleri 130–230 mg /dL olan ve 6 aydan fazla lipid düşürücü ilaçlar ve diyet alan koroner arter hastalığı olan 19 hasta çalışmaya almışlardır. Tüm hastalara LDL aferez önerilmiştir. 19 hastanın 12'si ilaç tedavisine ek olarak bir yıl boyunca her iki haftada bir LDL afereze alınmıştır. Kolesterol ve LDL sadece ilaç alan grupta değişmemiş, ancak LDL aferez grubunda sırasıyla %28,4 ve %34,3 azalmıştır. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi başlangıçta ve bir yılın sonunda yapılmıştır. Minimal lümen çapı ve plak alanı LDL aferez grubunda belirgin iyileşmiş, ancak sadece ilaç alan grupta lümen çapı değişmemiş ya da plak alanı artmıştır⁹³.

Mabuchi ve arkadaşları KAH'ı olan hiperlipidemik hastalarda, LDL düşürücü ilaç alan 87 ve LDL düşürücü ilaçlara ilave LDL aferez alan benzer özellikte 43 hastada lipid düşürücü tedavilerin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Lipid düşürücü tedavilerin etkinliğini ve klinik sonuçlar yaklaşık 6 yıllık tedavi sonrası değerlendirilmiştir. LDL kolesterolde azalma; yalnız ilaç alanlarda %28, ilaçlara ilave LDL aferez alanlarda ise %58 idi. Koroner olay oranı LDL aferez grubunda daha düşük (%10' karşı %36; p=0,0088) idi. Araştırmacılar, LDL aferezin hiperlipidemik hastaların KAH tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır⁹⁴.

Çalışmamızda; LDL aferez sonrası değerlendirilen lipid profilleri aferez öncesi değerlere göre anlamlı düşük saptandı. Yukarıda belirtilen çalışmalar ışığında ilaç ve diyet tedavisine ek olarak uzun süreli LDL aferez tedavisinin KAH'nın primer ve sekonder korumasında kolesterol seviyesine etkili düşünüldü.

Ateroskleroz patogeneğinde hs-CRP'nin rol aldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir^{99,100}. Ancak bu veriler çelişkilidir ve kesinleşmiş net bir fikirbirliği henüz yoktur¹⁰¹. Jupiter çalışması hs-CRP ve LDL'nin daha aşağı seviyelere çekilmesinin klinik sonuçları noktalarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir¹⁰². Puntoni ve arkadaşları hiperlipidemik hastalarda kontrol grubuna göre hs-CRP'yi yüksek bulmuştur. Ancak bu hs-CRP yüksekliğinin klinik anlamı gösterilememiştir¹⁰³. Kojima ve arkadaşları HELP tekniği ile yaptığı LDL aferez çalışmasında hs-CRP'de önemli bir azalma bulmuşlardır¹⁰⁴. Bu bulgu Kobayashi ve arkadaşları tarafından periferik arter hastalarında lipoprotein (a) aferezi ile gerçekleştirilen LDL aferez çalışmasında desteklenmiştir.^{105,106} Hershcovici ve arkadaşları hiperlipidemik hastalarda LDL aferez süresince hs-CRP'de önemli ve yararlı azalma buldu ki; bu azalma farklı aferez tekniklerinde de gözlemlendi¹⁰⁷. Aynı şekilde diğer çalışmalarda da farklı LDL aferez tekniklerinde anlamlı hs-CRP düşüşleri izlenmiştir¹⁰⁸. Kaskad filtrasyon tekniğinde hs-CRP düzeylerinin ilk olarak değerlendirildiği bizim tez çalışmamız ve farklı tekniklerle gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da ateroskleroza yatkın bireylerde, inflamatuvar sürecin belirteci hs-CRP önemli düzeyde düşmüştür. Ancak sayısal olarak istatistiksel anlamlı azalan hs-CRP'nin aterosklerotik süreçteki klinik önemi hala net olarak bilinmemektedir.

Çalışmalar göstermiştir ki; lipid aferez teknikleri serumda diğer istenmeyen azalmalara sebep olabilir. Bunlar protein, albümin, immunglobinler gibi büyük moleküler proteinlerdir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı azalan bu sayısal değerler, serum normal sınır değerleri arasındadır. Farklı çalışmalarda, IgG'nin düşüş ortalaması %27–32 arasında bulunmuştur⁹⁵. Kaskad filtrasyon kullanılarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmada serum total proteinde %26,9, albuminde %19,6'lık bir düşüş gözlenmiştir⁹⁶. Ancak bu düşüşlerin sonucunda herhangi bir enfeksiyon, ödem veya ek zarar gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda total protein, albumin, IgG, M, A LDL aferez sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı. Ancak aferez sonrası ölçülen değerler normal serum sınır aralığındaydı. Hastalarımızın takibinde bu azalmalara bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Bu düşüşler, LDL aferezin olumsuz, ancak klinik önemli olmayan değişimleri olarak değerlendirildi.

Klinik gözlemler anemiye neden başka bir sebep olmadan LDL aferez ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda demir eksikliği anemisi olduğunu

göstermiştir⁹⁷. Bizim çalışmamıza alınan hastaların aferez öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak aferez sonrası hemogram değeri normal dağılım aralığında tespit edildi. Ek olarak çalışmamızda LDL aferez sonrası, LDL aferez öncesine göre medyan ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi. Bir çalışmada tek LDL aferez seansı ile ferritin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir⁹⁷. Eisenhauer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da aferez süresince ferritinde azalma izlenmiştir⁹⁸. Başlangıç hemoglobin seviyeleri normal referans aralıkta olan, anemiye sebep başka ek nedeni olmayan hastalarımızın hepsine koruma amaçlı oral demir preparatı verildi.

Fibrin prekürsörü olan fibrinojen kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir¹⁰⁹. Tez çalışmamızda fibrinojen düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. Wang ve arkadaşları KAH olan hastalarda LDL aferez süresince fibrinojenin azalmasını gösterdi¹¹⁰. Bu durum Kobayashi ve arkadaşları tarafından LDL aferez ile tedavi edilen periferik arter hastalarında da izlendi¹⁰⁶. Otto ve arkadaşları farklı LDL aferez tekniklerinde de fibrinojenin azaldığını gösterdi¹¹¹. Böylece farklı LDL aferez tekniklerinde fibrinojenin sürekli olarak düşüklüğü gözlemlendi. Bu durum KAH olan hastalarda trombotik ve aterosklerotik süreç için önemlidir. LDL aferez tekniklerinde fibrinojen düzeyindeki bu azalmanın yararı klinik sonuçlarımla noktalarıyla desteklenmelidir.

Tez çalışmamızda LDL aferez uygulanan hastalarımızın üçünde hipotansiyon gözlemlendi. İki hastamızda semptomatik olmayan bradikardi ve bir hastamızda bulantı izlendi. Bambauer ve arkadaşları tüm aferez tekniklerini içeren 4330 LDL aferez işlemlerinin derlemesini yapmışlardır. Bu derlemede %10,9 'luk bir yan etki oranı görülmüştür. İncelenen farklı sistemler arasında yan etki tipi ve sıklığı arasında farklılık görülmemiştir. Yan etkilerin çoğunluğu hafif olarak gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler tedavi sonrası kanama %3,5, kusma %2,5, hipoglisemi %2,4, hipotansiyon %2,2, allerjik reaksiyon %0,2, şok %0,1 olarak saptamıştır¹¹².

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiperlipidemi tedavisi, yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi maksimum ve tolere edilebilir statin tedavisi ile kombine ezetimib, niasin, safra asit ekstrelerine rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşamayan hastalarda LDL aferezi içermektedir. Çalışmamızda hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyon tekniği ile gerçekleştirilen LDL aferez tedavisinin, lipid düzeyini etkin şekilde düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Lipid düzeylerindeki bu azalma ve bunun devamının KAH ilerlemesini ve kötü sonuçlanımları azaltacağı kanısına ulaşılmıştır.

Bizim çalışmamızda LDL aferez sonrası hs-CRP düzeyleri LDL aferez öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu azalan hs-CRP düzeylerinin LDL aferez ile ilişkili lipid profilinde iyileşmenin yanı sıra aterosklerozun stabilizasyonuna katkıda bulunabilecek bir süreç olabileceği ek çalışmalarla incelenmeli ve desteklenmelidir.

SINIRLAMALAR

Bölgemizde lipid aferez yöntemi ilk olarak bizim çalışmamız ile başlatılmıştır. Bundan dolayı hasta sayımız yetersizdir.

Ayrıca famial hiperlipidemi tanısı laboratuvar ve genetik çalışmalar ile konulmaktadır ancak ülkemizde genetik çalışmalar yapılmamaktadır, FH tanısı aile hikayesi ve laburatuvar bulguları ile desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276–82.
2. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: Recommendations from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* 2011; 5(5): 3.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s nature. 1993; 362: 801–809.
4. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557–65.
5. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 2: 1005–1007.
6. Libby P, Aikawa M, Schonbeck U. Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim biophys acta* 2000; 1529: 299.
7. Charles H, Hennekens MD. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risc factors. *circulation*. 1998; 97: 1095–1102.
8. Libby P. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135.

- 9.** Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulations* 1992; 85: 391–405.
- 10.** Vallace P. Vasculer endotelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*. 3rd ed. Oxford medical publications, 1996; 2: 2295–2300.
- 11.** Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk kardioloji derneği arşivi* 2009; 37: 1–6.
- 12.** Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin resistance. *Diabet Med* 1999; 16(5): 442–443.
- 13.** Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164–1179.
- 14.** Salonen JT, Hertkuala S, Yamamoto R. Autoantibody against oxidized ldl and progression of carotid atherosklerosis. *Lancet* 1992; 339: 883–887.
- 15.** Popma JJ. Coronary angiography and intravascular ultrasound imaging. *Braunwald's heart disease a text book of cardiology*. 7th ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2005; 423–454.
- 16.** Libby P, Ridker P M, Genest J. The vasküler biology of atherosclerosis and risk faktors for atherosclerotic disease. In: Braunwald E, Zipes DP. *Heart disease*. 6th ed. Philadelphia Saunders 2001; 995–1039.
- 17.** Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 191–203.

- 18.** Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr atheroscler rep* 2008;10: 164–70.
- 19.** Libby P. Inflammatory mechanisms: The molecular basis of inflammation and disease. *Nutr rev* 2007; 65: 140–6.
- 20.** Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88–92.
- 21.** Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic res cardiol* 2008; 103: 398–406.
- 22.** Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron artery dis* 2009; 20: 15–20.
- 23.** Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein and atherothrombosis. *J periodontol* 2008; 79: 1544–51.
- 24.** Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–79.
- 25.** Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, et al. *Gazi tıp dergisi* 2006; 17: 1–2.
- 26.** Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333–2342.
- 27.** National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106: 3143–3421.

- 28.** Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr opin lipidol* 1998; 9: 441–448.
- 29.** Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 220–250.
- 30.** Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease update. *Indian heart J* 2004; 56: 21–26.
- 31.** Girgin F, Ersöz B. Kolesterol ve biyolojik psikiyatri. *Biyokimya dergisi* 1998; 23: 23–32.
- 32.** Anar G. Kolesterol nedir. *Dünya gıda dergisi* 1998; 9: 54.
- 33.** Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220–1225.
- 34.** Rifai N, Bachorik P, Albers J: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Carl A. Burtis, Edward R. Saunders 1999: 809–861.
- 35.** Bhagavan NV. Plasma lipoproteins. In: *Medical biochemistry*. 4th ed. Harcourt/Academic Pres 2002; 429–452.
- 36.** Naito HK. Coronary artery disease and disorders of lipid metabolism. In: *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*. 4th ed. Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, et al. Mosby 2003; 603–638.
- 37.** Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88(6):1785–1792.

- 38.** Kokoglu E, Suer S, Sonmez H, et al. The relationship between the electrophoretic mobility of lipoproteins and coronary heart disease. *Res commun mol pathol pharmacol* 1996; 91(1): 109–116.
- 39.** Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- 40.** Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002; 105: 2632–2637.
- 41.** Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733–737.
- 42.** Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, et al. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise induced myocardial ischemia in middleaged men and women. *Arterioscler thromb vasc biol* 1995;15: 1829–1838.
- 43.** AD MB, Durrington PN: Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990, 85(1): 1–14.
- 44.** Mahley RW. Disorders of lipid metabolism. In: *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Saunders 2003: 1642–1691.
- 45.** AD MB, Durrington PN. Lp(a), structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85(1): 1–14.

- 46.** Safeer RS, Ugalat PS. Cholesterol treatment guidelines update. *Am Fam Physician* 2002; 65(5): 871–880.
- 47.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227–239.
- 48.** Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 8th ed. Kayaalp O. Ankara: Hacettepe TAŞ kitapçılık ltd şti; 2000: 567–587.
- 49.** Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JC, et al. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121(8): 576–583.
- 50.** Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, et al. Lipid-lowering medications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2(1): 171–180.
- 51.** Tamer İ, Dabak R, Tamer G, et al. Güncel kılavuzlar ışığında hiperlipidemi. *Aile Hekimliği Dergisi* 2008; 2(3): 6–10.
- 52.** Grundy SM: Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97(15): 1436–1439.
- 53.** Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81(5): 582–587.
- 54.** Baykan M. Hiperlipidemide statinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(7): 57–65.

- 55.** A. Yamamoto, A. Kawaguchi, M. Harada et al. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis: an overview. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1(3): 233–241.
- 56.** M. Szczepiorkowski, N. Bandarenko, H. C. Kim et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007; 22(3): 106–175.
- 57.** W. B. Kannel, P. A. Wolf, W. P. Castelli et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The framingham study. *Journal of the American Medical Association* 1987; 258(9): 1183–1186
- 58.** Scandinavian simvastatin survival study group. Design and baseline results of the Scandinavian simvastatin survival study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1993; 71(5): 393–400.
- 59.** R. Candrina, S. Spandrio, O. Stefano et al. Double-filtration plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia: our experience over 25 treatments. *Beitrage zur Infusionstherapie* 1988; 23: 189–190.
- 60.** T. Agishi, J. Kaneko, Y. Hasuo, et al. Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivate for substitution. In: *Plasma Exchange*. H. G. Sieberth (eds). Stuttgart: Germany, 1980; 53.
- 61.** G. R. Thompson, K. Okabayashi. Plasma exchange and ldl apheresis. *Progress in Clinical and Biological Research* 1988; 255: 311–316.
- 62.** K. Tojo, S. Sakai, T. Miyahara. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis in conjunction with double filtration

plasmapheresis in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis. *Nihon Jinzo Gakkai* 1988; 30(9): 1153– 1160.

63. E. B. Smith, L. Crosbie. Fibrinogen and fibrin in atherogenesis in treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease. A. M. Gotto, M. Manchini, W. O. Richter (eds). Switzerland: Basle, 1990; 4.

64. R. Klingel, P. Mausfeld, C. Fassbender, et al. Lipid filtration safe and effective methodology to perform lipid-apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 2004; 30(3): 245–254.

65. R. Klingel, T. Fassbender, C. Fassbender, et al. From membrane differential filtration to lipidfiltration technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis* 2003; 7(3): 350–358.

66. R. Klingel, B. Erdtracht, V. Gauss, et al. Rheopheresis in patients with critical limb ischemia results of an open label prospective pilot trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005; 9(6): 473–481.

67. N. Terai, U. Julius, M. Haustein et al. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolemia. A pilot study. *British Journal of Ophthalmology* 2010; 95: 401–404.

68. W. Stoffel, T. Demant. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981; 78(1) 611–615.

69. H. Borberg, W. Stoffel, K. Oette. The development of specific plasmaimmunoabsorption. *Plasma Therapy and Transfusion Technology* 1983; 4(4): 459–466.

- 70.** M. Parusel, J. G. Kadar, H. Hermann et al. Anaphyotoxin generation and complement changes during clinically uneventful specific immunoadsorption (LDL apheresis) therapies. Germany: Abstract Book 1989; 12.
- 71.** H. Borberg, A. Gaczkowski, V. Hombach, et al. Regression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia under LDL-apheresis. *Progress in Clinical and Biological Research* 1988; 255: 317–326.
- 72.** H. Ullrich, B. Mansouri Taleghani, K. J. Lackner, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immunoadsorption over plasma exchange treatment. *Transfusion Science* 1998; 19: 33–38.
- 73.** G. M. Kostner, F. Krempler. Lipoprotein (a). *Current Opinion in Lipidology* 1992; 3: 279–284.
- 74.** M. Jauhiainen, P. Koskinen, C. Ehnholm et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk a nested case-control study of the Helsinki heart study participants. *Atherosclerosis* 1991; 89(1): 59–67.
- 75.** D. R. Illingworth, E. A. Stein, R. H. Knopp, et al. A randomized multicenter trial comparing the efficacy of simvastatin and fluvastatin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 1996; 1(1): 23–29.
- 76.** S. N. Pokrovsky, I. Y. Adamova, O. Y. Afanasieva, et al. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma in vitro study. *Artificial Organs* 1991; 15(2): 136–146.
- 77.** S. N. Pokrovsky, A. V. Sussekov, O. I. Afanasieva, et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) apheresis

preliminary clinical data. *Chemistry and Physics of Lipids* 1994; 67–68: 323–330.

78. D. Seidel, H. Wieland. Ein neues verfahren zur selektiven messung und extrakorporalen elimination von low-densitylipoproteinen. *Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry* 1982; 20: 684.

79. T. Eisenhauer, V. W. Armstrong, E. Koren, et al. Heparin extracorporeal LDL-precipitation (HELP): Technical aspects and influence on plasma lipoproteins and apolipoproteins. Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart Disease. In: A. M. Gotto, M. Manchini, W. O. Richter et al. (eds). Switzerland: Basle 1976; 3.

80. D. Seidel, V. W. Armstrong, P. Schuff-Werner et al. The HELP-apheresis multicenter study, an angiography assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart-disease. *European Journal of Clinical Investigation* 1991; 21(4): 375–383.

81. H. Mabuchi, J. Michishita, T. Mitsuaki et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987; 68(1): 19–25.

82. T. Agishi, W. Wood, B. Gordon. LDL apheresis using the Liposorber_{LA-15} system in coronary and peripheral vascular disease associated with severe hypercholesterolemia. *Current Therapeutic Research* 1994; 55(8): 879–904.

83. N. Tani. Development of selective low-density lipoprotein (LDL) apheresis system: immobilized polyanion as LDL-specific adsorption for LDL apheresis system. *Artificial Organs* 1996; 20(8): 922–929.

- 84.** T. Bosch, J. Thiery, H. J. Gurland, et al. Long-term efficiency, biocompatibility and clinical safety of combined simultaneous LDL apheresis and hemodialysis in patients with hypercholesterolemia and endstage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993; 8(12): 1350–1358.
- 85.** T. Bosch, A. Lnnertz, B. Schmidt, et al. Dali apheresis in hyperlipidemic patients: Biocompatibility, efficacy and selectivity of direct adsorption of lipoprotein from whole blood. *Artificial Organs* 2000; 24(2): 81–90.
- 86.** T. Bosch, B. Schmidt, W. Kleophas et al. LDL-hemoperfusion a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patirents. *Artificial Organs* 1993; 21(10): , 1060–1065.
- 87.** L. J. Drager, U. Julius, K. Kraezle, et al. Dali-the first human blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) systemin a clinical use: procedure and clinical results. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28(12): 994–1002.
- 88.** C.Otto, P. Kern, R. Bambauer, et al. Efficacy and safety of a new whole-blood lowdensity lipoprotein apheresis system(Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artificial Organs* 2003; 27(12): 1116–1122.
- 89.** H. Tasaki, K. Yamashita, Y. Saito, et al. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2006; 10(1): 32–41.
- 90.** M. G. Donner, K. G. Parhofer, W. O. Richter, et al. Low-density lipoprotein oxidizability before and after LDL apheresis. *Metabolism* 1999; 48(7): 881–886.

- 91.** Kron AA, Aengevaeren WRM, van de Werf T, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS), effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826–35.
- 92.** Thompson GR. LDL Apheresis Working Group. Recommendation for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198:247–55.
- 93.** Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 220–227.
- 94.** Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long – term efficacy of low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:220–7
- 95.** Geiss HC, Parhofer KG, Donner MG, et al. Low density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration). *Ther Apher* 1999; 3: 199–202.
- 96.** Barbagallo CM, Aversa MR, Di Marco T, et al. Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 1995;10: 96–100.
- 97.** Bramlage CP, VW Armstrong, A Zapf, et al. Low-density lipoprotein apheresis decreases ferritin, transferrin and vitamin B12, which may cause anemia in serially treated patients. *Ther Apher Dial.* 2010; 14(2):136–42.
- 98.** Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, et al. Selective removal of low density lipoproteins by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987;65:161–8.

- 99.** Kuper H, Nicholson A, Kivimaki M, et al. Evaluating the causal relevance of diverse risk markers: Horizontal systematic review. *BMJ* 2009; 339: 4265.
- 100.** Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109:1914–7.
- 101.** Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a by stander of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2092–6.
- 102.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- 103.** Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, et al. Myeloperoxidase modulation by LDL apheresis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 185.
- 104.** Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 431–434.
- 105.** Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDLapheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005;20: 239–
- 106.** Kobayashi S, Oka M, Moriya H, et al. LDL-apheresis reduces p-selectin, crp and fibrinogen, possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2006;10: 219–23.
- 107.** Hershcovici T, Schechner V, Orlin J, et al. Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. *J Clin Apher* 2004;19: 90–97.

- 108.** Hovland A, Hardersen R, Sexton J, et al. Different inflammatory responses induced by three LDL-lowering apheresis columns. *J Clin Apher* 2009; 24: 247–253.
- 109.** Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799–809.
- 110.** Wang Y, Blessing F, Walli AK, et al. Effects of heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis* 2004; 175: 145–50.
- 111.** Otto C, Berster J, Otto B, Parhofer KG. Effects of two whole blood systems for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2007; 22: 301–305.
- 112.** Bambuer R, Schiel R, Latza R. Low density lipoprotein apheresis: An overview. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 382–390.
- 113.** M. Szczepiorkowski, N. Bandarenko, H. C. Kim, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007; 22(3): 106–175.
- 114.** Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 151(2): 493–499.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AKS:	Akut koroner sendrom
Apo B:	Apolipoprotein B
hs-CRP:	Yüksek-duyarlıklı CRP
DALI:	Lipoproteinlerin tam kandan direk adsorbsiyonu
DFPP:	Double filtrasyon plazmaferezi
DM:	Diyabetes mellitus
DSA:	Dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu
FH:	Familyal hiperlipidemi
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HELP:	Heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu
HL:	Hepatik lipaz
HT:	Hipertansiyon
IDL:	Orta yoğunluklu lipoprotein
KAH:	Koroner arter hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler hastalıklar
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a):	Lipoprotein a
LPL:	Lipoprotein lipaz
MS:	Metabolik sendrom
NCEP ATP III:	National cholesterol education program adult treatment panel III
TEKHARF:	Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri
TKD:	Türk Kardiyoloji Derneği
TRG:	Trigliserid
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No
Grafik 1. (Aferez öncesi ve sonrası Hemoglobin düzeyleri)	34
Grafik 2. (Aferez öncesi ve sonrası IgG düzeyleri)	35
Grafik 3. (Aferez öncesi ve sonrası IgM düzeyleri)	36
Grafik 4. (Aferez öncesi ve sonrası fibrinojen düzeyleri)	37
Grafik 5. (Aferez öncesi ve sonrası hs-CRP düzeyleri)	38
Grafik 6. (Aferez öncesi ve sonrası TRG düzeyleri)	39
Grafik 7. (Aferez öncesi ve sonrası LDL düzeyleri)	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. (Normal arter duvarının yapısı)	9
Şekil 2. (Aterom Plağı)	10
Şekil 3. (Temel ateroskleroz süreci)	11

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. (NCEP ATP III Kılavuzuna Göre Serum Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması)	19
Tablo 2. (Hiperlipidemi İçin NCEP ATP III Tedavi Önerileri)	20
Tablo 3. (Statinlerin Serum Lipid Düzeylerine Olan Etkileri)	23
Tablo 4. (Çalışma dışı bırakma kriterleri)	27
Tablo 5. (Hasta grubu temel ve klinik özellikleri)	33
Tablo 6. (Hasta grubunun laboratuvar değerleri)	33
Tablo 7. (TRG yüksekliği ile lipid aferez yapılan hastaların aferez öncesi ve sonrası lipid profilleri)	38
Tablo 8. (LDL yüksekliği ile lipid aferez yapılan hastaların aferez öncesi ve sonrası lipid profilleri)	40

