

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. DAHİLİYE KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ

EZETİMİB MONOTERAPİSİNİN LİPOPROTEİN (a) ve DİĞER LİPİD
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
Dr. Bülent BİLİR

İSTANBUL-2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. DAHİLİYE KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ

EZETİMİB MONOTERAPİSİNİN LİPOPROTEİN (a) ve DİĞER LİPİD
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
Dr. Bülent BİLİR

İSTANBUL-2008

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük katkısı olan ve zamansız yitirdiğimiz değerli klinik Őefim Dr. DurmuŐ ŐENDAĐ' ı saygıyla anıyorum.

Hastane baŐhekimimiz Prof. Dr. Hamit OKUR ve eski baŐhekimimiz Doç. Dr. Rafet YİĐİTBAŐ' a,

Bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkılarından dolayı klinik Őefim Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ' ye,

Bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan değerli klinik Őeflerimiz Prof. Dr. Aytekin OĞUZ ve Dr. Yavuz ERYILMAZ' a,

Eğitimim süresince dostluk ve birikimlerini bizimle paylaşan klinik Şef yardımcımız Dr. Emin CENGİZHAN' a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan İntaniye Kliniği Őefi Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŐ' e, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Őefi Doç. Dr. Tülin KUYUCU' ya, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği Őefi Dr. Asuman ORÇUN' a,

İhtisas süresi boyunca gösterdikleri dostluk ve yardımlarından dolayı uzman doktorlarımıza ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardım ve emeklerinden dolayı tüm hemŐire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Değerli aileme ve eŐime,

Sonsuz teŐekkürler.....

KISALTMALAR

Apo-(a)	: Apolipoprotein-(a)
CM	: Şilomikron
CRP	: C-reaktif protein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HT	: Hipertansiyon
IDL	: Ara(orta) yoğunluklu lipoprotein
IL- 6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
LP	: Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
Mİ	: Miyokard infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
NPC1L1	: Niemann Pick C1 Like-1
PAH	: Periferik arter hastalığı
TA	: Tansiyon Arteriale
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL-K	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
YA	: Yağ asitleri

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA NO
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. ATEROSKLEROZ	4
2. LİPOPROTEİN (a)	26
3. DİSLİPİDEMİ	35
4. EZETİMİB	38
MATERYAL VE METOD	48
SONUÇLAR	51
TARTIŞMA	56
ÖZET	61
KAYNAKLAR	62

GİRİŞ

Ateroskleroz erken çocukluk döneminden itibaren başlayan multifaktöryel ve progresif bir süreçtir. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar, tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir(1). Tüm ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı(KAH) gerek erkeklerde gerekse kadınlarda ilk sırada yer almaktadır(2). Kardiyovasküler hastalıkların(KVH) gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerini saptamak için özellikle son kırk yılda geniş ölçekli çalışmalar yapılmış olup her geçen gün bu çalışmalara bir yenisi eklenmekte ve yeni bir minör risk faktörü ortaya atılmaktadır.

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verileri Türkiye’de koroner arter hastası sayısının 2000 yılı itibari ile yaklaşık iki milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160000 kişinin koroner arter hastalığı nedeniyle öldüğünü göstermektedir(3). Türk Kardiyoloji Derneği’nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43’ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir(4).

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlayan ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olan kronik progresif bir hastalıktır. Tüm vasküler yatağı etkilemekle beraber daha çok koroner arterler, karotisler, abdominal aorta, renal arter ve alt ekstremitte arterlerini tuttuğu bilinmektedir(5). Gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar. Klinik bulgular, plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra (lümen çapı % 70’ den fazla daralınca) genellikle erkeklerde dördüncü, kadınlarda beşinci dekattan sonra başlar. Aterotromboz, lokal oklüzyon veya distal emboli oluşturarak üç temel klinik duruma yol açar: Koroner kalp hastalığı(KKH), iskemik inme(serebrovasküler hastalık; SVH) ve periferik arter hastalığı(PAH). Ölümcül sonuçlara yol açan bu hastalıkların hepsi birden “Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)” olarak tanımlanır(6,7).

Hızla gelişen tıp ile beraber, beklenen ortalama insan ömrü uzamış, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık harcamaları daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları, hastalık geliştikten sonra sağlık harcamalarının ne denli yüksek olduğunu ortaya koyduğundan, artık tedavi edici hekimlikten

ziyade koruyucu hekimliğin ön plana alınmasına ve hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlere yönelik girişimlerin başlatılmasına yönelinmiştir. İşte buradan yola çıkılarak, mortalite sıralamasında birinciliği elden bırakmayan kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) korunma tedbirleri düşünülmüş ve risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Framingham Kalp Çalışması(8) toplumda genel risk faktörlerinin tanımlanmasında hayati rol oynamıştır. Bu çalışmada geniş ölçüde araştırılan risk faktörleri yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus olmuştur. Global riski azaltma yaklaşımlarının başında, kişinin risk derecesini belirlemek ve tedavi hedeflerini ona göre saptamak gelmektedir.

Aterosklerotik damar hastalığına yol açan bağımsız risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış ve birbirleri ile sinerjistik etki göstererek koroner arter hastalığı gelişimini hızlandırdıkları anlaşılmıştır(9). Bu faktörlerin başında da bir risk faktöründe aranan özelliklerin hepsini taşıyan hiperlipidemi gelmektedir. Çünkü deneysel çalışmalarda hiperlipidemi oluşturarak damar duvarında aterosklerotik lezyonların yaratılabilmesi bir yana, hiperlipidemi düzeyi ile hastalık ilişkisinin çok yakın paralellik göstermesi ve en önemlisi tedavi ile aterosklerotik sürecin yavaşlatılabilmesi bu risk faktörünün tedavisini çok önemli bir konuma oturtmaktadır(10-11). Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki doğrusal bir beraberlik gösterir. Total kolesterolde her 20 mg/dl'lik artış koroner kalp hastalığı mortalitesinde % 12'lik bir artış ile sonuçlanır(12).

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hiperlipidemi tedavisinde vazgeçilmez temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, bunların etkisi sınırlı kalmakta ve çoğu kez istenen lipid değerlerine inilememektedir. Bu nedenle lipid düşürücü ilaçların kullanımı çoğu olguda gerekli hale gelmektedir.

Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile aterosklerozun başlangıç ve gelişiminde diğer inflamatuvar mekanizmaların da rol aldığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda koroner kalp hastalıklarının önlenmesi için geliştirilecek stratejileri, pratik olarak değiştirebileceği düşünülen 3 yeni biyokimyasal belirteç üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir. Bunlar CRP, homosistein ve Lipoprotein (a)' dır. Yüksek duyarlıklı CRP de kardiyovasküler hastalık öngörüsünde kullanılabilecek bir inflamasyon göstergesi olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(13).

Yeni risk faktörlerinden biri olan Lipoprotein(a)'nın, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve plazminojenle yapısal benzerliği dolayısıyla ateroskleroz ve tromboz etiopatogenezinde rol alabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bir çok vaka kontrol çalışması ve retrospektif çalışmada, Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, prospektif çalışmalarda bu ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır(14-18).

Mortalite sıralamasında ilk sırada yer alan koroner arter hastalıklarının gelişiminde majör risk faktörü olan dislipideminin tedavisinde birçok yöntem olmakla birlikte, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinden sonra gelen medikal tedavi seçenekleri gün geçtikçe artmaktadır. Şu ana kadar üzerinde en çok çalışma yapılan grup statinler olmasına rağmen, yeni kolesterol emilim inhibitörü olarak sunulan ve monoterapi veya diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilen ezetimib ile yapılan çok sayıda çalışma halen yürütülmektedir.

Bu çalışmada üçüncü Erişkin Tedavi Paneli'nin (2001) önerilerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan primer hiperkolesterolemili Türk vakalarda, üç aylık Ezetimib 10 mg/gün monoterapisinin, lipoprotein(a) ve diğer lipid parametreleri (TK, LDL-K, HDL-K, TG) üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

1. ATEROSKLEROZ:

Ateroskleroz, Yunancada ‘yulaf’ veya ‘yulaf ezmesi ‘ anlamına gelen “athere” ve sert anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, iki bileşenden oluşan – lipidden zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (sert) bileşen – olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır, ancak ateroskleroz sinisi, kronik ve ilerleyici fibroinflamatuvar bir süreçtir.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve büyük, orta büyüklükteki mürsküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir(19). Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur(20). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğere tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arter ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görünebilir(21).

Ateroskleroz devamlı gelişim gösteren, makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır.

1.1. ATEROSKLEROZUN PATOFİZYOLOJİSİ:

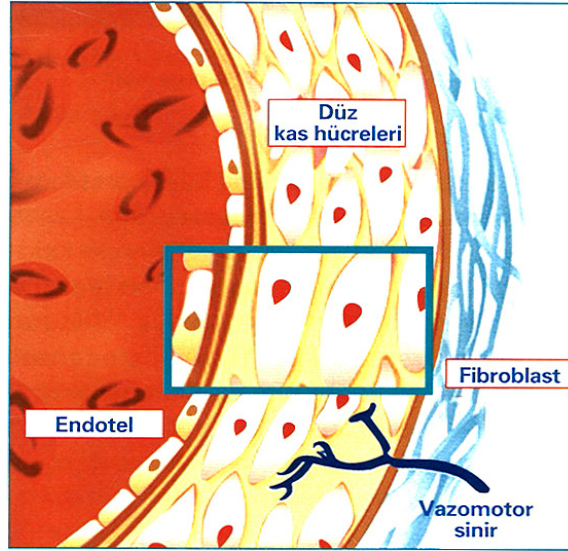
1.1.1. NORMAL ARTER DUVARI:

Arter duvarı üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media, çevredeki organların bağ dokuları ile birleşen bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya.

1.1.1.1. Tunika intima: “Endotelyum” denen sürekli tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda pirimitif mezenşimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tarafından oluşur. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenşimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenşimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir.

1.1.1.2. Tunika media: Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler.

1.1.1.3. Tunika adventisya: Çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrözdür ve ön planda kollajen ve elastinden oluşur. Media tabakasından uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde medianın iç kısmı ve tüm intima avaskülerdir(22).



Şekil 1: Normal arter duvarı(23).

1.1.2. ATEROSKLEROTİK SÜREÇTE ROL ALAN HÜCRELER:

1.1.2.1. Endotel Hücresi: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında tek sıra olarak dizilmiş, kesintisiz bir sınır oluşturan, 10-15 mikrometre genişliğinde, 20-25 mikrometre uzunluğunda, uzamış nükleuslara sahip hücrelerden oluşur. Erişkin bir kişide yaklaşık 1,8 kg ağırlığında olan ve 700 m² alana yayılan, ortalama 1 trilyon endotel hücresi bulunur. Endotel damarın iç yüzünü örten basit bir duvar kağıdı değil endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Dolaşan kan endotel üzerinden akar. Plazma ve şekilli elemanlar ile dokular arasındaki ilk, bazen de tek tabaka endoteldir. Bu stratejik konumda endotel, hemostazda ve vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar(24-26).

Eskiden kan elemanları ile arter duvarı arasındaki sınır çizgisinden ibaret olduğu düşünülen endotelin bugün artık kilit rolleri olduğu anlaşılmıştır.

Endotel hücresinin başlıca fonksiyonları ;

a. Kontrol edilemeyen makromoleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görür.

b. Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar verir.

c. Trombosit agregasyonunu ve trombozisi önler.

d. İmmünkompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılır ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır.

e. Vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunur.

f. Endotel hücresi, bulunduğu yere göre değişik yapı ve etkide hemostaz-vazoaktivite-immünolojik reaksiyon ve iltihabi olaylarda rol alan çok sayıda mediatörün salgılanıp sentezlendiği yerdir(27-28).

Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan biyoaktif maddeler(29):

Vazoaktif proteinler

- endotel kaynaklı gevşetici faktör(EDRF-NO)
- endotelin
- prostasiklin (PGI₂)
- ACE

Prokoagülanlar

- plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ 1,2,3)
- fibronektin
- F IX bağlayıcı protein
- F V ve F XII aktivatörü
- vWF

Büyüme faktörleri ve sitokinler

- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
- Trombosit aktive edici faktör (PAF)
- İnterlökin 1,6,8
- Tümör nekroz faktörü –alfa (TNF- α)
- Transforme edici büyüme faktörü (TGF)
- Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör(GM-CSF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

Antitrombotik ve antikoagülan maddeler

- Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)
- Trombomodulin
- Protein 5
- Antitrombin 3

1.1.2.2. Düz Kas Hücreleri (29): Arterde en fazla bulunan hücre tipidir. Düz kas hücreleri myozin ve aktin filamanları içerir, ama kalp ve iskelet kas hücrelerine göre kontraktiliteleri daha az gelişmiştir. Media tabakasındaki düz kas hücrelerinin asıl görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişiminde mediadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun proliferatif sürecinde görev alırlar. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Düz kas hücrelerinde 2 fenotip vardır.

a. Kontraktil fenotip; media tabakasında yerleşiktir. Endotelin, katekolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere ve PGE, PGI₂, NO, nöropeptitler, lökotrienler gibi vazodilatatörlere yanıt verir. PDGF gibi mitojenlere yanıt vermez. Kontraktil fenotip uyarıldığında sentetik fenotip oluşur.

b. Sentetik fenotip; aterosklerozda yer alan fenotiptir ve vazoaktif maddelere yanıtız kalırken, PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücreleri, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini(foam cell) oluştururlar .

1.1.2.3. Trombositler: Endotel hasarı gibi uyaranlarla tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta trombositlerin granüllerindeki maddelerin (mitojenler, sitokinler, vazoaktif aminler) degranülasyonuna ve salıverilmesine neden olur. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigara trombosit agregasyonunu artırır. Kararlı koroner arter hastalıklarında, trombosit-monosit kümelerinin gösterilmesi ve trombosit yüzeyinde inflamasyonun bir göstergesi olan CD 40L saptanması, bu hücrelerin büyük olasılıkla aterogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (30).

1.1.1.4. Makrofajlar: Dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) etkisi ile makrofaja dönüşür. M-CSF de okside LDL'nin uyarıcılığı ile endotelden salgılanır. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDL partiküllerinin uyarısı ile oluşan bazı kemotaktik faktörlerdir. Makrofaj kemotaktik protein 1 (MCP-1), endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır (31). Makrofajlar lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini sağlarlar, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve monositlerin çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri asıl oluşturan makrofajlardır. Daha öncesinde endotel tarafından başlatılan LDL oksidasyonu, makrofajlar tarafından tamamlanır. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülü üzerindeki Apo B proteini, çöpçü reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüşürler. Düz kas hücreleri üzerinde çöpçü reseptörler vardır; ancak plaktaki asıl fagositik hücreler makrofajlardır. Makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile okside LDL'yi fagosite edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Çöpçü reseptörlerde down regülasyon olmadığı için depolanma işlemi hücre ölümüne kadar devam eder. Böylece lipid damlacıkları ile dolan makrofajlardan köpük hücreleri oluşur. Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Ya plak içinde ölür ve bir diğer makrofaj tarafından fagosite edilir; ya da plak üzerindeki endotelin sıyrılması ile kana karışır, lenfatik dolaşım ile temizlenir(29).

1.1.2.5. T- Lenfositler ve İmmünite: Aterosklerotik lezyonlarda CD4 ve CD8 T hücrelerinin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sisteminin, hatta otoimmünitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmuştur. Yapılan bazı çalışmalar bağışıklık sistemini aktive eden temel antijenin okside LDL olabileceğini göstermiştir. B-lenfositlerin okside LDL'ye karşı ürettiği antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir(32). T-lenfositlerin salgıladığı interferon γ (İFN- γ) ise, düz kas hücrelerinde apopitozise neden olarak plağın komplike olmasını sağlar(33).

1.1.3. ENDOTELLE İLİŞKİLİ MADDELER VE ATEROSKLEROZDAKİ ROLLERİ:

1.1.3.1. Nitrik Oksid (Endotel Kaynaklı Relaksasyon Faktörü; EDRF): Nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinin anahtar mediyatörüdür. Son on yılda yapılan çalışmalar sonucunda NO'nun sadece vazomotor tonusun kontrolünde değil, aynı zamanda vasküler

denge, nöral ve immünolojik fonksiyonların kontrolünde de rol aldığı anlaşılmıştır. NO, endotel hücreleri içerisinde L-arjinden endotel nitrik oksit sentaz(eNOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. NOS-tip I (beyinden izole edilen) ve tip III (endotel hücrelerinden elde edilen) konstitütif-NOS(cNOS) olarak tanımlanırlar.

Endotelial NOS (eNOS) tip III, mekanik (örn. Shear stres), reseptör bağımlı (örn. Asetilkolin) ve reseptör bağımsız (örn. Kalsiyum iyonofor) birçok uyarıya ek olarak, vasküler tonusun kontrolünde önemlidir. NOS tip III tarafından üretilen NO, guanilat siklaz enzimini aktive eden damar düz kasına diffüze olur. Siklik GMP (cGMP)'nin eş zamanlı artışı damar düz kasında relaksasyona yol açar. Böylece NO'nun artışındaki net etki vazodilatasyondur. NOS tip III tarafından üretilen NO kan basıncı kontrolünde rol oynar. NOS tip III anormal trombosit agregasyonunun önlenmesinde de rol oynar. Fizyolojik şartlarda endotelden NO salınmasında major uyarıcı "shear stress"dir. NO sentez ve salınımını uyarıcı diğer endojen uyarıcılar arasında asetilkolin, bradikinin, histamin, trombin, ADP, ATP ve substans P sayılabilir(34-36).

1.1.3.2. Büyüme Faktörleri:

1.1.3.2.1. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth faktör; PDGF): Trombositlerin alfa granülleri içinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerinde aynı zamanda kemotaktik etki de gösterir. Düz kas hücre reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak DNA yapımına neden olur. Bunun sonucu, hücrelerin bölünüp çoğalmasındır. Bu etkileri yanında PDGF, düz kas hücrelerinin pinositoz yapmasını, protein ve RNA sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir başka deyişle; bu mitojen ile karşılaşan düz kas hücreleri hem proliferer olur, hem de bağ dokusu sentezini artırırlar(37).

1.1.3.2.2. Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth faktor; FGF): Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda hücre zarı hasarı olduğunda salgılanır. Bu hücrelerde FGF'nin salgılanmasına neden olacak düzeyde bir hücre zarı hasarı olduğunda açığa çıkan FGF, gerek düz kas hücrelerinin ve gerekse endotel hücrelerinin proliferer olmasını uyarır(29).

1.1.3.2.3. Transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming growth faktor- β ; TGF- β): Endotel hücreleri, trombositler, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır, yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca TGF- β kollajen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır(29).

1.1.3.2.4. Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (Heparin- binding epidermal growth faktor; HBGF): Düz kas hücreleri ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. Düz kas hücreleri için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir. Aterosklerozdaki rolü halen araştırılmaktadır(29).

1.1.3.3. Adhezyon Molekülleri(38-42): Normal endotel kaygan bir yüzeye sahiptir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir. Ancak endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuvar hücreler ve trombositler için yapışkan hale gelir. Bu durumdan adezyon molekülleri sorumludur.

Adhezyon molekülleri başlıca 3 grupta toplanabilir:

a. İmmünglobülin üst grubu: Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), intersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1, 2 ve 3) ve platelet endotelial adhezyon molekülü-1(PECAM-1) gibi moleküller lökosit membran glikoproteinlerinin %50'sini oluşturur(38). Lökositlerin endotele yapışmasından sonra, lökosit üzerinde integrin ligandları ve İg süper ailesi üyelerinde ICAM ve VCAM-1 sentez ve salınımı olur ve endotel hücrelerine daha sıkı tutunmasını sağlarlar. Daha sonra lökositler transendotelial migrasyona uğrar ve bu olay PECAM-1(CD 31) tarafından gerçekleştirilir. PECAM-1 endotel hücreleri, trombositler ve lökositler tarafından eksprese edilir. Ateroskleroz gibi inflamatuvar bir olayda adhezyon moleküllerinde artma olur. Yapılan bir çok çalışmada adhezyon moleküllerinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için markır olabileceği gösterilmiştir. Serum lipoproteinleri ve oksidatif stres dolaşımında bulunan adhezyon molekülleri ile korelasyon göstermektedir(39,40).

b. Selektinler: Diğer adhezyon moleküllerinin aksine proteinler yerine karbonhidrat ve glikopeptidlere bağlanır. P-selektin trombositlerin, E-selektin endotel hücrelerinin inflamasyon ile uyarılması sonucunda belirirken, lökositlerin uyarılması ile yüzeyinde L-selektin düzeyi

artar. Selektinler dolaşan lökositlerin endotel hücrelerine yaklaşmasını, hızlarının yavaşlamasını ve endotele zayıf bağlarla bağlanmasını sağlar. Hücre adhezyon moleküllerinin regüle ettiği lökosit kümeleşmesi endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır(38).

c. İntegrinler: Glikoprotein yapısında olup α ve β olarak 2 alt grubu vardır. Hücrelerin birbirlerine veya çevrelerindeki yapılara tutunmalarını sağlar. Ayrıca hücre zarındaki konumları nedeni ile hücre dışı uyarıların hücre içi olayları başlatmasına aracılık yaparlar. Plak komplikasyonu sonucunda aktive olan trombositlerin endotel hücrelerine ve endotel altı yapılara tutunmasında rol oynayan G IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır (29,38).

1.1.3.4. Sitokinler: Gerek aterosklerozun başlamasında ve yukarıda sözü edilen moleküllerin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse ateroskleroz plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-4 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler, endotel hücrelerinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Ateroskleroz plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker. Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon-gama'nın (İFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığı inanılmaktadır. IL-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek matriks metalloproteinaz (MMP) salgılamalarını uyarır. Sitokinlerin bir başka önemi de akut koroner sendromların prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (29).

1.1.4. ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ:

1.1.4.1. Aterosklerotik Lezyon: Çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile oluşan aterosklerozun gelişiminde, üç evre vardır ve gelişen üç plak tipi aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır:

a. Yağlı çizgi gelişimi: Bütün risk faktörlerinin ana etkilerini vasküler endotel üzerine yaptıkları sanılmaktadır. En erken aterosklerotik lezyon olan yağlı çizgiler, köpük hücrelerinden zengin olup makroskopik olarak damar yüzeyinden kabarık çizgilerdir. Ancak lümeninde obstrüksiyon oluşturmazlar. Bu görüntü endotel altında birikmiş olan, içleri yağ damlacıkları ile dolu köpük(foam) hücrelerden kaynaklanır. On yaşındaki çocuklarda bile

görülebilmektedir. Kandaki LDL-kolesterol düzeyinin azaltılması ile geriler ve yerinde nedbe dokusu kalır. Lezyona giren LDL artarsa lezyon ileri evrelere geçer(43).

b. Fibroz (stabil) plak: Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümeneye doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeğini birbirinden ayırmaktır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir(29,43).

c. Komplike lezyon (zedelenebilir plak): Aterosklerotik plak dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle, plak içindeki makrofajlar metalloproteinazlar salarak plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipid çekirdeği içeriği % 40'ı aştığında zedelenebilir plaktan bahsedilir. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşan trombüs damar duvarını tam veya kısmi olarak tıkayarak akut kardiyovasküler olaylara neden olur(29,43).

Bu konuda yayınlanan 2003 konsensus raporuna göre ani kardiyak ölüm veya akut koroner sendrom nedeni ile ölümden sorumlu lezyonların %70'i rüptüre plaklar (% 20 stenotik, %50 nonstenotik), %30'u non-rüptüre plaklardır (erozyon, kalsifiye nodül, diğerleri).

Bu patogeneze dayalı sınıflama dışında bir de Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran histolojik sınıflama öne sürmüştür. Damar duvarında adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişikliklerin rolünü de dikkate alan histopatolojik sınıflandırma morfolojik değişikliklerin ve klinik sonuçların daha anlaşılır olmasını sağlamaktadır(Tablo 1).

Stary sınıflaması olarak da bilinen histolojik sınıflama(43):

Tip I lezyon: En erken aterosklerotik lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar. Doğumdan hemen sonra bebeklerin yaklaşık yarısında tip I lezyon vardır.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür, özellikle tip IIa lezyonlar ilerlemeye daha eğilimli olup risk faktörlerinin devamı halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler.

Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığı sözkonusudur. Lipidler makrofaj ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücrel organizasyonunu bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde mutlaka aterom plağına dönüşürler.

Tip IV lezyon: Bu lezyonlarda ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid içeriği hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanır. Lipid çekirdeği, inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur.

Tip V lezyon: Lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis, proliferen olan ve kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollajen tabakası, lümenle yağdan zengin çekirdek arasında yer alır. Bu lezyonlar genellikle lümeni daralttığı ve laminar kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalırlar.

Tip VI lezyon: Trombotik depozitler ve kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Plak üzerinde trombüs gelişmiştir. Akut miyokard infarktüsü, kararsız angina gibi klinik olaylara yol açabilir.

Tip VII ve VIII lezyon: En ileri evredeki bu lezyonlar lipid içermeyen, kalsiyum depozit kitleleri içeren ve ön planda kollajenden oluşan ilerlemiş lezyonlardır. Koroner arterlerde 70 yaşın üzerindeki kişilerde yaygın olarak bulunur. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir, ancak lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir.

Tablo 1: Ateroskleroz gelişiminde görülen lezyonların histolojik sınıflaması ve bu sınıflamaya giren lezyonların makroskopik görünümü.

<i>Histolojik Sınıflama</i>		<i>Çıplak Gözle Görünüm</i>
Tip I lezyon	Erken Lezyon	-
Tip IIa lezyon	Progresyon eğilimli erken lezyon	<i>Yağlı çizgi</i>
Tip IIb lezyon	Progresyon dirençli erken lezyon	<i>Yağlı çizgi</i>
Tip III lezyon	Preaterom	<i>Intermediate lezyon</i>
Tip IV lezyon	Aterom	<i>Fibröz plak</i>
Tip V lezyon	Fibroaterom	<i>Fibröz plak</i>
Tip VI lezyon	Hemorajik/Trombotik lezyon	<i>Komplike lezyon</i>
Tip VII lezyon	Kalsifik lezyon	<i>Kalsifiye plak</i>
<i>Tip VIII lezyon</i>	<i>Fibrotik lezyon</i>	<i>Fibröz plak</i>

1.1.4.2. Lipoprotein Birikimi ve Şekillenmesi:

Ateroskleroz devamlı gelişim gösteren, makroskopik olarak normal arterden belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır.

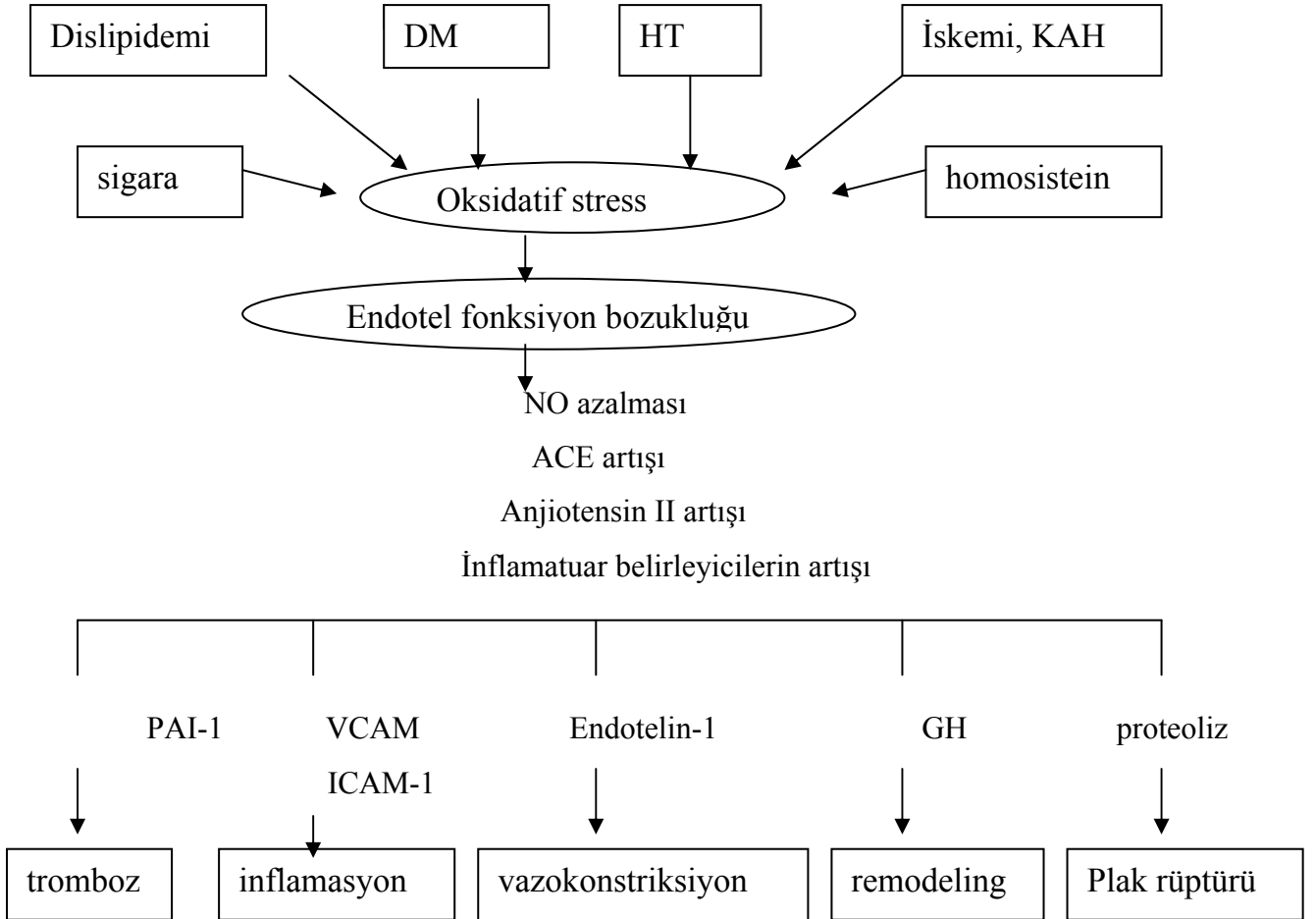
Aterogenezde temel basamaklar;

- Endotel disfonksiyonu
- LDL'nin oksidasyonu
- Köpük hücre oluşumu
- Lipid çekirdeği(lipid core)'nin oluşumu
- Fibröz kılıf oluşumunu içerir.

Endotel disfonksiyonu: Aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri, oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olur ve damar, aterom oluşumuna meyilli hale gelir.

Endotel disfonksiyonu sonucunda NO azalır ve fizyolojik antagonisti endotelin-1'in salınımı artar. Endotelin-1 bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir ve endotelden salgılanır. Endotelin reseptörleri, damar duvarı, kalp kasında, santral sinir sistemi, akciğer, böbrek, böbrek üstü bezi, dalak ve barsak gibi birçok dokuda mevcuttur. Endotelinin damar düz kas hücreleri için mitojenik olduğu ve plak oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Miyokard infarktüsünden sonra endotelin düzeyi artar(36,39,41,42).

Anjiotensin II endotel fonksiyonlarını bozar ve damar düz kas hücrelerinin proinflamatuvar bir tipe dönüşmesine yol açar. Nükleer faktör kappa B'yi aktive eder ve VCAM ekspresyonunu uyarır, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin salınımına neden olur. Anjiotensin II endotele bağımlı vazodilatasyonu azaltır ve damarın yeniden biçimlenmesinde de etkilidir.



Şekil 2: Endotel disfonksiyonuna neden olan olaylar ve sonuçları.

LDL'nin oksidasyonu: Endotelde disfonksiyon gelişmesinden sonra dolaşımda bulunan düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler (LDL), subendotelyal dokuya geçerler. Endotel tabakasını geçerek intimaya yerleşen LDL molekülleri, burada matrix yapısına bağlanarak birikir. LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından yapılır. Bu aşamada LDL'nin yapısındaki apo B-100 değişmediğinden minimally modified LDL (mmLDL) adı verilir. MmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen radikalleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar oksitlenir. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirir(44-45).

Okside LDL'nin uyarıcılığı ile, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan MCP-1 monositleri intimaya çeker(31). Dokuya geçen monosit, M-CSF'ün etkisi ile makrofaja dönüşür. Okside LDL, makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınarak, makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir(46).

Okside LDL, endotel adezyon moleküllerinin üretimini uyararak, monosit ve T-lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır. Ayrıca plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır. İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

Köpük hücre oluşumu: Okside LDL'yi fagosite eden ve kolesterol esterlerine dönüştüren makrofajlar, köpük hücrelerine dönüşür(yağlı çizgi). Mononükleer fagositlerin köpük hücrelerine dönüşebilmesi için reseptör aracılığı ile endositoz yoluyla lipoproteinlerin hücre içine alınması gereklidir. Bu reseptörler içinde en iyi LDL kolesterol reseptörü tanımlanmıştır. Okside LDL lizozomların içine alınarak parçalanır. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitolitik enzimler tarafından yeniden esterifiye edilir ve kolesterol ester havuzu makrofaj içinde intraselüler damlacık oluşturmaya başlar. Okside LDL'nin alımının devam etmesi ile makrofaj lipid yüklü köpük hücresine dönüşene kadar bu lipid damlacıkları birikir. Makrofajlar bir kez lezyona yerleştikten sonra, TNF- α ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar(46). Ayrıca düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar.

Lipid çekirdeği(lipid core)'nin oluşumu: İntimal lezyonun genişlemesi ile bazı lipid yüklü köpük hücreleri ortadan kaybolmaktadır. Köpük hücrelerinin ölümü programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozis sonucu olmaktadır(47). Mononükleer fagositlerin ölümü sonucunda aterosklerotik plak merkezinde daha komplike nekrotik çekirdek olarak bilinen lezyon oluşur(48).

Sonuçta oluşan lipid çekirdeği, intima tabakasının bağ dokusu içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğinin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

Fibröz kılıf (fibrous cap) oluşumu: Mononükleer fagositlerce salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, gelişen aterosklerotik plak içinde düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarırlar. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur(49). Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini sentezlemesini uyarırlar. Stimülatör ve inhibitör bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler. Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan ilerlemiş lezyona “fibroaterom” denir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini(vulnerabilitesini) belirler.

1.2. LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER:

1.2.1. LİPİD TÜRLERİ, YAPI VE FONKSİYONLARI:

Lipidler hidrofob özelliğe sahip oldukları için suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrelerin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılabilmesini sağlayan hücre zarında bulunurlar. Ayrıca besin deposu ana

formu(trigliseridler), adrenal steroidler, cinsiyet hormonları ve safra asitlerinin yapı taşları (kolesterol) ve hücre içi ve dışı aracı (prostaglandinler ve fosfatidil inositol) olarak işlev görmektedirler. . Lipidler yağ asitleri ve kompleks lipidler olmak üzere iki ana grupta incelenebilirler(50).

Yağ Asitleri: Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar.

Yağların büyük bir kısmı diyetle alınır. Bununla birlikte insan, yağ asitlerinin birçoğunu sentezleyebilir. YA, dokularda kompleks lipidleri, yani TG' leri oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleştirilir. Kanda ise, serbest yağ asitleri şeklinde, albumine bağlı olarak ya da kompleks lipidler halinde lipoproteinlerin üzerinde taşınırlar. YA, önemli enerji kaynaklarından olup kompleks lipidlerin biyosentezinde de kullanılmaktadır(51).

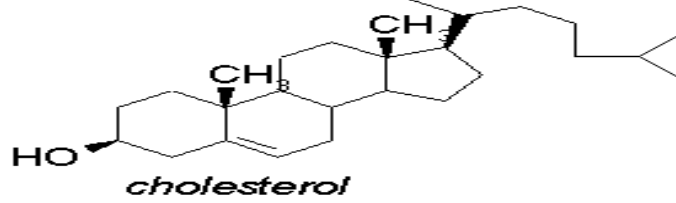
Kompleks lipidler: Trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol bu gruba girer.

Trigliseridler (TG): Bir molekül gliserol ile üç molekül yağ asidinin esterleşmesiyle oluşurlar. Vücudun esas enerji deposudur. Trigliseridin hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle de kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. En çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asitlerinin depo şekli olarak görev alırlar. TG sentezi karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yoluyla, ince barsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid üzerinden meydana gelir. Diyet trigliseridleri, şilomikronlar şeklinde emildikten sonra intestinal lenf kanalcıklarına ve daha sonra da duktus torasikus yoluyla sistemik dolaşıma girerler. Endojen yağ asitlerinden türeyen TG'ler ince bağırsaktan köken alırsa da asıl sentez yeri karaciğerdir ve buradan kana çok düşük yoğunluklu lipoprotein olarak salgılanırlar(52).

Fosfolipidler: Gliserol yapısının üç hidroksil grubundan ikisinde esterleştirilmiş YA, üçüncüsünde ise fosfat esterini bulduğundan bu ismi alırlar. "Fosfatidik asit" adı verilen bu yapıda -sırası ile- fosfatidil kolin, fosfatidil serin ve fosfatidil etanolamin meydana getirmek üzere kolin, serin ve etanolamin gibi birer hidrofil molekülü hidroksil gruplarına esterleştirilmiştir. Hidrofob ve hidrofil moleküllerin bir araya getirilmesi, bu yapıların su-lipid sınırında fonksiyon görebilmelerini sağlar. Bu nedenle fosfolipid molekülleri hücre

membranlarının ve lipoproteinlerin yüzey tabakalarının ideal birer elemanıdır. Kompleks lipidler içerisinde en fazla hidrofilik özelliğe sahip olanı fosfolipidlerdir(53).

Kolesterol: Sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. 27 karbon atomundan oluşur. Dokular ve plazma lipoproteinlerinde hem serbest kolesterol olarak hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biriyle esterleşmiş olarak bulunur.



Şekil 3: Kolesterolün yapısı.

Kolesterol sentezi, iki asetil-Co A molekülünün esterleşmesi ile başlar ve aşağıdaki basamakları izler:

2Asetil CoA → Asetoasetil CoA → 3- Hidroksi- 3- Metilglutaril CoA (HMG CoA) → Mevalonik Asit → 5- Pirofosfomevalonik asit → İzopentenil pirofosfat (IPP) → DPP → GPP → FPP → Skualen → Lanosterol → Kolesterol

Kolesterol sentezi asetat ile başlar. Üç asetat molekülü HMG-co A oluşturacak şekilde dönüşüme uğrar. Daha sonra bu enzim, HMG CoA redüktaz tarafından mevalonik aside çevrilir. Birçok aşamalardan geçen mevalonik asit sonunda kolesterole dönüşür. Kolesterol biyosentezinde HMG-co A redüktaz önemli bir rol oynar ve sentezde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler. Bu enzimin inhibisyonu kolesterol biyosentezini azalttığı için HMG-co A redüktaz inhibitörleri yani statinler klinikte hücrel kolesterol sentezini inhibe etmek için kullanılır. Hücrelerdeki kolesterol artışı da “feed-back” etkisi ile HMG-co A redüktaz aktivitesini ve kolesterol biyosentezini azaltır. HMG CoA’ dan Mevalonik asit oluşumunu katalizleyen enzim olan HMG CoA redüktaz, endoplazmik retikulumun bir iç membran proteindir. Enzimin aktif bölgesi sitozolün içine doğru uzanır. Kolesterol, HMG CoA redüktazın geri beslemeli bir inhibitörüdür, böylece daha fazla kolesterol sentezi önlenmiş olur. Hormonal düzenlemede ise insülin kolesterol sentez hızını artırırken, glukagon kolesterol sentez hızını azaltır.

Serbest kolesterol bütün hücre membranlarının bir komponenti olduğu gibi, birçok dokuda da başlıca bu şekilde bulunur. Ancak adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda daha ziyade esterleşmiş formda bulunur. Ayrıca intestinal lenfoid sistem ve karaciğerdeki

kolesterolün önemli bir bölümü esterleşmiştir. Hücre membranlarının vazgeçilmez komponenti olmasının yanı sıra, steroid hormonların, safra asitlerinin, endositoz ve hücre sinyalizasyonunda görevli lipid parçacıklarının sentezi gibi önemli biyolojik görevlerde de rol almaktadır. Birçok dokunun kolesterol sentezleme yeteneği olmakla birlikte, normalde vücutta yeni sentezlenen kolesterolün hepsi karaciğer ve ince barsağın distal kesiminde oluşur. Diyetle alınan kolesterol, hayvan metabolizmasının tipik bir ürünü olduğundan yumurta sarısı, et, karaciğer ve beyin gibi hayvansal besin maddelerinde bulunur. Bitkisel gıdalar kolesterol içermez. Kolesterol karaciğer, adrenal bez, beyin ve barsaklar gibi birçok organın farklı hücrelerinde üretilmektedir.

Vücuttan yalnız karaciğer yolu ile atılabilen kolesterol safraya ve dolayısıyla bağırsağa salgılanabilir, ya da safraya girerek safra asitlerine çevrilebilir. Bağırsağa atılan kolesterolün yaklaşık % 50'si yeniden emilerek dolaşıma girer. Kalan % 50'si ise dışkı ile atılır. Safra kesesindeki safra asitlerinin hemen hemen tamamı(% 97'si) bağırsaklardan geri emilerek karaciğere taşınır. Kolesterol ve safra asitlerinin bağırsaklardan alınarak yeniden karaciğere gönderilmesi şeklinde meydana gelen bu dolaşıma “enterohepatik dolaşım” adı verilir. Yeniden emilen kolesterol ve safra asitleri, karaciğerde “de novo” kolesterol ve safra asidi sentezini düzenler.

Kandaki kolesterol düzeyi, esas olarak LDL reseptörleri tarafından kontrol edilir. Bu LDL reseptörleri, hepatositler dahil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve kandan kolesterol bakımından zengin lipoproteinlerin(LDL) alımını düzenleyici olarak işlev görürler. Lipoproteinler, yüzeylerinde bulunan apo-B100 ve apo-E adı verilen proteinler aracılığıyla LDL reseptörlerine bağlanırlar. LDL reseptörleri tarafından alınan bu lipoproteinler, proteinlerin ve lipidlerin hidrolize edildiği lizozomlara iletilirken reseptörler yeniden hücre yüzeyine dönerler. Hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı, bu hücrelerdeki kolesterol miktarı tarafından kontrol edilir. Kolesterol miktarı arttıkça, sentez edilen reseptör sayısında azalma meydana gelir, hücrenin kolesterol gereksinimi varsa reseptör sayısı da artar(54).

1.2.2. LİPOPROTEİNLER:

1.1.2.1. Lipoproteinlerin Temel Yapısı: Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidler plazmada lipoprotein denilen makromoleküller halinde taşınırlar. Tüm lipoproteinlerin temel yapısı benzer olup kolesterol esterleri ve trigliseridleri içeren bir gövdeye ve daha polar yağlardan ve apolipoproteinlerden oluşan bir dış tabakaya sahiptirler. Lipoproteinlerin esas görevi lipidlerin bir organ veya dokudan bir başkasına taşınmasıdır. İçerdiği lipidlerle hücrelerin tipik plazma membranına benzeyen ve örtücü bir yapı oluşturan dış tabaka, sıvı plazma ile içteki nonpolar lipid gövde arasındaki bir ara tabaka olarak iş görürler. Böylece bu nonpolar yüzey plazmadaki aşırı derecede çözünmez olan kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar. Lipoprotein partikülü tanımlanan bu temel yapısı ile lipid transportunda görev alan taşıyıcı bir elemandır.

Apolipoproteinler: Bu protein yapısındaki moleküller kısmen suda, kısmen yağda eriyebilir özellikte olup lipidlerin taşınmasında kritik bir rol oynarlar. Apolipoproteinlerin sadece yapısal değil metabolik fonksiyonları da vardır.

Apo A-I: Karaciğer ve barsakta sentezlenir. Ters (reverse) kolesterol transportunda önemli rol üstlenir. HDL'deki proteinin %80'ni apo A-I, geri kalanını ise büyük çoğunlukla apo A-II oluşturur. Şilomikronların ve VLDL'nin minör proteindir.

Apo B-100: Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. LDL'deki proteinin %95'ini oluşturur. VLDL ve IDL'deki proteinlerin yapısında da önemli miktarda bulunur. LDL'nin hücreler tarafından alınmasında rol oynar. LDL'nin hücrelerdeki reseptörlere bağlanması için apo B-100 gereklidir.

Apo B-48: Barsaklarda sentezlenir. Sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Bu proteini taşıyan büyük lipoprotein partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde tanımlanmış olan apo B-48 reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şeklinde değişmesine sebep olabilir. LDL reseptörüyle ilişkiye girebilir.

Apo C-I, C-II, C-III: Hepsi de karaciğerde sentezlenir. Her üçü de şilomikron, VLDL, IDL ve HDL'nin minör bir komponentidir. Apo C-I'in, şilomikron ve VLDL'nin hücre yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II lipoprotein lipaz aktivitesi için gereklidir. Apo C-III VLDL'nin majör proteindir. Hem lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar, hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller.

Apo E: Karaciğerde sentezlenen bu protein LDL hariç tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur. Şilomikron ve VLDL'nin protein yapıtaşıdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır. Plazmadaki apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL, aynı zamanda apo E'nin önemli fonksiyonlarından biri olan, lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını sağlar.

1.2.2.2. Plazma Lipoproteinleri: Lipoproteinlerin genel görevi, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınması için bir araç işlevi görmeleridir(54).

Tablo 2: Lipoproteinlerin özellikleri.

Lipoprotein ^a	Yoğunluk Gr/ml ^b	Boyut nm ^c	Elektroforetik Hareket ^d	Apolipoproteinler		Diğer içerikleri
				Majör	Diğerleri	
Şilomikronlar (CM)	0,93	75-1200	Orijin	Apo-B48	AI,AIV,CI,CII, CIII	Retinil esterler
Şilomikron Artıkları	0,93-1,006	30-80	Yavaş pre-β	Apo-B48	E,AI,AIV,CI, CII,CIII	Retinil esterler
VLDL	0,93-1,006	30-80	Pre- β	Apo-B100	E,AI,AII,AV, CI,CII,CIII	Vitamin E
IDL	1,006-1,019	25-35	Yavaş pre- β	Apo-B100	E,CI,CII,CIII	Vitamin E
LDL	1,019-1,063	18-25	B	Apo-B100	-	Vitamin E
HDL	1,063-1,210	5-12	A	Apo-AI	AII,AIV,E, CIII	LCAT,CETP Paroksonaz
Lp-(a)	1,050-1,120	25	Pre- β	Apo-B100	Apo-(a)	-

a Tüm lipoprotein sınıfları, değişen oranlarda fosfolipidler, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol ve trigliserid içerirler(bakınız tablo 3).

b Partikül yoğunluğu, ultra-sentrifügasyon ile belirlenir.

c Partikül boyutu, jel elektroforezi kullanılarak ölçülür.

d Partikülün agaroz jel elektroforezindeki hareketi, büyüklüğünü ve yüzey elektriksel yükünü yansıtır; LDL'nin pozisyonu β, HDL'nin pozisyonu α olarak adlandırılır.

Tablo 3: Lipoproteinlerin içerik yüzdeleri(55).

% ağırlık	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Total lipid	98-99	90-92	VLDL	75-80	40-48
TG	80-95	45-65	ile	4-8	2-7
Kolesterol esterler	2-4	15-23	LDL	47-51	24-45
Fosfolipidler	7-9	15-21	arasındaki	28-30	42-51
Protein	1-2	6-10	değerler	18-22	45-55

Şilomikronlar: Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipid transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını trigliseridler, kalanını ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur. Şilomikronlardaki trigliseridlerin yağ asidi içeriği diyetteki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. Başlıca apolipoproteini apo B-48'dir. Trigliseridler ve kolesterol esterlerinden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden duktus torasikus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo C-II'yi alırlar. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C-II'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Şilomikronlardaki trigliseridlerin ayrılması ile oluşan şilomikron artıkları kolesterolden zenginleşmiştir. Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Şilomikronlardan serbestleşen yağ asitleri de kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır.

VLDL: Yapı ve içerik olarak şilomikronlara benzerse de, TG içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla, sentez yeri ve taşıdıkları TG'in türünün farklı olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen TG'i taşımaktır. Ancak bazı VLDL'ler ince barsakta da sentezlenirler ve safra kaynaklı YA ile endojen kolesterolün reabsorbsiyonunda rol alırlar. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızının ve karaciğere serbest YA

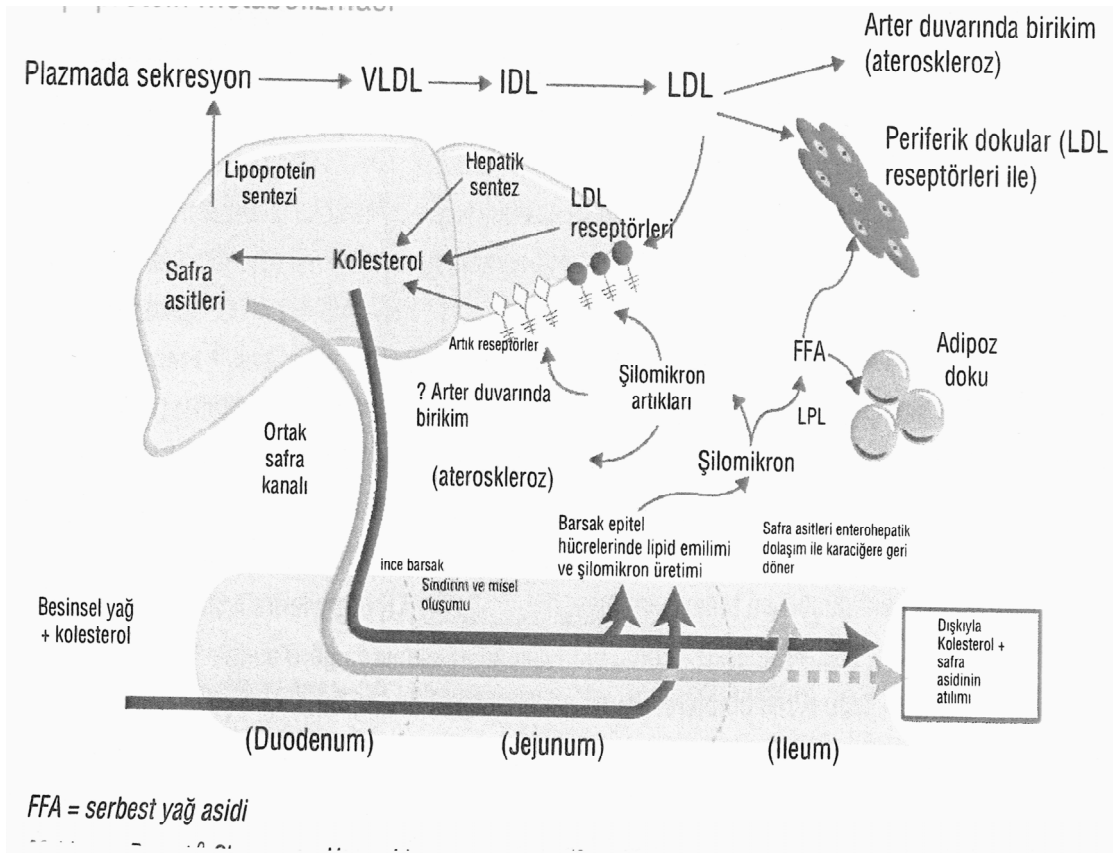
akışının fazlaştığı durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. Lipoliz sonucu VLDL partikülleri daha da küçülür ve “VLDL kalıntıları” ya da “IDL (orta yoğunluklu lipoprotein)” adını alır. Orta (ara) yoğunluklu lipoprotein tanımı VLDL'nin LDL'ye dönüşürken ara ürün olmasından kaynaklanır(56). Karbonhidrat nedenli hipertrigliseridemide, VLDL partiküllerinin hem sayısı hem de büyüklüğü artar ve buna bağlı olarak da LDL kolesterolde bir düşüş meydana gelir.

IDL: Ailesel hiperkolesterolemide IDL birikiminin görülmesi, onun normalde LDL reseptörlerince temizlendiğini göstermektedir. Bu bağlanmada, IDL yüzeyinde yerleşmiş olan apo E aktif rol oynar.

LDL: İnsanlarda kan kolesterolünün % 60-75'i, dolaşımdaki kolesterolün ana kaynağı olan LDL ile taşınır. Plazmada LDL' nin yarılanma ömrü 2-3 gündür. LDL partikülleri boyut, yoğunluk ve kimyasal kompozisyon bakımından farklılıklar göstermektedir(57). Austin ve arkadaşları, LDL' yi tip A(büyük: çapları>25.5 nm ve daha az yoğun) ve tip B (küçük: çapları<25.5 nm ve yoğun) olmak üzere başlıca iki sınıfa ayırmıştır. B fenotipinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bilinmektedir. Oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL, büyük LDL'ye oranla dolaşımdan daha geç temizlenmektedir(58). LDL' nin 2/3'ü karaciğer tarafından ve LDL reseptörleri ile tanınır alınırken, 1/3'ü periferik hücreler tarafından alınır.İnsanda plazma LDL düzeyi ve karaciğer LDL reseptörü sayısı arasında ters bir orantı vardır. LDL reseptörü plazma kolesterol düzeylerinden sorumlu ana faktördür, bunun yanı sıra VLDL sentez hızı, LPL ve diğer lipazların aktiviteleri, VLDL reseptörü ve diğer metabolik olaylar LDL düzeylerini belirler. Doymuş yağdan ve kolesterolden zengin bir diyet LDL reseptörü sayısını azaltırken, kan LDL kolesterol düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır(59).

HDL: En küçük lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve A-II'dir. Dolaşımda HDL partikülleriyle birlikte dolaşan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)'ın etkinleşmesinde apo A-I çok önemlidir. Karaciğer ve barsakta üretilen HDL olgunlaşmamış bir şekilde dolaşıma verilir. Plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak olgunlaşmaya başlar. Böylece reverse kolesterol transportuna da başlamış olur. HDL partikülüne alınan kolesterol LCAT enzimi katalizörülüğünde esterleştirilir, böylece HDL'ye daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoproteinin çekirdeğine girerek HDL₃ denilen

partikülü meydana getirir ve bu partikül kolesterol ester içeriğini giderek artırarak boyutu daha büyük olan HDL₂'ye dönüşür. Dolaşımda apoE'nin taşınmasını sağlayan partikül ise HDL₁ olarak adlandırılır. Karaciğerde hepatik lipaz HDL₂'nin trigliseridlerini ve fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL₃ haline dönüştürür. HDL₂'deki kolesterol esterleri VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL₂ karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL₃'e dönüşür ve döngüsü tamamlanır. Böylece kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden toplayıp karaciğere taşıma işlevini gerçekleştirmiş olur.

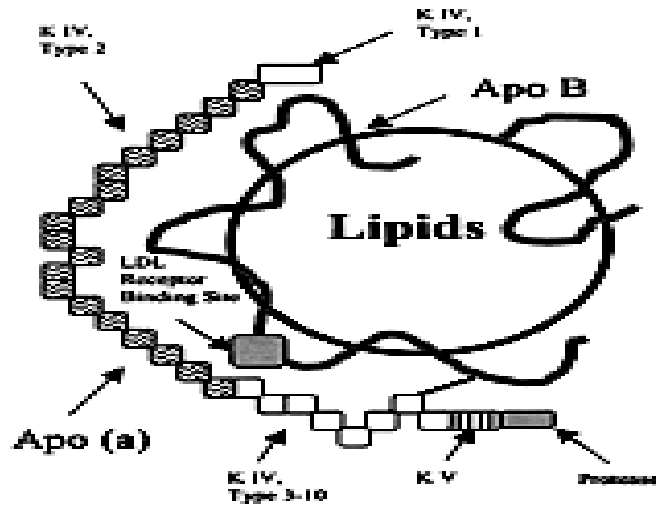


Şekil 4. Lipoprotein metabolizması.

2. LİPOPROTEİN (a):

Lipoprotein(a), LDL' nin farklı bir çeşidi olarak ilk kez 1963'de Kare Berg tarafından myokard enfarktüsü geçiren İskandinavlı erkeklerin plazmasında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunan, lipoprotein antijeni olarak tanımlanmıştır. Lipoprotein(a) [Lp(a)] son

zamanlarda, özellikle kardiyovasküler sistemdeki etkileri de ortaya çıktıktan sonra, yoğun araştırmaların hedefi haline gelmiştir.



şekil 5: Lp(a)'nın yapısı.

Ateroskleroz için güçlü, bağımsız ve genetik bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp(a) vücutta iki önemli fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir:

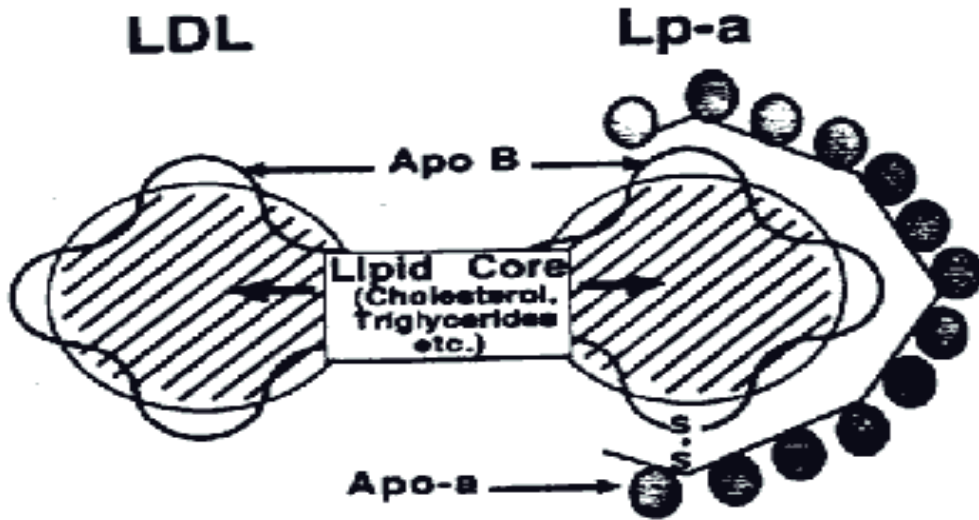
- a. Lipid transport sistemi,
- b. Pıhtılaşma sistemi.

İşte bu yüzden, Lp(a)'nın ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş(60) ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır(61,62).

Lp(a)'nın toplam kütesinin % 40'ını serbest veya esterleşmemiş kolesterol oluştururken, % 17-24'ünü fosfolipidler, % 17-29'unu proteinler, ancak % 9'dan daha az bir kısmını trigliseridler oluşturur. 300- 800 kD kadar olan apo-(a) kütesinin % 23'ünü, Lp(a)'nın elektronegatif potansiyelinden sorumlu olan O- ve N- glikozidler kaplar.

Lp(a), plazma lipoprotein ailesindeki heterojenitenin en iyi örneklerinden biridir. Agaroz jelde VLDL gibi pre-beta bandında yer alır, hidrate edilmiş dansitesinin 1.063 gr/ml'den yüksek (1.050-1.120 gr/ml) olması dolayısıyla HDL gibi yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında sayılır. Büyüklük ve lipid içeriği açısından LDL' ye benzemekle beraber, LDL'den daha büyüktür (çapı 230 Å), daha fazla protein molekülüne sahiptir ve daha yüksek oranda glikozile olmuştur. Lp(a) Apo-B100'e bir disülfid bağıyla bağlanan ve apo-(a) olarak isimlendirilen ayrı bir ek antijene sahip olması nedeniyle diğer lipoproteinlerden ayrılır. Yine plazma konsantrasyonları <0.1 ile >180 nmol/l gibi geniş bir aralıkta değiştiğinden, diğer lipid risk faktörlerinden plazma konsantrasyonu açısından da ayrılmaktadır.

Lp(a), merkezde LDL, çevrede oldukça polimorfik karakterli, glikoprotein yapıda ve yapısında hiç amfipatik heliks taşımayan apolipoprotein-(a) içermektedir. Aynen LDL'de olduğu gibi, her bir Lp(a) partikülü tek bir molekül apolipoprotein B-100 (apo B-100) içermektedir. Hem apo-B hem de lipid-merkez proaterojeniktir.



Şekil 6: LDL ve Lp(a) 'nın bileşenleri.

Lp(a) birleşiminin ilk olarak, apo-B ile apo-(a) arasındaki, Lizin ve Lizin analoglarıyla etkili biçimde engellenebilen, non-kovalent bağla kurulduğu ve sonra iki apolipoprotein arasındaki di-sülfid bağla güçlendirildiği bilinmektedir(63,64,65).

Apo-(a) glikoproteininin, plazminojenle çok çarpıcı bir aminoasit sıralanma homolojisine sahip olduğu ve Lp(a)'nın plazminojen gen süper-ailesinin bir üyesi olduğu(45)

bilinmektedir. Plazminojen geni 5 farklı K domainini (K1'den K5'e kadar) kodlayan sıralamaya sahipken, bunlardan ikisi (K4 ve K5) apo-(a) geninde de bulunmaktadır. Lp(a)'nın plazminojene olan bu yapısal benzerliğinden dolayı, fibrine ve endotel hücre yüzeyine bağlanan plazminojenle yarıştığı ve fibrin yıkımını engellediği öne sürülmektedir(66).

Lp(a)'nın aterosklerozdaki rolü değişik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Lp(a)'nın aterojenik ve trombojenik özelliklerinin altında yatan olası mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir(67).

1- Plazminojenin yarışmalı inhibisyonu sonucu fibrinolizin engellenmesi: Fibrin ve hücre yüzeyine bağlanmada plazminojenle yarışarak plazminojen aktivasyonunu azaltır (Ancak fibrin ve fibrinojene bağlanma özelliği apo(a) polimorfizmine bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir).

2- Transforming growth factor-beta (TGF- β) 'yı inhibe eder ve düz kas hücre büyümesi ve gelişimini artırır.

3- Köpük hücreleri içine girer.

4- Plazminojen aktivatörünün bağlanma noktalarına bağlanır ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını artırır.

5- Fibrin, monosit, endotel hücreleri ve çeşitli doku faktörlerine bağlanarak bunları aktive eder.

6- LDL oksidasyonunu artırır.

7- Endotel hücrelerindeki ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü-1) ekspresyonunu artırır.

8- TFPI (Doku faktörü yolu inhibitörü) inaktivasyonuna yol açar.

Apo(a) plazminojene ciddi anlamda homolog olduğundan(68), plazminojenle periferik kan damarları ve vasküler endotel hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan reseptörlere bağlanmak için yarışarak, plazmin oluşumunu ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü - β aktivasyonunu engeller(69,70). Bu da fibrinolizin gecikmesine ve vasküler düz kas hücresi büyümesinin hızlanmasına yol açar(71). Aynı zamanda Lp-(a)'nın aortanın aterosklerotik lezyonlarında biriktiği ve köpük hücresi oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir(72).

Apo-(a), kan damarlarına kolayca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir yapıya sahiptir. Bu lipid moleküllerinin arter duvarına nasıl yapıştığı sorusuna verilen cevap Nobel ödülüne

layık görülmüş ve lipoprotein üzerinde yerleşmiş Lizin (ve Prolin) Bağlayıcı Alanlar (Lysine Bindind Sites-LBS) terimi literatüre girmiştir. Lp(a) veya kolesterolü bağlayan alanlar, damar duvarı zedelendiğinde kanla arasındaki bariyer ortadan kalkan kollajenin Lizin veya Prolin aminoasitleridir. Lp(a)'nın lizine bağlanmasında dominant rolü, apo-(a) kringle IV-10'un lizin bağlayıcı alanlarından özellikle Trp72'nin oynadığı ortaya çıkmıştır.

Lp(a) partikülünün koroner arter hastalığında ilk evrelerden biri olan lipid oksidasyonuna ileri derecede yatkın olduğu ve makrofajlarca fagosite edilerek aterosklerotik plağın gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir(73). Her ne kadar aterojenik olsa da, Lp(a)'ya damarsal lezyonların ve doku hasarının tamirinde, yara iyileşmesinin sağlanması ve hızlandırılmasında etkili, evrimsel bir avantaj olarak bakılabilir. C. Pauling ve M. Rath'e Nobel ödülü kazandıran klasik "birleşik teori"ye göre, insanlardaki tıkaçıcı kardiyovasküler hastalıklar kronik askorbat (vitamin C) eksikliğinden kaynaklanan dejeneratif bir sonuçtur ve Lp(a)'nın ekstrasellüler alanda fazla miktarda birikimi aslında güçlü biyolojik savunma mekanizmalarından biridir. Lp(a)'nın büyüme faktörü benzeri özellikleri, damarsal hasarın tamirine ve lipoproteince taşınan çok miktardaki kolesterolün de yardımıyla hücre rejenerasyonuna neden olur. Herkes tarafından kabul görmese de, Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olarak davrandığı düşünülmektedir. Apo-(a) gen dizisi, genin transkripsiyonunu hızlandırmakla görevli bir çok interlökin-6 (IL-6)-cevaplı elementler içerir. IL-6, apo-(a) mRNA sentezinde ciddi düzeyde, doza bağlı artışa yol açtığından in vivo oluşturulan akut faz reaksiyonlarına plazma Lp(a) düzeyindeki ciddi artışlarla karşılık verilir. İşte bu yüzden, Lp(a) düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sırasında, gebelikte, son dönem böbrek yetersizliğinde ve onkolojik hastalarda yükselebileceği de akılda tutulmalıdır.

Lp(a) seviyelerinin, apo-(a)'nın katabolik hızından ziyade, apo-(a) sentez hızına bağlı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır(74).

Metabolik çalışmalar Lp(a)'nın apo-(B) içeren diğer lipoproteinlerin bir ürünü olmadığını, ayrı olgun bir lipoprotein olarak karaciğerden salgılandığını göstermiştir. Her ne kadar son yapılan araştırmalarda adrenal bezler, akciğer, hipofiz, beyin ve testis gibi dokularda apo-(a) transkriptleri saptanmış olsa da, dolaşımdaki apo-(a) başlıca daha düşük moleküler ağırlıklı bir prekürsör olarak karaciğerde sentezlenip olgun forma dönüştürüldükten sonra kan akımına salınır.

Transgenik hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yapılan model çalışmaları Lp(a)'nın katabolizmasında hepatik eliminasyon yollarının etkin olduğunu düşündürmektedir ve Lp(a)'yı bağlayıp endositozla hücre içine alan reseptörlerin varlığı ortaya konmuştur(75).

Yapılan çok sayıda çalışmada, normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dl aralığında olduğu gösterilmiştir. Lp(a) plazma düzeylerinin, büyük ölçüde apo-(a) geni ile belirlendiği ve kalıtsal bir geçiş olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar apo-(a)'nın, 6. kromozomun telomerik alanındaki genomik DNA'nın 400 kilobazlık bir kısmındaki apolipoprotein-(a) gen topluluğunca (6q26-27) kodlandığını ve Mendelian dominant olarak kalıtıldığını göstermiştir, yani Lp(a) seviyeleri yüksek olan ebeveynlerin çocukları % 50 ihtimalle yüksek Lp(a) seviyelerine sahip olacaktır(76). Lp(a) plazma düzeyi molekül ağırlığıyla ters orantılı olmasına rağmen aynı apo-(a) izoformuna sahip kişilerde de konsantrasyon farklılıklarının görülmesi üretim hızındaki farklılıklara bağlanmıştır(77). Normalde bebeklerde düşük olan plazma düzeyi iki yaşında erişkin düzeyine ulaşır.

Lp(a) konsantrasyonunun neredeyse % 90'ı genetik regülasyon altındadır(76). Lp(a) seviyelerindeki değişkenliğin büyük kısmından (% 40) LPA isimli apo-(a) geninin internal sekansındaki kantitatif polimorfizmler sorumlu iken, promoter sekansındaki kalitatif polimorfizmler sadece küçük bir rol oynar (% 10-14). Bu genetik düzenlemeye rağmen, bazı metabolik anormallikler plazma Lp(a) düzeylerini etkiler. Lp(a) seviyelerini düzenleyici mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamışsa da, akut faz cevabı, hormonal homeostasis, kontrolsüz diyabet, karaciğer ve böbrek yetersizliği ve LDL reseptör genindeki defektlerin halen karanlık noktaları bulunan bu lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Hipotiroidi, akromegali, tiroglitazon kullanımı ve inflamasyon Lp(a) düzeylerini arttırırken, hipertiroidi, karaciğer hastalığı ve aşırı alkol alımı Lp(a) düzeylerini azaltmaktadır. Yine aynı şekilde, özellikle proteinürik olan diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, böbrek nakli ve diyaliz hastalarının, özellikle de sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi gören hastaların Lp(a) seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bilinmektedir(78-82). Renal hastalıklarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda Lp(a) düzeyleri proteinüri ile doğru orantılı olarak artmaktadır(83).

Plazmadaki Lp(a) konsantrasyonu yaşla birlikte hafifçe artar ve ırklara göre değişir. Örneğin siyah ırkta Lp(a) konsantrasyonu, beyaz ırka göre daha yüksektir(84). Lp(a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az

etkilenir. Menopoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın, yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. WHO-MONICA projesinde hem kadın hem de erkeklerde yaşla zayıf bir korelasyon bildirilmiştir(85). Lp(a) seviyeleri ile LDL, HDL ve total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak kardiyovasküler riski değerlendirmede Lp(a) ve LDL kolesterolü karşılaştırırken dikkat edilmesi gereken bir nokta da, LDL konsantrasyonları ölçümlerinde sadece kolesterol seviyeleri belirtilirken, Lp(a) seviyesi ölçümlerinde tüm partikülün konsantrasyonunun yani hem lipid hem de protein içeriğinin hesaba katılmakta olduğudur. Lp(a)'nın myokard infarktüsü ve inme sonrasında da kan düzeylerinin arttığı bildirilmiştir(86,87).

İzoform büyüklüğü genetik olarak belirlenen, yani apo-(a) gen lokusundaki boyut polimorfizminin (özellikle de promoter alandaki pentanüklid tekrarı ve kodlanma bölgesindeki kring IV tekrarındaki polimorfizmler belirleyicidir!), heterojenitesinden sorumlu olduğu Lp(a)'nın serum seviyeleri, düşük veya yüksek moleküler ağırlıklı izoformlarının oranından da etkilenmektedir. Yüksek moleküler ağırlıklı izoformlu sağlıklı bireylerde Lp(a) seviyeleri daha düşükken, düşük moleküler ağırlıklı izoformlu sağlıklı bireylerde Lp(a) seviyeleri daha yüksektir. Yüksek moleküler ağırlıklı apo-(a) izoform prekürsörlerinin, endoplazmik retikulumda glikozilasyonu ve katlanma işlemleri daha uzun süre aldığından, matürasyon işlemleri sırasında apo-(a) izoformlarının kesilmesi de zaman almakta ve bu sekresyon hızını yavaşlatmaktadır. Tersine küçük apo-(a) izoform proteinleri hücre içi matürasyon safhalarını daha hızlı geçmekte ve bu yüzden sekresyonları da daha hızlı olmaktadır. İşte bu mekanizmaların apo-(a) izoform moleküler ağırlığı ve serum Lp(a) konsantrasyonları arasındaki ters ilişkinin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir(88,89).

2004 yılı Ağustos ayında Clinical Chemistry dergisinde yayınlanan ve 5 yıllık takip boyunca anginası olan ve olmayan erkeklerin bazal Lp(a)'larının değerlendirildiği 'The Physicians' Health Study' isimli karşılaştırmalı bir çalışmada, küçük apo-(a) boyutunun anginayı öngörmede Lp(a) konsantrasyonuna oranla daha güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır(90). Bu çalışmada, Lp(a) konsantrasyonu ve apo-(a) izoformunun erkeklerde anginayı ön görebileceği ve yüksek LDL ve Lp(a) düzeylerine sahip kişilerde angina görülme riskinin, her ikisinin de düşük bulunduğu kişilere oranla 4-12 kat daha yüksek bulunmasından yola çıkılarak LDL ile Lp(a)'nın sinerjistik çalıştıkları sonucuna varılmıştır.

Erkeklerdeki küçük izoformlu Lp(a) seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bu güçlü delillere rağmen, kadınlardaki durum daha belirsizdir(91).

2001 yılında Davos'ta bildirilen bir çalışmada, hipertansif hastalarda artmış Lp-(a) seviyelerinin, özellikle diğer risk faktörleriyle birleştirildiğinde, koroner arter hastalıklarının erken teşhisinde en az Treadmill egzersiz testi kadar öngörücü olduğu sonucuna varılmıştır(92).

Son zamanlarda, apo-(a) aterojenitesinden sorumlu olabileceği düşünülen yeni bir mekanizma ortaya atılmıştır. Witztum ve arkadaşlarının yaptıkları bir seri çalışmada, Lp(a) ile ilintili aterojenitede anahtar rol alan okside fosfolipidler tanımlanmıştır(93,94). Yapılan çalışmaların sonuçları, Lp(a)'nın diğer dokulardan veya diğer lipoproteinlerden transfer edilen okside fosfolipidleri sıkıca bağlayan bir alıcı gibi davrandığını ortaya koymuştur(94). Buradan yola çıkılarak, Lp(a)'nın potansiyel olarak zararlı okside lipidleri bünyesine alan ve böylece bu fosfolipidleri içeren- başlıca LDL olmak üzere- diğer lipoproteinlerin damar duvarına alınmasını engelleyen bir çöpçü görevini üstlendiği düşünülebilir. Ancak, damar duvarına alınabilecek okside fosfolipid içeren Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimini hızlandırabileceği de açıkça ortadadır. Bu ihtimal üzerine yapılan ve 2005 Temmuz'unda yayınlanan bir makalede, okside fosfolipid: apo B-100 oranı ile Lp(a) seviyelerinin koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı (damar lümenini % 50'den daha fazla daraltan stenoza sahip damar sayısı) ile ilişkisi araştırılmış ve güçlü ve kademeli bir ilişki saptanmıştır. Dolaşan okside LDL seviyelerinin, özellikle 60 yaş ve daha genç populasyonda, anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH ile güçlü bir bağlantıya sahip olduğu görülmüştür. Sonuçta okside fosfolipid ve Lp(a) seviyelerinin KAH varlığı ve yaygınlığı ile güçlü ve kademeli bir ilişkisi olduğu ortaya çıkmış ve Lp(a)'nın aterojenitesinin kısmen taşıdığı proinflamatuvar okside fosfolipid içeriğinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür(95).

Yeni risk faktörlerinden olan lipoprotein(a), LDL hedeflerini belirlemede kullanılmaz ama orta düzeyde riski olan hastalarda ilaç tedavisine olan ihtiyacı ve bu tedavinin yoğunluğunu değerlendirmede yararlı olabilir. Elimizdeki veriler henüz Lp(a)'nın rutin olarak taranmasını haklı çıkaracak kadar güçlü değildir. Ancak son zamanlarda, yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının önemli klinik sonuçlar doğurabileceği hasta gruplarında Lp(a) ölçümü yapılması konusunda tam bir görüş birliği olmasa da, ölçüm yapılması gereken hasta grupları;

a. Erken aterosklerozlu vakalar,

- b. Erken KKH açısından güçlü bir aile anamnezi olan vakalar,
- c. Geleneksel klasik risk faktörlerini taşımadığı halde KVH'ı olduğu kanıtlanmış vakalar,
- d. İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan yüksek LDL kolesterollü vakalar,
- e. Statin tedavisi altında LDL kolesterol düzeyi düşmeyen hastalar,
- f. Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının restenoz riskini arttırabileceği koroner anjiyoplastili vakalar,
- g. Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının graft stenoza riskini arttırabileceği CABG'li vakalar olarak sıralanmaktadır.

Lp(a) düzeyinin ölçüm teknikleri de gelişme aşamasındadır. En önemli sorun Lp(a)'nın normal düzeyinin belirlenmesidir. Sağlıklı populasyonda Lp(a) düzeyleri arasında 1000 kata ulaşan farklara rastlanabilmektedir. Irklar arasında da farklar mevcuttur.

Ancak LDL için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)'nin yaklaşımı dikkate alınarak, Lp(a) kolesterolünün ortalama 75. persantil düzeyi olan 0,259 mmol/L (=10 mg/dl= 0,344 gr/lt Lp-(a) kitlesi) ölçümlerde eşik değer olarak kabul edilmektedir. Amerika toplumunun % 25'inde, erken KKH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen total Lp(a)'nın ≥ 30 mg/dl değerleri saptanmış olup, total kolesterolün ≥ 240 mg/dl, HDL kolesterolün ≤ 35 mg/dl değerleri ile eşleştirilmiştir(96). Beyaz ırk için Lp-(a) hedefi < 30 mg/dl'dir.

1998'de 'European Heart Journal'da yayınlanan, Stubbs ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Lp(a)'sı ≥ 30 mg/dl olan MI ve kararsız angina vakalarında kardiyak ölüm riski Lp(a) < 30 mg/dl olan vakalara oranla sırasıyla % 62 ve % 80 daha yüksek bulunmuştur(97).

Lp (a) yüksekliği için tedavinin hedefi LDL kolesterolün azaltılmasıdır. LDL seviyesi 130 mg/dl'nin altına indirilemiyorsa, özel Lp(a) düşürücü tedavi uygun hastalara başlanabilir.

Tedavide nikotinic asit (3-4 gr/gün) veya neomisin (2-3 gr/gün) verilebilir. Nikotinic asit Lp(a) seviyelerini % 38'e kadar düşürürken neomisin yaklaşık %24 azaltır. Kombine tedavinin additif etkisi vardır.

Bezofibrat Lp (a) seviyelerinde % 39 azalma sağlayabilir. Bezofibrat dışındaki çoğu fibrik asit türevi Lp (a) seviyelerini düşürmez.

Stanozolol ve N-asetilsisteinin Lp (a) düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir.

ACE – inhibitörü olan fosinoprilin de hafif-orta renal yetersizliği olan hastalarda Lp (a) düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (98).

HERS (Health and Estrogen Replacement Study) çalışmasında postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi sonucunda Lp (a) düzeylerindeki düşüş ile koroner olay riskinde azalma ilişkisi gösterilmiştir(99).

Gonbert ve ark. atorvastatin ve simvastatinin Lp (a) düzeylerini düşürdüğünü ama apo (a) düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir(100). LDL – kolesterolde sağlanan düşüş Lp (a)'nın getirdiği riski de azaltmaktadır. Bu nedenle günümüzde tedavinin asıl hedefi eşlik eden risk faktörleridir.

3. DİSLİPİDEMİ:

Aterosklerozla ilgili en yaygın ve en önemli düzeltilebilir majör risk faktörü olan dislipidemi, plazma lipidlerinin anormal düzeyde olması olarak tanımlanır. Yaygın lipid anormallikleri arasında total kolesterol, LDL kolesterol, Lp(a) ve TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL parçacıklarının baskın olması yer alır. Bu anormallikler tek başına veya kombine halde bulunur.

2005'te "Lancet"te yayımlanan bir meta-analizde, LDL kolesteroldeki her 1 mmol/l'tik düşüşün, tüm nedenli ölümlerde %12 gibi ciddi düzeylerde düşüşe neden olduğu ortaya konmuştur. Bu oran, 5 yıllık tedavi sonucu koroner mortalitede %19, miyokard infarktüsü ve koroner ölümlerde %23, inmede %17'lik bir düşüşe karşılık gelmektedir(101). HDL seviyesinde her 1 mg/dl'lik artışın ise KAH riskini % 2-3 oranında azalttığı bilinmektedir(8).

3.1. DİSLİPİDEMİDE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK KATEGORİLERİ:

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenleri sıralamasında birinciliğini hala korumaktadır. Kardiyovasküler hastalıkları engelleme stratejileri yaratmada

ilk aşama, doğru total kardiyovasküler risk tahmininde bulunmaktır. Amerika ve Avrupa'da yapılan randomize klinik çalışmalar, cohort çalışmaları ve mevcut kılavuzlar bu amaçla incelendiğinde, kardiyovasküler hastalıklarda major bağımsız prediktör olarak birçok risk faktörü olduğu görülmektedir.

Koroner kalp hastalığını ön görmede, Framingham Kalp Çalışması'nın sonuçlarından yola çıkarak ortaya konan majör risk faktörleri iki grupta toplanabilir:

a. Değiştirilebilir olanlar: Sigara içimi, hipertansiyon, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü.

b. Değiştirilemeyenler: Yaş (erkek ≥ 45 , kadın ≥ 55 yaş), erkek cinsiyet, erken KKH' na dair aile anamnezi (birinci derece erkek akrabada < 55 , birinci derece kadın akrabada < 65 yaş KKH), genetik anormallikler.

Framingham Kalp Çalışmasının ortaya koyduğu ve halen yenilerinin eklenmeye devam ettiği, asıl etkilerini majör faktörlere eğilim yaratarak ortaya koydukları sanılan minör risk faktörleri ise obezite, fiziksel inaktivite, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısıdır. Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanı sıra yeni risk faktörleri de saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein(a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar(Cytomegalovirüsler, Chlamidya pnömonia, Helicobacter pylori) gibi.

1985' te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayıs' ında üçüncüsü yayınlanıp, 2004' te güncelleştirilen, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında(2), bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif terapötik yaklaşımın önemini vurgulamıştır.

NCEP-ATP III'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:

- 1- Yaş (erkekler ≥ 45 yaş; kadınlar ≥ 55 yaş),
- 2- Hipertansiyon(Kan basıncı $> 140/ 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),

3- Sigara kullanımı(son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),

4- Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (< 55 yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve < 65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması),

5- Düşük HDL kolesterol(< 40 mg/dl veya < 1.05 mmol/l).

HDL kolesterolün ≥ 60 mg/dl veya ≥ 1.55 mmol/l olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır.

NCEP ATP III'de diyabetes mellitusun bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir(2).

NCEP-ATP III' ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

Tablo 4: Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı	LDL-K hedefi (mg/dl)	Yaşam tarzı değişikliği başlaması için LDL-K düzeyi (mg/dl)	İlaç tedavisi için LDL-K düzeyi (mg/dl)	Non-HDL-K hedefi (mg/dl)
KAH veya KAH risk eşdeğerleri (10 yıllık risk>%20)	< 100	100	130	< 130
İki veya daha fazla risk faktörü (10 yıllık risk %20)	< 130	130	Eğer 10 yıllık risk %10-20 ise 130 Eğer 10 yıllık risk <%10 ise 160	< 160
Risk faktörü (10 yıllık risk < %10)	< 160	160	190	< 190

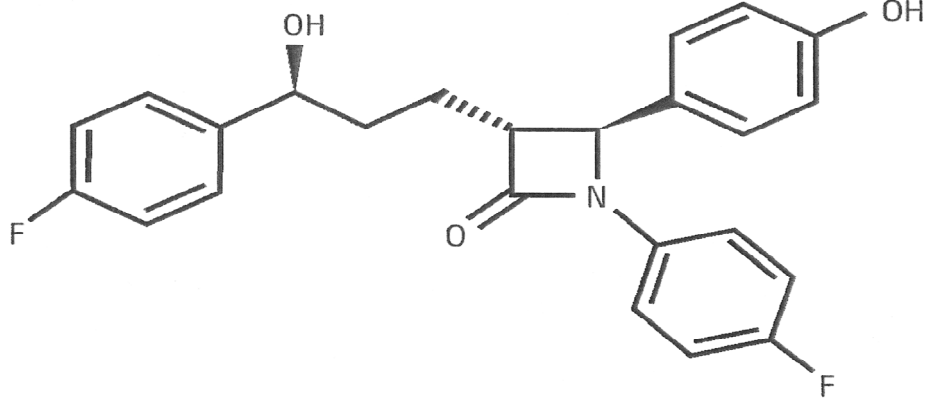
En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III, iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorlama sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorlaması yaş, TK, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorlama sistemi hastaları 3 gruba ayırır: 10 yıllık KAH riski > %20, % 10-20 ve < %10 olanlar. 2 ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır.

4. EZETİMİB:

Kan kolesterol seviyesi, de novo kolesterol sentezi, diyetle alınan kolesterolün emilimi, safra ile klirensi ve atılımını da içeren birçok etmen tarafından düzenlenmektedir. Bu etmenlerden herhangi birindeki değişiklik tüm vücut kolesterol seviyelerini çok ciddi şekilde etkiler.

Kolesterol düşürücü tedavi ajanlarının "2-azetidionlar" olarak isimlendirilen yeni bir grubu, plazma kolesterol seviyelerini, barsaktan kolesterol emilimini engelleyerek düşürmektedir. 2-azetidionlar'ın ilk temsilcisi olan Ezetimib, hem safra hem de diyet kolesterolünün proksimal jejunumdan emilimini engeller. 10 mg/gün Ezetimib'in kullanıldığı Jeu ve Cheng'in 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmalarında, kolesterol emiliminin % 50'den fazla oranda engellendiği(102) ve Lipka, Bays, Dujovne ve Knopp'un ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda ise total kan kolesterol seviyelerinin % 15-20 düştüğü görülmüştür(103, 104, 105).

Her ne kadar HMG- CoA redüktaz inhibitörleri yani statinler, önleyici kardiyolojide çok ciddi bir yer edinmiş olsalar da, hastaların büyük bir yüzdesi önerilen LDL-K hedef değerlerine ulaşamamaktadır. Ezetimib'in geliştirilmesi, plazma kolesterolünü %15-25 oranında düşürerek, kardiyovasküler tedavideki silahlarımıza bir yenisini eklemiştir.



Catapano'dan uyarlanmıştır.⁴⁶

Şekil 7: Ezetimib'in moleküler yapısı.

Kimyasal olarak “1-(4-florofenil)-(3R)-[3-(4-florofenil)-(3S)-hidroksipropil]-(4S)-(4-hidroksifenil)-2-azetidinon” veya “SCH 58235” koduyla bilinen Ezetimib, barsak duvarındaki kolesterol emilimini seçici olarak inhibe eden bir moleküldür.

Ezetimibin geliştirilmesi ile sonuçlanan geliştirme programında asıl amaç, asil-co A:kolesterol asiltransferaz(ACAT) inhibitörlerinin bulunmasıydı. Yeni geliştirilen Azetidinon-14 isimli molekül güçlü bir ACAT inhibitörüydü(IC₅₀ = 26 µm). Hamsterlere 10 mg/kg dozunda verilen Azetidinon-14'ün serum kolesterolünü %43, kolesterol-esterini %93 azalttığı görüldü(106). Bu gelişme, bugün ezetimib olarak adlandırılan florine azetidinon-26'nın geliştirilmesindeki stratejik başlangıç noktası oldu.

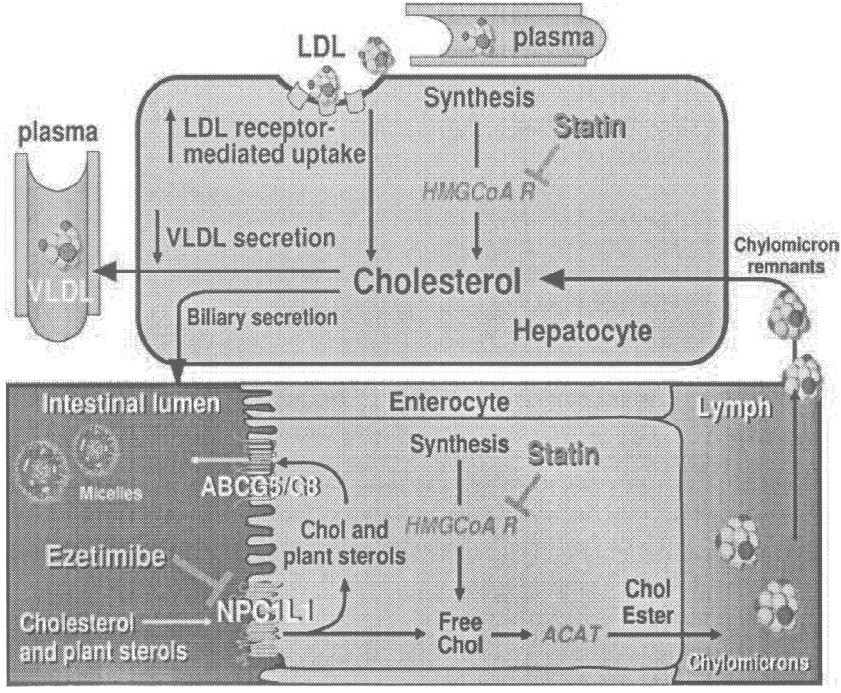
Gastrointestinal sistemin günlük maruz kaldığı kolesterolün 300-500 mg'ı diyet, 800-1200 mg'ı safra, 300 mg'ı dökülmüş epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda dislipidemi tedavisinde öne çıkan statinler, HMG-CoA redüktazı inhibe ederek endojen kolesterol sentezini engellemek yoluyla kolesterol düşüşüne neden olmaktadır. Ancak statinlerin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda veya tek başına statin tedavisi ile hedeflenen kolesterol düzeyine ulaşılamadığında, diyet ve safra kaynaklı kolesterolün emilimini engelleyen Ezetimib'in kullanılmaya başlanması ile kolesterolün istenen düzeylere gelebildiği gözlenmiş ve bu yeni ajan dislipidemi tedavisinde kabul görmüştür.

Son zamanlara kadar, kolesterolün enterosit fırçası kenar membranından pasif difüzyon yoluyla emildiği sanılıyordu. Ancak şimdi bilinmektedir ki kolesterolün alınabilmesi için protein-bağımlı bir mekanizma gerekmektedir. Yağ asidi translokazı/ grup belirleyicisi

36(fatty acid translocase/ cluster determinant 36; FAT/ CD 36), çöpçü reseptör sınıf B tip 1(scavenger receptor class B type 1; SR-B1), Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), birçok kolesterol taşıyıcıyı içeren ATP bağlayıcı kaset transportör ailesi(ATP Binding Cassette; ABCA1, ABCB1, ABCG5/ABCG8), aminopeptidase-N, P-glikoprotein, kaveolin-1(CAV1) ve anneksin-2(ANXA2) heterokompleksi gibi birçok transportör, bu mekanizmada görev almaktadır.

Ezetimib, proksimal ince barsakta jejunal enterosit membranındaki fırçamsı kenarda lokalize “Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1)” isimli transportörü inhibe ederek etki eder. Garcia-Calvo ve arkadaşları, radyo-ligand bağlama yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışma ile NPC1L1’in ezetimibin in vivo ortamdaki doğrudan hedefi olduğunu kesin olarak göstermişlerdir. Aslında bu araştırmacılar ezetimibin NPC1L1-eksik farelerin membranlarına bağlanamadığını, ancak doğal(native) intestinal membran ve hücrelere bağlanabildiğini göstermiş, böylelikle NPC1L1 ve ezetimib arasındaki özel bağlanma ilişkisini ortaya koymuşlardır(107). NPC1L1 geni 7. kromozom kısa kolu 13. alanında lokalizedir. 1332 aminoasitlik, 148 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip NPC1L1, bir plazma membran transportöründen beklenebilecek sekresyon sinyali, 13 adet transmembran alanı, hücre dışı kıvrımlarda lokalize çok sayıda N-bağlı glikozilasyon alanları ve sterol algılayıcı alan gibi pek çok bölüm içermektedir(108). NPC1L1 eksprese eden hücreler özel tek bir bağlanma alanı taşıdığından doyurulabilir bağlanma profiline sahiptir. Ezetimib ile kolesterol emilim inhibisyonu sonucu LDL-K’deki düşüş, LDL-K reseptör ekspresyonundan tamamen bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

Gouni-Berthold ve arkadaşlarının yürüttüğü 2007’de “Atherosclerosis”de yayınladıkları moleküler bir çalışmada, ezetimibin HMG CoA redüktaz aktivitesini arttırdığı ancak HMG CoA redüktaz gen ekspresyonunu değiştirmediği saptanmış, bunun da enzimin post-transkripsiyonel regülasyonu sonucu olduğunu düşündürttüğü, LDL reseptör geninde veya protein ekspresyonunda up-regülasyona yol açmadığı ortaya çıkmıştır(109).



Şekil 8: *NPC1L1*' in fonksiyonu: İnce barsak lümeninden kolesterol ve bitki sterollerinin emilimi için kapı görevi gören ve Ezetimib'in moleküler hedefi olan, ince barsak fırçasmsı kenarına lokalize *NPC1L1*'in şematik gösterimi. Enterosite giren kolesterol(chol) ve bitki sterolleri *ABCG5/G8* heterodimeri vasıtasıyla lümenine geri salınabilir. Emilen kolesterol, *HMGCoA* redüktazın hız kısıtlayıcı basamak olduğu ve statinlerle farmakolojik olarak inhibe edilen endojen kolesterol biyosentez yolunun da katkıda bulunduğu gibi, serbest kolesterol havuzuna katılır. Daha sonra serbest kolesterol, asilCoA:kolesterol asil transferaz (*ACAT*) tarafından esterifiye edilir, şilomikronlar içinde paketlenir ve lenfatiklerin içine salınır. Periferik dolaşımında işlem gördükten sonra şilomikron kalıntıları hepatosit tarafından alınır ve hepatic kolesterol havuzuna katılır. Bu havuzdaki azalma *VLDL* salınımının azalmasına ve *LDL*'nin *LDL* reseptörleri ile katabolizmasının artışına neden olur. Ezetimib ile tedavi edilen insan ve hayvan kinetik çalışmaları göstermiştir ki; azalmış plazma apo-B'si hem apo-B içeren lipoproteinlerin(*LDL*, *VLDL*) salınımındaki azalmanın hem de *LDL* reseptörü yoluyla *LDL* katabolizma hızındaki artışın bir sonucudur. Bu yüzden statinlerin hepatic kolesterol havuzunu, biyosentezi azaltmak yoluyla azalttığı gibi, Ezetimib de farklı bir mekanizma ile yani karaciğere şilomikron kalıntısı-kaynaklı kolesterol desteğinin azaltılması yoluyla hepatic kolesterol havuzunun azaltılmasına katkıda bulunur.(Not: Şekilde Ezetimib'in insan karaciğer dokusunda eksprese edilen *NPC1L1* ile girdiği muhtemel etkileşim ihtimali gösterilmemiştir.)

Duval ve arkadaşlarının 2006'da yayınladıkları bir çalışma, LXR(Karaciğer nükleer X-reseptör)'lerin diyet kolesterolünün enterositteki kaderini, NPC1L1 ile apikal emilimi down-regüle etme yoluyla belirlediğini ortaya koymuşlardır(110).

Sane ve arkadaşlarının 2006'da "Journal of Lipid Research" te yayınlanan bir çalışmada, NPC1L1'in özellikle jejunumda yoğun olarak yerleştiği ve sadece enterosit membranında değil, karaciğerde kanaliküler membranda, perinükleer alanlar, lizozomlar, endozomlar, ve mitokondriler de dahil olmak üzere hücre içi organellerde de bulunduğu ortaya konmuştur(111). NPC1L1'in hücre içi endositik geri dönüşüm kompartmanlarında gözlemlendiği ve serum kolesterolü düştüğünde NPC1L1'in plazma membranlarında tekrar lokalize olacak şekilde yönlendirildiği de bilinmektedir(112).

Ezetimib barsaktan hızla emilerek yine barsakta ve karaciğerde Uridin 5- difosfat (UDP)- glukuronozil- transferaz 1A1, 1A3 ve daha düşük bir affinite ile olsa da 2B15 enzimleri ile fenolik glukuronidasyona uğrar ve hızla metabolize olur. Ezetimib glukuronidasyona uğrar uğramaz safraya atılır ve tekrar barsaktaki etki alanıyla temasa geçer. Faz I metaboliti ezetimib-keeton, faz II metaboliti ezetimib-glukuronid olarak isimlendirilen Ezetimib ve onun glukuronid metaboliti enterohepatik sirkülasyona uğradığından, günde bir kez oral yolla alınan ezetimib lokal stabil efektif konsantrasyona kolayca ulaşır. İnsan plazmasındaki yarılanma ömrü ortalama 22 saattir. Günde bir kez, herhangi bir saatte, yemeklerden bağımsız olarak kullanılır(103). LDL kolesterol düşürücü etkisi 2 hafta gibi kısa bir sürede kendini gösterir. Ezetimib ve glukuronid metabolitinin % 90'ı feçesle, % 10' u idrarla atılır.

Hem glukuronide hem non-glukuronide ezetimib formları aktif olmakla birlikte, glukuronide ezetimib daha potenttir. Buradan yola çıkılarak, ezetimibin glukuronide formunun non-glukuronide forma oranının, gözlenen in vivo etkinliği belirleme olasılığı göz ardı edilemez(113).

Ezetimibin metabolizmasında oksidatif sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 veya CYP3A4 gibi enzimler hiç kullanılmadığından, statinler, digoksin, glipizid, warfarin ve oral kontraseptifler gibi ilaçlarla etkileşimi göz ardı edilebilecek kadar azdır ve kombinasyon tedavilerinde güvenle kullanılabilir(102,114,115,116). Ancak Ezetimib ile eş zamanlı kullanılan tek doz

Rifampisin'in, ezetimibin maksimum serum konsantrasyonunu arttırdığı ve muhtemelen ezetimib ve onun glukuronidinin P-gp(P-glikoprotein) ve MRP-2(multidrug resistance-associated protein 2) vasıtasıyla sekresyonunun engellenmesi neticesinde enterosistemik döngüsünü engellediği ortaya konmuştur(117). Tek dozun aksine, rifampisinle uzun süreli tedavinin, intestinal eliminasyonu arttırmak suretiyle serum ezetimibinin ve onun glukuronidinin konsantrasyonunu düşürdüğü bilinmekte ve sterol düşürücü etkinliğinin ortadan kalkacağı bilinmektedir(118).

İntestinal glukuronidasyon ve ABCB1 ve ABCC2'de değişime neden olabilen siklosporin, fenofibrat ve gemfibrozil gibi ilaçlar ezetimibin intestinal mukoza üzerindeki etkilerini ve ezetimibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir(119,120).

Özellikle karaciğer ve böbrek transplantasyonundan sonra immüsupresif olarak kullanılan siklosporin, safra asidi 26-hidroksilazı inhibe ederek kolesterolden safra tuzlarının sentezini ve bu yolla da barsağa kolesterol transportunu azaltır. Yine siklosporin hepatik lipaz aktivitesini arttırırken, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır ki bu da VLDL ve LDL klirensini azaltır. Siklosporin LDL reseptörüne de bağlanabilme özelliğine sahip olduğundan serum LDL'sinde artışa yol açarak tüm bu mekanizmalar sonucunda dislipidemi ile karşımıza çıkar. Üstelik siklosporin metabolize olurken birçok statinin de metabolizmalarında kullanılan sitokrom P450 3A4 yolunu kullanır. Bu yüzden siklosporin kullanan ve dislipidemi nedeniyle statin tedavisi alan hastalarda ilaç etkileşimi riski ortaya çıkar. Tüm bu sorunlar göz önüne alınarak dislipidemik karaciğer ve böbrek transplantlı vakalarda antilipidemik olarak ezetimibin kullanılabilirliği çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Ezetimibin renal transplantlı vakalarda kullanılabileceğine dair mevcut olan güçlü kanıtların(121-124), karaciğer transplantlı vakalarda da uygulanabileceğine dair görüş mevcuttur(125). Her ne kadar siklosporin kullanan vakalarda ezetimibin sistemik düzeyleri yüksek saptansa da toksisite rapor edilmemiştir(126). Kombine lipid düşürücü tedavi dislipidemi kontrol etmede yetersiz kalırsa, immüsupresif tedavinin değiştirilmesinin düşünülebileceği ifade edilmektedir.

Diğer kolesterol düşürücü ilaçlardan farklı olarak, barsak kolesteril-ester hidrolizini, trigliserid ve yağ asidi emilimini etkilemez. Pankreatik lipazı etkilemediğinden "Orlistat" ile herhangi bir benzerliği yoktur. Safra asitlerini bağlamaz, absorpsiyonlarını etkilemez ve bu açıdan kolestimaminden ve diğer safra asidi bağlayıcı reçinelerden ayrılır. Progesteron, etinil östradiol gibi sterollerin, yağda eriyen vitaminlerin serum düzeyini ve karotenoidlerin

emilimini etkilemez(114,127,128). Ezetimib, yapıtaşı kolesterol olan bazal ve stimüle edilmiş kortizol düzeylerinde de hiçbir değişikliğe neden olmamıştır(105).

Hegele, Simon, Cohen ve Huff'ın ayrı ayrı yaptıkları klinik çalışmalarda, NPC1L1 genindeki farklı polimorfizmlerin kolesterol emilimini ve Ezetimib'in LDL-kolesterol düşürücü etkinliğini değiştirdiğini gösteren bulgular elde edilmiştir(129-132).

Ezetimibin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren klinik çalışmalar göstermiştir ki, ezetimib karaciğer fonksiyonlarında vakaların %1'inden daha az bir kısmında biyokimyasal anormalliklere neden olur. Bu daha çok kendini serum transaminaz aktivitesinde normalin üst sınırının 3 katını aşan yükseklik olarak gösterir. Karaciğer enzimleri yükselen vakaların genellikle asemptomatik seyrettiği ve biyokimyasal anormalliğin geriye dönüşümlü olduğu gözlenmiştir(133).

10 mg/günlük Ezetimib'in kullanıldığı hafif hiperkolesterolemik kişilerde ve vejeteryanlarda yapılan(134,135) iki çalışmada Ezetimib'in etkinliği araştırılmıştır. Hafif hiperkolesterolemik kişilerde fraksiyonel kolesterol emilim oranları plasebo grubunda %49,8 iken Ezetimib grubunda %22,7 bulunmuş olup ortalama % 54'lük bir düşüşe karşılık gelmektedir(134). Ezetimib tedavisi sonrasında LDL ve total kolesterol seviyeleri sırasıyla %20,4 ile %15,1 azalmış bulunurken, kampesterol ve sitosterol düzeyleri % 48 ve % 41 azalmış bulundu. Kampesterol ve sitosterol gibi endojen olarak sentezlenmeyen non-kolesterol sterollerin plazma konsantrasyonlarındaki bu azalma, NPC1L1 inhibitörü olan Ezetimib'in bu sterollerin emilimi üzerindeki direkt etkisini göstermektedir. Vejeteryanlarda fraksiyonel kolesterol emilim oranları plasebo grubunda % 48,2 iken, Ezetimib grubunda % 20,2 bulunmuş olup ortalama % 58'lik bir düşüşe karşılık gelmektedir(135). Bu kişilerin diyetinde günlük 30 mg'dan daha az kolesterol olmasına rağmen, Ezetimib tedavisi sonrası LDL-K seviyeleri % 17,3 oranında azaltılabilmektedir. Bu sonuçlar da göstermiştir ki, diyetinde çok az kolesterol tüketen kişilerde dahi Ezetimib, LDL-K seviyelerini safra kolesterol reabsorpsiyonunu inhibe etmek yoluyla ciddi düzeyde azaltabilmektedir. Buradan yola çıkarak, Ezetimib'in kolesterol düşürücü etkinliğinin diyetten bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Ezetimib'in "sitosterolemi" olarak adlandırılan ve ATP bağlayıcı kaset transportör ailesinden olan ABCG5 ve ABCG8 mutasyonuna bağlı olduğu bilinen metabolik hastalıkta da

fitosterol emilimini engelleyerek serum fitosterol düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir(136,137).

Yamagishi ve arkadaşları, 2006 yılında yayınladıkları bir çalışma neticesinde, Ezetimib'in alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde de umut verici bir ilaç olduğuna dair bir hipoteze varmışlardır(138).

NPC1L1 mRNA dizesinin safra kesesinde de eksprese olduğunun(108) anlaşılmasından yola çıkan Mathur ve arkadaşlarının 2007 yılında "Surgery" dergisinde yayınladıkları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Ezetimib'in serum kolesterolünü düşürmesinin yanı sıra, safra kristallerinin oluşumunu önlediği, safra kesesi duvarı yağ oranı ve fonksiyonlarını düzelttiği ve bu yolla kolesistosteatozu önlediği ortaya çıkmış, biliyer diskinezi tedavisinde ve safra taşlarının önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (139).

Her ne kadar ezetimibin LDL kolesterol düşürücü etkinliği karaciğere şilomikron kolesterol girişindeki azalmaya sekonder LDL kolesterol üretim hızındaki azalma olsa da son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ezetimibin apo B-100 içeren lipoproteinlerin fraksiyonel katabolik hızını arttırdığı ancak LDL kolesterol üretim hızını değiştirmediği öne sürülmüştür(140). Bu farklı sonuçların altında yatan gerçek neden hala bilinmezliğini korumaktadır.

Ezetimibin etki mekanizmasında karanlık olan bir önemli nokta daha mevcuttur. Barsaktan azalmış kolesterol emilimini, endojen kolesterol üretimindeki plasebo ile karşılaştırıldığında % 89'luk kompensatuvar artış takip eder(134). Bu, ezetimibin yol açtığı HMG-CoA redüktaz aktivitesi artışına bağlıdır. Oysa ezetimib monoterapisi LDL kolesterolde %20,4, total kolesterolde %15,1 azalmaya neden olur. Ezetimibe bağlı kolesterol sentez artışının moleküler seviyede nasıl düzenlendiği ise henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ezetimib tedavisi sonrası gelişen bu kompensatuvar kolesterol sentez artışı, ezetimibin bir statin ile birlikte sabit dozda (10 mg/gün) kombine kullanımı önerisinin altında yatan patofizyolojik açıklamadır(141).

Brown tarafından yapılip 2003'te "Clinical Cardiology" dergisinde yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada ezetimibin LDL kolesterol seviyelerinde ortalama %18'lik bir

düşüş sağladığı belirtilmiş ancak bunun mortalite gibi önemli klinik sonuçlara etkisinin henüz açıklığa kavuşmadığı belirtilerek yapılacak klinik sonuç çalışmalarına gereksinim olduğu belirtilmiştir(142).

Maki-Petaja ve arkadaşlarının 2007’de “Journal of American College of Cardiology”de yayınladıkları 20 vakayı içeren, randomize, çift-kör, karşılıklı değişimli(cross-over) çalışmalarında, ezetimib ve simvastatin ile kısa süreli(altışar hafta) tedavinin, kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit(RA) vakalarında, total kolesterolde, CRP ve sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçlerde ve hastalık aktivitesinde benzer düzeylerde ciddi azalmalara neden olduğu ortaya konmuştur. İlginç olarak, simvastatin ile daha ciddi bir kolesterol düşüşü sağlanmasına rağmen, her iki ilacın da anti-inflamatuvar etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Dahası, ilk kez bir çalışmada, RA vakalarında her iki ilacın da aortik nabız dalga hızını düşürdüğü ve endotelial fonksiyonlarla arteriyel sertliği düzelttiği görülmüştür. Ancak ezetimib sistemik dolaşıma geçmediğinden ve statinlerden farklı olarak bilinen pleotropik etkileri olmadığından, bu sonuçlar, RA hastalarında kolesterol düşüşünün kendi başına anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu şeklinde yorumlanmıştır(143).

Ezetimib monoterapi olarak veya diğer lipid düşürücü tedavilerle kombine olarak kullanıldığında LDL-K ve diğer lipid parametrelerini ciddi düzeyde düzeltmektedir. Statinin cinsi ve dozundan bağımsız olarak statine eklenen Ezetimib, LDL-K’de ek düşümlere neden olmaktadır. Birçok kontrollü çalışmada, devam eden statin tedavisine ezetimibin eklenmesinin LDL kolesterolde %15 ila %25 ek düşüş sağladığı ve hastaların çok daha yüksek bir yüzdesinin LDL kolesterol hedef değerlerine ulaştığı bildirilmiştir(144-146). Statin/ Ezetimib tedavisi, non-HDL-K, apolipoprotein-B ve CRP’de de tek başına statin tedavisine göre daha ciddi azalmalara neden olmaktadır. Ayrıca Ezetimib fenofibrata eklendiğinde, ek statin tedavisi alsın almasın, tüm aterosjenik lipid profilinde ciddi düzelmeler saptanmaktadır.

2002 yılında “Circulation” dergisinde yayınlanan 50 homozigot familial hiperkolesterolemili vakada tek başına statine karşılık, statin+ezetimib kombinasyonunun kullanıldığı randomize, çift-kör, paralel gruplu bir çalışmada, ezetimib orta(40 mg) veya maksimal doz(80 mg) statinle birlikte kullanıldığında, tek başına maksimal doz statin alan gruba oranla LDL kolesterolde % 14 ila % 20,5 ek düşüş sağlanmıştır(147).

2005 yılında yayınlanan ve Ezetimib'in statin ile kombinasyonunun kullanıldığı 120 vakalık büyük ölçekli "EASY" çalışmasında, Ezetimib'in devam eden statin tedavisine eklenmesi durumunda LDL kolesterolde ortalama %26'lık ek bir düşüş elde edilmiştir(145).

Kalp veya böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda, kullanılan immünsupresif ilaçların da katkıda bulunduğu inatçı dislipidemilerde Ezetimib'in etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış ve özellikle statin tedavisine eklendiğinde çok etkin olduğu, aynı zamanda mükemmel bir güvenilirlik profiline sahip olduğu kanıtlanmıştır(148).

Bennett ve arkadaşlarının 2007 Haziran ayında "Lipids in Health and Disease" dergisinde yayınlanan 33 HIV (+) vaka ile yapılan çalışmasında, antiretroviral tedavi ile daha da belirginleşen hiperlipideminin tedavisi için lipid düşürücü tedavinin tolere edilebilen maksimum dozuna ezetimib 10 mg/gün eklenmesinin ortalama total kolesterolü %21, LDL'yi %35, TG'i %34, apo B100'ü %33 düşürdüğü, HDL'yi %35 arttırdığı görülmüş ve ezetimibe dair hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır(149).

2007 yılında "European Journal of Clinical Pharmacology" de yayınlanan ve simvastatin, ezetimib ve bu ikisinin kombinasyonunun lipid profili, arteriyel sertlik ve inflamatuvar belirteçlerden yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) üzerine etkilerini inceleyen 40 vakalık çalışmada, ezetimibin tek başına kullanıldığında LDL kolesterolü düşürücü etkinliğinin mevcut olduğu, ancak hsCRP ve arteriyel sertlik üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Düşük doz simvastatinin ise hsCRP ve arteriyel sertliği azalttığı ancak bu etkisinin doz artırımını veya ezetimib eklenmesi ile daha fazla artmadığı saptanmıştır(150).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onanmış olup hastalardan ayrıca bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

1. Hasta Populasyonu:

Bu prospektif klinik çalışmaya, Kasım 2005- Mayıs 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy Dahiliye Polikliniklerine başvuran 47 kadın, 10 erkek; toplam 57 hasta(ortalama yaş:55, yaş aralığı: 36-71) dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalar, 12 haftalık yaşam tarzı değişikliğinden oluşan birinci basamak tedavisine rağmen, NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan ve belirtilen çalışma dışı kalma kriterleri bulunmayıp; lipid düşürücü tedavi endikasyonu olanlardan seçildi. Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı.

- Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. 30-80 yaş arası hastalar,
2. NCEP ATP III'e göre diyet tedavisine rağmen ilaçla tedavi endikasyonu olan hiperlipidemik hastalar,
3. Son 2 ay içinde herhangi bir antihiperlipidemik ajan kullanmamış olmak.

- Çalışmaya alınmama ve çalışma dışı kalma kriterleri:

1. Akut infeksiyon, malignite ve travma varlığı,
2. Karaciğer ve/veya renal yetersizliğinin olması,
3. Gebelik veya emzirme,
4. Hastane tedavisi gerektirecek kardiyovasküler olay olması(NYHA III veya IV kalp yetmezliği, son 6 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner by-pass cerrahisi, anjiyoplasti, kontrol edilemeyen kardiyak aritmi öyküsü, son 3 ayda geçirilmiş ciddi periferik damar hastalığı, kararsız angina pectoris) ,
5. Açlık trigliserid düzeyinin 400 mg /dl üzerinde olması,

6. Sekonder hiperlipidemi nedenlerinin varlığı (hipotiroidi, alkol kullanımı, nefrotik sendrom, hepatobiliyer hastalıklar vb.),
7. Malabsorbsiyonla seyreden bilinen gastrointestinal hastalığı olan hastalar,
8. Hastanın tedaviyi reddetmesi veya uyumsuzluğu.

Çalışma tarihleri arasında dahiliye kliniklerine başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, toplam 57 (10 erkek, 47 kadın) hastadan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, HT, DM varlığı ve kullandıkları ilaçlar, özgeçmişinde ve soygeçmişinde geçirilmiş kardiyovasküler hastalık hikayesi sorgulandı ve kaydedildi. Tüm hastalara 12-derivasyonlu EKG çekildi.

Tıbbi öykü, fizik muayene, klinik-laboratuvar değerlendirmeler ve lipid profilleri incelenerek çalışmaya uygun bulunan hastalara ezetimib 10mg/gün tedavisi başlandı. Hastalar çalışma süresince 3 kez değerlendirildi. Bu kontroller başlangıç, 6. hafta ve 3. ay olarak planlandı.

2. Laboratuvar Yöntemleri:

Lipoprotein(a) düzeyleri Marmara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda Dade Behring cihazı ile tam heparinize plazma veya serum santrifüje edildikten sonra, BN Prospec serum kullanılarak, partikülle-güçlendirilmiş immüno-nefelometrik yöntemle ölçülmüştür. Kullanılan kit N Latex Lp(a) reaktifi olup içerisinde 3x2 ml N Latex Lp(a) reaktifi içeren poliklonal tavşan antikorları bulunmaktadır. Sonuçlar mg/dl olarak verilmektedir.

Total kolesterol, HDL kolesterol ve TG ölçümleri, S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy Poliklinikleri Biyokimya Laboratuvarı'nda 5200 AU Olympus marka otoanalizörde fotometrik olarak yapılmıştır ve sonuçlar mg/dl olarak verilmektedir.

LDL-kolesterol; Friedewald formülüne göre hesaplanmıştır:

$$\text{LDL-K} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-K} + \text{Trigliserid} / 5)$$

$$\text{LDL-K} = \text{tKol} - (\text{HDL-K} + \text{VLDL-K})$$

3. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, eşleştirilmiş serilerde t testi, parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışma Kasım 2005 - Mayıs 2006 tarihleri arasında başvuran toplam 57 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 36 ile 71 arasında değişmekte olup ortalama yaş 55,46 8,33'dir. Olguların 47'i (% 82,46) kadın; 10'u (% 17,54) erkektir. Sigara kullanımı 11 olguda (% 19,30), hipertansiyon 24 olguda (%42,11), aile öyküsü 13 olguda (%22,81), diyabet varlığı ise 9 (%15,79) olguda mevcuttur. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bulunan hastaların demografik özellikleri Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri.

	n	Yüzde (%)
Kadın	47	82,46
Erkek	10	17,54
Sigara kullanımı	11	19,30
Diyabet	9	15,79
Hipertansiyon varlığı	24	42,11
Ailede KAH öyküsü	13	22,81

Çalışmaya alınan 57 olgunun tedavi öncesi ortalama kolesterol düzeyi 264,67 38,23mg/dl; ortalama LDL-K düzeyi 179,05 31,52 mg/dl; ortalama HDL-K düzeyi 50,68 14,78 mg/dl; ortalama VLDL-K düzeyi 35,28 16,61 mg/dl ve ortalama trigliserit düzeyi 173,07 80,06 mg/dl olarak saptandı. Başlangıçtaki ortalama lipoprotein (a) düzeyi ise 26,37 25,30 mg/dl olarak saptandı. Hastaların 12 haftalık ezetimib 10 mg/gün tedavisi sonrası ulaşılan lipid değerleri ortalaması tablo 6'de verilmiştir.

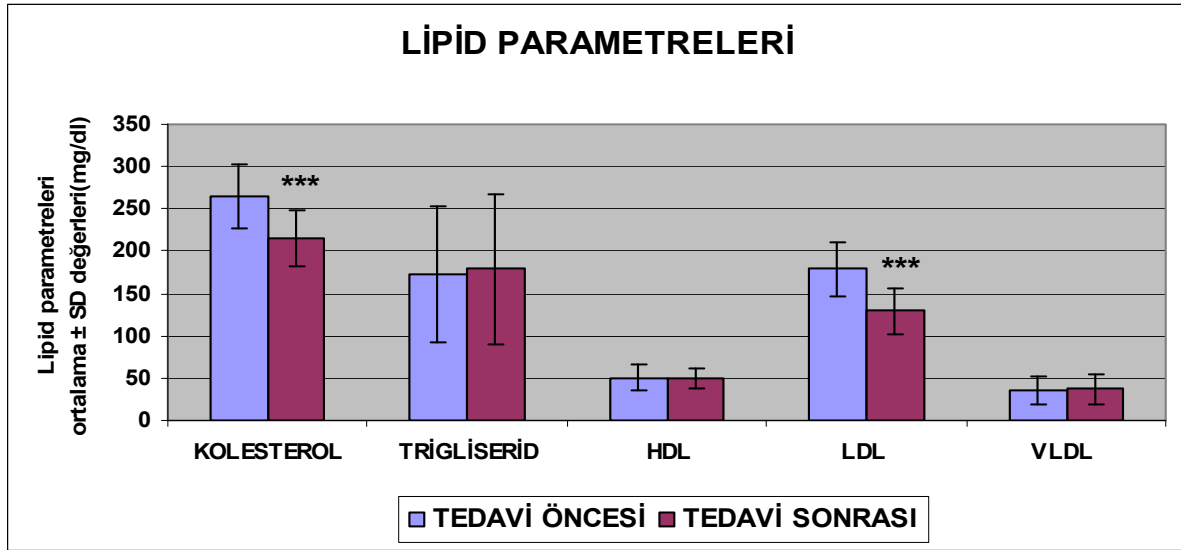
Tablo 6: Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Lipid Değerleri Ortalama Değerlerinin Değişimi.

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Total kolesterol	264,67	38,23	215,67	33,27	p<0,001***
LDL-K	179,05	31,52	129,26	27,70	p<0,001***
HDL-K	50,68	14,78	49,84	10,90	p>0,05
VLDL-K	35,28	16,61	36,68	17,23	p>0,05
Trigliserit	173,07	80,06	179,15	89,03	p>0,05
Lipoprotein (a)	26,37 ± 25,30		22,71 ± 19,21		p<0,05*

***p<0,001

*p<0,05

Grafik 1: Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipid Parametrelerinde Gözlenen Değişiklik.



Tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası düşüş ortalama % 18,01'dir.

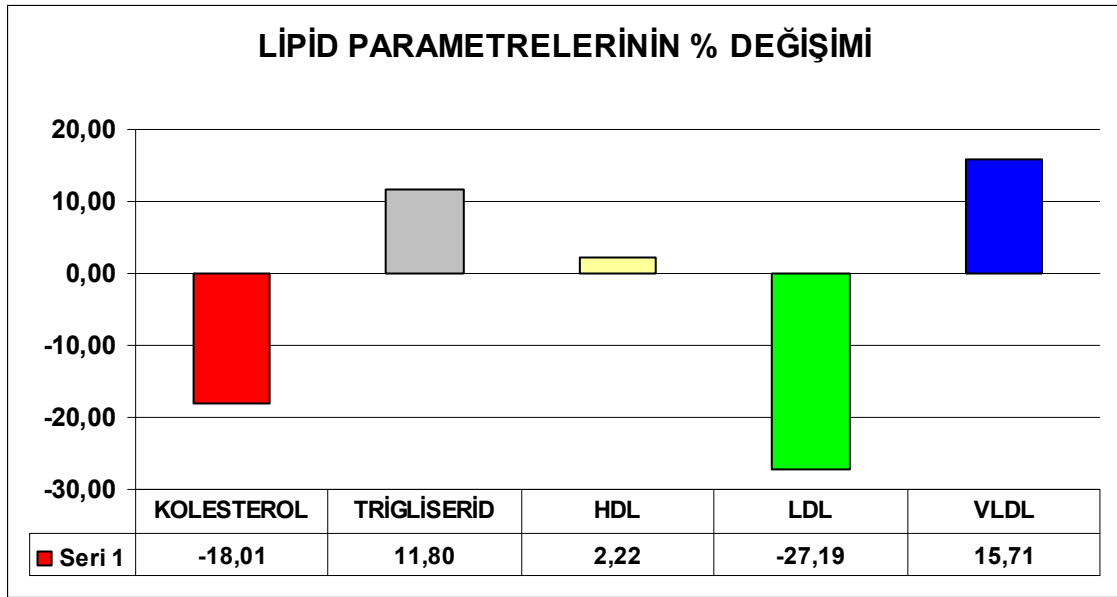
Tedavi öncesine göre tedavi sonrası LDL düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası düşüş ortalama % 27,19 oranındadır.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası HDL düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama % 2,22 oranında artış vardır.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası VLDL düzeyinde ortalama % 15,71 düzeyinde bir artış saptanmış olup, görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

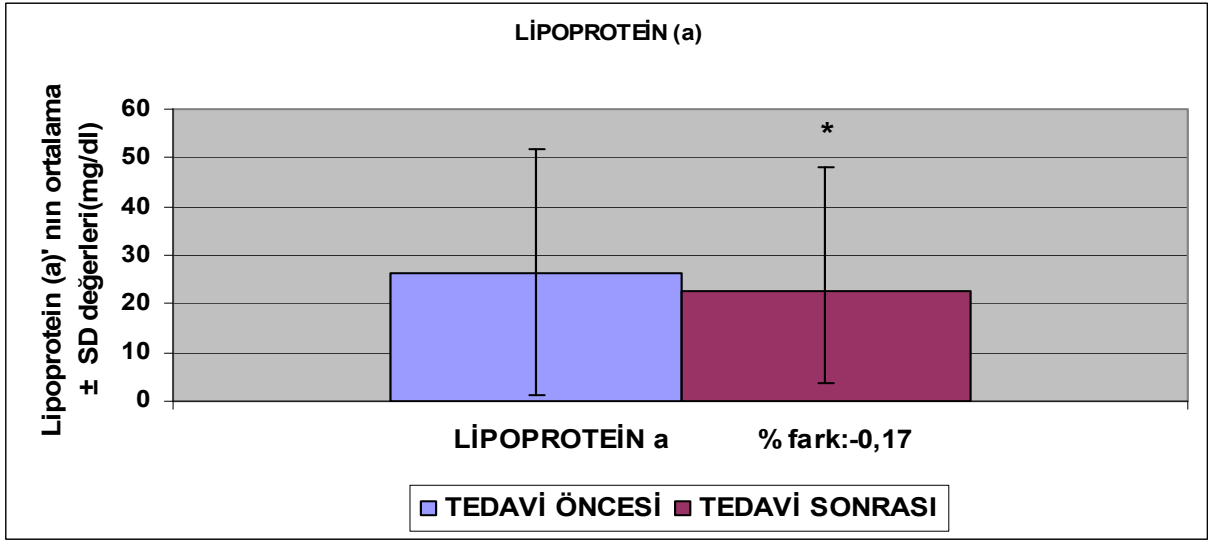
Tedavi öncesine göre tedavi sonrası Trigliserid düzeyinde ortalama % 11,80 düzeyinde bir artış saptanmış olup, görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Grafik 2. Lipid parametrelerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişim yüzdelerinin dağılım grafiği.



Tedavi öncesine göre, tedavi sonrası lipoprotein(a) düzeyinde görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası düşüş ortalama % 0,17 oranındadır.

Grafik 3. Lipoprotein (a)' nın Ezetimib tedavisi öncesi - sonrası düzeyleri ve tedavi ile yüzde değişimi



Tablo 7. Lipoprotein (a) ile diğer lipid parametreleri arasındaki ilişki

	Lipoprotein (a)	
	r	p
KOLESTEROL	-0,76	0,577
LDL	-0,015	0,914
HDL	-0,183	0,174
VLDL	0,011	0,937
TRİGLİSERİD	0,030	0,822

r: Pearson korelasyon testi

* p< 0,05 düzeyinde anlamlı

Lipoprotein (a) düzeyi ile total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Lipoprotein (a) düzeyi ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Lipoprotein (a) düzeyi ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Lipoprotein (a) düzeyi ile VLDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Lipoprotein (a) düzeyi ile trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Koroner kalp hastalıklarının önlenmesindeki stratejilerin geliştirilmesinde, risk faktörü kavramı önemli bir atılım olmuştur. Çeşitli epidemiyolojik ve prospektif çalışmalarda, dislipidemi bu risk faktörleri arasında merkezi konuma gelmiştir. Son zamanlarda da koroner kalp hastalıklarının önlenmesi için geliştirilecek stratejileri değiştirebileceği düşünülen yeni risk faktörleri üzerindeki çalışmalar hızla devam etmektedir. Bu faktörlerden biri de lipoprotein (a)'dır.

Lp(a) ile ateroskleroz arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuş ve birçok vaka-kontrol çalışmasında miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığından ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Lp(a)'nın ≥ 30 mg/dl değerleri KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak prospektif çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Prospektif "Iceland çalışması"nda, yüksek Lp(a) düzeylerinin Mİ gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiş ancak yine prospektif "Helsinki Heart Study" isimli çalışmanın sonuçları bu bulguyu desteklememiştir(151). Benzer şekilde "US Physicians' Health Study"de de Lp(a) ile artmış KAH riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

2000 yılında yayınlanan ve Lp(a) ile KAH ilişkisini araştıran ve ortalama izlem süresi 10 yıl olan 27 prospektif çalışmanın meta-analizinde, hastalar bazal Lp(a) değerlerine göre üç gruba ayrılmışlar ve en yüksek değerlere sahip grubun KAH riskinin en alt gruptakilere göre %70 fazla olduğu görülmüştür. Klasik vasküler risk faktörleri ile plazma Lp(a) düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmamıştır(152).

Lp(a) düzeyindeki değişikliklerin akut vasküler olayları öngörmedeki değerini araştıran 10 yıllık prospektif bir çalışmada, bilinen vasküler hastalığı veya risk yükü olan hastalarda 6 yıllık Lp(a) ölçümleri yapılmış ve her iki grupta da artan kan düzeylerinin anlamlı prediktif değeri olduğu gözlenmiştir(153).

Framingham çalışmasında Lp(a) düzeyi yüksekliğinin, yüksek LDL veya düşük HDL ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden olduğu gösterilirken, bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerde görülen risk artışından daha az olduğu izlenmiştir(154).

ATP-III kılavuzu temel alındığında, Lp(a) KVH için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biridir(2). NCEP kılavuzlarına göre koroner arter hastalığı gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireylerin %37'sinde serum Lp(a) düzeyleri yüksek bulunurken, düşük riskli kabul edilen bireylerin ancak %14'ünde Lp(a) düzeyleri yüksek bulunmuştur(155).

“ARIC” çalışmasında diğer lipid parametrelerinden bağımsız istatistiksel anlamlılığı ortaya konmuş olsa da, ölçüm maliyeti, direkt terapötik girişimin henüz var olmaması, diğer lipid risk faktörlerine Lp(a)'nın eklenmesinin KAH öngörüsüne getireceği ekstra kazancın henüz ciddi boyutlarda olmaması, yükselmiş Lp(a) düzeyinin tedavisinin ileride oluşacak kardiyovasküler olayları azalttığına dair geçerli veri olmaması nedeniyle, Lp(a) ölçümünün klinikte kullanımının günümüz şartlarında etraflıca sorgulanması gerektiği bir gerçektir.

Halen dislipidemi tedavisi görmekte olup istenen hedef lipid değerlerine ulaşamayan hasta yüzdesinin yüksek olması dolayısıyla, yeni lipid düşürücü tedavi ajanlarının keşfine yönelik çalışmalar var gücüyle devam etmektedir. Kolesterol emilim inhibitörleri olarak bilinen yeni lipid düşürücü ajan grubunun ilk örneği olan ezetimibin, primer hiperkolesterolemik hastalardaki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren iki çok-merkezli, çift-kör çalışmanın 1719 hastayı içeren analizinde, Ezetimib ortalama LDL-K düzeyini % 18,2 azaltmış(plasebo grubunda % 0,9 artış gözlenmiş; $p < 0,01$), HDL-K' de, özellikle de HDL3 alt grubunda istatistiki olarak ciddi bir artış, total kolesterol, TG ve apolipoprotein B düzeyinde ciddi bir azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmalarda Ezetimib iyi tolere edilmiş olup laboratuvar ve klinik güvenlik parametrelerinde ciddi hiçbir değişikliğe neden olmadığından güvenlik profili plasebo ile benzer bulunmuştur. Gastrointestinal, karaciğer ve kas yan etkileri açısından da plasebo ile aralarında herhangi bir farka rastlanmamıştır(104,105,156). Bu çalışmalardan biri olan ve 2002 yılında “the American Journal of Cardiology”de yayınlanan Dujovne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın alt grup analizinde, Ezetimib'in risk faktörü durumu, milliyet, ırk, yaş veya başlangıç LDL düzeylerinden bağımsız olarak, LDL düşürücü etkisinin tüm alt gruplarda benzer olduğu sonucuna varılmıştır(104). Bu çalışmalardan diğeri olan, 2003 yılında “European Heart Journal”da yayınlanan Knopp ve arkadaşlarının 827 hiperlipidemik hasta ile yaptıkları çalışmada, ezetimib LDL kolesterolde %17,7'lik, total kolesterolde %12,4'lük, trigliserid düzeyinde ortalama %1,7'lik düşüş, HDL kolesterolde ise %1'lik artış sağlamıştır. Çalışmanın alt grup analizinde ise LDL düşürücü etkinliğin risk faktörü durumu, milliyet, ırk, yaş,

hipertansiyon, diyabet, beden kitle indeksi, menopozal durum, koroner kalp hastalığı veya başlangıç LDL düzeylerinden bağımsız olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın bir diğer özelliği de ezetimibin, yeni kardiyovasküler belirteç olarak kabul edilen lipoprotein (a) düzeyleri üzerine etkisinin de çalışılmış olmasıdır. 12 haftalık ezetimib tedavisi Lp(a) düzeylerinde %7,5 azalmaya neden olmuştur.

14 Ocak 2008'de ön sonuçları duyurulan ve kesin sonuçları Mart 2008'de Amerikan Kardiyoloji Derneği(ACC) bilimsel oturumunda açıklanacak olan, ezetimib ile yürütülen ilk majör çalışma olarak nitelendirilen "ENHANCE" isimli çok uluslu, randomize, çift-kör, aktif karşılaştırmalı bir çalışmada, 720 heterozigot familial hiperkolesterolemili vakanın 2 yıllık izleminde, ezetimib 10 mg+simvastatin 80 mg/gün kombinasyon tedavisi, tek başına 80 mg simvastatin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. 24 aylık çalışmanın sonunda LDL kolesterol azaltımı ezetimib/simvastatin grubunda %58 iken simvastatin grubunda %41 bulunmuş, aradaki %17'lik mutlak farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak ateroskleroz ilerleme hızının bir göstergesi olarak kabul edilen ultrasonik karotis intima-media kalınlığı değişimi alınmış ve intima-media kalınlığı değişimi açısından ise iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak klinik bir sonuç çalışması olmayan, bir görüntüleme çalışması olan bu çalışmada elde edilen verilerin, kardiyovasküler açıdan klinik olayları değerlendirmede gösterge olamayacağı, bu amaçla daha büyük ölçekli klinik sonlanım noktalı çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir(157-159).

Bu eksikliği gidermek üzere klinik sonlanımlı iki majör çalışma planlanmış ve halen devam etmektedir. "SHARP(Study of Heart and Renal Protection) isimli çalışma, tümü kronik böbrek yetmezlikli, henüz diyalize girmeyen ve bilinen koroner kalp hastalığı olmayan 9000 vakaya ezetimib 10 mg+ simvastatin 20 mg/gün tedavisine karşılık plasebo verilerek, 5. yılında sonunda ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya kardiyak ölüm, ölümcül olan/olmayan inme veya revaskülarizasyon gibi birincil sonlanım noktaları açısından değerlendirilecek şekilde planlanmıştır. Diğer klinik sonlanımlı çalışma olan İMPROVE-IT'tin ise 2011 yılında bitmesi planlanmakta olup, bu çalışmada stabilleşmiş akut koroner sendromlu(akut MI veya kararsız angina) vakalara ezetimib+ simvastatin kombinasyonu veya sadece simvastatin verilecek ve vakalar kardiyovasküler ölüm, majör koroner olaylar ve ölümcül olmayan inme gibi birincil sonlanım noktalarındaki risk azalması açısından değerlendirileceklerdir.

Biz bu çalışmada, 57 dislipidemik vakada, yeni minör risk faktörlerinden biri kabul edilen lipoprotein(a)'nın, diğer bilinen lipid risk faktörleri ile ilişkisini ve 10 mg/gün ezetimib tedavisinin lipid parametrelerine ve Lp(a) düzeylerine etkisini araştırdık.

Yaptığımız bu çalışmada, 12 haftalık ezetimib 10 mg/gün tedavisi sonucunda elde ettiğimiz %0,17'lik Lp(a), %18'lik total kolesterol, %27'lik LDL düşüşü Knopp ve arkadaşlarının çalışması ile paralel olup(Knopp'un çalışmasında bu düşüşler sırasıyla %7,5; %12,4; %17,69 saptanmıştır), aradaki sayısal farklar çalışma özelliklerine, kişiler arasındaki kolesterol absorpsiyon kapasitesindeki %20 ila %80 arasında değişim gösteren(160) geniş farklılığa, toplum yapısındaki ve ölçüm yöntemindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Lp(a) ile diğer lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olmadığına dair elde ettiğimiz sonuç ise daha önceki literatür bilgileri ile uyumda olup Lp(a)'nın diyet ve diğer çevresel faktörlerden fazla etkilenmediği, daha çok genetik regülasyon altında olduğu bilgisini desteklemektedir. Ancak burada dikkat çekmemiz gereken bir nokta, LDL gibi diğer lipid parametrelerinin konsantrasyonlarının ölçümlerinde sadece kolesterol seviyeleri belirtilirken, Lp(a) seviyesi ölçümlerinde tüm partikülün konsantrasyonunun yani hem lipid hem de protein içeriğinin hesaba katılmakta olduğudur. Bu nedenle, Lp(a)'nın sadece lipid içeriğinin ölçüldüğü ölçüm metodlarıyla yapılacak yeni bir çalışmada, Lp(a)-diğer lipid parametreleri ilişkisinin değişebileceği unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızın sahip olduğu sınırlamaları da göz önüne almamız gerektiği gerçeği göz ardı edilemez. Çalışmamız kontrollü bir çalışma olmayıp, 12 haftalık çalışma süresi LDL kolesteroldeki düşüşün devamlılığı konusunda bize yeterince fikir vermeyebilir. Tedavinin özellikle LDL kolesteroldeki etkilerinin devamlılığını netleştirebilmek için daha uzun takip süresinin kullanıldığı daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. 12 haftalık çalışma süresi yine klinik sonuçları ve diğer hastalık parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirebilmek için oldukça kısadır. Üstelik bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerimiz, LDL kolesteroldeki düşüşün kliniğe ne derece yansıtacağına dair herhangi bir net sonuç vermekten oldukça uzaktır.

Çalışmamızın vaka sayısının 57 ile sınırlı olması dolayısıyla, daha fazla vaka sayısı ile yapılan daha büyük ölçekli çalışmalarda, istatistiksel olarak farklı sonuçlara ulaşma ihtimali

de mevcut olduğundan, sonuçlarımızın geniş kohortlu çalışmalarla teyit edilmesi gerçeği göz ardı edilemez.

ÖZET

Ezetimib monoterapisinin lipid parametreleri üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen Türk toplumunda bu ilacın etkinliği henüz geniş olarak ele alınmamıştır. Dahası, son zamanlarda gittikçe daha fazla dikkat çeken ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olduğu artık yaygın olarak kabul gören lipoprotein-(a) üzerine ezetimibin etkisine sayılı birkaç çalışmada kısaca yer verilmiştir. Biz bu çalışmada, Türk toplumunda 10 mg/gün ezetimib monoterapisinin lipoprotein(a) ve diğer lipid parametreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. 3 aylık ezetimib tedavisi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve Lp-(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmış olup VLDL, TG ve HDL düzeylerinde görülen değişim istatistiksel anlamlılığa kavuşmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva:WHO, 1999.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 3). JAMA 2001; 285:2486-2497.
3. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Editör: Prof. Dr. Altan Onat, Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş., İstanbul, Eylül 2001.
4. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15.
5. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Kardiyoloji 2006;cilt2;sayı 7:1-9.
6. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European 1 of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation December 2003; Vol.10 (Supl 1): 1-78.
7. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz. Nisan 2004; Cilt 4; Sayı 2: 186-191.
8. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. Arteriosclerosis 1998; 8: 737-41.
9. Levy D, Wilson PF, Anderson KM, Castelli WP: Stratifying the patient at risk from coronary disease: New Insights from the Framingham Hearth Study. Am Hearth J 1990; 119:712.
10. Neaton JD, Blacburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol levels and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 1992; 152: 1490-500.
11. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary hearth disease in population with low cholesterol concentrations. Br Med J 1991; 303(6797):276-82.
12. Stein E. The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. Atherosclerosis 2002 (Suppl); 2:19-25.

13. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998;97:2000-2002.
14. Schaeffer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, Mc Namara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, et al. Lp(a) levels and coronary heart disease in men. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
15. Salooma V, Rasi V, Pekkanen J, et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; FINRISK Haemostatic Study. *Eur Heart J* 1994; 15: 1293-99.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Stamfer MJ. A prospective study of Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-99.
17. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HBJ. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1012-25.
18. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-525.
19. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, New York ,McGraw Hill 2005:1425-27.
20. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801.
21. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18.
22. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
23. Stary HC, *Atlas of atherosclerosis progression and regression*. 2.ed. New York: The Partheonon Pulishing Group ;2003.p.13-5.
24. Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs* 1997;53 [Suppl 1]:1-10.
25. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:325-42.
26. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:679-705.
27. Emre M, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2004;26,168-193.

28. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium –derived vasoactive factors. In Thrombosis and Hemorrhage. Ed: J Loscal 20, I.Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford, 349-367, 1994
29. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma 2001. Kültürsay H(ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
30. Henn V, Shinsky JR, Grafe M, et al. CD 40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cell. Nature 1998; 391:591-4.
31. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. BHJ 1993;69:19-29.
32. Salonen JT, Yla Hertkuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992;339:883-7.
33. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.
34. Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology. Eds.Vallance P, Moncada S.Springer, NY, 1997.
35. Karataş Y. Endotel ve nitrik oksid. Şan M, ed. Yaşamın gizli gücü Endotel ve Sistemlerimiz. 1.baskı İstanbul. Printaş Basım; 2005.p.33-50.
36. Vanhoutte PM, Perrault LP, Vilaine JP. Endothelial dysfunction and vascular disease. The endothelium and clinical practice. Eds. Gabor M Rubanyi, Victor J. Dzau, Marcel Dekker Inc, NY,1997.
37. Ross R. Factors influencing atherogenesis. İn: Alexander RW, et al. Hurst the Heart, 9.ed. New York USA. McGraw-Hill 1998;1:1139-59.
38. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. Eur Heart J 2002; 23:1569-1574.
39. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. Acta Physiol Scand 2001; 173:35-43.
40. Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species.Molecular immun.2002;39:499-508.
41. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical prespective. Heart 1998;79:429-31.
42. Frenete PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part 2. N Engl J Med 1996;335:43-5.
43. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.

44. Steinberg D. Oksidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95 :1062-71.
45. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. In Wilson PWF. *Atlas of atherosclerosis*. 2nd ed. Current Medicine, Philadelphia 2000;91-109.
46. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993;69:377-81.
47. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995;114:45-54.
48. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Aterosklerozun patogenezi. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. edisyon. Çev ed: Sağlıkler Y. Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 2:1377-1382.
49. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69:30-7.
50. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. Principles and practise of endocrinology and metabolism. JB Lippincott Company, Philadelphia 1991. Editor KL Becker. Syf: 1219- 1229.
51. D John Bettergide: *LIPIDS: Current Perspective*. 1. baskı, Martin Dunitz Ltd, London, 1996. syf: 1-20.
52. Schaefer EJ, Levy RE. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Eng J Med*. 1985; 312: 1300-1310.
53. Thompson GR: *A handbook of hyperlipidemia*. First press, Current Science Ltd., London, syf: 3-23, 1990.
54. Mahley RW: *Aterogenezisin hüresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması*. Çeviri editörü: O. Gökdemir, K.E.Palaoğlu, Merck & Co., New Jersey, syf: 33-57, 1993.
55. Gülay Hergenç. Lipoprotein fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji Dergisi*, cilt:1, sayı: 20, 2005, syf: 2.
56. Packard CJ, Munro A, Lorimer AR, Gotto AM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74: 2178-2192.
57. Rainwater DL, Moore OH, Shelledy WR, Dyer TD, Slifer SH. Characterisation of composite gradient gel for the electrophoretic separation of lipoproteins. *J Lipid Res* 1997; 38: 1261-1266.

58. Rainwater DL, Martin LJ, Comuzzie AG. Genetic control of coordinated changes in HDL and LDL size phenotypes. *Clin Exp Med* 2001; 1: 121-125.
59. Gülay Hergenç. Lipoprotein fiziyojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji Dergisi*, cilt:1, sayı:20, 2005, syf: 7-8.
60. Ramanand P Sinha, Satyendra Tewari, Sudeep Kumar, Aditya Kapoor, Naveen Garg, PK Goel, Nakul Sinha. Comprehensive Lipid Tetrad Index and Lipoprotein(a) as a Marker for Coronary Artery Disease. Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow.
61. Dahlen GH. Lp-(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 105: 111-126.
62. Rabbini LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of haemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis* 1994; 105:1-7.
63. Ernst A, Helmhold M, Brunner C, Petho-Schramm A, Armstrong VW, Muller HJ. Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32–36 of human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1995; 270: 6227-6234.
64. Trieu VN, McConathy WJ. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem* 1995; 270: 15471-15474.
65. Gabel BR, May LF, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) assembly. Quantitative assessment of the role of apo(a) kringle IV types 2–10 in particle formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1559-1567.
66. Edelberg JM; Pizzo SV. Lipoprotein (a) in the regulation of fibrinolysis. *J Atheroscler Thromb* 1995;2 Suppl 1: S5-7.
67. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1170-1176.
68. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-137.
69. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301-303.
70. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460-462.

71. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a). *Science* 1993; 260:1655-1658.
72. Nielsen LB, Stender S, Jauhiainen M, Nordestgaard BG. Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein (a) in atherosclerotic compared with non lesioned rabbit aorta. *J Clin Invest* 1996;98:568-571.
73. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992; 41: 1215-1224.
74. Rader DJ, Cain W, Zech LA, Kindt M, Usher D, Brewer HB Jr: Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest* 91:443 - 447, 1993.
75. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 14-23.
76. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52-60.
77. Mann AG, Kraft HG, Rader DJ et al. Human in vivo catabolism of lipoprotein-(a). *Circulation* 1989; 89: II-181.
78. Misra M, Seed M, Reavaly D, Doherty E, Brown E. The effects of renal replacement therapy on lipoprotein-(a). *Atherosclerosis* 1994; 109: 277A.
79. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475 -482.
80. Wanner C, Rader D, Bartens W, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 263-269.
81. Gruber KK, Hoffner SM, Tuttle KR. Increased Lp(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 333.
82. Anwar N, Bhatnagar D, Short CD, Mackness MI, Durrington PN, Prais H, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:71-4.
83. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W. Lipo(a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;7:597-601.
84. Molitern DJ, Leffert CC, Lange RA et al. Plasma Lipoprotein(a) is not a risk factor for atherosclerosis in blacks. *Circulation* 1992;86:1337.

85. Slunga L, Asplund K, Jhonsen O, Dahlen GH. Lipoprotein(a) in a randomly selected 25-64 year old population: The Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993;46:617-24.
86. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989;78:145-50.
87. Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein(a): Structure properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14.
88. Gavish D, Azrolan N, Breslow JL. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of kringle IV/kringle V encoding domains in the apo(a) gene. *J Clin Invest* 1989; 84: 2021-2027.
89. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758-2763.
90. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ and Marcovina SM. Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men: The Physicians' Health Study *Clin. Chem.*, August 1, 2004; 50(8): 1364 - 1371.
91. Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, Kargman DE, Todd E, Jones J, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Relation of apo(a) size to carotid atherosclerosis in an elderly, multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 141–146.
92. Alışır S, Eryılmaz Y. Elevated lipoprotein(a) levels as a predictor of coronary artery disease in hypertensive patients. *Cardiology Update* 2001, Davos, 12-16 Şubat 2001.
93. Silaste ML, Rantala M, Alfthan G, Aro A, Witztum JL, Kesäniemi YA, Hörkkö S. Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 498–503.
94. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 360–370.
95. Sotirios Tsimikas, M.D., Emmanouil S. Brilakis, M.D., Elizabeth R. Miller, B.S., Joseph P. McConnell, Ph.D., Ryan J. Lennon, M.S., Kenneth S. Kornman, Ph.D., Joseph L. Witztum, M.D., and Peter B. Berger, M.D. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, July 7, 2005; 353(1): 46 - 57.

96. Hunninghake DB, Stein EA, Mellies MJ. Effects of one year of treatment with pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on lipoprotein(a). *J Clin Pharmacol* 1993; 33:574-580.
97. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998; 19:1355-1364.
98. Top 115 ScLueter W, Keilani T, Battle Dc. Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: Focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein (a) by fosinopril. *Am J Cardiol* 1993; 72:37H-44H.
99. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and Progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283:1845-52.
100. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al. Atorvastatin lowers lp (a) but not apolipoprotein (a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; 164:305-11.
101. Bagient C, Keech A, Kearney PM, et al (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators). Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
102. Jeu L and Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH58235), a cholesterol absorption inhibitor. *Clin Ther*, 2003;25:2352-2387.
103. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*, 2001;23:1209-1230.
104. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, Le Beaut AP, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002;90:1092-1097.
105. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, Le Beaut AP, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipid in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2003;24:729-741.
106. Clader JW. The discovery of ezetimibe: A review from outside the receptor, *J Med Chem* 2004;47:1-9.

107. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like1(NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-37.
108. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SN, et al. Niemann-Pick C1 Like1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004;303:1201-1204.
109. Gouni-Berthold I, Berthold H, Gylling H, Hallikainen M, et al. Effects of ezetimibe and/or simvastatin on LDL-receptor protein expression and on LDL-receptor and HMG CoA reductase gene expression: A randomized trial in healthy men. *Atherosclerosis* 2007 Nov 1;179:808-814.
110. Duval C, Touche V, Tailleux A, et al. Niemann-Pick C1 Like1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1259-63.
111. Sane AT, Sinnott D, Devlin E, et al. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res* 2006;47:2112-2120.
112. Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, et al. Cholesterol-regulated translocation of NPC1L1 to the cell surface facilitates free cholesterol uptake. *J Biol Chem* 2006;281:6616-24.
113. Hawes BE, O'Neill KA, Yao X, Crona JH, et al. In vivo responsiveness to Ezetimibe correlates with Niemann-Pick C1 Like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of Multiple Species NPC1L1 orthologs. *Mol Pharmacol* 2007;71:19-29.
114. Ballantyne CM: Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J*, 2002;4(Suppl J):J9-J18.
115. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos*, 2003;30:430-437.
116. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas OA, Paolini JF, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2005;44:467-494.
117. Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, Wegner D et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:477-85.
118. Oswald S, Haenisch S, Fricke C, Sudhop T, Remmler C, Giessmann T, et al. Intestinal expression of P-glycoprotein(ABCB1), multidrug resistance-associated protein 2(ABCC2), and uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 predicts the

- disposition and modulates the effects of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:206-17.
119. Bergman A, Johnson-Levonas A, Burke J, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between ezetimibe and cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:75.
 120. Ehrhardt M, Lindenmaier H, Burhenne J, et al. Influence of lipid lowering fibrates on P-glycoprotein activity in vitro. *Biochem Pharmacol* 2004;67:285-92.
 121. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transpl* 2006;6:205.
 122. Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81:804.
 123. Buchanan C, Smith L, Corbett J, et al. A retrospective analysis of Ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:770.
 124. Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, et al. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant Proc* 2005;37:1033.
 125. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007;83:1141-1150.
 126. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1561.
 127. ve Heek M, Farley C, Compton DS et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001;134:409-17.
 128. Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:73-104.
 129. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis*, 2005;4:16-20.
 130. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, Arreaza MG, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomics*, 2005;86:648-656.
 131. Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S, Vega GL, et al. Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;7:103:1810-1825.

132. Huff MW, Pollex RL, Hegele RA: NPC1L1: Evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26:2433-2438.
133. Liu Q, Tobias H, Petrovic L.M. Drug-induced liver injury associated with ezetimibe therapy. *Dig Dis Sci* 2007;52:602-5.
134. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Tribble D, Shah S, Perevozskaya I, et al. Inhibition of cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 2002;106:1943-1948.
135. Clarenbach JJ, Reber M, Lutjohann D, von Bergmann K, Sudhop T: The lipid-lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians. *J Lipid Res*, 2006;47:2820-2824.
136. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwitervich P, Kane J, Patel SB, Musliner T, Stein P, Musser B, and Multicenter Sitosterolemia Study Group: Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation*, 2004; 109:966-71.
137. Salen G, Starc T, Sisk CM, and Patel SB: Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology*, 2006;130:1853-57.
138. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui t, Sato T, Takeuchi M. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe is a novel therapeutic target for fatty liver. *Med Hypothesis* 2006;66:844-6.
139. Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, Lu D, et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery* 2007; 142: 228-33.
140. Tremblay AJ, Lamarche B, Cohn JJ et al. Effects of ezetimibe on the in vivo kinetics of apo B-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1101-6.
141. Werner N, Böhm M. Cardiovascular Risk Reduction by inhibition of cholesterol resorption-a new therapeutic strategy? *European Society of Cardiology, knowledge centre, e-journal*, vol:2, 3 Jan 2004.
142. Brown WV. Cholesterol absorption inhibitors: defining new options in lipid management. *Clin Cardiol* 2003;26:259-64.
143. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *Journal of American College of Cardiology*, 2007;50;9:852-8.

144. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al (Ezetimibe Study Group). Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091.
145. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:587-595.
146. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al (Ezetimibe Study Group). Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:746-755.
147. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin or Simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circ* 2002;105:2469-75.
148. Moro J, Almenar L, Martinez-Dolz L, Izquierdo M, Agüero J, Sanchez-Lazaro I, Ortiz V. Ezetimibe in heart transplantation: Initial experience. 2007, *Transplantation Proceedings*, 39, 2389-2392.
149. Bennett MT, Johns KJ, Pondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids in Health and Disease*, 2007,6:15.
150. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63:113-21.
151. Jauhiainen M, Koskinen P, Enholm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. A nested case-control study of the Helsinki Heart Study Participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67.
152. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
153. Hong SJ, Seo HS, Park CG, Rha SW, Oh DJ, Ro YM. Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration has predictive value in acute vascular events. *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt4):285-91.
154. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and premature coronary heart disease in Framingham men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276: 544-548.

155. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Chemistry* 49: 1785-1796, 2003; 10. 1373 / clinchem. 2003.023689.
156. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP: Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*, 2003;57:363-368.
157. Hughes S. ENHANCE results yield disappointment for Ezetimibe. 14 Ocak 2008, *Heartwire*.
158. ACC basın açıklamaları, 15 Ocak 2008.
159. AHA basın açıklamaları, 15 Ocak 2008.
160. Sudhop T, vonBergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62:2333-47.