

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FAMİLYAL HİPERKOLESTEROLEMİ HASTALARINDA PCSK9 GEN
POLİMORFİZMİ (F216L, R496W, S127R, D374Y) SIKLIĞI ve
KORONER ARTER HASTALIĞI VE KLİNİK PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra KAYA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU

İZMİR

2015

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi, birikim ve görüşlerini benimle paylaşıp, gece gündüz tüm özverisiyle benimle birlikte çalışan tez danışmanım

Sayın Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU'na;

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Dört yıldır birlikte çalıştığımız, zor günleri birlikte göğüslediğimiz ve bu süreçte hep yanımda olan tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Tez hazırlık aşaması ve uzmanlık eğitimimde yardım taleplerimi hiçbir zaman geri çevirmeyen, büyük sabır ve özveri ile çalışan kliniğimizin tüm hemşirelerine, ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma;

Kardiyoloji eğitimime başladığım ilk zamanlarda hayatıma giren, kardiyoloji asistanlık sürecinin yorucu, yıpratıcı zamanlarında bana güç veren, bilimsel anlamda en büyük destekçim ve yeri geldiğinde öğreticim olan, hayatımın geri kalanında her anlamda yan yana yürümeyi umduğum canım yol arkadaşım Umut KOCABAŞ' a;

Bugüne kadarki başarılarımda en büyük pay sahibi olan, disipliniyle bugünkü beni şekillendiren, zor zamanlarda bana siper olan, dert ortağım, sırdaşım, arkadaşım, destekçim, her zaman kendisi gibi bir anne olabilmeyi umduğum duygusal, fedakar, güzel annem Nedime KAYA' ya;

Ciddi duruşu, kuralcı kişiliği, iş ve çalışma disiplini ile bana yaptığım işi ciddiye almayı öğreten, maneviyat ve vicdan konusunda örnek olan, en sağlam dayanak noktam ve en güçlü güvenim, canım babam İsmail KAYA' ya

Ablalık duygusunu bana tattıran motivasyon kaynağım biricik kardeşim ve çiçeği burnunda meslektaşım E. Batuhan KAYA'ya

Teşekkür ederim

Dr. Esra KAYA

İzmir – 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Giriş ve genel bilgiler	1 - 27
Gereç ve yöntem.....	28 - 34
Bulgular.....	35 - 40
Tartışma	41 - 47
Özet.....	48
Abstract (İngilizce Özet).....	49
Kaynaklar	50 - 58

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

- Tablo 1.** FH'den Şüphelenilmesi önerilen LDL değerleri
- Tablo 2.** Amerikan MEDPED Program Tanısal Kriterleri
- Tablo 3.** İngiltere Simon Broome Registry Kriterleri
- Tablo 4.** Hollanda Lipid Klinik Ağı kriterleri
- Tablo 5.** LDL kolesterol dūőürme etkinliklerine göre statinler
- Tablo 6.** Baőlangıő statin tedavisine yanıtız FH hastalarında alternatif lipid dūőürücü tedaviler
- Tablo 7.** PCSK 9 fonksiyon kazanma ve fonksiyon kaybı mutasyonlarında görülen ortalama LDL kolesterol değerleri
- Tablo 8.** Klinik ęalıőmaları süren PCSK 9 monoklonal antikörleri
- Tablo 9.** FH'de PCSK 9 monoklonal antikör etkinliğini değerlendiren Faz III ęalıőmalarının özeti
- Tablo 10.** ęalıőmaya alınan hastaların genel özellikleri
- Tablo 11.** Hastaların lipid profili ve diğer laboratuvar özellikleri
- Tablo 12.** Hastaların KİMK ve aşil tendon kalınlığı verileri
- Tablo 13.** FH hastalarının aortik elastik özellikleri
- Tablo 14.** FH hasta grubunun tedavi verileri
- Tablo 15.** ęalıőmamızda saptanan PCSK 9 mutasyonları
- Tablo 16.** PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların genel özellikleri
- Tablo 17.** PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların lipid profillerinin karşılaştırılması
- Tablo 18.** PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların KİMK ve aşil tendon kalınlıkları karşılaştırılması
- Tablo 19.** PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların aortik elastik özelliklerin karşılaştırılması

- Şekil 1.** FH tanısı olan ve olmayan hastalarda LDL yükü ve statin tedavisi başlama yaşına göre değişimi
- Şekil 2.** LDL'nin yapısı
- Şekil 3.** LDL reseptörünün hepatosit içi döngüsü
- Şekil 4.** Familial hiperkolesterolemi patofizyolojisi
- Şekil 5.** Arter duvarının histolojik yapısı
- Şekil 6.** Ateroskleroz süreci
- Şekil 7.** Familial hiperkolesterolemi olgularında kolesterol birikimine örnekler
- Şekil 8.** HeFH klinik ve mutasyon tanımlarının birlikteliği
- Şekil 9.** Familial hiperkolesterolemi tanılı bir ailenin aile ağacı
- Şekil 10.** Statin etki mekanizması
- Şekil 11.** PCSK 9; 1 nolu kromozom kısa kolu üzerinde yerleştiği lokus
- Şekil 12.** PCSK 9 geninden öncü PCSK 9 oluşumu ve kendiliğinden ayrışma basamağı ile olgun PCSK 9'a dönüşümü
- Şekil 13.** PCSK9-LDLR ve LDL kolesterol arası ilişki
- Şekil 14.** Aortik elastik özellikler
- Şekil 15.** M mod ekokardiyografi ile aortun sistolik ve diyastolik çaplarının ölçümü
- Şekil 16.** Renkli M mod ekokardiyografi ile inen aortta yayılım hızının ölçümü

KISALTMALAR DİZİNİ

aa	: Aminoasit
AoDÇ	: Aortik diyastolik çap
AoSÇ	: Aortik sistolik çap
Apo	: Apolipoprotein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DLCN Programı	: Hollanda Lipid Klinik Ağı (Dutch Lipid Clinic Network)
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E(p)	: Elastik Modulus
EAS	: Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society)
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
FH	: Familial hiperkolesterolemi
GİA	: Geçici iskemik atak
HbA1C	: Glukozile hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HeFH	: Heterozigot familial hiperkolesterolemi
HMG-KoA Redüktaz	: 3-Hidroksi 3-Metilglutaril Koenzim A redüktaz
HoFH	: Homozigot familial hiperkolesterolemi
HsCRP	: Yüksek duyarlı c-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases)
İAYH	: İnen aorta yayılım hızı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: kilo dalton
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LDLR	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol reseptörü
LDLRAP 1	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptör adaptör protein 1
Lp (a)	: Lipoprotein a
MEDPED Programı	: Erken Ölümü Önlemek için Erken Tanı Koy (US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)
Mİ	: Miyokard infarktüsü
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MTP	: Mikrozomal trigliserid transfer protein
NARC 1	: Nöral apoptoz ile düzenlenen konvertaz 1 (Neural apoptosis regulated convertase 1)
NCEP ATP III	: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel)
NICE	: İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NLA	: Amerikan Ulusal Lipid Derneği (National Lipid Association)
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PCSK 9	: Proprotein konvertaz subtisilin keksin tip 9
SKB	: Sistolik kan basıncı
SNP	: Tek nükleotid dizilim hatası (Single Nucleotide Polymorphism)
SREBP2	: Sterole yanıt veren element bağlayıcı protein 2 (Sterol-responsive element binding protein 2)
TAPSE	: Triküspit Anüler Plan Sistolik Bozulma (Triküspit Anular Plane Systolic Excursion)
TG	: Trigliserid
THS	: Turkish Heart Study (Türk Kalp Çalışması)
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VYA	: Vücut yüzey alanı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. FAMILİYAL HİPERKOLESTEROLEMİ

1.1.1. Tanım ve Görülme Sıklığı

Familiyal hiperkolesterolemi (FH); artmış serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri, tendon ksantomları, arkus kornea ve prematür koroner arter hastalığı (KAH) ile karakterize otozomal dominant (OD) kalıtılan genetik bir bozukluktur (1). İlk defa 1938 yılında Norveçli Doktor Carl Müller, bir hasta grubunda yükselmiş serum kolesterol düzeyleri, tendon ksantomları ve koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar arasında ilişki olduğunu fark etmiştir. 1964 yılında ise hastalığın OD geçişli olduğu saptanmıştır. Sonraki yıllarda Brown ve Goldstein'in LDL reseptörünü (LDLR) keşfetmesiyle hastalık patogenezi aydınlatılabilmektedir (2).

Hastalık heterozigot ve homozigot olmak üzere iki formda ortaya çıkmaktadır. Heterozigot familiyal hiperkolesterolemi (HeFH) tüm dünyada yaklaşık 1/300-500 sıklıkla en sık görülen tek gen bozukluklarından birisidir. 'Kurucu Gen'e sahip Lübnanlı Hıristiyanlar, Fransız asıllı Kanadalılar, Hollandalı Afrikalılar, Aşkanez Yahudileri ve Güney Afrika toplulukları gibi bazı toplumlarda 1/50-100 gibi yüksek prevalansta gen taşıyıcılığı görülmektedir (3). Homozigot familiyal hiperkolesterolemi (HoFH) ise 1/1.000.000 sıklıkla nadir görülen ve mutasyonun tipine bağlı olarak hayatın erken dekatlarında ölüme neden olabilen çok daha ciddi formdur (4).

Familiyal hiperkolesterolemi Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation – WHO)'nün Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases – ICD) kodlamasında bağımsız bir kod ile temsil edilmediğinden tüm dünyada FH tanısı almış birey sayısı net değildir (5). Herhangi bir popülasyonda FH hastalarının % 20'sine tanı konduğu ve ancak % 10'unun uygun tedaviyi almakta olduğu düşünülmektedir (6).

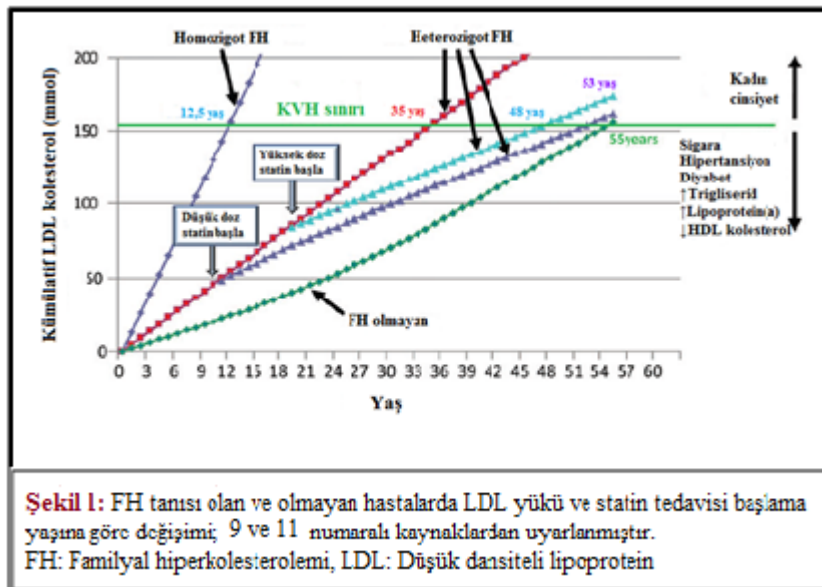
1.1.2. Hastalık ile ilişkili Kardiyovasküler Risk

FH hastalarında, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri FH olmayan hastalar ile benzerdir; fakat hastalığın kendisi doğumdan itibaren yüksek kolesterol düzeylerine uzun süreli maruziyet nedeniyle önemli bir KVH risk faktörüdür. Artan yaş, yüksek kan total ve LDL kolesterol düzeyleri, düşük yüksek dansiteli kolesterol (HDL) kolesterol düzeyleri, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon ve KAH için erken aile öyküsü

varlığı KVH gelişimi için bilinen risk faktörleridir (7). Yine bu hasta popülasyonunda lipoprotein a (Lp[a]) düzeylerinin 50 mg/dL ve üzeri olması LDL düzeyinden bağımsız olarak KAH riskini artırmaktadır (8).

FH tanısı olan ve tedavi edilmeyen hastalarda KVH gelişim riskinin 20 kat arttığı öne sürülmektedir (8). HeFH hastalarında 310-580 mg/dL arasında seyreden total kolesterol düzeyleri, kadın ve erkek hastalarda tipik olarak sırasıyla 55 ve 60 yaş öncesi KVH gelişimine neden olmaktadır. Bu risk, FH tanılı kadınlarda FH tanılı erkeklerden daha düşüktür ve genellikle erkek hastalara göre kadınlarda 10 yıl daha geç KVH görülmektedir (8). HoFH hastalarında ise 460-1160 mg/dL arasında seyreden total kolesterol düzeyleri erken yaşta KVH gelişimine ve tedavi edilmezse 20 yaş öncesi ölüme neden olmaktadır (5).

FH hastalarında kümülatif LDL yükünün yaşamın erken evrelerinden itibaren fazla olması erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır. 55 yaşında FH tanısı olmayan bir bireyde KAH gelişimi için gerekli kümülatif LDL kolesterol yükü 160 mmol (6200 mg/dL)' dür. Bir HeFH hastası tedavi edilmezse bu LDL yüküne 35 yaşta, 18 yaşından itibaren tedavi edilirse 48 yaşında ve eğer 10 yaşından itibaren tedavi edilirse 53 yaşında erişir. HoFH hastası tedavi edilmezse bu kolesterol yüküne 12,5 yaşında erişir (Şekil 1) (9). Bu nedenle FH hastalarında erken tanı konması ve değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi ile birlikte lipid düşürücü tedavinin erken dönemde başlanması hastalığın gidişatını değiştirebilmekte ve KVH başlangıç yaşını öteleyebilmektedir (10).



1.1.3. Familial Hiperkolesterolemide Patofizyoloji ve Genetik

1.1.3.1. LDL Metabolizması ve Sorumlu Genler

LDL, kanda kolesterol ve kolesterol esterlerinin taşınmasını sağlayan, hidrofilik kısmı kanla temas eden dış yüzeyde, hidrofobik kısmı ise iç yüzeyde olan sferik bir moleküldür. LDL yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir. Hidrofobik iç kısım esterifiye kolesterol ve trigliseridden oluşur. Hidrofilik kısımda ise fosfolipid ve apolipoproteinler bulunur. LDL partikülünün ana lipoproteinini Apolipoprotein (Apo) B-100’dür. Hepatosit içinde “de novo” kolesterol sentezi hız kısıtlayıcı basamak olan 3-Hidroksi 3-Metilglutaril Koenzim A redüktaz (HMG-KoA Redüktaz) enzim aktivitesi ile düzenlenir. Sentezlenen LDL partikülü Apo B-100 ile paketlenir. LDL molekülünün periferel hücreler ya da hepatositere reseptör aracılı endositozu LDLR ve LDL reseptör adaptör protein (LDLRAP 1) üzerinden gerçekleşir. LDLR çoğunlukla endositoz sonrası hücre yüzeyine geri döner fakat Pro-protein konvertaz Subtilisin /Keksin 9 (PCSK 9) molekülü varlığında bu molekül LDLR’e bağlanarak LDLR parçalanmasına ve hücre yüzeyinde LDLR azalmasına neden olur (5) . LDLR hepatosit döngüsü Şekil 3’de özetlenmiştir.

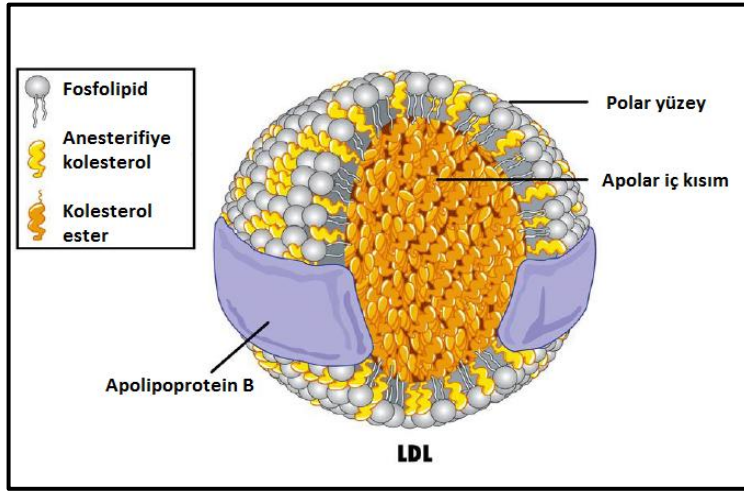
Familial hiperkolesterolemi LDL reseptörün endositoz ve geri dönüşüm yollarında görevli olan anahtar proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen, azalmış hücresel LDL alımı ve artmış plazma LDL kolesterol konsantrasyonlarına neden olan mutasyonlar sonucu meydana gelir (Şekil 4). Hastalıktan sorumlu genler, LDL kolesterol düzeylerini belirleyen LDLR, Apo B ve PCSK 9 proteinlerini kodlayan genlerdir. HeFH, bu genlerden birinde heterozigot patojenik bir varyantın oluşması sonucu görülür. Mutasyon saptanmış HeFH olgularında LDLR, Apo-B ve PCSK 9 mutasyonları sırasıyla >%90, %5 ve % 1 sıklıkta saptanmıştır. HoFH ise bu genlerden birinde çift allelik mutasyon ya da iki farklı gende aynı anda mutasyon olması sonucu ortaya çıkar (5,12).

Otozomal resesif (OR) hiperkolesterolemi olarak adlandırılan, düşük LDL kolesterol seviyeleri ile karakterize olan nadir bir form da LDLRAP 1 geninde iki anormal gen kopyasının olması durumunda ortaya çıkar(13,14).

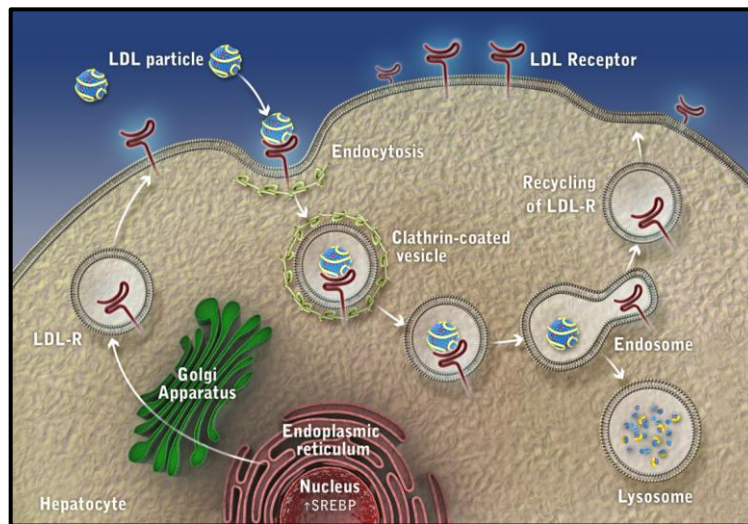
LDLR: LDLR geninde meydana gelen fonksiyon kaybı mutasyonları plazmadan LDL temizlenmesinde bozulmaya neden olur. LDLR geni 19. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Bugüne kadar LDLR geninde gösterilmiş 1700’den fazla mutasyon mevcuttur LDL reseptör yoğunluğuna göre beş major LDLR defekti tanımlanmıştır (15).

- Sınıf I: LDLR sentezi hiç yok.

- Sınıf II: LDLR hücre yüzeyine verilmek üzere endoplazmik retikulumdan golgi aparatına düzgün taşınmıyor.
- Sınıf III: LDLR hücre yüzeyindeki LDL'ye düzgün bağlanamıyor (Apo B-100 ya da LDLR defektif).
- Sınıf IV: LDLR-LDL kompleksi reseptör aracılı endositoz için klatriin kaplı keseciklere düzgün alınmıyor.
- Sınıf V: LDLR hücre yüzeyine tekrar gönderilemiyor.



Şekil 2: LDL'nin yapısı



Şekil 3: LDLR'in hepatosit içi döngüsü: Endoplazmik retikulum ve golgi tarafından paketlenerek hücre yüzeyine gönderilen LDL reseptörleri periferel kandan LDL partiküllerine tutunur ve reseptör aracılı endositoz ile hücre içine geri alınır. LDL parçalandıktan sonra LDL reseptörü, klatriin kaplı veziküllerle hücre yüzeyine geri verilir. (LDL-R: LDL reseptörü)

APO-B: FH'nin daha nadir bir nedeni de Apo B mutasyonudur, en sık olduğu Kuzey Avrupa popülasyonlarında % 5-10 sıklıkta görülmektedir (12). Apo B lipoproteinini kodlayan gen 2. kromozomun kısa kolunda yer alır. Apo B, LDL ve VLDL kolesterolün yapısal komponenti olup LDL-LDLR bağlanmasında görevlidir. Bugüne kadar FH'den sorumlu olduğu gösterilen tek Apo B mutasyonu Arg3500Gln mutasyonudur, LDLR-LDL bağlanması azaldığından plazma LDL konsantrasyonları artar (7,13).

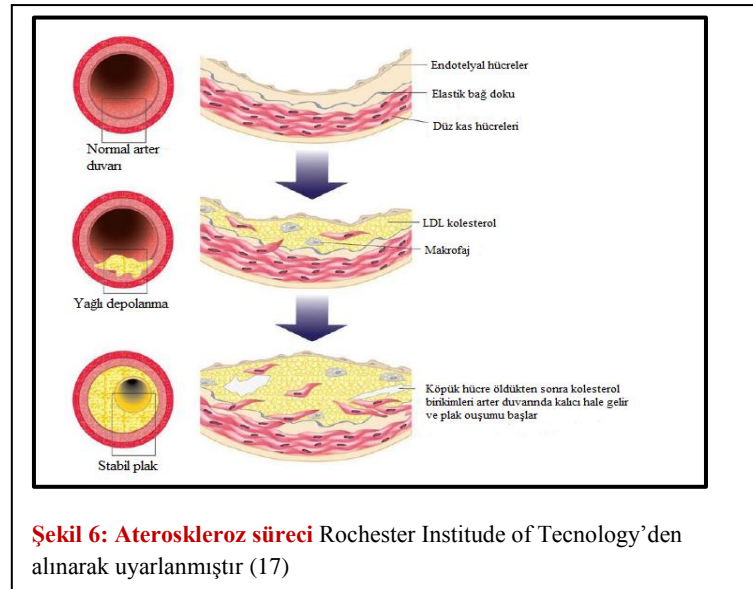
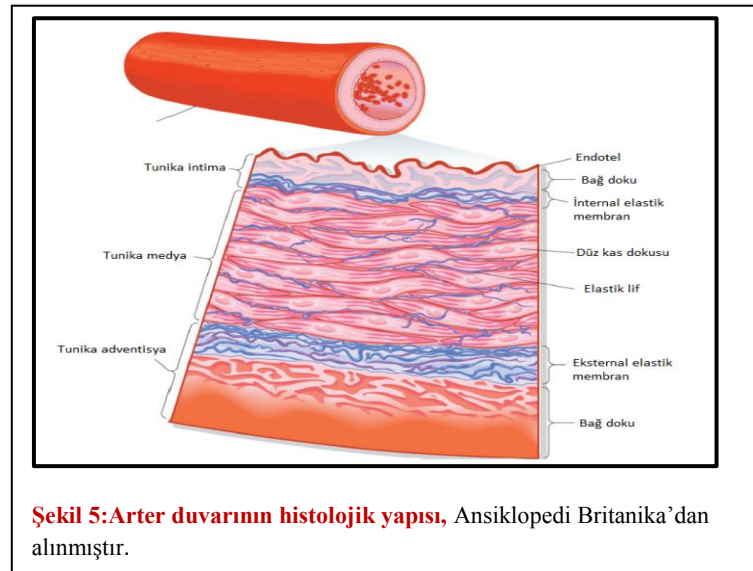
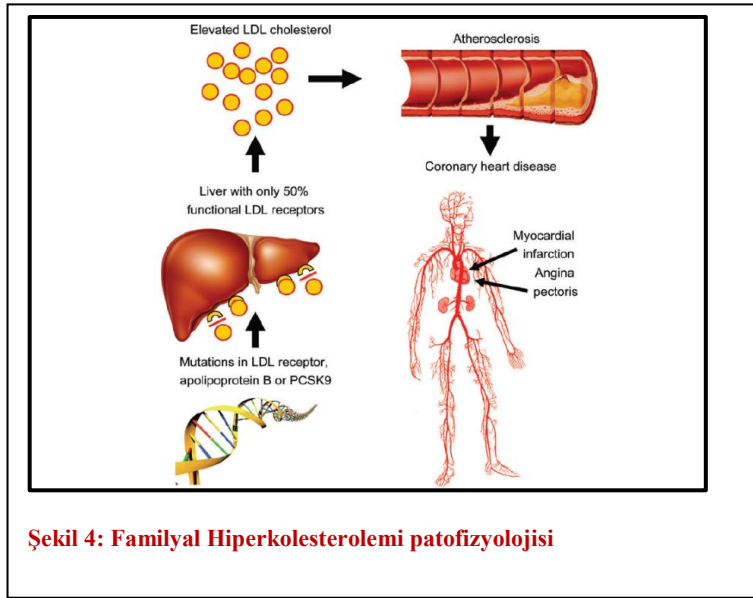
PCSK-9: PCSK 9, LDLR parçalanmasını düzenleyen bir konvertaz enzimidir. PCSK 9 geninin önemi meydana gelen fonksiyon kazanma mutasyonları sonucu ortaya çıkan düşük LDL kolesterol düzeyleri ve azalmış KAH risk ile anlaşılmıştır (16). PCSK 9 geni daha detaylı olarak ilgili bölümde anlatılacaktır.

LDLRAP 1: LDLRAP 1 geninin kodladığı adaptör protein, LDLR'nin hepatosit içinde taşınmasını düzenler. 1. kromozomun kısa kolunda yer alan bu gende işlevsel kayba neden olan bu mutasyonlar oldukça nadir bir hiperkolesterolemi nedeni olan OR hiperkolesterolemiye neden olurlar (13).

1.1.3.2. Aterosklerotik Plak Formasyonu ve KAH Gelişimi

Arter duvarı içten dışa tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya tabakalarından oluşur (Şekil 5). Ateroskleroz endotelde hasar yaratan toksin maruziyeti, fiziksel ya da kimyasal bir stres sonrası başlar. Bu başlangıç hasarı subendotelyal dokuya LDL girişine neden olur ve LDL molekülleri endotel ile tunika intima arasında depolanmaya başlar. Plazmada dolaşan LDL miktarı ve süresi uzadıkça LDL moleküllerinin oksidasyon riski artar. Okside LDL molekülünün özellikleri okside olmamış forma göre farklıdır. İmmunojen bir molekül olan okside LDL kandan hasarlı dokuya monosit göçüne sebep olur. Okside LDL monositler tarafından alınır ve makrofajlara dönüşür. Okside LDL molekülleri ile dolan makrofajlar 'köpüksü' bir görünüme sahip olur bu nedenle 'köpük hücre' olarak adlandırılır.

Köpük hücrelerin zamanla canlılığını yitirmesi ile kolesterol birikimleri damar duvarında kalır ve bu süreç tekrar ettikçe 'plak' oluşumu meydana gelir. Plak matürasyonunun artması arter lümeninin kronik süreçte yavaş yavaş daralmasına yol açarak aralıklı semptomlara neden olabileceği gibi, plak rüptürü ile arterin aniden tam tıkanmasına ve arterin yer aldığı anatomik bölgeye göre akut miyokard infarktüsü (Mİ) ya da inme gibi dramatik tablolara neden olabilir. Ateroskleroz süreci Şekil 6'da özetlenmiştir.



1.1.4. Semptom ve Bulgular

Yüksek kolesterol seviyeleri normalde semptomu neden olmaz. Sarı renkli kolesterolden zengin yağ birikimleri vücudun çeşitli yerlerinde birikebilir. Göz kapaklarının çevresinde birikmesi halinde *ksantalezma palpebrarum*, irisin dış kenarı boyunca parsiyel ya da komplet birikimi halinde *arkus kornea*, tendonlarda birikmesi halinde de *ksantom* ismi verilir. Ksantomlar en sık aşıl tendonunda birikme eğilimindedir, aşıl tendonunu parmak ekstensör tendonları ve patellar tendonlarda birikim izlemektedir (Şekil 7) (8).

Erken yaşlardan itibaren maruz kalınan yüksek LDL kolesterol düzeyleri arter duvarlarında ateroskleroza neden olarak erken KAH gelişimi için risk oluşturur. Bu hastalarda KAH, anjina pectoris sonrası yapılan stres testlerinde ya da akut Mİ ile başvuru sonrası tanı alabilir. Nadiren beyin arterleri etkilenerek geçici iskemik atak (GİA) ya da iskemik inmelere neden olabilir. Periferik arter tıkanıklıkları özellikle sigara içenlerde daha sık görülür ve *kladikasyo intermitant* semptomlarına neden olabilir. Ateroskleroz riski sigara içenlerde, diyabetik hastalarda, yüksek tansiyon varlığında ve KVH için aile öyküsü olanlarda daha yüksektir (18)

FH hastalarında tanının erken konarak tedavinin erken başlanması ve gerekli durumlarda düzenlenmesi hayati önem taşımaktadır. Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi, karotis ve vertebral arter Doppler ultrasonografi, renal arter ultrasonografi ve klinik olarak arteriyel iskemiden şüphelenilmesi durumunda diğer organ arteriyel dolaşımına yönelik görüntüleme gibi ateroskleroz açısından rutin taramaların düzenli yapılması gerekmektedir (19). Son organ hasarının belirlenmesi açısından göz dibi bakışının yapılması ve düzenli eforlu EKG ile tıkaçıcı KAH varlığının dışlanması önerilmektedir. Tendon ksantomlarının dışarıdan belirgin hale gele gelmeden önce saptanabilmesi açısından FH hastalarına aşıl tendon kalınlığının bakılması önerilmekte ve > 9mm aşıl tendon kalınlığı ksantom olarak kabul edilmektedir (20).



Şekil 7 : Familial hiperkolesterolemi olgularında kolesterol birikimine örnekler (19)

A-Göz kapaklarında tipik ksantalezma, B- Dirseklerde ekstansör yüzde kolesterol birikimi, C- El sırtında ve parmaklarda ekstensör tendonlarda ksantomlar ve el sırtında deride yoğun kolesterol birikimi, D- Dirsek ekstensör yüzde dev ksantom, E- Korneada arkus senilis (19 yaşındaki olgu)

1.1.5. Evrensel Tarama

FH erken tanısı, taramanın ancak erken yaşlarda başlanması ile mümkündür. Amerikan Ulusal Lipid Derneği (National Lipid Association-NLA) uzman raporunda çocuklarda 9-11 yaş arası, erişkinlerde de 20 yaş öncesi açlık lipid profili ya da HDL-dışı kolesterol ölçümü ile tarama önerilmektedir (7). Ailede yüksek kolesterol öyküsü olması ve/veya birinci derece yakınlarında prematür KAH öyküsü varlığı FH şüphesini güçlendirir; bu durumda taramaya 2 yaşından sonra başlanmalıdır. (8)

Çocuk, ergen veya genç erişkinlerde tedavisiz LDL kolesterol düzeyi ≥ 160 mg/dL veya HDL-dışı kolesterol düzeyi ≥ 190 mg/dL ise; ≥ 20 yaş üstü erişkinlerde LDL kolesterol düzeyi ≥ 190 mg/dL veya HDL dışı kolesterol düzeyi ≥ 220 mg/dL ise FH'den şüphelenilmelidir.(tablo 1) Herhangi bir yaşta ortaya çıkan tendon ksantomları, < 45 yaş arkus kornea varlığı ve < 20-25 yaş tüberoz ksantom, ksantalezma varlığı klinisyeni FH açısından şüphelendirmelidir. Genel popülasyonda > 30 yaş LDL kolesterol düzeyinin ≥ 250 mg/dL olması, 20-29 yaş arası LDL kolesterol düzeyinin ≥ 220 mg/dL olması ve < 20 yaş altında ≥ 190 mg/dL olması durumunda FH tanı olasılığının > % 80 olduğu kabul edilmektedir (21).

Tablo 1: FH'den şüphelenilmesi önerilen kolesterol değerleri		
	LDL kolesterol	HDL dışı kolesterol
≥ 21 yaş	> 190 mg/dL	> 220 mg/dL
≤ 20 yaş	> 160 mg/dL	> 190 mg/dL
FH: Familial hiperkolesterolemi		

1.1.6. Familial Hiperkolesterolemide Tanı

FH tanısı için hastaneye başvuruda elde edilen serum lipid profilinde yüksek kolesterol seviyelerinin saptanması uyarıcı bir bulgudur. Bu hastaların aile öykülerinin derinleştirilmesi, fizik bakı bulgularında dokularda kolesterol birikimine işaret edecek bulguların saptanması tanı olasılığını güçlendirir. Klinik olarak tanının netleştirilemediği vakalarda günümüzde oldukça yaygınlaşan genetik testler tanıya yardımcı olmaktadır. Ayrıca hastalık tanısını olası FH,

“*muhtemel FH*” veya “*kesin FH*” şeklinde sınıflandırmayı sağlayan tanısal puanlama sistemleri de geliştirilmiştir. Tanı için günümüzde kullanılan yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

1.1.6.1. Lipid profili ve fizik bakı bulguları

Genel popülasyon taraması ya da klinik şüphe durumunda alınan açlık lipid profilinde hiperkolesterolemi için indeks hasta saptandığında öncelikle; tanı konmamış diyabet, hipotiroidi, nefrotik sendrom, hepatik hastalıklar, steroid ya da progesteron kullanımı gibi olası ikincil dislipidemi nedenleri dışlanmalıdır (10). Ayrıntılı anamnez ile KAH varlığı, KAH başlangıç yaşı ve diğer yatkınlık yaratan risk faktörleri araştırılmalı, kardiyovasküler semptomlar netleştirilmeli ve aile öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Tartışmaya açık bir alan olsa da, etkilenmemiş bireylerdeki LDL kolesterol düzeylerinin < 130 mg/dL olması ve etkilenmiş bireylerdeki LDL kolesterol düzeylerinin yaklaşık iki katı seviyelerde, tipik olarak >190-220 mg/dL olması olarak tanımlanan bimodal LDL kolesterol dağılımının olduğu ailelerde FH tanısı açıktır (8).

Familiyal hiperkolesterolemide fizik bakı bulgularının duyarlılığı az olsa da özgüllükleri yüksektir (13). Bu nedenle tendon ksantomlarının varlığını sadece inspeksiyonla değerlendirmek doğru değildir; mutlaka palpasyonla ayrıntılı inceleme gereklidir. En sık aşil tendonunda görülürler ve bunu parmak ekstansör yüzleri ve patellar tendonlar izler. Ksantomlar, FH için patognomonik olmasına rağmen FH olgularının yarısından azında mevcuttur ve 3-4 kat artmış KVVH riski ile ilişkilidir (22). Trigliseridden zengin lipoprotein kalıntılarının birikimi tüberöz ksantomlara neden olur ve HoFH hastalarında daha sık görülen bir bulgudur. Korneal arkus varlığı da FH için patognomonik bir bulgudur fakat sadece 45 yaş altında oluşması hastalık için anlamlıdır. Bu fizik bakı bulgularının olmaması FH olasılığını dışlamaz.

Hipertrigliseridemi varlığı FH tanısı için bir engel değildir fakat serum trigliserid (TG) düzeyinin 400 mg/dL üzerinde olduğu durumlarda hesaplama yoluyla elde edilen LDL kolesterol düzeyi doğru olmayacağından, direk LDL ölçümü gibi daha doğru yöntemlerle tanının doğrulanması gereklidir.

1.1.6.2. Tanısal Kriterler

FH tanısı koyabilmek için farklı değişkenler sorgulayarak tanı kriterleri oluşturan çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Günümüzde tüm dünyada kabul gören üç tanı kriteri bulunmaktadır ve bunların birbirine üstünlüğü olmadığı düşünülmektedir: *US Make Early Diagnosis to Prevent*

Early Death (MEDPED) (Tablo 2), *Simon Broome Register Diagnostic Criteria* (Tablo 3) ve *Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)* (Tablo 4) tanı kriterleri. Bu kriterler kullanırken, LDL kolesterol düzeylerinin yaş ile birlikte değiştiği ve FH tanılı bireyin olduğu ailenin diğer bireyleriyle daha önce FH tanısı olmayan ailenin bireyleri arasında farklılık gösterebileceği bilinmelidir. LDL kolesterol düzeyleri üzerine etki edebilecek rasgele varyasyonlar, diyet etkileri ve ailesel poligenik etkileşimler de bu kriterleri kullanırken yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliklere neden olabilir (8)

Tablo 2: Amerikan MEDPED Program Tanısal Kriterleri (23)				
Muhtemel FH tanısı için total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri				
Yaş	Birinci derece akraba	İkinci derece akraba	Üçüncü derece akraba	Genel popülasyon
< 20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
> 40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

Kolesterol ve LDL değerleri mg/dL olarak verilmiştir, parantez içi değerler LDL düzeyleridir.

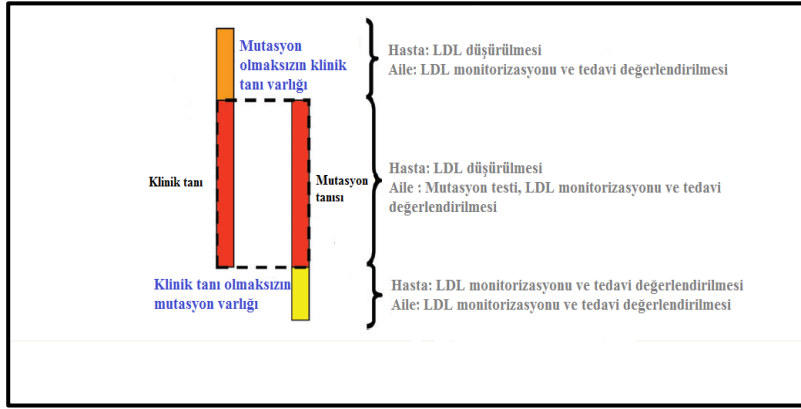
Tablo 3: Simon Broome Registry Kriterleri (24)	
Kriter	
A	Plazma kolesterol ölçümü Total kolesterol > 290 mg/dL (≥ 16 yaş) veya > 260 mg/dL (< 16 yaş) LDL kolesterol > 190 mg/dL (≥ 16 yaş) veya > 155 mg/dL (< 16 yaş)
B	Hastanın kendisinde ya da birinci derece akrabada ya da ikinci derece akrabada tendon ksantomu varlığı
C	LDLR ya da diğer FH ile ilişkili genlerde mutasyon
D	İkinci derece akrabada < 50 yaş, birinci derece akrabada < 60 yaş
E	miyokard infarktüsü öyküsü
E	Birinci ya da ikinci derece akrabada yüksek total kolesterol öyküsü (> 290 mg/dL)
Tanı	Gerekli kriter
Kesin FH	A+B ya da C
Muhtemel FH	A+D ya da A+E

Bu tanı kriterlerine göre muhtemel FH ya da kesin FH tanısı alan ve özellikle tendon ksantomları, erken KAH için aile öyküsü ve yüksek LDL kolesterol seviyeleri gibi belirgin klinik tanı kriterleri mevcut olan hastalarda moleküler genetik test mutlaka önerilmektedir. Mutasyon

saptanan indeks olguların tüm birinci derece akrabalarına da genetik tarama başlatılması önerilmektedir. (5)

Günümüzde genetik testlerin ulaşılabilirliğinin artmasıyla ortaya çıkmış konulardan biri de bakılan kritere göre klinik olarak FH tanısı düşünülen hastaların % 10- 40'ında sorumlu bir mutasyon bulunmamasıdır. Bu hastalar klinik olarak tanı alırken bu hastalığa neden olabilecek başka anahtar genler olabileceği ya da bu hastaların LDL yüksekliğine poligenik bir nedenin sebep olduğu düşünülmektedir (5). Bu tip hastaların yönetimi ile ilgili Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti (European Atherosclerosis Society- EAS) önerileri Şekil 8'de şematize edilmiştir.

Tablo 4: Hollanda Lipid Klinik Ağı (DLCN) kriterleri (25)	
Kriter	Puan
1- Aile Öyküsü	
Birinci derece akrabada erken (erkek < 55 yaş, kadın < 65 yaş) koroner ya da vasküler hastalık öyküsü	1
Birinci derece erişkin akrabada LDL değerinin yaş ve cinsiyete göre 95 percentil üzerinde olması	1
Birinci derece, < 18 yaş akrabada LDL değerinin yaş ve cinsiyete göre 95 percentil üzerinde olması	2
Birinci derece akrabada tendon ksantomları veya arkus kornea olması	2
2- Klinik Öykü	
Koroner arter hastalığı varlığı	2
Serebral ya da periferik vasküler hastalık varlığı	2
3- Fizik muayene	
Tendon ksantomu varlığı	6
< 45 yaş hastada korneal arkus varlığı	4
4- LDL kolesterol düzeyi (mg/dL)	
> 330	8
250-329	5
190-249	3
155-189	1
5- DNA analizi	
LDLR geninde ya da diğer FH ile ilişkili genlerde fonksiyonel mutasyon	8
Tanı	Toplam Puan
Kesin FH	> 8
Muhtemel FH	6-7
Olası FH	3-5



Şekil 8: HeFH klinik ve mutasyon tanıların birlikteliği. Şekilde üç değişik klinik senaryo özetlenmiştir. “Klinik tanı olmaksızın mutasyon varlığı” ciddi LDL yüksekliği görülmeyen olası, muhtemel ya da kesin FH olgularında mutasyon pozitifliğinin görülmesi olarak tanımlanmıştır.

1.1.6.3. Kaskad Tarama

Bir genetik hastalık için risk altında olan insanları tanımlama amaçlı yapılan aile izlem sürecine **‘Kaskad Tarama’** denir. NLA, KVH erken tanısı ve önlenmesi için FH tanısı olan tüm hastaların birinci derece akrabalarına Kaskad taramayı önermektedir. Bu taramada FH tanısı alan tüm hastaların birinci derece yakınları lipid profili taramasından geçirilir. Bu hastaların birinci derece akrabalarında FH saptama olasılığı % 50, ikinci derece akrabalarında % 25 ve üçüncü derece akrabalarında % 12,5’tir. “Kaskad” etkisi FH tanılı hastanın taranan akrabalarında FH saptanması durumunda, bu yeni hastaların birinci derece akrabalarından başlayarak yeni taramanın başlatılması ve bu şekilde başlangıç taramasının yayılmasından kaynaklanmaktadır (7). Kaskad tarama, FH hastalarını saptamada maliyet-etkin olduğu gösterilmiş bir tarama yöntemidir. (26)

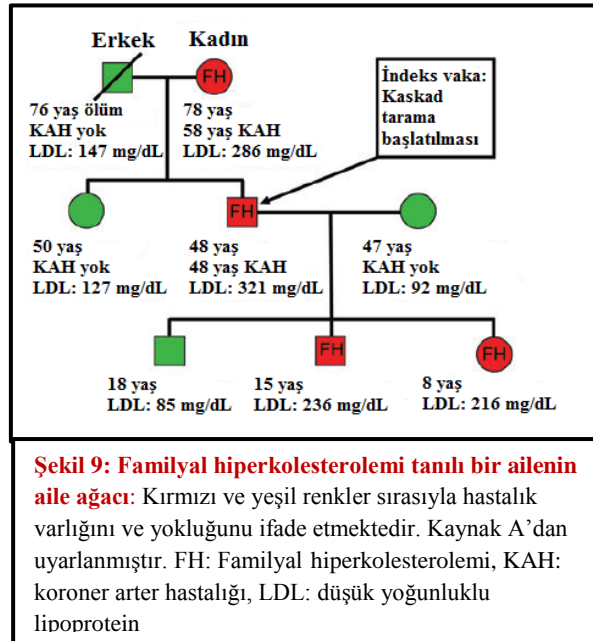
Nherera ve ark. tarafından yapılan bir analizde 4 kaskad tarama yöntemi karşılaştırılmıştır:

- 1) Sadece kolesterol düzeyi
- 2) İndeks hasta ve birinci derece akrabalarına DNA analizi yapılması ve sadece mutasyon saptanan hastada kaskad tarama başlatılması
- 3) İndeks hastaya DNA analizi yapılması ve tüm mutasyon pozitif indeks hastalara ve kesin klinik FH kanıtı olan hastaların mutasyon negatif akrabalarına mutasyon testi için sadece LDL düzeyi bakılarak kaskad tarama yapılması

- 4) İndeks hastaya DNA analizi yapılması ve tüm mutasyon pozitif indeks hastalara ve kesin ya da olası klinik FH kanıtı olan hastaların mutasyon negatif akrabalarına mutasyon testi için sadece LDL düzeyi bakılarak kaskad tarama yapılması

Bu 4 kaskad tarama yönteminden en maliyet-etkin olanı 4. kaskad tarama yöntemi olarak saptanmıştır (27) .

Kaskad taramada indeks hasta özellikle de çocuk yaşta saptanırsa, hiperkolesteroleminin ailesel vertikal (dikey) aktarımının gösterilmesi ve hastalığın genetik doğasının farkına varılması sağlanarak tedaviye uyumunun artırılması için aile ağacının çıkarılması önemlidir. Şekil 9’da bir aile ağacı (pedigri) örneği verilmiştir.



1.1.6.4. Genetik Görüntüleme

FH tanısı ve hastalığın yönetimi açısından genetik testler şart olmasa da tanının netleştirilemediği olgularda kullanışlı olabilir. Genetik mutasyonun ortaya çıkarılması bazı hastalarda uygun tedavinin sürdürülebilmesi için motivasyon sağlayabilir. Daha önceden mutasyon gösterilmiş ailelerdeki LDL kolesterol değerleri sınırda olan ya da tanı için muğlak seviyelerde olan bireylerde genetik test yararlı olabilir. Aile bağlantısı olmayan ve FH şüphesi olan hastalar da genetik test için iyi adaylardır.

Genetik testin kısıtlılıkları da mevcuttur. 'Muhtemel FH' tanısı olan hiperkolesterolemik hastalarda mutasyon saptama oranı yaklaşık % 50 iken bu oran 'kesin FH' düşünülen hastalarda

% 80'in üzerine çıkmaktadır (28). Yine de güncel genetik testler kullanıldığında bile tanı olasılığının beklenenden düşük çıktığı görülmüştür. Daha önemli olarak genetik testin negatif çıkması tanıyı dışlamaz, bu nedenle yüksek LDL kolesterol düzeyleri olan hastalar güncel kılavuzlar ışığında tedavi edilmelidir(8).

1.1.7.Tedavi

1.1.7.1. LDL kolesterol hedefleri

Familyal hiperkolesterolemi hastalarında etik nedenlerden ötürü lipid düşürücü tedavinin yararını göstermek için randomize çalışma yapılamamaktadır; bununla beraber tedavi hedefleri FH tanısı olmayan hastalarda yapılan büyük çalışmalara dayanmaktadır (29).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology-ESC) ve EAS tarafından FH hastalarında belirlenen LDL kolesterol hedef değerleri aşağıdaki gibidir:

- 1) Çocuklar < 135 mg/dL
- 2) Erişkinler < 100 mg/dL (30)
- 3) KAH ya da diyabet tanılı erişkinler < 70 mg/dL (30)

Bu hedef değerler hem HeFH hem de HoFH hastaları için yaştan bağımsız belirlenmiş hedef değerlerdir fakat özellikle HoFH tanılı çocuk ve erişkinlerde güncel tedavilerle bu hedef LDL kolesterol değerlerini sağlamak oldukça zordur.

FH hastalarında LDL kolesterol düşüşü tedavinin birincil hedefidir ve hem kardiyovasküler hem de total mortalite azalışı LDL düşüşü ile doğru orantılıdır. LDL kolesterol seviyesinde her 1 mmol/L (38,7 mg/dL) düşüş, 5 yıllık kardiyovasküler mortalitede % 22; total mortalitede ise % 12 azalmayla ilişkili bulunmuştur (29).

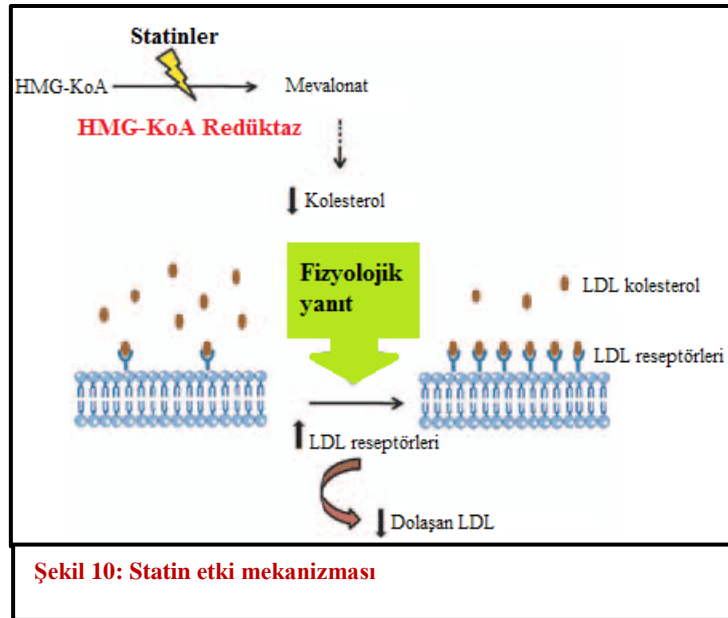
1.1.7.2. Yaşam tarzı değişikliği

Familyal hiperkolesterolemi tanısı almış tüm hastalar ve aileleri yaşam tarzı değişikliği ile ilgili yoğun bir eğitimden geçirilmelidir. NLA ve NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) kılavuzları sigaranın bırakılması, diyetSEL özelliklerin düzeltilmesi (diyetteki doymuş yağ asitlerinin, kızı zincirli karbonhidratların, alkol alımının azaltılması ve doymamış yağ asitlerinin, lifli besinlerin artırılması), etkin kan basıncı ve kilo kontrolünün sağlanması, düzenli egzersiz yapılması önerilerinde bulunmaktadır.

1.1.7.3. Lipid düşürücü Tıbbi Tedavi

Tıbbi tedavide kullanılacak çeşitli ilaçlar geliştirilmiş ve halen de geliştirilmektedir. Statinler, ezetimib, niacin, safra asit reçineleri yıllardır hiperlipidemik hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Hastalığın genetik kökeninin anlaşılması ile genetik bozuklukları geri çevirmeye yönelik yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Günümüzde PCSK 9 inhibitörleri, mipomersen ve lomitapid gibi yeni ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır.

Statinler: Statinler kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-KoA Redüktaz enzimini inhibe ederek mevalonattan kolesterol sentezini durdururlar (Şekil 10). Hücre içinde kolesterol konsantrasyonunun azalması hücre içine LDL kolesterol alımını artırmak amaçlı LDLR sentezini ve hücre membranında LDLR ekspresyonunu artırır. Dolaşımda serbest dolaşan LDL kolesterol ile birlikte ApoB-100 içeren kolesterol konsantrasyonu azalır (31).



NICE, NLA ve NCEP ATP III kılavuzları FH hastalarında ilk basamak tedavi olarak statin tedavisini önermektedir. Düşük etkinlikli statinler genellikle LDL düzeylerini % 50'den fazla azaltmada başarılı olamadıklarından başlangıç tedavisinde yüksek etkinlikli statinlerin seçilmesi önerilmektedir (32). Statinlerin etkinlik dereceleri Tablo 5'de verilmiştir. Statinlerin KAH gelişimi üzerine etkilerini araştıran klinik çalışmaların alındığı bir derlemede, orta doz statinlerle karşılaştırıldığında yüksek doz statinlerin koroner ölüm ve Mİ' ne bağlı ölüm oranlarını % 16'ya kadar azalttığı ve akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz statinlerin tüm nedenlere bağlı ölümü % 22, kardiyovasküler mortaliteyi % 25 azalttığı gösterilmiştir (33).

Yüksek doz statin tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir. Hiperlipidemik hastaların alındığı büyük, uzun süreli ikincil koruma çalışmalarında 80 mg atorvastatin ciddi kas-iskelet sistemi (< % 0,6) ya da hepatik (< % 1,3) yan etkilere neden olmaksızın etkili bulunmuştur (34). Rosuvastatin 20 mg daha kısa süredir kullanılmasına rağmen, büyük birincil koruma çalışmalarında oldukça düşük kas ve hepatik yan etkiler ile ilişkili bulunmuştur (35). Rosuvastatin 40 mg ile ilgili uzun dönem verisi fazla değildir. SEARCH çalışmasında Simvastatin 80 mg kolunda miyopati % 1,4 hastada gelişmiş ve simvastatin 20 mg grubunda miyopati % 0,2 sıklıkta gelişmiştir(36). Bu nedenler potansiyel miyopati riski nedeniyle simvastatin yüksek dozları önerilmemektedir.

Tablo 5: LDL kolesterol düşürme etkinliklerine göre statinler		
% 30-40	> % 50	> % 60
Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 40-80 mg	
Fluvastatin 80 mg		
Lovastatin 40-80 mg		
Pitavastatin 2-4 mg		
Pravastatin 40-80 mg		
Rosuvastatin 5-10 mg	Rosuvastatin 20 mg	Rosuvastatin 40 mg
Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin/ezetimibe 20-40/10 mg	Simvastatin/ezetimibe 80/10 mg

Yüksek yoğunluklu statin tedavisini tolere edemeyen ya da etkin LDL düşüşü sağlanamayan FH hastalarında alternatif LDL düşürücü ilaçları eklemek gerekli olabilir. Tablo 6'da diğer LDL düşürücü ajanlar özetlenmiştir.

Tablo 6: Başlangıç statin tedavisine yanıtız FH hastalarında alternatif lipid düşürücü tedaviler (37)					
İlaç	Düzeş değişiklikleri				
	LDL-K	HDL-dışı K	Trigliserid	HDL-K	Apo B
Statin dozunu iki katına çıkımak	- % 6-7	- % 6	- % 2-6	- % 2- +2	- % 2-6
Ezetimib 10 mg	- % 19-20	- % 17-19	- % 8-13	+ % 5-7	- % 14-15
Uzun salınımlı Niasin 2 mg	- % 14	- % 25	- % 28	+ % 22	- % 16
Safra asiti reçineleri	- % 15-18	- % 10-13	+ % 9- +10	+ % 3	- % 12

Ezetimib: Barsaktan kolesterol emilimini etkileyerek dolaşım ile karaciğere taşınan lipoprotein miktarını azaltarak etki eder. Tek başına statin tedavisi ile karşılaştırıldığında ezetimibin atorvastatin ya da simvastatin ile kombinasyonu LDL kolesterol düzeylerinde % 17-23'lük ek düşüş sağlamıştır (38,39). Kombine edilen statin dozuna bağlı olarak ezetimib eklenmesi HeFH hastalarında % 43-70, HoFH hastalarında ise % 21'lik bir LDL kolesterol düşüşü sağlamıştır (40). Statin ezetimib kombinasyonu genellikle iyi tolere edilir. IMPROVE-IT çalışmasında ezetimibin KVVH riskini azalttığı gösterilmiştir ve ezetimib KVVH riskini azaltan tek statin dışı lipid düşürücü ilaçtır (41).

Safra asit reçineleri: Safra asit reçineleri barsaktan safra asitlerinin emilimini engelleyerek karaciğerde kolesterolden safra asiti sentezini artırır ve dolaylı olarak dolaşımdaki LDL düzeylerini düşürürler. Kolestiramin ciddi hiperlipidemik hastalarda KVVH riskini azalttığı gösterilmiş bir ajandır (40). Kolestiramin ve kolestipol konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere sahiptir fakat daha yeni bir molekül olan kolesevelam daha iyi tolere edilir. Seksen altı FH hastasının dahil edildiği bir çalışmada statin ve ezetimib kombinasyonuna kolesevelam eklenmesi, tek başına statin ya da ezetimib ile karşılaştırıldığında LDL düşüşünde ek % 12'lik bir azalma sağlamıştır (42).

Niasin: Niasinin statinle kombinasyonu, ciddi hiperlipidemik hastalarda LDL kolesterol düşürmede etkili ve güvenli bir tedavidir. LDL aferezi hariç Lp (a) düzeylerine de etki eden tek tedavidir. LDL kolesterol düzeyinde % 15'lik bir azalma için günlük 1,5-2 gr niasin kullanımı gereklidir. Yüksek doz statinle kombinasyonu halinde güvenlik ve etkinliği net değerlendirilmemiştir. Yüksek doz niasin kullanan hastalarda "flushing" yan etkisinden dolayı ilacı bırakma eğilimi saptanmıştır (43). Uzamış salınımlı niasin preparatlarında bu "flushing" etkisi daha az görülmektedir. Hiperlipidemik hastalarda orta doz statin tedavisi ile niasin kombinasyonunun incelendiği bir derlemede LDL kolesterol düzeylerinde % 25-57, Lp (a) düzeylerinde % 37 düşüş saptanmıştır (44). Niasinin tek başına ya da statinle kombinasyon kullanımında KVVH riskini azalttığı gösterilmiştir.

1.1.7.4. Yüksek doz ilaç tedavisi altında LDL düşüşü sağlanamayan hastalarda tedavi seçenekleri

İdeal olarak ilaçla kontrol altına alınamayan yüksek lipid düzeyleri olan ve kardiyak komplikasyon açısından yüksek riskli olan hastalar bir lipid uzmanına yönlendirilmelidir. FH hastalarında LDL reseptörleri çoğunlukla defektif olduğundan bunlar üzerinden etkisini gösteren ilaçlara yeterli yanıt alınmamaktadır. HeFH hastalarının bir kısmında ve HoFH hastalarının

çoğunda statin ve statin dışı tedavilerle yeterli LDL kolesterol düşüşü sağlanamaz. Bu hastaların çoğu LDL aferezi gibi tedavilere ihtiyaç duyarlar.

LDL aferezi: Lipoprotein aferezi plazma lipoproteinlerinin kandan fiziksel olarak çeşitli ajanlar kullanılarak uzaklaştırıldığı bir işlemdir. Tedavi sonrası etkin LDL kolesterol düşüşü sağlasa da, LDL düzeyleri 1-2 hafta içinde eski yüksek düzeylerine döner. Aferez ve statin kombinasyon tedavisi ile izlenen 18 FH hastasının alındığı 10 yıllık bir takip çalışmasında KAH gelişiminde yavaşlama ve major kardiyak olaylarda azalma görülmüştür (45). Altı aylık tolere edilebilen en yüksek dozda medikal tedaviye rağmen etkin LDL kolesterol düşüşü sağlanamayan hastalarda aferez için NLA kriterleri:

- 1) HoFH hastalarında LDL kolesterol ≥ 300 mg/dL ya da HDL dışı kolesterol ≥ 330 mg/dL
- 2) HeFH hastalarında eşlik eden 0-1 risk faktörü var ve LDL kolesterol ≥ 300 mg/dL ya da HDL dışı kolesterol ≥ 330 mg/dL
- 3) HeFH hastalarında eşlik eden ≥ 2 risk faktörü var ya da Lp (a) ≥ 50 mg/dL ve LDL kolesterol ≥ 200 mg/dL ya da HDL dışı kolesterol ≥ 230 mg/dL

İleal bypass: İleal bypass geçmişte kullanılmış olan ve LDL kolesterol düzeylerinde % 40 düşüş sağlayan ve KVH riskini azaltan bir yöntemdir. Tüm nedenlere bağlı mortalitede 25 yıllık takipte % 18 azalma ile ilişkili bulunmuştur (46). POSCH çalışmasına ilk MI' den kurtulmuş 838 hasta alınmış, ileal bypass ve kontrol gruplarına randomize edilmiş ve KAH'a bağlı morbidite ve mortalite açısından 9,7 yıl boyunca izlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla ileal bypass grubunda total kolesterol düzeyleri % 23 düşük saptanırken LDL kolesterol düzeyleri % 38 düşük saptanmıştır. İleal bypass grubunda KAH'a bağlı ölüm oranları % 35 daha düşük bulunmuştur (47).

1.1.7.5. Yeni tedavi seçenekleri

PCSK 9 inhibitörleri: Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9, hepatositler içinde LDLR' nin lizozomal yıkımında rol oynayarak LDL kolesterol metabolizmasında düzenleyici etkiye sahip enzimlerden biridir. Genetik çalışmalar insanda PCSK mutasyonlarının insanda LDL kolesterol düzeyini ve KVH riskini azalttığını göstermiştir (48). Bu nedenle hiperkolesterolemi tedavisinde PCSK 9 inhibitörleri gündeme gelmiştir. Ayrıntılı olarak ilgili bölümde anlatılacaktır.

Mipomersen: Karaciğerde lipoprotein üretimini azaltmanın yollarından biri de VLDL ve dolayısıyla LDL partiküllerinin sentezinde gerekli olan Apo B sentezini baskılamaktır. Anti-sense oligonükleotidler ile spesifik mRNA translasyonunun engellenmesi Apo B'yi ve bu yolla

dolaşımdaki aterojenik lipoproteinleri azaltır. Bir ikinci jenerasyon anti-sense oligonükleotid olan Mipomersen doz ve zaman bağımlı olarak plazma Apo B-100, LDL kolesterol, total kolesterol ve HDL-dışı kolesterol düzeylerini azaltır (48). Yapılan bir çalışmada hastalar 26 hafta boyunca 200 mg mipomersen ve plasebo kollarına randomize edilmiş ve takip sonrası plasebo kolunda % 3.3'lük mipomersen kolunda ise % 25'lik bir LDL düşüşü sağlanmıştır (39). Normalde VLDL ile dolaşıma taşınan TG'ler Apo B-100 yokluğunda karaciğerde birikir ve hepatosteatoz ve serum transaminazlarında yükselmeye neden olabilir (49,50).

Lomitapid : Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) Apo B'ye trigliserid transferinde görevli bir enzimdir. Bu enzimin yokluğunda LDL kolesterol sentezi bozulur. MTP inhibitörü olan Lomitapid 29 HoFH hastasının alındığı bir çalışmada 78 haftalık takipte % 38'lik bir LDL düşüşü sağlamıştır (49,51). Mipomersen gibi hepatosteatoz ve serum transaminazlarını yükseltici yan etkileri mevcuttur.

1.2. PRO-PROTEİN KONVERTAZ SUBTİSİLİN KEKSİN TİP 9

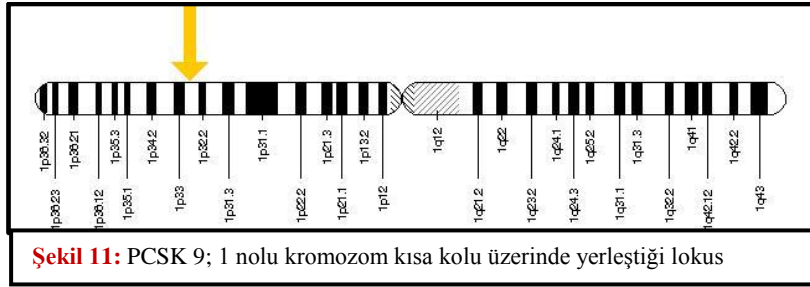
Proprotein konvertaz subtsilin keksin tip 9, serin proteazların subtsilin ailesine ait enzimatik bir proteindir (52,53). İlk olarak 2003 yılında Seidah ve ark. tarafından serebellar nöronlarda apoptozisin indüklediği bir konvertaz olarak "Neural apoptosis regulated convertase 1-NARC 1" ismiyle ortaya çıkarılmıştır (54). Eş zamanlı olarak Abifadel ve ark. tarafından O.D. hiperkolesterolemiye neden olduğu saptanan iki PCSK 9 mutasyonu gösterilmiştir (55). PCSK 9 bir konvertaz olmasına rağmen enzimatik olarak etkilediği tek substrat PCSK 9'un kendisidir, organizmada sadece bağlayıcı protein olarak görev yapar (56).

HeFH hastalarının yaklaşık % 90'ında sorumlu mutasyon LDLR' dedir. Bunu % 4-10 sıklıkla ApoB mutasyonları izlemektedir. PCSK 9 geninde fonksiyon kazanma mutasyonları HeFH hastalarının az bir kısmında görülse de bu mutasyonlardan bazıları oldukça kötü bir hastalık seyirinden sorumludur (57).

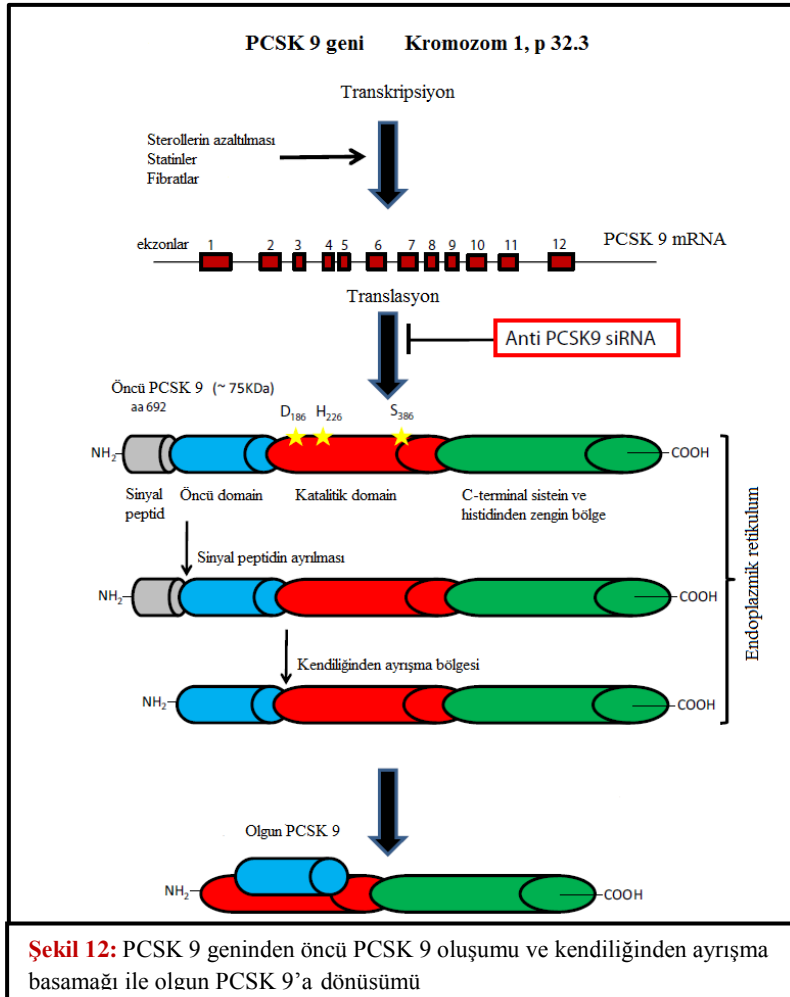
1.2.1. PCSK 9 gen yapısı ve ekspresyonu

PCSK 9, 1 numaralı kromozomun kısa kolundaki tek bir genetik lokustan 5 segmentli 692 amino asitlik bir protein olarak kodlanmaktadır: bir sinyal peptidi (1-30 aminoasit[aa]), bir öncü segment (31-152 aa), bir katalitik domain (153-404 aa), bir menteşe bölgesi (405-454 aa) ve bir C-terminal sistein ve histidinden zengin bölge (455-692 aa) (Şekil 11-12) (58). Sentezlenen bu 692 aa'lık ve 72 kilo dalton (kDa) ağırlığındaki aktif olmayan öncü PCSK 9 proteini, kendiliğinden ayrılarak 62-kDa'luk olgun PCSK 9 proteinine dönüşeceği endoplasmik retikuluma

taşınmaktadır. Kristalografi çalışmaları olgun PCSK 9 proteininin katalitik domain, menteşe bölgesi ve sistein-histidinden zengin bölgeyi içerdiğini ve öncü segmentin katalitik domaine bağlanarak üçgen piramit şeklinde bir yapı oluşturduğunu göstermiştir (59). Kendiliğinden ayrışma basamağı LDLR bağlayan olgun, aktif kısmın oluşabilmesi için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu ayrışma olmaz ise, PCSK 9 dolaşıma salınamaz ve LDLR bağlama fonksiyonunu yapamaz(48).



Şekil 11: PCSK 9; 1 nolu kromozom kısa kolu üzerinde yerleştiği lokus

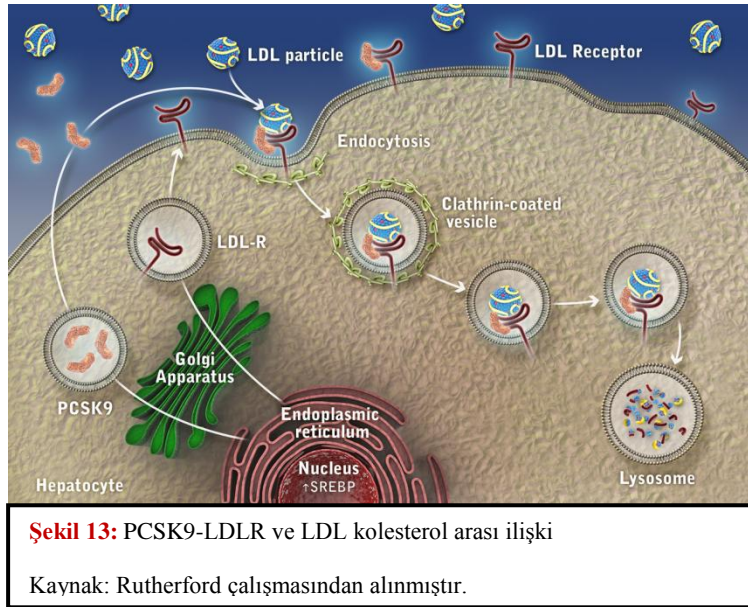


PCSK 9 hepatositlerde ve daha az oranda da barsak ve böbrekte eksprese olur (56). Ekspresyonu “sterol-responsive element binding protein 2 (SREBP2)” isimli bir transkripsiyon

faktörü ile düzenlenir. Bu transkripsiyon faktörü aynı zamanda HMG-KoA redüktaz ve LDLR için de düzenleyicidir (60,61). Hepatosit nükleer faktör 1 α isimli başka bir transkripsiyon faktörü de SREBP2'nin transkripsiyon aktivitesini artırır. Bu faktörler hepatosit içi kolesterol konsantrasyon değişikliklerine duyarlıdır ve kolesterol düzeyi belli bir seviyenin altına inince HMG-KoA redüktaz üzerinden kolesterol sentezini, LDLR üzerinden de dolaşımdan LDL kolesterol alımını artırır (48) .

1.2.2. PCSK 9 ve LDLR ilişkisi

Dolaşımdaki LDL kolesterolü bağlayan LDLR hepatosit içine endositoz ile alınır. Endozom içindeki LDL kolesterol parçalanmak üzere lizozoma geçerken, serbestleşen LDLR de hücre zarına geri döner ve LDL kolesterol yakalama fonksiyonunu sürdürerek aynı döngüyü yaklaşık 150 defa tekrarlar (52). PCSK 9 tarafından bağlanan LDLR ise hücre yüzeyine geri dönemez ve lizozomda parçalanır. Hücre yüzeyinde azalan LDLR sayısı azalmış LDL kolesterol alımına, dolayısıyla dolaşımdaki serbest LDL kolesterol miktarının artmasına sebep olur (Şekil 13) (62). Bu süreç hücre içi kolesterol konsantrasyonlarına göre “up” ya da “down” regüle edilebilen bir süreçtir. Bir transkripsiyon faktörü ile uyarıldığında yeni sentezlenen LDLR'leri hücre içine daha fazla kolesterol taşıırken, eş zamanlı olarak sentezlenen PCSK 9'lar da bu süreci kısıtlamaya çalışır. Bu sistem hücre içi ve dolaşımdaki kolesterol düzeyleri arasında dengeyi sağlar (63). PCSK 9 aktivitesini engelleyerek LDLR' ler vasıtasıyla hücre içine alınan LDL kolesterol miktarı artırılabilir.



1.2.3. PCSK 9 Düzeyini etkileyen faktörler

PCSK 9 kan seviyelerinin 100 kata kadar değişkenlik gösterebildiği saptanmıştır (64). Özellikle ileri yaş, kadın cinsiyet, post-menopozal dönem, daha yüksek vücut kitle indeksi, yüksek LDL kolesterol ve yüksek duyarlı c-reaktif protein (HsCRP) düzeyleri ve diyabet varlığı gibi durumların PCSK 9 düzeylerini artırdığı saptanmıştır (65). Kolestiraminin hücre içi kolesterol miktarını azaltmasına cevap olarak hücre içi kolesterol düzeyini artırabilmek için HMG-KoA redüktaz, LDLR ve PCSK 9 transkripsiyonu artar. Statinlerin HMG-KoA redüktaz inhibisyonu da yine LDLR ve PCSK 9 transkripsiyon artışına sebep olur. Çeşitli statin tip ve dozlarıyla yapılan çalışmalarda statin kullanımı ile PCSK 9 düzeylerinin % 28 ila % 47 arasında arttığı gösterilmiştir (66, 67, 68). Tedavisiz izlenen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında statin alan grupta % 45'lik; ezetimib ile kombine statin alan grupta ise % 77'lik bir PCSK 9 artışı gözlenmiştir (69).

1.2.4. PCSK 9 Mutasyonları

2003 yılında Fransız bir ailede O.D. hiperkolesterolemi ve erken KAH'a neden olduğu saptanan iki adet PCSK 9 fonksiyon kazanma mutasyonu saptanmıştır (55). Bu mutasyon LDLR mutasyonları ve Apo B mutasyonlarından sonra FH'ye neden olduğu ortaya çıkarılan üçüncü O.D. mutasyon olmuş ve bu yolla FH genetiği üzerine çalışmalar artmıştır. İzleyen yıllarda saptanan fonksiyon kaybı mutasyonları ile günümüzde PCSK 9 geninde 20'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (5). Fonksiyon kazanma mutasyonları sonucunda PCSK 9 ile LDLR bağlanması iki yolla artabilir. Bunlardan ilki artan PCSK 9 düzeylerinin fazla sayıda LDLR bağlamasıdır; diğeri ise PCSK 9 ile LDLR arasında daha güçlü bağlantı kurulmasıdır (48). Bu bağlantının gücünün 6'dan 30 kata çıkması ile LDL kolesterol düzeyleri 287 mg/dL'den 350 mg/dL'ye çıkmaktadır (70). Fonksiyon kaybı mutasyonları ise hücre yüzeyinde LDLR sayısının artışı buna bağlı olarak kan LDL kolesterol düzeylerinin düşüşü ile ilişkilidir. Y142X ve C679X fonksiyon kaybı mutasyonları Toplumlar Ateroskleroz Riski (ARIC) çalışmasında Afrikan Amerikalıların % 2'sinde saptanmış, 15 yıllık izlem süresinde ortalama % 28 daha düşük LDL kolesterol seviyeleri ve % 88 daha az KAH ile ilişkili bulunmuştur (71). Tablo 7'de PCSK 9 mutasyonlarından bazılarının LDL kolesterol üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 7: PCSK 9 fonksiyon kazanma ve fonksiyon kaybı mutasyonlarında görülen ortalama LDL kolesterol değerleri

Fonksiyon kazanma mutasyonları		Fonksiyon kaybı mutasyonları	
Mutasyon	Ortalama LDL kolesterol düzeyi (mg/dL)	Mutasyon	Ortalama LDL kolesterol düzeyi (mg/dL)
Kontrol	105	Kontrol	105
D35Y	249	R46L	88
L108R	266	R97	56
S127R	287	G105R	89
F216L	227	Y124X	53
R218S	216	C679X	68
D374Y	350		

LDL kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (67)

1.2.5. PCSK 9 İnhibitörleri

Genetik araştırmaların artmasıyla birlikte PCSK 9 düzeylerinin düşürülmesi ile kan LDL kolesterol düzeylerinin düşürülebileceği gündeme gelmiş ve PCSK 9 inhibisyonu için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Uygulanan yoğun lipid düşürücü medikal ve girişimsel tedavilere rağmen yeterli LDL kolesterol düşüşünün sağlanamadığı FH hastaları, bu yeni tedavi yöntemlerine en çok ihtiyaç duyulan hasta grubunu oluşturmaktadır. PCSK 9 inhibisyonu “*biyolojik tedavi*” ve “*küçük molekül farmakoterapisi*” olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. PCSK9-LDLR etkileşimini monoklonal antikorlarla engelleyen biyolojik tedaviler günümüzde büyük gelişme göstermektedir.

Monoklonal antikorların PCSK 9’a bağlanması kan PCSK 9 aktivitesini bir süreliğine tamamen ya da büyük çoğunlukla durdurmakta ve karaciğerin kandan LDL ve diğer ApoB içeren parçacıkları almasını kısıtlayan basamak ortadan kalkmaktadır. Halen çalışmaları süren monoklonal antikorlar Tablo 8’de çalışmalarının hangi fazda olduğuna göre gösterilmiştir.

Tablo 8: Klinik çalışmaları süren PCSK 9 monoklonal antikorları

Araştırılan ilaç	Çalışma fazı
Monoklonal antikorlar	
Alirocumab (SAR236553, REGN727)	Faz III
Evolocumab (AMG145)	Faz III
Bococizumab (PFO499615, RN316)	Faz III
LY3015014	Faz II

Alirocumab: Alirocumab PCSK 9'a karşı geliştirilmiş tamamen insan monoklonal antikorudur. İki ya da dört haftada bir cilt altına uygulanacak şekilde tasarlanan ilacın doz bağımlı olarak yarı ömrü 5-9 gündür (72). Faz I ve II çalışmalarda LDL kolesterol düzeyini tek başına verildiğinde % 50'ye kadar, statinlerle birlikte verildiğinde % 65'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir (72). Odyssey Faz III klinik çalışmaları 14 farklı hasta topluluğuyla halen sürdürülmektedir. HeFH için yapılan Faz III çalışmaları olan Odyssey FH I ve II çalışmaları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Evolocumab: Evolocumab da alirocumab gibi PCSK 9'a karşı geliştirilmiş cilt altına uygulanan tamamen insan monoklonal antikorudur. Eliminasyon yarı ömrü 20-21 gündür. Faz I ve II çalışmalarında tek başına tedavide % 51'e kadar, statinlerle birlikte verildiğinde ise % 66'ya kadar LDL kolesterol düşüşü gözlenmiştir (73,74). FH hastalarının alındığı TESLA B ve RUTHERFORD-2 çalışmaları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Bococizumab: Bococizumab, faz III çalışma aşamasındaki insanlaştırılmış PCSK 9 monoklonal antikorudur. SPIRE çalışmaları sürmektedir.

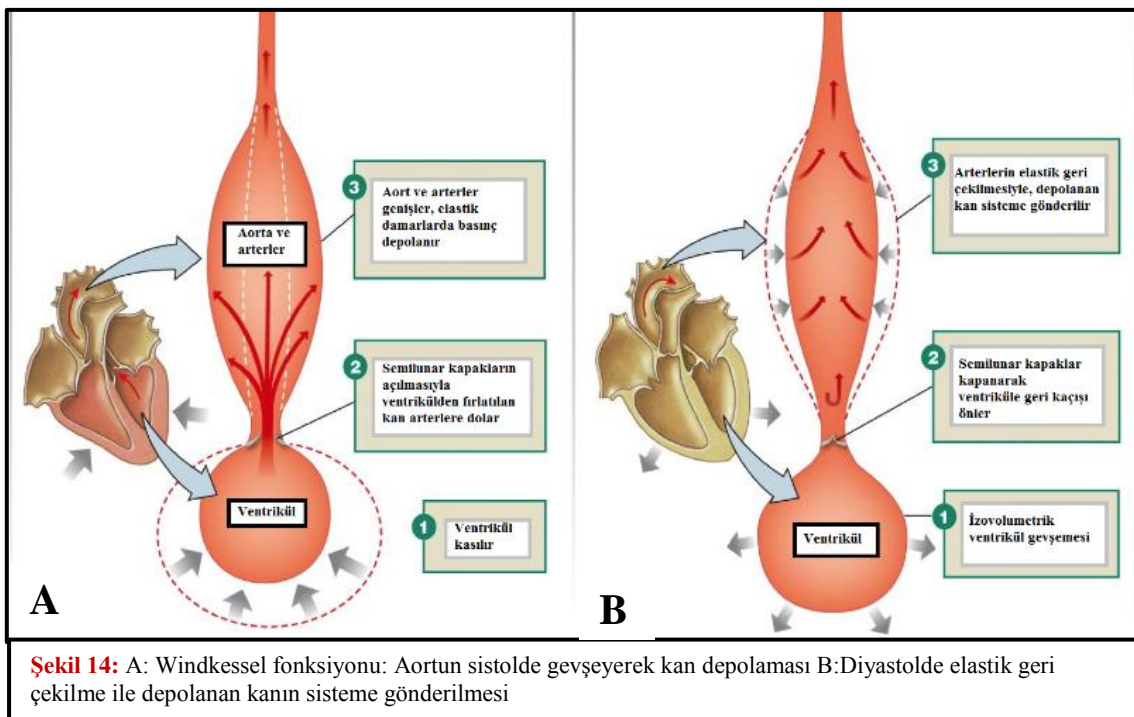
Tablo 9. FH'de PCSK 9 monoklonal antikor etkinliğini değerlendiren Faz III çalışmalarının özeti					
Evolocumab					
Çalışmanın adı	Hasta grubu	Hasta sayısı	Süre	Uygulanan tedavi	LDL- Δ (%)
TESLA B (NCT01588496)	HoFH	49	12 hafta	Ayda bir 420 mg sc.	-30,9
RUTHERFORD 2 (NCT01763918)	HeFH (Stabil lipid düşürücü tedavi altında LDL ≥ 100 mg/dL)	331	12 hafta	İki haftada bir 140 mg Ayda bir 420 mg	-59,2 -61,3
Alirocumab					
ODYSSEY FH-1 (NCT01623115)	HeFH (Stabil lipid düşürücü tedavi altında KAH olmayan hastalarda LDL ≥ 100 mg/dL ya da KAH olan hastalarda LDL ≥ 70 mg/dL)	488	24 hafta	İki haftada bir 75 mg sc. (8.haftada LDL > 70 ise 150 mg)	- 57,9
ODYSSEY FH-2 (NCT01709500)	HeFH (Stabil lipid düşürücü tedavi altında KAH olmayan hastalarda LDL ≥ 100 mg/dL ya da KAH olan hastalarda LDL ≥ 70 mg/dL)	249	24 hafta	İki haftada bir 75 mg sc. (8.haftada LDL > 70 ise 150 mg)	- 51,4
FH: Familial hiperkolesterolemi, HoFH: Homozigot familial hiperkolesterolemi, HeFH: Heterozigot familial hiperkolesterolemi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SC:cilt altı, KAH: Koroner arter hastalığı (48)					

1.3. AORTİK ELASTİK ÖZELLİKLER

İnsan aort damarının yapısı elastik özellikler içeren yumuşak bir tüpe benzetilebilir. Bu elastik özellikler sistolde artan basınç ile birlikte gevşeme özelliğini ve diyastolde kan basıncı düştüğünde ilk şeklini almak üzere yavaşça geri çekilme özelliğini kapsamaktadır (75)

Sol ventrikül sistolünü takiben aort kapağın açılmasıyla fırlatılan atım hacminin % 50'si direk periferik dolaşıma giderken, aortanın elastik gevşeme özelliğinden ötürü geri kalan % 50'si aorta içinde bir nevi depolanır. Diyastolde aort kapağının kapanmasıyla aort basıncı düşer, aort yavaşça geri çekilir ve depolanan kan dolaşıma iletilir. Bu hacim tamponlama işlemine “*Windkessel Fonksiyonu*” adı verilir (Şekil 14) (76).

Klasik görüntüleme yöntemleri (ultrason, manyetik rezonans, tomografi, koroner anjiyografi vb.) ile damar yapısal olarak sağlam görüne de aortanın fonksiyonları anormal olabilir. Hiperkolesterolemik hastalarda klinik olarak KAH saptanmadan önce koroner aterosklerozun başladığı transözefagial eko ile koroner akım rezervinin ölçüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (77). Kardiyovasküler riski fazla olan hastalarda erken yapısal vasküler aterosklerozun saptanması için girişimsel olmayan bir takım yöntemler geliştirilmiştir. Geçmişten günümüze kadar uygulanan “brakial arter akım ilişkili genişleme”, “karotis-femoral nabızlı dalga hızı” ve “karotis intima-media kalınlığı (KİMK)” gibi yöntemler artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (78,79). HeFH tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada daha yapısal ateroskleroz oluşmadan endotel disfonksiyonunun başladığının gösterilmesi ile aortik sertliğin önemi ortaya çıkmaya başlamıştır (80).



1.3.1.Aortik Sertlik

Aortik sertlik aortanın gerilmeye yanıt olarak gösterdiği elastik direnç olarak tanımlanmaktadır. Aortik sertliğin tersi olan “*aortik gevşeyebilirlik*” ise sistolde aortanın genişlemesini tanımlar. İnsanda aortik sertliğin fizyolojik olarak fazla olması aortanın distal kısımlarında, erkek cinsiyet ve yaşlı popülasyonda görülebilir (81, 82, 83). Patofizyolojik olarak ise ateroskleroz, diyabet (DM), hipertansiyon (HT), böbrek yetmezliği ve bağ doku hastalıklarında aortik sertlik artar (81). Bu durumlarda aortik sertliğin artmasından fibrozis, elastik liflerin hasarı, düz kas hücre nekrozu, kalsifikasyon ya da arter duvarına büyük moleküllerin difüzyonu gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır (75) .

Aortik sertliğin ölçümü için yıllar içerisinde birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en eski olanları “augmentation index” ve aortadan nabızlı dalga hızı ölçümüdür. “Augmentation index” ilk sistolik atımda ortaya çıkan basınç ile maksimum sistolik aort basıncı arasındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda HeFH hastalarında artmış aortik sertliğin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (84). Framingham kohortunda aortadan nabızlı dalga hızının ölçülmesi ile saptanan aortik sertlik ilk kardiyovasküler olay gelişimi için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (85).

Aortik sertliğin girişimsel olmayan yöntemlerle ölçülmesinde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve aortik çaplar (aortik sistolik çap [AoSÇ] ve aortik diyastolik çap [AoDÇ]) da kullanılabilir. Aortik çapların ölçümü transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntüden aort kapağın 3 cm üstünde M-mod ile yapılır. AoSÇ ölçümü maksimum sistolik öne hareket sırasında, AoDÇ ölçümü ise QRS kompleksinin pik noktasında yapılır. Aortik elastisitenin değerlendirilmesi için kan basıncı ve aortik çap verileriyle hesap edilebilen parametreler bulunmaktadır. Bu parametreler ile ilgili formüller yöntem ve gereçler bölümünde ayrıntılı anlatılacaktır. Çalışmalarda özellikle aortik sertlik indeksi β 'nın girişimsel yöntemlerle yüksek tutarlılık göstermekte olduğu saptanmıştır (86). Bu parametrelerden bazıları:

- Aortik çap değişimi
- Aortik strain
- Elastik modulus
- Aortik sertlik indeksi β
- Aortik esneklik

Aterosklerozun aortik sertliği artırdığının saptanması ardından KAH'lı hasta popülasyonlarıyla yapılan çalışmalarda KAH ciddiyeti ile aortik sertlik arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (87, 88). Özellikle FH gibi riski hasta gruplarında KAH gelişmeden önce aterosklerozun subklinik göstergelerinin saptanması, tedavinin ve düzenli kontrolün erken başlanmasını sağlayacaktır. Subklinik aterosklerozun bir başka göstergesi de yakın zamanda çalışmalarda bahsedilmeye başlanan “inen aorta yayılım hızı”dır.

1.3.2. İnen aorta yayılım hızı (cm/sn)

İnen aorta yayılım hızı (İAYH), transtorasik ekokardiyografik olarak suprasternal görüntü pencerelerinden m-mod ile elde edilen, KAH ve diğer aortik sertlik parametreleriyle ilişkili olduğu saptanmış yeni bir özelliktir. İlk defa Güneş ve ark. tarafından 2008 yılında gündeme getirilen İAYH, KAH olan hastalarda normal koroner damarları olan kontrol grubuna göre belirgin uzamış olarak saptanmıştır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti kılavuzlarına göre KİMK'nin $> 0,9$ mm olması hedef organ hasarı için eşik değer olarak kabul edilmektedir (89). Sen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada İAYH'nin KİMK ile pozitif korelasyon gösterdiği, artmış aortik sertliğin yeni bir göstergesi olduğu ve İAYH'nin $\leq 60,5$ cm/sn olmasının KAH'ı %90 duyarlılık ve % 92 özgüllük ile öngördüğü saptanmıştır (87).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışmanın Amacı

FH hayat boyu yüksek LDL kolesterol plazma düzeylerine maruziyet nedeniyle erken KAH gelişimi ile ilişkili genetik bir hastalıktır. Neden olan mutasyonun ağırlık derecesine göre ilk KAH gelişim yaşı değişmektedir. Ülkemizde FH sıklığı ve altta yatan mutasyonların tipi ve yaygınlığı net aydınlatılamamıştır ve PCSK 9 gen polimorfizmi sıklığının araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Gerek tanı kriterleri, gerekse genetik mutasyonun gösterilmesi ile FH tanısı alan hastalar ise mevcut KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak erken KAH gelişimi riski yüksek olan özellikli bir hasta grubudur. Bu çalışmada kliniğimiz lipid polikliniğinde takip edilen FH hastalarında PCSK 9 gen polimorfizmi sıklığını araştırmayı ve bu mutasyon varlığının KAH da dahil klinik parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Pek çok ülkede FH hastalarının aile bireylerinin taranması ve korunması önemli bir sağlık politikasıdır. FH hastalarının aile bireylerinin taranması sonucunda elde edilen veriler ışığında FH tanılı ailelerde tanının erken konması ve erken tedavi başlanması sağlanabilecektir. Bu çalışma ile merkezimiz Ege Bölgesi genelinden hasta kabul ettiğinden FH’de bu gen defektinin Ege Bölgesindeki sıklığı yansıtmaya ile tahminen belirlenebilecektir. Üstelik bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ışığında FH tanılı ailelerde tanının erken konması ve tedavinin erken başlanması sağlanabilecektir. Bu çalışma ile de bu alanda ilk adımların atılması için dikkat çekeceğimiz beklentisindeyiz. Erken tanı ve sonucunda erken tedavi ile heterozigot FH hastalarının KVH riskinin genel popülasyonla neredeyse aynı düzeye indirilebileceğinden çalışmamızın önemli kazançları olacağını düşünmekteyiz.

2.2.Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 25/02/2015 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Karar No: 14-9.2/2) alındıktan sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda, Şubat 2015 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

2.3. Hasta Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Lipid polikliniğinde takipte olan MEDPED, Simon Broome ya da DLCN tanı kriterleri doğrultusunda Kesin ya da Olası FH düşünülen 28-83

yaş aralığında olan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 84 hasta çalışma planı ve gerekçesi anlatılıp gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

2.3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Lipid Polikliniğinde halen izlenmekte olan veya yeni başvuran hastalardan en az bir kere LDL >160 mg/dl saptanmış olgular içinde MEDPED, Simon Broome ya da DLCN tanı kriterleri doğrultusunda Kesin ya da Olası FH kategorisine giren hastalar dahil edildi.

- Gönüllü olur formunu imzalayarak genetik test için onay veren hastalar
- MEDPED, Simon Broome ya da DLCN Kriterlerine göre FH tanısı almış hastalar

2.3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Tedavisizken LDL kolesterol düzeyi < 160 mg/dl olan hastalar
- Gönüllü olur formunu imzalamayan ve genetik test için onay vermeyen hastalar
- Sekonder dislipidemisi olanlar (hipotiroidi, diyabet, yoğun alkol kullanımı, nefrotik sendrom vb)
- KBY hastaları
- Ciddi kapak disfonksiyonu olan, protez kapağı olan hastalar
- Sol ventrikül (SolV) ejeksiyon fraksiyonu (EF) < % 40 olan hastalar

2.4. Çalışmanın Yöntemi

2.4.1. Ayrıntılı öykü alınması

Çalışmaya katılmayı kabul eden FH tanısı düşünülen hastaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı (VYA), bel çevresi gibi demografik verileri toplandı. Hiperkolesteroleminin fizik bakı bulgularından olabilen ksantalezma, ksantom ve arkus kornea varlığı hastanın kendisi ve ailesi için sorgulandı. Ek olarak hastaların bireysel ve aile öyküleri özellikle hiperkolesterolemi, erken KAH varlığı, iskemik inme, diyabet ve bu durumların ilk görülme yaşları açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Erken KAH varlığı koroner anjiyografide bir veya daha fazla damarda \geq % 50 darlık saptanması olarak, diyabet varlığı ise oral antidiyabetik ya da intensif insülin tedavisi altında olması olarak kabul edildi. Kullanmakta olduğu ilaçlar,

sekonder hiperlipidemi yapabilecek durumlar, sigara kullanma durumları ayrıntılı olarak olgu rapor formuna kaydedildi.

2.4.2. EKG çekilmesi ve kan basıncı ölçümü

Tüm hastaların beş dakika istirahat sonrasında oturur pozisyonda civalı sfingomanometre ile sağ koldan sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri ölçüldü. Nihon Kohden CardioFax GEM Interpretive ECG-9020K EKG cihazıyla 12 derivasyonu EKG çekilerek KAH öncülü olabilecek iskemik bulgu varlığı araştırıldı.

2.4.3.Laboratuvar bulguları

Biyokimya: Hastaların 12 saatlik açlık sonrası elde edilen açlık kan şekeri, en yüksek ve en düşük total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri, yüksek duyarlıklı CRP ve serum glukozile hemoglobin (HbA1C) değerleri enzimatik kalorimetrik yöntemler ve Cobas 8000 Modular Biochemistry Analyzer (Roche Diagnostics, USA) cihazı ile ölçüldü. Serum trigliserid düzeyi 400 mg/dL üzerinde olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü ile hesaplandı:

$$LDL\ kolesterol = Total\ kolesterol - [HDL\ kolesterol + (trigliserid/5)]$$

Lipoprotein (a), Apo B, Apo A1 ölçümleri standart türbidimetrik yöntemlerle Cobas 8000 Modular Biochemistry Analyzer (Roche Diagnostics, USA) cihazı ile ölçüldü.

Ultrason: Aterosklerotik sürecin görünür hale gelmeden önceki öncülü olduğu düşünülen KİMK ölçümü iki taraflı olarak tek bir gözlemci tarafından Acuson S 2000 ultrason sistemi ile ölçülerek kaydedildi. KİMK'nin > 0,9 mm olması anlamlı kabul edildi. Özellikle HoFH hastalarında belirgin olsa da HeFH hastalarında da görülebilen ve tendon ksantom varlığının en objektif göstergelerinden biri olan aşil tendon kalınlığı, aynı gözlemci tarafından aynı cihaz kullanılarak ultrasonografik olarak elde edildi. Aşil tendon kalınlığının ölçümlerde ≥ 6 mm saptanması tendon ksantomu olarak kabul edildi.

2.4.4.Genetik analiz

1) **DNA izolasyonu:** Çalışmaya alınan hastalardan EDTA' lı tüplere alınan (3 ml-2 tüp) periferik kan örneklerinden MagNa Pure LC DNA izolasyon cihazında kit (MAGNA PURE LC DNA isolation kit I) prosedürüne uygun olarak DNA izolasyonları gerçekleştirildi. İzolasyon sonunda hastalardan elde edilen 100 µl DNA örnekleri kriyo tüplere aktarılarak -86⁰C de saklandı.

2) PCSK9 genindeki S127R, D374Y, F216L ve R496W gen polimorfizmlerinin analizi:

Elde edilen DNA örneklerinden PCSK9 geninde meydana gelen S127R, D374Y, F216L ve R496W gen polimorfizmlerinin belirlenebilmesi için her polimorfizme özgü (Tıbbi biyoloji tarafından sentezlenen) bölgeyi çoğaltan spesifik primerler ile High Resolution Melting (HRM) kiti kullanılarak karışım hazırlandı. Her bir polimorfizm için ayrı ayrı hazırlanan karışımlar kuyucuklara yüklendi.

PCSK9 S127R, D374Y, F216L ve R496W polimorfizmlerine özgü tasarlanan termal profiller; denatürasyon, amplifikasyon, erime eğrisi analizi ve soğutma programlarından oluşturularak LightCycler480 cihazının software'ine çalışma protokolü olarak kaydedildi. İzole edilen DNA' lardan, hızlı multipleks PCR yapılabilen LightCycler® 480 Real-time PCR Cihazında (Roche Applied Science) HRM analizi ile yapıldı. Çalışma sonunda tüm olguların, oluşan erime eğrisi pik derecelerine bağlı olarak genotiplendirilmeleri yabancıl tip, heterozigot ve mutant olarak belirlendi.

2.4.5. Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografik inceleme, kliniğimize ait ekokardiyografi laboratuvarında bulunan GE Healthcare Vivid 7 Pro cihazı (M4S prob, 1.5-4.3 mHz) ile yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol yan pozisyonda iken parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti standartlarına uygun şekilde yapıldı (90,91). Bütün olguların ekokardiyografik görüntüleri ve analizleri cihazın dijital hafızasına kaydedildi.

Parasternal uzun eksen penceresinden; sistol fazında aort kapak açıklığı, aort kökü, sinüs valsava hizasında aort kökü, asendan aorta, sol atriyum çapı ve SolV sistol sonu çapı ölçülürken, diyastol fazında interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, SolV diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül (SağV) genişliği ölçüldü.

Tüm görüntü pencerelerinden renkli Doppler ve gerektiğinde sürekli dalga Doppler ile kapak yetmezlik ve darlıkları, bunların yanında KAH varlığı açısından segmental duvar hareket bozuklukları, kardiyak boşluklar arası ilişkiler değerlendirildi.

2.4.5.1. Sağ ventrikül fonksiyonları

Apikal dört boşluk görüntülerden sağ ventrikül sistolik fonksiyonları açısından Trikuspid Anular Plane Systolic Excursion (TAPSE) ve SağV Sistolik Hareket (SağVSm) ölçümleri yapıldı. Trikuspid kapak yetmezliği varsa renkli Doppler ile değerlendirildi ve sürekli dalga Doppler ile sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) hesaplandı.

2.4.5.2.Sol ventrikül fonksiyonları

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları için EF ölçümü, Simpson yöntemi ile SolV diyastol ve sistol sonu hacimler hesaplanarak elde edildi (92). Diyastolik fonksiyonlar mitral kapaktan alınan akım ve doku Doppler ölçümleri ile değerlendirildi. Mitral kapak akımından noktasal Doppler ile erken (E hızı) ve geç (A hızı) dalgalarının cm/sn olarak maksimum akım hızları hesaplandı. Doku Doppler görüntüleme tekniği, spektral noktasal Doppler sinyal filtreleriyle, Nyquist limiti 15-20 cm/s'ye (miyokardiyal hızlara yakın) ayarlanarak ve minimal optimal "gain" ayarları kullanılarak uygulandı. Apikal dört boşluk görüntülerde noktasal Doppler örneklem hacmi, SolV lateral ve septal anülüse yerleştirildi. Mitral kapakların septum ve lateral duvara tutunduğu yerin yaklaşık 1 cm üstünden doku Doppler kayıtları alındı.

Lateral ve septal ait miyokardiyal sistolik dalga (Sm) tepe hızları (cm/sn), diyastolik parametreler olarak erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) dalgalarının tepe hızları (cm/sn) ölçüldü (93, 94). Ekokardiyografik parametrelerin ilgili kılavuzda yaş aralığına göre verilmiş normal değerleri referans alınarak anormal SolV diyastolik dolum olup olmadığına karar verildi.

Diyastolik fonksiyonlar şu şekilde sınıflandı:

- Normal
- Bozulmuş SolV gevşemesi (evre I diyastolik disfonksiyon),
- Psödonormal dolum (evre II diyastolik disfonksiyon)
- Restriktif dolum (evre III diyastolik disfonksiyon)

Transmitral akım özellikleri ve doku doppler hızları göz önüne alınarak diyastolik disfonksiyonun varlığı ve derecesi en son yayınlanan Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzuna göre belirlendi (90).

2.4.5.3. Aortik Elastik Özellikler

Aortik çaplar: Aortik sistolik (AoSÇ) ve diyastolik (AoDÇ) çaplar parasternal uzun aks görüntüden aort kapağın yaklaşık 3 cm üstünden M-mode ekokardiyografi ile ölçüldü. Ardışık 5 ölçüm alınarak ortalaması hesaplandı (Şekil 14). AoSÇ aort kapağın tam açıldığı anda, maksimum sistolik öne hareket esnasında ölçüldü. AoDÇ ise QRS pikinin olduğu anda ölçüldü (75). Aortik elastisitenin değerlendirilmesinde kan basıncı verileri ve aortik çaplar kullanılarak çeşitli değişkenler elde edildi:

Aortik Strain: Aortik elastisitenin göstergelerinden biri olan aortik strain aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Aortik Strain} = (AoSC - AoDC) / AoDC$$

Elastik Modulus: E(p) Sistolik ve diyastolik kan basıncı farkı olarak tanımlanan nabız basıncının (NB) strain'e oranı olan E(p) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$E(p) = (SKB - DKB) / \text{strain}$$

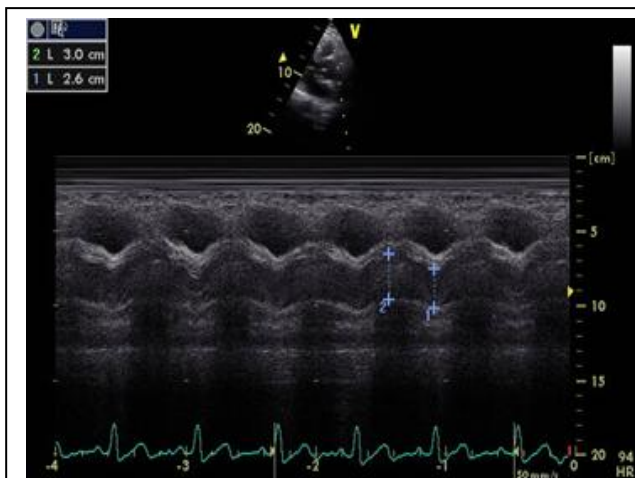
Aortik sertlik endeksi β : Girişimsel olarak saptanan aortik sertlik ile yüksek korelasyon gösteren bu parametre aşağıdaki formül ile hesaplandı (log: doğal logaritma).

$$\ln(SKB / DKB) / \text{aortik strain}$$

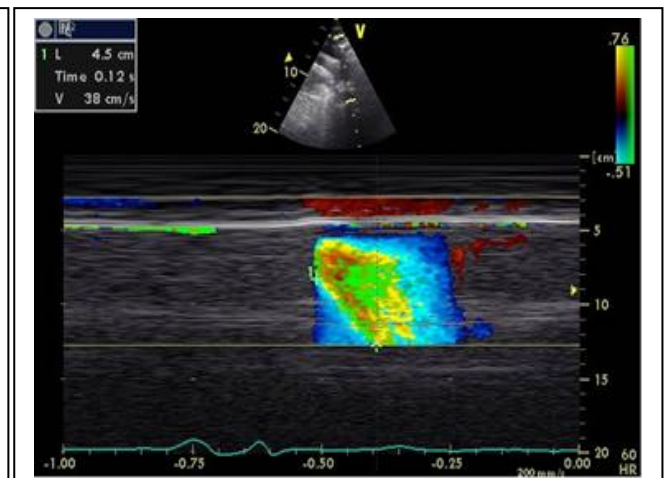
Aortik esneklik: Aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$(2x\text{strain}) / (SKB - DKB)$$

İnen Aorta Yayılım Hızı (İAYH) : Rutin ekokardiyografik değerlendirmeden sonra hastalar supin pozisyona alındı ve başlarını ekstansiyona getirmeleri istendi. Suprasternal çentiğe transduserin yerleştirilmesiyle inen aorta görüntülendi. İnen aorta akımına paralel olacak şekilde kursor yerleştirildi ve renkli M-mod görüntüleri alındı. Nyquist limit 60-70 cm/sn'ye alındı ve kaydedici sweep hızınının 200 mm/sn'ye alınmasıyla alev şeklinde bir spasyo-temporal hız haritası çıkartıldı. Yayılım hızı, yayılım eğiminin mesafesinin süreye bölünmesiyle elde edildi (Şekil 15). En az beş ölçümün ortalaması alınarak İAYH cm/sn birimiyle kaydedildi.



Şekil 15: M mod ekokardiyografi ile aortun sistolik ve diyastolik çaplarının ölçümü



Şekil 16: Renkli M mod ekokardiyografi ile inen aorta yayılım hızının ölçümü

2.4.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS paket program (SPSS for Windows, Version 18, SPSS Inc., USA) kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile ($\text{ort} \pm \text{SS}$) belirtildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında *student t testi* kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda parametrik olmayan testler analize dahil edildi (*Mann-Whitney U vb*). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *ki-kare testi* kullanıldı. $P < 0.05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

3.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya DLCN ve Simon Broome tanı kriterlerine göre “Kesin FH” ve “Muhtemel FH” tanısı olan 84 hiperlipidemik hasta alındı. Hastaların 51 (% 61)’ i kadın; 33 (% 39)’ü erkekti ve yaş ortalaması 56 ± 11 ’di. Ortalama SKB ve DKB sırasıyla 125 ± 21 ve 74 ± 14 mmHg olarak saptandı (Tablo 10).

Kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde alınan hastaların % 27’sinde KAH , % 8’inde DM ve % 12’sinde HT mevcuttu. Toplam KVH sıklığı (KAH’a ek olarak iskemik inme ve periferik arter hastalığı öyküsü) % 42 saptandı. Ailede KAH öyküsü olma sıklığı % 70 iken; ailede toplam KVH varlığı % 94 sıklığa ulaşmaktaydı. Çalışmaya alınan hasta grubunun % 12’sinde ikinci dereceden akraba evliliği mevcuttu (dayı-teyze/amca-hala çocuğu vb). KAH saptanan 24 hastanın (%27) tümünde FH tanısı ilk Mİ ile başvuru sonrası konmuştu ve ortalama ilk Mİ yaşı 46 ± 6 (35-63) saptandı. KAH açısından aile öyküsüne bakıldığında ise ailede ortalama ilk Mİ yaşı 47 ± 12 (9-78) olarak saptandı. Çalışmaya alınan 84 hastanın 27’si (% 32) sigaraya bırakmış ve tüm koruyucu hekimlik önlemlerine rağmen 12’si (% 14) aktif olarak sigara içmekteydi.

Tablo 10: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	
Klinik özellikler	n:84 hasta
Kadın; n (%)*	51 (%61)
Yaş (yıl)	56 ± 11
Vucut kitle indeksi (kg/m ²)	27 ± 4
Vucut yüzey alanı(m ²)	$1,83 \pm 0,18$
Sistolik kan basıncı(mmHg)	125 ± 21
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75 ± 14
Kalp hızı (atım/dk)	76 ± 11
* %, diğer veriler ort \pm SD olarak verilmiştir	

3.2. Hastaların laboratuvar, ultrasonografi ve ekokardiyografi verileri

Çalışmaya alınan 84 hastanın tümünün daha önce lipid poliklinik arşivindeki verilerinden hastaların görülen en yüksek ve en düşük kolesterol değerleri kaydedildi. Hasta grubunun ortalama en yüksek total kolesterol değeri 335 ± 75 mg/dL (257-650 mg/dL), ortalama en düşük total kolesterol değeri 193 ± 38 mg/dL (106-377 mg/dL) saptandı. Ölçülen en yüksek LDL kolesterol değeri ortalama 251 ± 76 mg/dL (162-562 mg/dL) ve en düşük LDL kolesterol değeri ortalama 106 ± 39 mg/dL (48-316 mg/dL) saptandı. Hastaların laboratuvar verileri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Hastaların lipid profili ve diğer laboratuvar özellikleri			
	Ort±SD	Minimum	Maksimum
T.Kolesterol (en yüksek)	335±75	257	650
T.Kolesterol (en düşük)	193±38	106	377
Trigliserid (en yüksek)	190±155	55	1403
Trigliserid (en düşük)	117±68	28	482
HDL-K (en yüksek)	57±14	28	99
HDL-K (en düşük)	52±14	25	91
LDL-K (en yüksek)	251±76	162	562
LDL-K (en düşük)	106±39	48	316
Lipoprotein (a)	36.7±48.9	2,8	293
Apolipoprotein A1	148±28	78	208
Apolipoprotein B	146±44	70	256
hassas-CRP	0.16±0.2	0,018	1
Açlık Kan Şekeri	98±16	76	207
HbA1c	5.8±0.5	4	8,6
İnsülin	13±8	4,5	30,2
LDL-K:Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ; HDL-K:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol			

FH’de KVH gelişim riskini öngördüren özelliklerden kabul edilen KİMK ve aşıl tendon kalınlığı özellikleri tüm hastalar için kaydedildi. Ortalama KİMK ve aşıl tendon kalınlığı verileri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Hastaların karotis intima media kalınlıkları ve aşıl tendon kalınlığı verileri	
Sağ karotis intima media kalınlığı (mm)	0,52 ± 0,4
Sol karotis intima media kalınlığı (mm)	0,51 ± 0,4
Aşıl tendon kalınlığı (mm)	4,9 ± 2,1

KAH gelişimi açısından özellikle girişimsel ve radyasyon ya da radyoaktif madde içeren görüntüleme yöntemlerinin kullanılmadığı çocuklarda subklinik ateroskleroza gösteren aortik elastik özellikler FH hasta grubumuzda bakılmış, aortik sertlik ve elastik modulusun arttığı, İAYH'nin azaldığı saptanmıştır. Tablo 13'de aortik elastik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 13: Hastalarının aortik elastik özellikleri	
Aortik çap değişimi (mm)	3.2±1.9
Aort strain	0,12 ± 0,08
Elastik modulus [E(p)]	0,59 ± 0,45
Aortik sertlik indeksi β (cm².dynes⁻¹.10⁻⁶)	6,4 ± 4,9
Aort esneklik	5,36 ± 3,9
İnen aorta yayılım hızı (cm/sn)	47.4±15.2

3.3. Hastaların tedavi verileri

Kliniğimiz lipid polikliniğindeki hastaların ilk tanı tarihlerinden itibaren hesaplanan ortalama izlem süresi 114 ± 97 aydı. FH hasta grubundaki hastaların % 89,3'ü (75 hasta) statin tedavisi altındaydı. Statin tedavisi ile LDL ve total kolesterol düşüşü hastaların % 72'sinde % 50 ve üzeri olarak saptandı. Hastaların kullanmakta olduğu statinlerin ve ilaç yanıtlarının oranları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Tedavi verileri	
Tedavi	n (%)
Statin kullanmayan	9 (%10.7)
Atorvastatin	51 (% 60.7)
Rosuvastatin	20 (% 23.8)
Tedavi yanıtı \geq % 50	61 (%72,5)
İzlem süresi (ay)	114 ± 97*

3.4. PCSK 9 mutasyon sıklığı

FH tanısı ile izlenen 84 hastanın 80'inden PCSK 9 gen polimorfizmi için DNA mutasyonu taranması açısından gönderilen kan örneklerinden DNA analizi yapıldı. PCSK 9 varyantlarından

S127R, F216L, D374Y ve R496W için DNA analizi yapıldı. Toplam 11 hastada (% 13,75) PCSK 9 mutasyonu saptandı. Bu mutasyonlardan 1'i homozigot diğer 10'u heterozigot mutasyon idi. D374Y mutasyonu 4 hastada (% 5), R496W mutasyonu 7 hastada (% 8,7) saptandı. S127R ve F216L mutasyonu hasta grubumuzda saptanmadı. Mutasyon saptanan hastalar Tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15: Çalışmamızda saptanan PCSK 9 mutasyonları		
PCSK 9 varyantı	Heterozigot (n, %)	Homozigot (n, %)
S127R	-	-
D374Y	4/80 (% 5)	-
F216L	-	-
R496W	6 /80 (% 7,5)	1/80 (% 1,25)
Toplam	11/80 (% 13,75)	

3.5. PCSK 9 Mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Hastalarımız PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1, n=11) ve saptanmayan (Grup 2, n=69) olarak iki gruba ayrılarak genel demografik özellikleri, KVH risk faktörleri, lipid profilleri ve diğer laboratuvar parametreleri, ultrason ve ekokardiyografi bulguları, tedavi yanıtları karşılaştırıldı. Genel demografik özellikler ve KVH risk faktörleri açısından iki grup arasında herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların genel özellikleri			
Klinik Özellik	Grup 1 PCSK 9 (+)	Grup 2 PCSK 9 (-)	p değeri
Yaş (yıl)	56 ± 12	56 ± 11 (28-83)	AD
Cinsiyet, kadın (n,%)	7 (% 63,6)	44 (% 60,3)	AD
KAH (n,%)	3 (% 27,3)	21 (% 28,8)	AD
KVH (n,%)	3 (% 27,3)	23 (% 31,5)	AD
Akraba evliliği (n,%)	1 (% 9,1)	9 (% 12,3)	AD
Diyabetes mellitus (n,%)	0	7 (% 9,6)	AD
Tedaviye yanıt (n,%) (LDL düşüşü ≥ % 50)	8 (% 72,7)	49 (% 72,2)	AD
* p değeri için AD=Anlamlı Değil, p >0,05 anlamına gelmektedir. KAH: Koroner arter hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol			

Lipid profilleri ve diğer laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında hastaların total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol en yüksek ve en düşük değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmamıştır. Bununla beraber bu değerler PCSK 9 mutasyonu saptanan hasta grubunda belirgin daha yüksek saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların lipid profillerinin karşılaştırılması

Klinik özellik	Grup 1 PCSK 9 (+)	Grup 2 PCSK 9 (-)	p değeri*
T.Kolesterol (en yüksek) (mg/dL)	357 ± 90 (287-600)	332 ± 78 (257-650)	AD
T.Kolesterol (en düşük) (mg/dL)	224 ± 62 (170-377)	189 ± 32 (106-262)	AD
Trigliserid (en yüksek) (mg/dL)	215 ± 122 (109-522)	187 ± 160 (55-1403)	AD
Trigliserid (en düşük) (mg/dL)	153 ± 116 (73-482)	111 ± 56 (28-322)	AD
HDL-K (en yüksek) (mg/dL)	58 ± 16 (33-92)	58 ± 15 (28-99)	AD
HDL-K (en düşük) (mg/dL)	53 ± 17(31-90)	52 ± 14 (25-91)	AD
LDL-K (en yüksek) (mg/dL)	260 ± 67(189-400)	250 ± 78 (152-562)	AD
LDL-K (en düşük) (mg/dL)	126 ± 71 (63-316)	103 ± 31 (48-206)	AD
Lipoprotein (a) (mg/dL)	44 ± 59 (3-167)	36 ± 48 (3-293)	AD
Apolipoprotein-A1 (mg/dL)	142 ± 28 (95-184)	148 ± 28 (78-208)	AD
Apolipoprotein-B (mg/dL)	175 ± 39 (137-248)	143 ± 44 (70-256)	AD

* p değeri için AD=Anlamlı Değil, p >0,05 anlamına gelmektedir.
HDL-K:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, **LDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

Ultrasonografik olarak bakılan aşil tendon kalınlığı ve KİMK değerleri açısından Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır fakat PCSK 9 mutasyonu saptanan hastalarda hem KİMK hem de aşil tendon kalınlığının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 18). Aortik elastik özellikler olan aortik çap değişimi, aortik strain, E(p), sertlik indeksi β , aortik esneklik ve İAYH açısından her iki grup arasında fark saptanmadı. Bununla birlikte E(p) ve sertlik indeksi β PCSK 9 mutasyonu saptanan hastalarda daha yüksek bulundu (Tablo 19).

Tablo 18: PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların KİMK ve aşil tendon kalınlıkları karşılaştırılması

Klinik özellik	Grup 1 PCSK 9 (+)	Grup 2 PCSK 9 (-)	p değeri*
Sağ KİMK (mm)	0,62±0,27	0,51±0,42	AD
Sol KİMK (mm)	0,56±0,23	0,51±0,43	AD
Aşil tendon kalınlığı (mm)	6,7±4,8	4,8±1,77	AD

* p değeri için AD=Anlamlı Değil, p >0,05 anlamına gelmektedir.

KİMK: karotis intima media kalınlığı

Tablo 19: PCSK 9 mutasyonu saptanan (Grup 1) ve saptanmayan (Grup 2) hastaların aortik elastik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 PCSK 9 (+)	Grup 2 PCSK 9 (-)	p değeri*
Aortik çap değişimi (mm)	2,9±2,2	3,2±1,9	AD
Aortik strain	0,11±0,1	0,12±0,08	AD
Elastik modulus [E(p)]	0,8±0,51	0,59±0,45	AD
Sertlik indeksi β	8,5±5,54	6,4±4,9	AD
Aortik esneklik ($\text{cm}^2 \cdot \text{dynes}^{-1} \cdot 10^{-6}$)	4±3,1	5,3±3,9	AD
İAYH (cm/sn)	52,8±13,5	43,9±18,4	AD

* p değeri için AD=Anlamlı Değil, p >0,05 anlamına gelmektedir.

İAYH: İnen Aorta Yayılım Hızı

4. TARTIŞMA

Famlyal hiperkolesterolemi doğumdan itibaren artmış kolesterol maruziyeti sonucu tendon ksantomları, arkus kornea ve prematür KAH ile karakterize, OD geçişli bir genetik bozukluktur (1). Hastalık heterozigot ve homozigot olmak üzere iki formda ortaya çıkmaktadır. HeFH 1/300-500 sıklıkla en sık görülen tek gen bozukluklarından birisidir. 'Kurucu Gen'e sahip Lübnanlı Hıristiyanlar, Fransız asıllı Kanadalılar, Hollandalı Afrikalılar, Aşkanez Yahudileri ve Güney Afrika toplulukları gibi bazı toplumlarda 1/50-100 gibi yüksek prevalansta gen taşıyıcılığı görülmektedir (3). HoFH ise 1/1.000.000 sıklıkla nadir görülen ve mutasyonun tipine bağlı olarak hayatın erken dekatlarında ölüme neden olabilen çok daha ciddi formdur (4).

Ülkemizde ise FH ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Genel olarak HoFH olgularının bireysel aktarıldığı olgu sunumları şeklindedir. Türkiye'de FH sıklığı da bilinmemektedir ve yapılan çalışmaların çoğunluğu genel olarak dislipidemi sıklığını araştıran çalışmalardır. Çalışmaların hiçbirinde FH sıklığını saptamaya yönelik detaylı aile öyküsü sorgulaması yapılmamıştır. Bu nedenle de genel dislipidemi prevelans çalışmalarına dayanarak Türkiye'de FH sıklığını hesaplamak doğru bir yaklaşım olamamaktadır. Ancak, bu çalışmalardaki LDL düzeylerinin > 190 mg/dl olduğu hastaların sayılarına bakarak bir çıkarım yapıldığında oldukça yüksek bir oranda FH prevalansının olduğunu tahmin edebiliyoruz. Örneğin 2014 yılında dislipidemi prevalansının araştırıldığı Bayram ve ark çalışmasında Türkiye'nin yedi bölgesinden 20-83 yaş arası 4309 erişkinin LDL kolesterol düzeyleri sorgulandığında LDL kolesterol düzeyinin > 190 mg/dL olma sıklığı % 4,8 saptanmıştır (95). Bunu ülkemizin yaklaşık 78 milyon olan genel nüfusuna yansıtırsak FH olma olasılığı olan 4 milyon kişi anlamına gelmektedir. Üstelik bu çalışmanın önemli bir eksikliği lipid düşürücü tedavi alan hastalar göz önüne alınmadan lipid düzeyleri ölçülmüştür. Yani bu popülasyonda statin kullanan ve LDL düzeyleri düşmüş bir FH alt popülasyonu da vardır. Zaten Türkiye'de akraba evliliğinin sıklığı da (% 21) göz önüne alındığında OD kalıtılan bir hastalığın prevelansı oldukça yüksek beklenmelidir (96). Türkiye'de FH sıklığından bahseden tek çalışma yeni yayınlanan ve EUROASPIRE-IV'ün bir alt analizi olan Backer ve ark çalışmasıdır. Bu çalışmada Avrupa'nın 24 ülkesinden akut Mİ ya da akut miyokard iskemisi tanısı almış veya koroner girişim yapılmış 18-80 yaş arası 7044 hasta DLCN kriterlerine göre sorgulanarak potansiyel FH sıklığı ortaya çıkarılmıştır. KAH olan olgularda genel olarak Avrupa'da FH sıklığı % 8,3 saptanmıştır. Bu çalışmaya ülkemizden de katılan merkezler olmuştur. Buna göre Türkiye'deki KAH hastalarında potansiyel FH prevalansı % 8,9 saptanmıştır (97).

Ülkemizde FH hastalarının genetik etiyojilerine yönelik çalışma sayısı da oldukça kısıtlıdır. OD kalıtılan ve sık görülen bu hastalığın tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de geniş prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır. 2000 yılında Mahley ve ark. tarafından yapılan Türkiye'nin altı bölgesinden farklı diyetel özelliklere sahip 9000 hastanın alındığı "Turkish Heart Study (THS)" çalışmasında genel olarak Türkiye'deki farklı diyet özelliklerinin kan lipid düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu bağlamda zeytinyağı tüketiminin yaygın olduğu bölgelerde kan lipid profilinin daha normal olduğu, HDL düzeylerinin düşük ve özellikle erkek popülasyonda TG düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte FH hastalarında etyolojide yer aldığı bilinen ikinci genetik bozukluk olan Apo B mutasyonu ele alınmıştır. Avrupa'da en sık rastlanan Apo B mutasyonu olan R3500Q mutasyonu THS kohortunda aranmış ve mutasyon saptanmamıştır (98). ApoB mutasyonunun Türkiye'nin farklı bölgelerinden rastgele alınan bu hastalarda saptanmaması FH' den sorumlu bir diğer gen defekti olan LDLR defekti araştırmalarını gündeme getirmiştir. Ülkemizde FH hastalarında LDLR defektlerini araştıran tek bir çalışma vardır. Sözen ve ark. tarafından 2005 yılında klinik olarak tanı almış 20 HoFH ve 16 HeFH olmak üzere 36 çocuk FH hastanın LDLR gen mutasyonu için sekans analizleri yapılmış ve hastalarda % 66,1 sıklıkta LDLR gen mutasyonu saptanmıştır. Sözen ve arkadaşlarının çalışmasında 36 hastalık kohortta en sık (% 21,4) W556R mutasyonu saptanmıştır. Aynı hasta grubunda da THS gibi ApoB R3500Q mutasyonu bulunmamıştır (4). Benzer şekilde Eroğlu ve ark. tarafından 2008 yılında Ege bölgesinden KAH ya da iskemik inme tanısı alan 228 hasta ile 114 sağlıklı kontrol bireyin alındığı çalışmada, özellikle kuzey Avrupa'da FH'nin sık bir nedeni olan 2 farklı Apo B mutasyonu [C9774T (Arg 3500→Trp) ve G9775A (Arg 3500→Gln)] Ege bölgesinde saptanmamıştır (99). Ancak Apo B'yi araştıran bu 3 çalışmanın ortak noktası tek nukleotid dizilim hatasına (single nucleotide polymorphism=SNP) bakmalarıdır. O nedenle bu popülasyonlarda genel olarak Apo B mutasyonu yoktur demek mümkün değildir; sadece kesinleşmiş bilgi ApoB R3500Q mutasyonunun yokluğudur.

FH' den sorumlu olduğu saptanan üçüncü genetik mekanizma olan ve bizim çalışmamızın esas konusunu oluşturan PCSK 9 mutasyonu ise ilk defa 2002 yılında Abifadel ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Tendon ksantomları, erken KAH ve iskemik inme gibi özelliklere sahip FH tanılı bir ailenin ayrıntılı araştırılması sonrası LDLR defekti ve ApoB mutasyonu saptanan bireyler dışlanmış ve yapılan genetik analizde 1. kromozom kısa kolunda farklı baz dizilimleri görülmüştür. Bu baz dizilimleri 100 sağlıklı bireyde de incelenerek S127R ve ardından F216L fonksiyon kazanma mutasyonları tanımlanmıştır (55). Abifadel ve ark.'nın buluşundan sonra dünyada PCSK 9 mutasyon çalışmaları büyük hız kazanmıştır. Timms ve ark. Amerika Utah aile

taramasında FH tanılı ailelerin tüm bireylerini genetik açıdan taramış ve 1 kişide D374Y fonksiyon kazanma mutasyonunu tanımlamışlardır (100,101). Leren ve ark. EAS kriterlerine göre FH tanısı almış, LDLR ve ApoB mutasyonu saptanmamış, arasında kan bağı olmayan Norveçli 51 FH hastasının DNA sekans analizinde Timms ve ark. ile aynı zamanda D374Y mutasyonunu saptanmıştır (102). Pisciotta ve ark. klinik olarak HoFH tanısı aldığı halde heterozigot LDLR mutasyonu saptanan, Sicilyalı, 35 yaşında, ksantalezma ve ksantom bulgularına sahip genç bir kadında Apo B ve PCSK 9 sekans analizi yaparak R496W mutasyonunu saptanmıştır (103). Ardından dünyanın çeşitli yerlerinden ilk mutasyonlar bildirilmiştir: 2005 yılında Fransa'da R218S (104), Amerika'da E670G (105); 2008 yılında Portekiz'de D374H (106), Norveç'de R215H (107), Yeni Zelanda'da D129G (108); 2010 yılında Çin'de R306S (109) ; 2012 yılında Fransa ve Mauritius'da L108R, D35Y (110) ; 2013 yılında Pakistan'da R105Q, P155L (111) gibi fonksiyon kazanma mutasyonları bildirilmiştir.

PCSK 9 mutasyonlarının farklı varyantlarını saptanmasının ardından popülasyonlardaki prevalans çalışmaları ağırlık kazanmaya başlamıştır. Yine ilk defa Abifadel ve ark. tarafından 2009 yılında Lübnanlı MEDPED kriterlerine göre FH tanısı almış 51 hastanın sekans analizinde PCSK 9 sıklığı % 29,5 saptanmıştır (112). LDLR defektinin de oldukça yüksek sıklıkta saptandığı Lübnan'da PCSK 9 sıklığının yüksek saptanmasının nedeninin de "kurucu gen" etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fransa'da 2010 yılında Marduel ve ark. tarafından 1358 FH hastasının yapılan sekans analizinde PCSK mutasyon sıklığı % 0,7 bulunmuştur (113). Portekiz'de 2010 yılında Medeiros ve ark. Simon Broome kriterlerine göre FH tanılı 359 hastanın 3'ünde PCSK 9 mutasyonu saptamıştır (~ % 1) (114). 2011 yılında Japonya'da 25 HoFH hastasının 3'ünde LDLR mutasyonu ile birlikte birleşik heterozigot olarak PCSK 9 mutasyon sıklığı % 12 saptanmıştır (115). Japonya'dan Mabuchi ve ark. yaptığı daha güncel bir çalışmada 1055 HeFH hastasında PCSK 9 sıklığı % 5,9; 41 HoFH hastasında ise birleşik LDLR ve PCSK 9 mutasyon sıklığı % 15,9 bulunmuştur (116). Palacios ve ark.'nın 2012 yılında İspanya'da yaptığı bir çalışmaya 7000 FH hastası alınmış ve PCSK 9 mutasyonu 1 hastada saptanmıştır (117). İskoçya'da 2014 yılında yapılan aile sağlık taramasında genetik olarak FH saptanan 15 hastanın 1'inde PCSK 9 mutasyonu (% 6,7) saptanmıştır (118). Hollanda'da Sjouke ve ark. tarafından 104 000 hasta FH genetiği açısından araştırılmış ve 49 HoFH hastasının genetik analizinde PCSK 9 mutasyonu saptanmamıştır (119). Rusya'da da Korneva ve ark. 'nın 109 FH hastası ile yaptığı genetik analizde PCSK 9 mutasyonu saptanmamıştır (120).

Türkiye'de daha önce de bahsettiğimiz gibi LDLR ve ApoB mutasyonları ile ilgili kısıtlı çalışmalar olsa da PCSK 9 sıklığını ya da saptanan mutasyon tipini bildiren herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız Türkiye’de FH hastalarında PCSK 9 sıklığını ve mutasyon saptanan varyantların bildirildiği ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızda araştırılan PCSK 9 mutasyonlarından S127R, F216L, D374R ve R496W varyantları Şekil 11’de gösterilen öncü PCSK 9 molekülünün farklı bölgelerinde ortaya çıkan mutasyonlardır. S127R, olgun PCSK 9 proteininde katalitik domain üzerine katlanan öncü domain bölümünde, F216L ve D374Y katalitik domain bölümünde ve R496W ise C-terminal bölümünde yer almaktadır. PCSK 9 proteininin aktif tüm bölümlerinden mutasyon örneklemesi için alınan bu 4 polimorfizmin toplam sıklığı ~ % 14 (80 hastanın 11’inde) saptanmıştır. Bu sonuç literatürde kurucu gene sahip özel topluluklar dışında bildirilen PCSK 9 mutasyon sıklığından fazladır. Çalışmamıza alınan hasta popülasyonu Simon Broome ve DLCN tanı kriterlerine göre “kesin FH” veya “muhtemel FH” tanıli hastaları içerdiğinden özel bir popülasyondur. Bulunan yüksek PCSK 9 mutasyon sıklığı seçilmiş popülasyona bağlı olabilir. Bu nedenle Türkiye’de PCSK 9 mutasyon prevalansını yansıtmaması mümkün değildir.

Tüm dünyada en sık gösterilen PCSK 9 mutasyonu olan S127R mutasyonu 2008 yılında Yeni Zelanda ve Güney Afrika’da Homer ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada LDLR ve ApoB mutasyonu saptanmamış, Simon Broome kriterlerine göre FH tanıli 71 hastada % 1,4 sıklıkta bulunmuş (108), 2012 yılında Fransa’da 75 FH hastasında % 2,6 sıklıkta saptanmıştır (117). Literatürde ilk bulunduğu 2004 yılından sonra bildirilen F216L mutasyonu yoktur. Bizim çalışmamızda S127R ve F216L mutasyonları saptanmamıştır.

Leren ve ark. EAS kriterlerine göre FH tanısı almış, LDLR ve ApoB mutasyonu saptanmamış, Norveçli 51 FH hastasının DNA sekans analizinde D374Y mutasyonu % 4 sıklıkta (102), 2007’de İngiltere’de % 1,7 sıklıkta saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda FH popülasyonunda bu mutasyonun sıklığı % 5 saptanmıştır. Bu mutasyonla ilgili yapılan invitro çalışmalarda D374Y mutant PCSK 9 proteininin “wild type” PCSK 9 proteinine göre LDLR’e 6-30 kat daha güçlü bağlandığı gösterilmiş ve bu mutasyona sahip dört İngiliz ailenin 30 yıllık izlemi sonucunda LDLR mutasyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında 10 yıl daha erken KAH gelişimi ve daha yüksek total ve LDL kolesterol düzeyleri vurgulanmıştır (122). Bizim çalışmamızda D374Y mutasyonu saptanan 4 hastanın hiçbirinde erken KAH gelişimi olmamasına ve FH açısından patognomonik fizik bakı bulguları görülmemesine rağmen 3 hastanın ailesinde erken KAH saptanmıştır. Bu hastaların ailelerinde KAH yaşının ortalama 46 yaş gibi erken bir yaşta görülmesine rağmen, hastaların kendisinde KAH görülmemesi, ortalama izlem süresinin 10 yıl olduğu ve tedavi yanıtının % 72,5 hastada % 50’den fazla LDL kolesterol düşüşü olduğu kliniğimizde yakın izlem ve etkin tedavinin bir sonucu olabileceği düşüncesindeyiz.

İlk defa Pisciotta ve ark. tarafından ksantalezma ve ksantomları olan, LDL kolesterol düzeyi 518 mg/dL olan genç Sicilyalı bir kadında rastlanan R496W mutasyonu (103) bizim çalışmamızda 7 hastada (~ % 9) saptanmıştır. Bu mutasyon ile ilgili yapılan invitro çalışmalarda R496W mutasyonunun hücre yüzeyindeki LDLR azaltma gücünün D374'den daha az olduğu buna bağlı olarak daha iyi seyirli bir FH'ye neden olacağı öne sürülmüştür (123). Fakat bizim çalışmamızda R496W mutasyonu saptanan 7 hastanın 3'ünde (% 42); erken KAH (35, 45 ve 47 yaşlarda) gelişimi, 2'sinde (% 28); arkus kornea varlığı, 6'sında (% 85); ailede erken KAH varlığı (ortalama yaş 38) gibi daha kötü klinik gidiş özellikleri görülmüştür. Bu hastalarda ortalama en yüksek LDL kolesterol düzeyi 265 mg/dL, ortalama en düşük LDL kolesterol değeri 139 mg/dL bulunmuş ve LDL kolesterol düzeyinin % 50 ve daha fazla düşürülebilmesi % 57 hastada sağlanabilmiştir. Ayrıca tedaviye dirençli sık revaskülarizasyon, restenoz öyküsü, arkus korneası olan ve aile ağacında çok sayıda hiperlipidemik akrabası bulunan bir hastada bu mutasyon homozigot olarak saptanmıştır. Bu durum bizim çalışmamızda tüm PCSK 9 sekansının ve LDL sekansının yapılmamış olması nedeniyle eşlik eden başka mutasyonların aydınlatılamaması ile de açıklanabilir. Yine de çalışmamızın sonuçları doğrultusunda bu mutasyonun in vitro çalışmalarda gösterilenden daha kötü seyirli olabileceği akılda tutulması gereken bir bulgudur.

Çalışmamızda bakılan bir diğer klinik özellik FH hastalarının aortik elastik özellikleridir. Klasik görüntüleme yöntemleri ile damar yapısal olarak sağlam görünse de aortanın fonksiyonları anormal olabilir. FH hastalarında KAH gelişmeden önce bazı aortik parametrelerin subklinik aterosklerozun göstergeleri olduğu gösterilmiştir (77). Aortik strain, İAYH, aortik sertlik indeksi β , E(p), aortik esneklik bizim çalışmamızda baktığımız aortik elastik özelliklerdir. Nemes ve ark. tedavi edilmemiş hiperlipidemik hastalarda koroner görüntülemeye koroner damarlar normal olsa bile koroner akım rezervinin düştüğünü ve aortik sertliğin arttığını göstermiştir (77). HeFH tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada daha yapısal ateroskleroz oluşmadan endotel disfonksiyonunun başladığının gösterilmesi ile aortik sertliğin önemi ortaya çıkmaya başlamıştır (80). Plana ve ark. tarafından 125 FH ve 59 sağlıklı bireyin dahil edildiği ve aortik sertliğin "augmentation index" kullanılarak hesaplandığı bir çalışmada FH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre aortik sertliğin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (84). Pitsavos ve ark. tarafından Yunanistan'da 60 genç (20-60 yaş) FH hastasının alındığı bir çalışmada aortik sertlik değerlendirilmesi aortik esneklik ve aortik sertlik indeksi kullanılarak yapılmış ve aortik sertlik indeksinin FH hastalarında kontrol grubuna göre iki kat arttığı, aortik esnekliğin ise azaldığı saptanmıştır (124). Ülkemizden Sen ve ark. tarafından ilk defa 2008 yılında aortik sertliğin girişimsel olmayan yöntemlerle ölçülebileceği bir başka özellik daha tanımlanmıştır. İnen aorta yayılım hızı olarak tanımlanan bu

özelliik ilk defa 51 KAH hastası ve 42 sağlıklı bireyde değerlendirilmiş ve KAH olan hastalarda çok daha düşük hızlar gözlenmiştir. İAYH ile aortik strain ve aortik esneklik arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (87). Bilindiği zere ESC Arteriyel Hipertansiyon kılavuzuna göre KİMK' nin > 0,9 mm olması aterosklerotik organ hasarının başlaması için eşik değer kabul edilmektedir (89). İAYH'nın KİMK ile de yüksek düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Vhalos ve ark. 30 HeFH tanılı ocuk ile 30 sağlıklı bireyi karşılaştırmış ve FH hastalarında yapısal ateroskleroz olmadan endotel disfonksiyonunun geliştiğini göstermiştir (78). Bu bağlamda FH hastalarında girişimsel olmayan ve uygulaması basit olan aortik elastik özelliklerin erken dönemde değerlendirilmesi ve tedavinin bu özelliklere göre düzenlenmesi koruyucu hekimlik açısından önem kazanmaktadır. Bizim alışmamızda PCSK 9 mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında aortik strain, İAYH, aortik sertlik indeksi β , E(p), aortik esneklik açısından fark saptanmamıştır. Bu zellikler açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşacak kadar büyük bir fark görülmemesine rağmen, PCSK 9 mutasyonu (+) olan hastalarda aortik sertlik indeksi β ve E(p) daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın kısıtlılığı da olan PCSK 9 mutasyonu saptanan olgu sayısının az olması nedeniyle aortik elastik özellikler açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Uygulanması ve değerlendirilmesi oldukça kolay olan bu zelliklerin FH hastalarının rutin ekokardiyografi sırasında bakılması ile KAH ngrlebileceğinden önemli olduğu düşüncesindeyiz.

4.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

1. Çalışmamız bir genetik prevalans çalışması için az sayıda hasta içermektedir.
2. Lipid polikliniğine gelen FH tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ülkemizde PCSK 9 mutasyonu sık olabileceği gibi çalışma popülasyonu seçilmiş popülasyon olduğundan PCSK 9 mutasyon sıklığı olduğundan daha yüksek de görülebilir. Bu açıdan Türkiye sıklığını yansıtması beklenmemelidir.
3. FH'ye neden olan mutasyonlar birleşik heterozigot özellikte olabilmektedir; bu nedenle aynı hastadan diğer genetik etiyolojilerin de araştırılması gerekmektedir.
4. Tüm PCSK 9 geninin sekans analizinin yapılmaması, bunun yerine tek nükleotid polimorfizminin bakılması çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır.

4.2. Sonuç ve Öneriler

Ülkemizde daha önce FH'de LDLR ve ApoB mutasyonlarını araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır. Özellikle LDLR mutasyonlarını inceleyen çalışmalar oldukça az sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalardır. Türkiye'de bugüne kadar PCSK 9 mutasyonunu araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Buna bağlı olarak ülkemizdeki FH etiyolojisinde PCSK 9 prevalansı ve hangi mutasyon varyantlarının görüldüğü bilinmemekteydi.

Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız Türkiye'de PCSK 9 mutasyon sıklığının saptandığı ve mutant varyantların gösterildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda FH hastalarında PCSK 9 mutasyonu kurucu gene sahip özel topluluklar dışında ~ % 14 sıklıkla dünya literatüründen yüksek saptanmıştır. Ayrıca ülkemizden ilk tanımlanan PCSK 9 mutasyonları da D374Y ve R496W olmuştur. Sıklık olarak sırasıyla % 5 ve ~ % 9 saptanmıştır.

FH nedeni olabilecek mutasyonların saptanmasıyla ailelerin farkındalığın artırılması, «Kaskad Tarama»nın başlatılması ve KVH gelişmeden önce koruyucu hekimliğin önem kazanacağı ve Ege Bölgesinde dünya verilerine göre görece sık saptanan PCSK 9 mutasyonunun ülkemizdeki prevalans çalışmasının başlatılmasına öncülük edeceği kanısındayız.

5.ÖZET

Giriş: Familial hiperkolesterolemi (FH) yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri, tendon ksantomları ve prematür koroner arter hastalığı (KAH) ile karakterize genetik bir bozukluktur. PCSK 9 fonksiyon kazanma mutasyonlarının FH'ye neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı lipid polikliniğinde takipte olan FH hastalarının oluşturduğu bir kohortta PCSK 9 mutasyon prevalansını bulmayı amaçladık.

Metod ve Sonuçlar: Ege bölgesinde yaşayan FH tanılı 80 ardışık hasta (ort yaş 56±11 , % 61 kadın) çalışmaya alındı. Tüm hastalara Simon Broome Kayıt Kriterleri ya da Hollanda Lipid Klinik Ağrı kriterleri ile tamı kondu. “Kesin FH” ve “muhtemel FH” tanılı hastalar dahil edildi. PCSK 9 geni S127R, D374Y, F216L ve R496W varyantlarının tek nükleotid dizilim hatası analizi için kan örnekleri alındı. Çalışılan 80 hastadan 11'i (%13,75) bu mutasyonlardan birine sahipti. R496W mutasyonu 7 (% 8,75) ve D374Y mutasyonu 4 (% 5) hastada saptandı. Bunlardan sadece 1 hasta (% 1,25) R496W mutasyonu için homozigot saptandı. Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması Tablo-1’de verilmiştir. Total kolesterol, LDL kolesterol, lipoprotein (a), apolipoprotein B düzeyleri, karotis intima media ve Aşıl tendon kalınlıkları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da PCSK 9 mutasyonu olan grupta daha yüksek saptandı.

Sonuç: PCSK 9 D374Y ve R496W fonksiyon kazanma mutasyon sıklığı bir Türkiye FH kohortunda % 13,75 saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Türkiye’de FH kohortunda PCSK 9 prevalansını gösteren ilk çalışmadır.

Klinik özellik	PCSK 9 (-)	PCSK 9 (+)	p değeri
KAH (%)	21 (% 28,8)	3 (% 27,3)	AD
KVH (%)	23 (% 31,5)	3 (% 27,3)	AD
Akraba evliliği (%)	9 (% 12,3)	1 (% 9,1)	AD
En yüksek total kolesterol (mg/dL)	332 ± 78 (257-650)	357 ± 90 (287-600)	AD
En yüksek LDL kolesterol (mg/dL)	250 ± 78 (152-562)	260 ± 67(189-400)	AD
Apolipoprotein B (mg/dL)	143 ± 44 (70-256)	175 ± 39 (137-248)	AD
Lipoprotein (a) (mg/dL)	36 ± 48 (3-293)	44 ± 59 (3-167)	AD
Sağ KİMK (mm)	0,51±0,42	0,62±0,27	AD
Aşıl tendon kalınlığı (mm)	4,8±1,77	6,7±4,8	AD
Tedavi yanıtı LDL düşüşü ≥ % 50	49 (% 72,2)	8 (% 72,7)	AD

Tablo 1: PCSK 9 mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması
KAH: Koroner arter hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Anlamlı değil

6. ABSTRACT

Prevalence of PCSK-9 gene polymorphisms in a cohort of Turkish patients with Familial Hypercholesterolemia

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder characterised with elevated serum LDL-cholesterol levels, tendon xanthomas, and premature coronary heart disease (CHD). Gain of function mutations in the PCSK 9 gene are known to cause FH. We aimed to find the prevalence of PCSK 9 mutations in a cohort of FH patients who were under long term follow-up in a lipid Clinic.

Methods and Results: We studied 80 consecutive Turkish patients with FH (mean age 56±11 years, % 61 women) living in the west coast of Turkey. All patients were diagnosed according to Simon Broome Register criteria and Dutch Lipid Clinic Network Criteria. “Definite” or “possible” FH patients were included. Blood samples were collected for the analysis of PCSK 9 single nucleotide polymorphism (SNP) including S127R, D374Y, F216L and R496W variants. Among 80 patients, 11 (13,75%) patients were carrying one of these variants. R496W mutation was detected in 7 (8,75 %) and D374Y mutation in 4 (5 %) patients. Of these only 1 (1,25 %) was homozygous for the R496W mutation. Comparison of the PCSK-9 mutation positive and negative patients are shown in Table-1. Although, total-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein-B, and lipoprotein-a levels, carotid intima media and Achilles tendon thicknesses were higher in the mutation (+) patients, the difference didn’t reach statistically significant level.

Conclusion: The frequency of gain of function PCSK-9 mutations (D374Y and R496W) is 13.75% in a cohort of Turkish FH patients. To the best of our knowledge, this is the first study defining the prevalence of PCSK-9 mutations in a Turkish FH cohort.

Clinical parameter	PCSK-9 (-)	PCSK-9 (+)	p value
CHD (%)	21 (% 28,8)	3 (% 27,3)	NS
CVD (%)	23 (% 31,5)	3 (% 27,3)	NS
Consanguineous marriage (%)	9 (% 12,3)	1 (% 9,1)	NS
Total cholesterol-maximum (mg/dL)	332 ± 78 (257-650)	357 ± 90 (287-600)	NS
LDL cholesterol-maximum (mg/dL)	250 ± 78 (152-562)	260 ± 67(189-400)	NS
Apolipoprotein-B (mg/dL)	143 ± 44 (70-256)	175 ± 39 (137-248)	NS
Lipoprotein(a) (mg/dL)	36 ± 48 (3-293)	44 ± 59 (3-167)	NS
R-CIMT (mm)	0,51±0,42	0,62±0,27	NS
Achilles tendon thickness (mm)	4,8±1,77	6,7±4,8	NS
Treatment response LDL decrease ≥ 50 %	49 (% 72,2)	8 (% 72,7)	NS

Table 1: Comparison of PCSK-9 mutation positive and negative patients

CHD: Coronary heart disease, CVD: Cardiovascular disease, LDL: Low density lipoprotein

R-CIMT: Right carotid intima media thickness, NS: Not significant

7. KAYNAKLAR

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease, vol. II. New York: McGraw Hill; 1995. p. 1981–2030.
2. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.
3. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
4. Sözen M, Whittall R, Öner C, The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Turkish patients: *Atherosclerosis* 180,2005; 63-71
5. Nordestgaard B, Chapman J, Humphries S, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease ,Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society: *European Heart Journal* (2013) 34, 3478–3490
6. Herman K, Van Heyningen C, Wile D. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia and its effectiveness in the prevention of vascular disease. *Br J Diabet Vasc Dis.* 2009;9:171–174.
7. J.G. Robinson, Management of Familial Hypercholesterolemia: A Review of the Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(2):139-49
8. P.N. Hopkins et al. Familial Hypercholesterolemias: Prevalance, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia: *Journal of Clinical Lipidology* ; (2011) 5, S9-S17
9. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. Development of sensitive and specific age- and gender-specific lowdensity lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46: 791–803.
10. Ozcan O, Gulec S, Heterozygous familial hypercholesterolemia: *Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42 Suppl 2:10-18
11. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a crosssectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354–359.
12. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2008: 73; 1-13
13. Sinan Ü, Şansoy V, Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening: *Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42 Suppl 2: 1-9
14. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48: 1-18.

15. Hobbs HH, Russel DW, Brown MS, Goldstein JL, The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990; 24:133-170
16. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72
17. Rochester Institute of Technology (<http://cias.rit.edu/faculty-staff/101/student/287>)
18. Jansen AC; van Aalst-Cohen ES; Tanck MW et al. (2004). "The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients". *J. Intern. Med.* 256 (6): 482–490
19. Kayıkcıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia, *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42 Suppl 2: 19-31
20. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia. *PLoS Curr* 2011 May 23;3
21. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2002; 4: 121–128
22. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207:311-7
23. WHO Familial Hypercholesterolemia Consultation Group. Familial Hypercholesterolemia. Report of a WHO Consultation. Paris: World Health Organization; 1998 October 3, 1997. Report No.:WHO/HGN/FH/CONS/98.7.
24. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303:893–896.
25. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 55–68.
26. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ.* 2002;324(7349):1303.
27. Nherera L, Calvert NW, Demott K, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):529-36.
28. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis.* 2005;182:331–340
29. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.

30. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
31. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. *European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008*
32. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998;81(5):582-87.
33. Patel TN, Shishehbor MH, Bhatt DL. A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2007;28(6):664-72.
34. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1753-62.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
36. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1658-69.
37. Robinson JG. Management of complex lipid abnormalities with a fixed dose combination of simvastatin and extended release niacin. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):31-43.
38. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6: 1023-37.
39. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-43.
40. Robinson JG, Davidson MH. Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(4):461-76.
41. Cannon C, On behalf of the IMPROVE-IT study group. IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial. In: Presented at the American Heart Association Scientific Sessions, November 17, 2014. Chicago IL; 2014
42. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2010;32(4):615-25.
43. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(16):1564-72.
44. Guyton JR, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):82U-84U; discussion 85-86U.

45. Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, et al. Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy. *Int Heart J.* 2005;46(5):833-43.
46. Buchwald H, Rudser KD, Williams SE, Michalek VN, Vagasky J, Connett JE. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg.* 2010;251(6):1034-40
47. Buchwald H, Vargo RL, Matts JP, Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia, *The New England Journal of Medicine*, 1990; 323(14): 946-955
48. James M, Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies *Journal of Clinical Lipidology* 2015; (9):170–186
49. Vogt A, The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies, *The Application of Clinical Genetics* 2015;(8) 27–36
50. KYNAMRO risk evaluation and mitigation strategy (REMS). Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2013. Available from: <http://www.kynamrorem.com>. Accessed October 20, 2014
51. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40–46
52. Joseph L, Robinson JG, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the Future of Lipid Lowering Therapy , *Progress in Cardiovascular Diseases* , 2015
53. Piper DE, Jackson S, Liu Q, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL cholesterol. *Structure* 2007;15: 545-52.
54. Gouni-Berthold I, PCSK9 antibodies: A new class of lipid-lowering drugs, *Atherosclerosis Supplements* 18; 2015: 21-27
55. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
56. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022–1036
57. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al, for the Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 2006; 43:943–949
58. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein LDL receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem.* 2004; 279:48865–48875
59. Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14:413–419.
60. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking *Pcsk9*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:5374–5379

61. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Yoon D, Park SW. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res.* 2008;49: 390–409.
62. Raal F, Scott R, Somaratne R, Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial, *Circulation.* 2012;126: 2408-2417
63. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest.* 2006;116:2995–3005
64. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis.* 2009;203:1–7
65. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537–2543
66. Dubuc G, Tremblay M, Pare G, et al. A new method of measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res.* 2010;51: 140–149
66. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008; 49: 394–398.
67. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51:2714–2721.
68. Awan Z, Seidah NG, Macfadyen JG, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin 9 concentrations, and LDL cholesterol response : the JUPITER trial. *Clin Chem.* 2012;58:183–189
70. Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7: 1135–1145
71. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TG Jr., Hobbs HH. Sequence variation in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *NEJM.* 2006;354:1264–1272
72. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 2344-2353
73. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995-2006.
74. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007-2017

75. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relationship, *Clin. Cardiol.* 31,7; 2008:304-309
76. Belz GG: Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:73-83
77. Nemes A, Forster T, Csanády M, Impaired coronary flow velocity reserve and aortic distensibility in patients with untreated hypercholesterolemia—an echocardiographic study, *Int J Cardiovasc Imaging* (2007) 23; 15-23
78. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia, *Pediatr Cardiol* (2014) 35: 63-70
79. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G (2011) Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 57: 363-369
80. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJ (2004) Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol* 15:405-411
81. Bader H: Importance of the gerontology of elastic arteries in the development of essential hypertension. *Clin Physiol Biochem* 1983;1: 36-56
82. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, Firmin DN, Klipstein RH, et al.: Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J* 1989; 62:90-96
83. Laogun AA, Gosling RG: In vivo arterial compliance in man. *Clin Phys Physiol Meas* 1982;3: 201-212
84. Plana N, Ferre R, Merino J, Heterozygous familial hypercholesterolaemic patients have increased arterial stiffness, as determined using augmentation index, *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18: 1110-1116
85. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population. *Circulation*, 2006 ; 113:664-670
86. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11: 990-996
87. Sen T, Tufekcioglu O, Ozdemir M, A new echocardiographic parameter of aortic stiffness and atherosclerosis in patients with coronary artery disease: Aortic propagation velocity : *Journal of Cardiology* 62 (2013) 236-240
88. Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Demirbağ R. The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2008;19:311-7.
89. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, the task force for the management of arterial hyper-tension of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hyper-tension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28: 1462-1536

90. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23: 685-713.
91. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18: 1440-1463.
92. Feigenbaum H, Amstrong FW, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle, Feigenbaum's echocardiography, 6th edition, Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkin. 2005:138-180
93. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32: 865-875.
94. Isaaq K, Munoz del Romeral L, Lee E, et al. Quantization of the motion of the cardiac base in normal subject by Doppler echocardiography. *J Am SocEchocardiogr*. 1993;6:166-76.
95. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults: *Journal of Clinical Lipidology* (2014) 8, 206–216
96. TÜİK, Aile Yapısı Araştırması, 2006
97. Backer GD, Besseling J, Chapman J,Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology, *Atherosclerosis* 241 (2015) 169-175
98. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z,Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: *Journal of Lipid Research* Volume 36, 1995 839-859
99. Eroglu Z, Selvi N, Kosova B, Absence of apolipoprotein B-3500 mutation in Turkish patients with coronary and cerebrovascular atherosclerosis: *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 7-9
100. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, Living the PCSK9 Adventure: from the Identification of a New Gene in Familial Hypercholesterolemia Towards a Potential New Class of Anticholesterol Drugs, *Curr Atheroscler Rep* (2014) 16: 439
101. Timms KM, Wagner S, Samuels ME, Forbey K, Goldfine H, Jammulapati S, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomaldominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet*. 2004;114:349–53
102. Humphries SE, Neely DG, Whittal RA, Healthy Individuals Carrying the PCSK9 p.R46L Variant and Familial Hypercholesterolemia Patients Carrying PCSK9 p.D374Y Exhibit Lower Plasma Concentrations of PCSK9: *Clinical Chemistry* 55:12 2153–2161 (2009)
103. Pisciotta L, Oliva CP, Cefal' u AB, Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia: *Atherosclerosis* 186 (2006) 433–440

104. Allard D, Amsellem S, Abifadel M, Trillard M, Devillers M, Luc G, et al. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 2005;26: 497
105. Chen SN, Ballantyne CM, Gotto AM, Am Coll Cardiol. 2005 May 17; 45(10) A Common PCSK9 Haplotype, Encompassing the E670G Coding Single Nucleotide Polymorphism, Is a Novel Genetic Marker for Plasma Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Severity of Coronary Atherosclerosis: *Am Coll Cardiol.* 2005 May 17; 45(10)
106. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, Silva S, Soutar AK. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis.* 2008;196:633–42
107. Cameron J, Holla OL, Laerdahl JK, Kulseth MA, Ranheim T, Rognes T, et al. Characterization of novel mutations in the catalytic domain of the PCSK9 gene. *J Intern Med.* 2008;263:420–31
108. Homer VM, Marais AD, Charlton F, Laurie AD, Hurndell N, Scott R, et al. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa. *Atherosclerosis.* 2008;196:659–66.
109. Lin J, Wang L, Liu S, Wang X, Yong Q, Yang Y, et al. A novel mutation in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene leads to familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1133–8
110. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: pathogenesis of a receptor disease. *Johns Hopkins Med J.* 1978;143:8–16
111. Ahmed W, Whittall R, Riaz M, The genetic spectrum of familial hypercholesterolemia in Pakistan: *Clinica Chimica Acta* 421 (2013) 219–225
112. Abifadel M, Rabes JP, Jambart S, The molecular basis of Familial Hypercholesterolemia in Lebanon: Spectrum of LDLR mutations and Role of PCSK 9 as a modifier gene: *Human Mutation, Mutation in Brief*, 30, 2009; E682-E691
113. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France: *Human Mutation, Mutation in Brief* 31, 2010; E1811-E1824
114. A.M. Medeiros et al. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study: *Atherosclerosis* 212 ; (2010) 553–558
115. Mabuchi et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan: *Atherosclerosis*;214 (2011) 404–407
116. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation: *Atherosclerosis* 236 (2014) 54-61
117. M. Abifadel et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia: *Atherosclerosis* ; 223 (2012) 394-400
118. Norsworthy et al. Targeted genetic testing for familial hypercholesterolaemia using next generation sequencing: a population-based study: *BMC Medical Genetics* 2014

119. Sjouke et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome: *European Heart Journal*; (2015) 36, 560–565
120. Korneva VA et al. Familial hypercholesterolemia due to a new mutation in the low density lipoprotein receptor gene : *Klin Med (Mosk).*;2014;92(7):49-53.
121. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2007; 43 (12): 943–949
122. Naoumova RP, Tosi I, Patel D, Severe Hypercholesterolemia in Four British Families With the D374Y Mutation in the PCSK9 Gene Long-Term Follow-Up and Treatment Response : *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25: 2654-2660
123. Fasano T, Sun XM, Patel DD, Degradation of LDLR protein mediated by ‘gain of function’ PCSK9 mutants in normal and ARH cells: *Atherosclerosis* 203 (2009) 166–171
124. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: *Am Heart J* 1998;138:604-8