



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ HİPERLİPİDEMİ VE HİPERLİPİDEMİYE
BAĞLI AKUT KOMPLİKASYONLARIN VARLIĞINDA UYGULANAN LİPİT
AFEREZ TEDAVİSİNİN LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Bayram KORKUT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ HİPERLİPİDEMİ VE HİPERLİPİDEMIYE
BAĞLI AKUT KOMPLİKASYONLARIN VARLIĞINDA UYGULANAN LİPİT
AFEREZ TEDAVİSİNİN LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Bayram KORKUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Lipitler ve Metabolizmaları	1
Hiperlipidemi	13
Lipit Aferezi	28
Gereç ve Yöntem	36
Bulgular	40
Tartışma ve Sonuç	52
Kaynaklar	58
Teşekkür	66
Özgeçmiş	67

ÖZET

Hiperlipidemi, plazmadaki kolesterol ve/veya trigliserit düzeylerinin yükselmesi ile karakterize metabolik bir bozukluktur ve ciddi sağlık problemlerine neden olabilmektedir.

Hiperlipidemi tedavisi; diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi ve bu tedavilere yanıtı olmayan hastalarda lipit aferezi tedavisini içermektedir.

Bu çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Aferez Ünitesince Ocak 2010 ile Ocak 2014 tarihleri arasında 14 hastaya uygulanan toplam 118 lipit aferezi işleminin lipit değerleri üzerine etkileri retrospektif olarak değerlendirildi. Aferez işlemlerinin hangi lipit değerini düşürmek için yapıldığı, hangi yöntemin kullanıldığı, işlem öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri tespit edildi.

118 aferez işleminin 68'i (%57.6) LDL, 50'si (%42.4) ise trigliserit değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile gerçekleştirilmişti. Aferez metodu olarak ise Double filtrasyon plazmaferez (DFPP), Lipoproteinlerin tam kandan direkt adsorbsiyonu (DALI) ve Kaskad filtrasyon yöntemleri kullanılmıştı.

LDL aferezi amaçlı uygulanan 68 işlemin 19'u (%28) DFPP, 49'u (%72) ise DALI yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmişti. Her iki yöntem ile de uygulanan aferez işlemleri sonrasında tüm lipit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Trigliserit aferezi amaçlı uygulanan 50 işlemin 10'u (%20) DFPP, 40'ı (%80) ise Kaskad filtrasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmişti. Her iki yöntem ile de uygulanan aferez işlemleri sonrasında total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüş, HDL kolesterol seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Her üç yöntem ile de gerçekleştirilen aferez işlemleri esnasında vasküler erişim problemleri dışında herhangi bir ciddi komplikasyon ortaya çıkmamıştır.

Bulgularımız; lipit aferez tedavisinin, hiperlipidemik hastalarda uygulanabilecek etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, Lipoproteinler, Lipit aferezi.

SUMMARY

THE EFFECTS OF LIPID APHERESIS TREATMENT ON LIPID PROFILE THAT APPLIED IN THE PRESENCE OF MEDICAL TREATMENT RESISTANT HYPERLIPIDAEMIA AND HYPERLIPIDEMIA-RELATED ACUTE COMPLICATIONS

Hyperlipidemia is a metabolic disorder which is characterized by the increase in cholesterol and/or triglyceride levels in plasma and it can cause serious health problems.

The treatment of hyperlipidemia includes diet, changes in life style, medication, and lipid apheresis for the patients those who don't respond the treatment.

In this study, lipid value impacts of the total of 118 lipid apheresis operations which were implemented on 14 patients between the dates January 2010 and January 2014 have been examined retrospectively by Uludag University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Unit of Apheresis. The reason of which lipid values were decreased by apheresis, the method which was used, the lipid values before and after the operation have been identified.

68 (57.6%) of 118 apheresis operations have been done by LDL, 50 (42.4%) of them have been realized with the purpose of obtaining a decline in triglyceride values. As an apheresis method; Double filtration plasmapheresis (DFPP), full adsorption of lipoproteins via full blood (DALI) and Cascade filtration methods were used.

19 (28%) of 68 transactions applied for LDL apheresis purposes were carried out by using DFPP method, while 49 (72%) of them were carried out by using DALI method. After apheresis transactions applied through both methods, it was observed that there was a statistically meaningful decrease in all lipid values.

10 (20%) of 50 transactions applied for triglyceride apheresis purposes were carried out by using DFPP method, while 40 (80%) of them

were carried out by using cascade filtration method. After apheresis transactions applied through both methods, it was observed that there was a statistically meaningful decrease in total cholesterol and triglyceride levels while there was no meaningful change in HDL cholesterol levels.

During apheresis transactions carried out by using each of three methods, there was no serious complication except for vascular access.

Our findings suggest that lipid apheresis treatment is an efficient and reliable treatment method which can be applied to hyperlipidemic patients.

Key Words: Hyperlipidemia, lipoproteins, lipid apheresis.

GİRİŞ

1. Genel Bilgiler

1.1. Lipit Metabolizması

Lipitler, organik bileşiklerin heterojen bir grubudur. Lipit moleküllerinin en karakteristik özelliği; eter, kloroform gibi çözücülerde kolayca çözünebilmesine rağmen su içerisinde sınırlı düzeyde çözünebilir olmalarıdır. Lipit molekülleri su içerisinde çözünebilme özelliklerine göre polar ve non polar olmak üzere ikiye ayrılır. Polar yapıdaki lipitler kısmen de olsa su içerisinde çözünebilme özelliği gösterirler. Bu grup içerisinde kolesterol, yağ asitleri, glikosfingolipitler ve gliserofosfolipitler yer alır. Nonpolar özellikteki lipit molekülleri ise trigliseritler ve kolesterol esterleridir (1,2).

Lipitler, plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipit moleküllerinin başlıcaları, kolesterol ve serbest yağ asitleridir. Gliserol ve kolesterolün yağ asitleri ile esterleşmesi sonucunda ise kompleks yapıdaki lipit molekülleri oluşur. Plazmada kompleks yapıda bulunan başlıca lipitler; kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipitlerdir (3,4).

Lipit molekülleri; trigliserit formunda besin deposu olarak, steroid ve safra asitlerinin öncül molekülleri (kolesterol) olarak veya hücre içi ve dışı sinyal iletiminde görev alan haberciler (prostaglandinler, fosfatidilinozitol) olarak fonksiyon görürler (5). Lipoproteinler ise suda çözünebilir olan yapıları sayesinde, suda çözünürlüğü olmayan lipitlerin kan ve lenf sisteminde hücrelere taşınmasını sağlayan kompleks yapıdaki moleküllerdir (6).

1.1.1. Lipit Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Yağ asitleri: Yapısında hidrofilik terminal karboksil grubu içeren, hidrofobik hidrokarbon zincirinden oluşmuş, amfipatik yapıdaki bileşiklerdir. Yağ asitleri, doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Doymuş yağ asitleri çift bağ içermez (yapısındaki tüm karbon atomları hidrojen ile tamamen doymuş olarak bulunur). Doymamış yağ asitleri ise bir (tekli doymamış yağ asidi) veya daha fazla (çoklu doymamış yağ asidi) çift bağ

içerirler (5). Yağ asitleri, vücudun önemli bir enerji kaynağı olarak görev yaparlar. Ayrıca kompleks lipit moleküllerinin önemli bir parçasını oluştururlar ve plazmada albümin aracılığı ile taşınırlar.

Kolesterol: Su içerisinde çözünürlüğü olmayan bir moleküldür. Hücre membranı yapısının temel öğelerinden birisidir. Yine seks hormonlarının, adrenal bezden sentezlenen steroid hormonlarının ve safra asitlerinin prekürsör molekülü olarak görev alır. Kolesterolün insan vücudundaki başlıca üretim yeri karaciğerdir. Kolesterol karaciğerde sentezlendikten sonra lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya ya da doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya geçebilir. Kolesterolün insan vücudundan uzaklaştırılması, karaciğer tarafından metabolize edilerek safraya atılması yolu ile gerçekleşir. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanmış olur. Kolesterol insan plazmasında iki farklı biçimde bulunabilir. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda serbest kolesterol formunda bulunur. Kolesterol esterleri ise total kolesterolün yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve plazmada, böbrek üstü bezi korteksinde, aterom plaklarının yapısında, ince bağırsakta ve karaciğerde daha fazla miktarlarda bulunur.

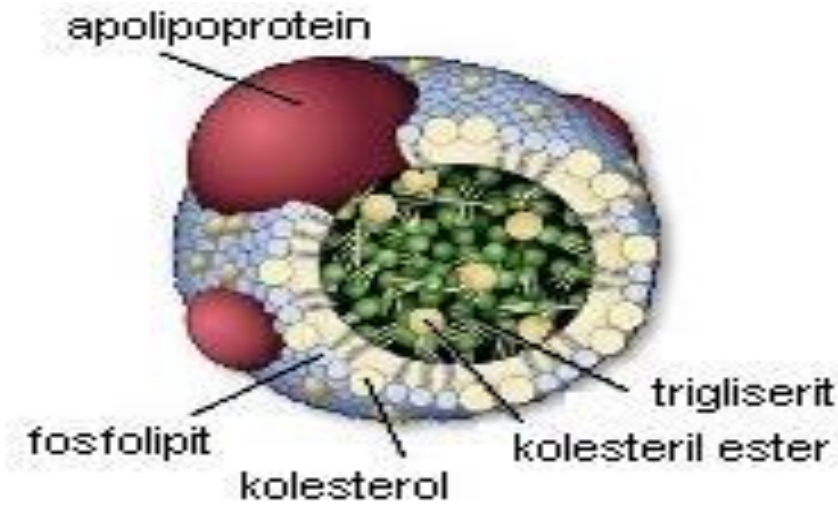
Trigliserit (Triaçilgliserol): Gliserol molekülünün 3 adet yağ asidi molekülü ile esterleşmesi sonucunda oluşur. Trigliseritler, insan vücudunun ana enerji deposudur. Trigliseritlerin hidrolize edilmesi sonucu serbestleşen yağ asitleri, karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Fazla enerji ise yağ doku içerisinde lipit damlacıkları içerisinde depo edilir (3).

Fosfolipitler: Gliserol molekülünün yapısında bulunan üç hidroksil grubundan ikisinin yağ asitleri ile diğer hidroksil grubunun ise fosfat molekülü ile esterleşmesi sonucu oluşan hidrofobik kompleks yapıdaki lipit molekülleridir. Fosfatidik asit olarak da adlandırılırlar. Memeli dokuları içerisinde etanolamin, kolin, serin gibi hidrofilik bileşiklerin hidroksil grupları ile esterleşerek fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin (lesitin) ve fosfatidilserin moleküllerine dönüşür ve membranların yapısına katılırlar (7).

Lipoproteinler, protein ve lipit moleküllerinin birleşmesi ile oluşan kompleks yapılardır. Apoproteinler ise lipoproteinlerin yapısında bulunan bileşiklerden birisidir. Lipoproteinler, suda çözünme özelliği olmayan trigliserit ve kolesterol gibi büyük moleküllerin kanda taşınma formlarıdır.

1.1.2. Lipoprotein Metabolizması

Lipitler, suda hiç çözünemediklerinden ya da az miktarda çözünemediklerinden dolayı plazmada taşınabilmek için hidrofilik yapıda olan protein taşıyıcılara ihtiyaç duyarlar. Apolipoproteinler olarak adlandırılan bu proteinlerin, lipit molekülleri ile oluşturdukları kompleks yapılara ise lipoproteinler adı verilir. Lipoproteinlerin yapısında; dış kısımda, hidrofilik özellik gösteren fosfolipitler, serbest kolesterol ve apolipoproteinler bulunurken, hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde ise trigliseritler ve kolesterol esterleri bulunur. Lipoproteinlerin yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Lipoproteinlerin Yapısı

Lipoproteinler, hidrofobik yapıdaki çekirdek kısımlarında içerdikleri trigliserit ve kolesterol esterleri miktarına farklılık gösterirler. Plazmada saptanabilen ve klinik açıdan önemi olan beş ana lipoprotein grubu mevcuttur. Bu gruplar; şilomikronlar, VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL ve HDL şeklinde sınıflandırılmaktadır (3,4). Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri (5)

TİP	YOĞUNLUK (gr / ml)	ELEKTROFOREZ BÖLGESİ	KAYNAK BÖLGE	BAŞLICA İÇERİK	AOPROTEİNLERİ
ŞİLOMİKRON	<0.95	Başlangıç	Bağırsak	%85 Trigliserit	B 48, A I, A IV, E, C I, C II, C III
ŞİLOMİKRON KALINTILARI	<1.006	Başlangıç	Bağırsak	%60 Trigliserit %20 Kolesterol	B 48, E
VLDL	<1.006	Pre- β	Karaciğer	%55 Trigliserit %20 Kolesterol	B 100, E, C I, C II, C III
IDL	1.006- 1.019	β	VLDL'den turer	%25 Trigliserit %35 Kolesterol	B 100, E
LDL	1.01-1.06	β	IDL'den turer	%5 Trigliserit %60 Kolesterol	B 100
HDL	1.06-1.02	α	Karaciğer, bağırsak, plazma	%5 Trigliserit %25 Fosfolipit %20 Kolesterol (%50 protein)	A I, A II, C I, C II, C III, E
Lp(a)	1.05-1.09	α	Karaciğer	%5 Trigliserit %60 Kolesterol	B 100, apo(a)

Şilomikronlar: Monogliserit ve yağ asitlerinden bağırsak hücrelerinde sentez edilen şilomikronların esas görevi, vücuda diyet ile alınan yağların transportunu sağlamaktır. Ekzojen lipit taşınmasında görev alan esas partiküllerdir. Şilomikronların lipit içerikleri %90 oranında trigliseritlerden oluşur. Yapılarında apolipoprotein olarak ise apo-B48 ve apo-A içerirler. Şilomikronlar, bağırsağa boşalan lenf sistemi tarafından üretilmiş olan siluslarda bulunurlar.

. Yapılarında bulunan lipit içerikleri safra ve bağırsak sekresyonlarından kaynaklanan küçük şilomikronlar, açlık durumunda bile üretilmektedirler. Esas şilomikronlar ise vücuda diyetle alınan

triacilgliserollerin enterositlerden absorpsiyonu sonrasında meydana gelmektedir.

Enterositlerde granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen apo-B triacilgliserollerin esas sentez yeri olan düz endoplazmik retikulumda lipoproteinlerin yapısına katılır. Sonrasında golgi sisteminde glikozilasyon işlemi tamamlanan şilomikronlar enterositlerden dışarı salınırlar. Şilomikronlar, önce bağırsak villuslarından başlayan lenf damarları ve sonrasında duktus torasikus yoluyla lenfatik sisteme geçerler. Duktus torasikustan da sol subklavian vene geçen şilomikronlar venöz sisteme katılmış olurlar.

Dolaşıma katıldıktan kısa bir süre sonra şilomikronlar dolaşımdaki HDL'den apo-C ve apo-E'yi alırlar. Yüzeyinde artık apo-C2 ihtiva eden şilomikronlar, endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enzimini aktive ederler. Aktive olan lipoprotein lipaz ise hızlı bir şekilde trigliseritleri yağ asitlerine hidrolize eder. Oluşan serbest yağ asitleri, albümine bağlanarak, enerji kaynağı olarak kas hücrelerine veya depo edilmek üzere yağ hücrelerine taşınır.

Aynı zamanda bazı fosfolipitler ve apo-A şilomikronlardan HDL'ye transfer edilir. Oluşan şilomikron kalıntısı, orjinal şilomikron molekülünün trigliserit içeriğinin %80-90'ını ihtiva eder. Yüzeyinde apo-B48 ve apo-E içeren şilomikron kalıntıları hepatik reseptörler aracılığı ile tanınarak endositozla karaciğer hücrelerine alınır. Hücre içerisine alınan şilomikron kalıntıları lizozomlarda hidrolize edilirler. Hidroliz sonrasında açığa çıkan kolesterol, yeni lipoproteinlerin sentezinde kullanılır ya da kolesterol esteri olarak depo edilir. Ayrıca kolesterol sentezinde kritik bir rol oynayan HMG-CoA redüktaz enziminin down-regülasyonunu sağlar (8).

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL): Şilomikronların sentezinde de olduğu gibi granüllü endoplazmik retikulumda sentez edilen apo-B, düz endoplazmik retikulumda lipoproteinlerin yapısına katılır. Golgi sisteminde glikolize edilen VLDL, karaciğer hücreleri tarafından Disse boşluğuna salınır. Disse boşluğuna salınan VLDL daha sonra karaciğer sinüzoidlerine geçer.

VLDL yapısındaki triasilgliserollerin kaynakları arasında, yağ dokusundan gelen ve karaciğere alınan serbest yağ asitleri ile karaciğer hücrelerinde yağ asitlerine dönüşen diyet karbonhidratları bulunmaktadır.

Ara Dansiteli Lipoprotein (IDL): Plazma konsantrasyonu çok düşük olan IDL, VLDL metabolizmasında yer alan ara bir üründür. Büyüklük ve içerik açısından VLDL ile LDL arasında yer alır. Yapısında protein olarak apo-B100 ve apo-E'yi içerir. VLDL'nin yıkım ürünü ve LDL'nin öncül molekülüdür. Dolaşımdaki IDL, karaciğer tarafından temizlenir veya hepatik lipaz enziminin etkisi ile LDL'ye dönüşerek kataabolize edilir.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL): En küçük boyutlu lipoprotein partiküllerdir. HDL'nin %50'si lipit ve %50'si proteinden oluşur. Başlıca apoproteinleri, apo-AI (%65) ve apo-AII (%25)'dir. HDL molekülleri yüksek oranda protein içeriğine sahip olan HDL-3 subfraksiyonunda bulunur. Plazmadaki apo-E'nin yaklaşık %50'si HDL'nin yapısında bulunur. HDL'nin diğer subgrupları (HDL-2 ve HDL-3) apo-E içermez ve bunun sonucunda da LDL reseptörü ile etkileşmezler. HDL'nin plazmadaki esas işlevi, plazmada bulunan diğer lipoproteinlere apo-E ve apo-C sağlamak için depo görevi üstlenmesidir. HDL alt grupları, yapısında apo-AI proteini içerirler. Apo-AI dolaşımda bulunan HDL ile LCAT enziminin etkinleşmesinde oldukça önemlidir.

HDL; vücutta, karaciğer ve barsak hücreleri tarafından sentez edilir. Yeni sentezlenmiş HDL (nascent HDL); plazmada apo-AI, apo-AII ve fosfolipit içeren disk şeklinde bulunur. Nascent HDL'ler, diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterol içeren hücre zarlarından serbest kolesterol alırlar. Serbest kolesterol, HDL içerisinde lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT) enzimi etkisi ile kolesterol esterine dönüştürülür ve biriktirmeye başlanır. Böylece disk şeklindeki olgunlaşmamış HDL büyüyerek küre biçimini almaya başlar ve en küçük formu olan HDL-3 oluşur. Gittikçe HDL-3'ün hacmi artar ve HDL-2a oluşur. HDL-2a, kolesterol ester transfer proteini (CETP) aracılığı ile kolesterol esterlerini VLDL'deki trigliserit ile değiştirerek HDL-2b'ye dönüşür. HDL-2b'nin içerdiği trigliseritler karaciğerde bulunan hepatik lipaz ile parçalanır ve tekrar HDL-3 oluşur.

Böylece HDL döngüsü tamamlanmış olur. HDL reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol; lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır (1,9).

Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL): Plazmada, esas kolesterol taşıyan lipoproteindir. Total plazma kolesterolünün yaklaşık olarak %70'ini LDL taşır. LDL molekülleri yaklaşık olarak %75 lipit ve %25 proteinden oluşur. Yüzeyinde çok az miktarda apo-E ve apo-C bulunur, fakat esas olarak çok miktarda apo-B100 içerir.

LDL esas olarak, VLDL ve IDL'nin katabolizması sonucu oluşur. LDL'nin uzun ömürlü olması, dokular için kolesterol kaynağı olarak fonksiyon görmesini sağlar. LDL'nin plazmadan temizlenmesi apoB-100'e spesifik LDL reseptörleri vasıtası ile olmaktadır. Bu yüzden reseptör sentez hızı plazma LDL konsantrasyonu için anahtar bir rol oynar. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı ise karaciğer dışındaki dokulara geçer. LDL'nin karaciğere geçişi LDL reseptörü aracılığı ile olur. LDL reseptörü, apoB-100 üzerindeki aminoasitler ile etkileşir birlikte hücre içine alınırlar. Reseptör tekrar hücre yüzeyine gönderilirken LDL lizozomlara yönlendirilir ve hidrolize edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol ve hücre içerisinde serbest kolesterolün birikmesi geri bildirimle hem kolesterol sentezini hem de LDL reseptör sentezini yavaşlatır (1,9).

Küçük Yoğun LDL (sdLDL): LDL molekülleri; yoğunluk ve büyüklük bakımından küçük yoğun LDL (sdLDL) ve büyük partiküllerin fazla olduğu LDL olarak farklı iki fenotipte bulunabilir. Küçük yoğun LDL; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve serum lipit düzeylerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Koroner arter hastalığı olan hastaların yaklaşık olarak yarısında LDL kolesterol düzeylerinin normal olması, sdLDL fenotipinin yüksek miktarda olması ile açıklanabilir. sdLDL'nin daha fazla okside olması ve subintimal boşluk içerisinde daha yüksek oranda girebilmesi bu molekülün aterosklerozun daha fazla olmasını sağlamaktadır (10).

Lipoprotein(a): Plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunan ve yapı olarak LDL'ye benzeyen bir lipoproteindir. Karaciğerde sentez edilerek

plazmaya salınır. Apolipoprotein olarak apo(a) ve apo-B içerir. Lp(a) seviyesi diğer lipoproteinlerden farklı olarak; sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden daha az bir etkilenme gösterir. Bazı çalışmalarda Lp(a)'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yüksek Lp(a) seviyeleri özellikle yüksek LDL kolesterol düzeyleri ile birlikte olduğunda, koroner arter hastalığı için önemli bir risk oluşturmaktadır (11-13).

1.1.3. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, lipoprotein moleküllerinin yüzeylerinde bulunan ve lipoproteinlerin fonksiyonlarını belirleyen proteinlerdir. Lipoprotein sentezindeki yapısal görevlerinin yanında; enzim kofaktörü, enzim inhibitörü ve lipoproteinlerin hücre yüzeylerine bağlanmasında görev alırlar (14).

Bu partiküller, lipoproteinlerin üzerindeki yerleşim özelliklerine göre integral ve periferal apolipoproteinler olmak üzere iki sınıfta incelenirler. İntegral apolipoproteinler; apo-B100 ve apo-B48 olup, fosfolipit tabakayı boylu boyunca kat ederler. İntegral proteinler, lipoprotein sentezinin yapılabilmesi için mutlak gerekli olan yapısal elemanlardır. Diğer taraftan periferal apolipoproteinler (apo-E ve apo-C) fosfolipit tabaka yüzeyinde bulunurlar ve lipoprotein reseptörleri için ligant görevi üstlenirler. İntegral proteinlerden farklı olarak periferal proteinler, lipoprotein metabolizması sürecinde lipoprotein tipleri arasında değişim gösterebilmektedirler.

Lipoproteinlerin metabolizmasının ve lipit anormalliklerinin eşlik ettiği hastalıkların anlaşılabilmesi için her bir apolipoproteinin lipit metabolizmasındaki rolünün bilinmesi önem arz etmektedir. Apolipoproteinlerin genel özellikleri ve başlıca fonksiyonları Tablo-2'de özetlenmiştir (15,16).

Tablo-2: Apolipoproteinlerin özellikleri ve fonksiyonları (15,16)

TİP	SENTEZ YERİ	BULUNDUĞU LİPOPROTEİN	BAŞLICA FONKSİYONU
APO-AI	Karaciğer, Bağırsak	HDL, Şilomikron	HDL yapısal proteini, LCAT kofaktörü. Ters transportta kritik rol oynar.
APO-AII	Karaciğer	HDL, Şilomikron	Apo E'nin reseptöre bağlanmasının inhibisyonu.
APO-AIV	Bağırsak	HDL, Şilomikron	LCAT aktivatörü.
APO-B48	Bağırsak	Şilomikron	Şilomikronların yapısal proteini.
APO-B100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL	LDL reseptörü için ligant görevi, VLDL ve LDL'nin yapısal proteini.
APO-CI	Karaciğer	Tüm Lipoproteinler	LCAT aktivasyonu.
APO-CII	Karaciğer	Tüm Lipoproteinler	LPL kofaktörü.
APO-CIII	Karaciğer	Tüm Lipoproteinler	Kalıntıların reseptöre bağlanmasını düzenler. LPL inhibitörü.
APO-E	Karaciğer, Beyin, Testis, Dalak	Tüm Lipoproteinler	LDL ve kalıntı reseptörleri için ligant, Ters kolesterol transportu (Apo E ile HDL).

LCAT:Lecithin-cholesterol acyltransferase, LPL: Lipoprotein lipase

Apolipoprotein A:

Apo-AI, proteini 29 kd ağırlığında olup vücutta başlıca gastrointestinal sistem ve karaciğerde sentez edilir. Şilomikron ve HDL'nin ana yapısal proteini. Apo-AI, HDL'nin yapısal proteini olması dışında serbest kolesterolün esterleşmesinden sorumlu olan LCAT enziminin aktivasyonunu da sağlar (5). Apo-AI molekülü üzerinde, aminoasit kalıntılarından oluşan bir bölgenin katalitik etki göstererek LCAT aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir (17). Yine bu benzer bölgelerin Apo-AIV ve CI gibi bazı diğer apoproteinlerde de bulunması bu moleküllerin de LCAT aktivasyonu yapmasını sağlamaktadır.

Apo-AI, hücrelerden HDL moleküllerine olan kolesterol akışında kritik bir rol oynamaktadır. Bu kritik görevi, yapısında bulundurduğu reseptör tanıma bölgeleri ile gerçekleştirir. Bu bölgeler; özellikle makrofajlardan kolesterol alımına aracılık eden ATP binding cassette transporter (ABC) A1, G1 ve G4 ile karaciğerden kolesterol alınımına aracılık eden scavenger reseptör B1 (SR-B1) için özelleşmiş olan tanıma bölgeleridir (18).

Apo-AI, HDL'nin üretilmesi için gereklidir ve antiaterojenik apolipoprotein olarak da bilinir. Apo-AI eksikliği; HDL düşüklüğü, planar ksantom, korneal bulanıklık ve erken koroner arter hastalığı gibi klinik bulgulara yol açabilmektedir (5).

Apo-AII, başlıca karaciğerde sentezlenen ve geni 1. kromozomun uzun kolunda lokalize olan apolipoproteindir (19). HDL'nin subfraksiyonunda Apo-AI ile birlikte bulunur ve Lp AI/AII olarak isimlendirilir.

Apo-AII'nin hepatik lipaz enziminin aktivasyonu ve LCAT enziminin inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak Apo-AII eksikliği olan iki kardeşle fenotipik bir özellik olmadığı bildirilmiştir (20). Apo-AII'nin aşırı ifade edildiği fare deneylerinde, ateroskleroza artmış bir yatkınlık olduğu saptanmış ve bu durumun Apo-AII'nin, Apo-AI'in yerini almış olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (21). Bu yüzden Apo-AII proaterojenik apolipoprotein olarak da bilinmektedir.

Apo-AV, plazma düzeylerinin çok düşük olması sebebiyle uzun yıllar boyunca tanımlanamamıştır (22). Karaciğerde sentez edilir ve özellikle trigliserit seviyeleri üzerine etki gösterir.

Apo-AV, lipoprotein lipaz ile ilişkili lipolizde güçlü bir aktivatör olarak, karaciğerde VLDL üretimi üzerinde ise inhibitör olarak etki gösterir. Genetik olarak aşırı apo-AV sentez ettirilen farelerde, plazma trigliserit düzeylerinde yarı yarıya azalma olduğu, apo-AV geni inaktive edilen farelerde ise trigliserit seviyelerinin dört katına kadar yükseldiği görülmüştür (23). Apo-AV geninden kaynaklanan polimorfizmin, trigliserit seviyelerinde toplumsal çeşitliliğe neden olduğu ve apo-AV'deki anlamsız mutasyonların, hipertrigliseridemi ve hiperşilomikronemiye neden olduğu bildirilmiştir (24).

Apolipoprotein B:

İnsanda apo-B iki formda bulunur. Bunlar 2. kromozomun kısa kolundaki tek genden sentez edilen apo-B100 ve apo-B48 molekülleridir. Bu iki apolipoprotein B formu da lipoprotein sentezinde ve metabolizmasında kritik bir öneme sahiptirler.

Apo-B100, karaciğerde sentez edilen 513 kd ağırlığında bir proteindir. VLDL, IDL ve LDL partiküllerinin yapısal proteindir. Apo-B'nin primer yapısı; alfa ve beta heliks yapılarından oluşan, bütün molekülü saran ve lipit bağlama bölgeleri içeren, birçok hidrofobik ve amfipatik özellikteki dizilerden oluşmaktadır.

Apo-B100; yapısal bir protein olmasının yanı sıra, LDL reseptörleri için ligant olma görevi de üstlenir. Apo-B100'ün karboksi-terminal ucundaki, 3000-3700'üncü aminoasitler arasındaki bölgesi LDL reseptörüne bağlanan kritik bölgedir. Bu bölgede bulunan pozitif yüklü aminoasitler ile LDL reseptörü ligant bağlayıcı bölgesindeki negatif yüklü aminoasitler etkileşerek bağlanma gerçekleştirilmiş olur (5,25).

Apo B-100 molekülü; LDL, IDL ve VLDL için yapısal protein olma özelliği gösterir ve sadece LDL moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasına aracılık ederek LDL'nin klirensini sağlar. IDL ve VLDL moleküllerinin reseptör aracılığı klirensinden ise apo-E sorumludur (15).

Apo-B48, sadece intestinal sistemde sentez edilen bir proteindir. Şilomikronların esas yapısal apolipoproteinidir. Her şilomikron bir veya iki adet apo B48 molekülünü yapısında taşır. Apo-B100'den farklı olarak LDL reseptörüne bağlanma işlevi bulunmamaktadır (26).

Apolipoprotein C:

Apo-CI ve CII moleküllerinin geni 19. kromozom üzerinde bulunur. Apolipoprotein C molekülleri; esas olarak karaciğerden sentez edilmekle birlikte, apo-CI makrofaj ve az miktarda intestinal sistemden de sentez edilebilmektedir. Genel anlamı ile ifade edilirse çeşitli lipoproteinler arasında değiş tokuş edilen apolipoproteinlerdir. HDL, trigliserit içeriği açısından zengin lipoproteinlere aktarılan apolipoprotein C molekülleri için depo görevi üstlenir.

C apolipoproteinlerinin başlıca görevleri trigliserit metabolizmasının düzenlenmesi ve trigliserit ile HDL arasındaki ters orantının devam ettirilmesidir. Apo-CI, apo-E'nin etkinliğini düzenleyerek trigliserit içeriği yüksek olan lipoproteinlerin (şilomikron kalıntıları, VLDL, IDL) lipoprotein reseptör yolağına girmesini sağlarken; apo-CIII ise, trigliserit içeriği açısından zengin ve apo-E içeren lipoproteinlerin hücre yüzey reseptörleri ile etkileşmesini önleyerek görev yapar. Apo-CII ise lipoprotein lipaz enziminin kofaktörü olma görevini üstlenir (5).

Apolipoprotein E:

Apo-E, 34 kd ağırlığında ve 299 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. Plazmada; şilomikron, şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL'nin ve ayrıca HDL1 (apo-E'li HDL) olarak da isimlendirilen HDL'nin alt grubunda bulunur. Apo-E'nin büyük çoğunluğu (%75) karaciğerde sentez edilir. Geriye kalan kısmı ise beyin astrositleri, makrofajlar ve düz kas hücreleri gibi birçok hücrede sentez edilebilirler (4,5).

Apo-E geni 19. kromozom üzerinde bulunur. Apo-E gen lokusu, çok sayıda allele sahiptir. Apo-E'nin; E2, E3, E4 olmak üzere başlıca üç formu bulunmaktadır (5).

Apo-E; fonksiyonlarını, reseptör bağlayıcı ve lipit bağlayıcı bölgeleri sayesinde gerçekleştirir. Farklı izoformlarının farklı özellikleri bulunmaktadır. E3 ve E4 izoformlarının LDL reseptörü ile etkileşme özellikleri bulunurken, E2 izoformunun ise LDL reseptörü ile bağlanması bozuktur ve bu durum tip III hiperlipoproteinemi ile ilişkilidir. Apo-E molekülü, yapısında bulunduğu lipoproteinlerin (şilomikron, VLDL ve HDL); LDL reseptörü, şilomikron kalıntı reseptörü ve LDL reseptör ilişkili protein ile etkileşmesinde aracılık yapar.

Apo-E'nin kolesterol ve lipit taşınmasındaki ve metabolizmasındaki rolü iki açıdan önemlidir. Birincisi; şilomikron ve VLDL'nin organizma genelinde taşınmasını sağlar ki, apo-E'deki fonksiyon bozukluğu durumunda, hiperlipidemi ve buna bağlı ciddi ateroskleroz gelişimi görülür. İkincisi ise; kolesterol dahil bütün lipitlerin; hücre, organ veya dokulara yeniden dağıtılması görevidir. Bu sayede fazla miktarda kolesterol içeren hücrelerden alınan kolesterol, kolesterole ihtiyaç duyan diğer hücrelere taşınır (27).

1.2. Hiperlipidemi

1.2.1. Hiperlipidemi tanımı ve sınıflandırması

Hiperlipidemi, plazmadaki kolesterol ve/veya trigliserit seviyelerinin yükselmesi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Hiperlipidemiler; primer veya sekonder (diyabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, kolestaz, vb.) nedenlerle meydana gelirler. Primer hiperlipidemiler, Fredrickson sınıflaması'na göre beş gruba ayrılırlar. Fredrickson sınıflamasına göre primer hiperlipidemi sınıflaması ve özellikleri Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Fredrickson Sınıflamasına göre primer hiperlipidemiler ve özellikleri (5,14)

HİPERLİPİDEMİ TİPİ	MUTANT GEN	KALITIM	ARTAN LİPOPROTEİN	KLİNİK BULGULAR
TİP I	LPL, Apo-CII	OR	Şilomikronlar, TG	Eruptif ksantoma, HSM, pankreatit
TİP II a	LDL reseptörü, Apo-B	OD, OR	LDL	KKH, Tendon ksantoma, Ksantelezma
TİP II b	Apo-B100	OD	LDL, VLDL	KKH
TİP III	Apo-E	OD	LDL, TG	Tuberoerüptif ksantom, periferik vasküler hastalık
TİP IV	?	OD	VLDL, TG	KKH, Pankreatit
TİP V	LPL, Apo-CII	OD, OR	VLDL, TG	KKH, Ksantoma

LPL: Lipoprotein lipaz, OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, TG: Trigliserit, KKH: Koroner kalp hastalığı, HSM: Hepatosplenomegali

Hiperşilomikronemi (Famıyal Hıperlipidemi Tip I):

Lipoprotein lipaz enziminin eksikliği veya LPL'nin inaktive olmasına sebep olan apo-C2 eksikliğine bağlı olarak gelişen, hipertrigliserideminin izlendiği tablodur. Şilomikronların ve VLDL kolesterol düzeylerinin yüksek, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğu, koroner hastalık riskinde ise bir artışın izlenmediği hiperlipoproteinemi tipidir.

Karbonhidrat içeriği yüksek, yağ içeriği düşük bir diyetle tedavi edilebilir. Tanısı, plazmanın +4 C°'de bir gece bekletildikten sonra, yüzey kısmında kremi bir tabakanın oluşması ile konulur. Normalde; endotel yüzeyinden lipoprotein lipaz salınımına neden olan heparin injeksiyonu sonrasında, plazma LPL düzeylerinin yükselmediği gösterilerek tanı doğrulanır. Düşük LPL seviyeleri; apo-CII eksikliğinden kaynaklanıyor ise, jel elektroforez yöntemi ile apo-CII'nin eksikliği tespit edilebilir. Yüksek miktarda apo-CII molekülü içeren plazmanın transfüze edilmesinden sonra plazmadaki trigliserit seviyelerinde dramatik bir düşüş olması ile tanı doğrulanmış olur.

LPL enzimi seviyeleri, orta derecede hipertrigliseridemisi olan birçok hastada normal seviyelerdedir. Şiddetli düzeyde hipertrigliseridemisi olan hastaların %5-10'unda ise lipoprotein lipaz enzim geninde heterozigot bir mutasyon bulunmaktadır. Böyle hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesi %20-50 seviyelerine kadar düşebilir. Heterozigot lipoprotein lipaz eksikliği olan hastalarda; kontrol altında olmayan diyabet, gebelik, alkol kullanımı, ekzojen östrojen alınması veya obezite de mevcut ise trigliserit yükseliği ciddi bir seyir gösterebilir (28).

Ailesel Hiperkolesterolemi (Famıyal Hıperlipidemi Tip IIa):

Karaciğerde ve çevre dokularda; LDL reseptör genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen, LDL reseptörünün eksikliği veya yokluğu ile karakterize, genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Kolesterol seviyeleri, heterozigot özellik gösteren bireylerde 2-3 kat, homozigot özellik gösteren bireylerde ise 3-6 kat artış göstermektedir.

Heterozigot bireylerin toplumdaki sıklığı 1/500 olarak bildirilmektedir. Total kolesterol seviyeleri 300 mg/dl'nin üzerinde ve LDL kolesterol seviyeleri

ise 250 mg/dl'nin üzerinde seyrederek. Trigliserit seviyeleri ise normal olarak saptanır. Erken yaşta gelişen koroner arter hastalığı sık bir bulgudur.

Ailesel Kombine Hiperlipidemi (Familyal Hiperlipidemi Tip IIb):

VLDL ve VLDL ile ilişkili olan karaciğer kaynaklı apo-B100'ün fazla üretimi söz konusudur. Familyal kombine trigliserit ve kolesterol yükseliği mevcuttur. Trigliserit ve LDL kolesterol değerleri orta derecede artmış, HDL kolesterol seviyeleri ise azalmış olarak saptanır.

Koroner arter hastalığı sık görülen klinik bulgusudur. Koroner kalp hastalığının ailesel formlarının yaklaşık olarak yarısından sorumludur. Ailesel hiperlipidemilerin en yaygın olarak görülen formudur. Tahmin edilen prevalansı yaklaşık %0.5-2 arasındadır.

Ailesel Disbetalipoproteinemi (Familyal Hiperlipidemi Tip III):

Apo-E'nin üç izoformundan birisi olan apo-E2'nin reseptöre bağlanması ile ilgili bozukluktan kaynaklanan ve ender olarak görülen (1/10000) bir hastalıktır.

Şilomikron seviyelerinde ve VLDL artıklarında artış meydana gelir. Elektroforezde ise geniş bir β bandı izlenir. Hem trigliserit hem de total kolesterol düzeyleri artmıştır. Genellikle; trigliserit düzeyleri 250-500 mg/dl, total kolesterol düzeyleri ise 250-500 mg/dl arasında tespit edilir. Bu familyal hiperlipidemideki kolesterol yüksekliği; ksantoma, periferik ve koroner arterlerde ateroskleroza sebep olur. Aterosklerotik apo-E eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, bu farelerde hızlı bir ateroskleroz gelişimi ve oksidatif stres artışı tespit edilmiştir.

Ailesel Hipertrigliseridemi (Familyal Hiperlipidemi Tip IV):

Otozomal dominant olarak kalıtım gösterir. Trigliserit seviyelerinde orta derecede yükseklik (200-500 mg/dl) mevcut olup; sıklıkla obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperglisemi, ve hiperürisemi ile birliktelik gösterir. Plazma HDL kolesterol seviyeleri ise düşük olarak bulunur.

Patogenezinde ise lipoprotein lipaz geninde inaktivasyon mutasyonu oluşmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalar, koroner arter hastalığı için yüksek riskli hasta grubundadır.

Mikst Hipertrigliseridemi (Famlyal HiperlipidemiTip V):

Plazma şilomikron ve VLDL seviyeleri artmış, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri ise azalmış olarak saptanır. Patogenezinde ise LPL enzim aktivitesi veya apo-CII'de eksiklik olduğu düşünölmektedir.

Sekonder Hiperlipidemi Nedenleri:

Diyabetes mellitus: Diyabeti olan bireylerde sıklıkla VLDL seviyeleri artmıştır. İnsölin eksikliği veya yetersizliğine eşlik eden hiperlipidemi, lipoprotein lipaz enzim geninin azalmış transkripsiyonu ile ilişkilendirilebilir. İnsölin verilmesi ile birlikte trigliserit seviyeleri genellikle birkaç gün içerisinde normal seviyelerine geriler.

Diyabet kontrolü orta derecede olan bireylerde ılımlı olarak artmış trigliserit ve VLDL düzeyleri göröölür. Kötü kontrollü olan diyabetik bireylerde ise VLDL'ye ek olarak LDL kolesterol seviyeleri de artmıştır. Bu durum da, bu hastaların artmış koroner arter hastalığı riskini kısmen açıklayabilmektedir. Diyabet kontrolü kötüleştiğçe eşlik eden hiperlipideminin ciddiyeti de artmaktadır.

Obezite: İnsölin direnci, hiperinsölinemi, Tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi birçok metabolik rahatsızlık ile birliktelik gösterebildiği gibi yine trigliserit seviyelerinde yükselme, HDL kolesterol seviyelerinde azalma ve küçük yoğun LDL kolesterol seviyelerinde artış ile birliktelik gösterir.

Alkol: Fazla miktarda alkol alan bireylerde genellikle trigliserit seviyeleri yükselmektedir. Her fazla alkol alan bireyde trigliserit seviyeleri artmaz, fakat pek çok birey hiperlipidemik seyreder. Alkol vücutta metabolize edilerek asetata çevirilir ve sonrasında trigliserit ile birleşir. Sonuçta VLDL sekresyonunda belirgin artış ve yağ infiltrasyonuna bağlı olarak hepatomegali gelişir.

Steroid fazlalığı: Ekzojen steroid kullanımında ve Cushing Sendromu gibi endojen steroid seviyelerinin arttığı durumlarda LDL kolesterol düzeylerinde de bir artış göröölür. Bununla birlikte genellikle insölin direnci de tabloya eşlik eder. Hiperlipidemidenin sebebi olarak ise VLDL salınımının artmış olduğu düşünölmektedir. Yukarıda anlatılanların dışında başka nedenler de hiperlipidemi gelişmesine yol açabilirler. Bu nedenler arasında; üremi,

nefrotik sendrom, ekzojen östrojen kullanımı, hipotiroidizm, kolestaz, anoreksia nervoza ve glukojen depo hastalıkları gösterilebilir (29).

1.2.2. Lipit Risk Faktörleri ve Tedavi Hedefleri

Kolesterol yüksekliği ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki bundan yaklaşık olarak 60 yıl önce tanımlanmış olup günümüzde de geniş olarak kabul görmektedir (30). Günümüzde; lipoproteinlerin, ateroskleroz gelişmesinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynadıkları kabul edilmektedir. En sık olarak bilinen lipit risk faktörleri HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol yüksekliğidir. Öte yandan non-HDL kolesterol ve trigliserit yüksekliği, Lipoprotein(a) ve apolipoproteinler diğer bilinen lipit risk faktörlerini oluşturmaktadır.

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kılavuzunda plazma lipitleri serum düzeylerine göre sınıflandırılmıştır. NCEP ATP III kılavuzuna göre serum lipit düzeylerinin sınıflandırılması Tablo-4'te gösterilmiştir (30).

Tablo-4: NCEP ATP III kılavuzuna göre serum lipit düzeylerinin sınıflandırılması (30)

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

LDL Kolesterol Yüksesliği:

Birçok kanıt, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve yapılan kontrollü çalışmalar sonucunda LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesinin koroner arter hastalığı riskini azalttığı ortaya konulmuştur. NCEP ATP III kılavuzu, hiperlipidemi tedavisinde LDL kolesterolün düşürülmesini birincil hedef olarak göstermiştir (31).

Uzun yıllar boyunca LDL kolesterolün asıl fonksiyonunun arter duvarlarında kolesterol depolanması olduğu düşünölmüştür. Son zamanlarda ise LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu tespit edilmiştir. LDL, aterosklerotik lezyondaki kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir.

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak oluşması, plak yırtılması ve tromboz oluşumu olmak üzere aterosklerozun tüm evrelerinde rol oynamaktadır. Plazmada LDL kolesterolün yüksek seviyelerde bulunması; LDL moleküllerinin arter duvarında birikiminin artmasına, okside olmasına ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına sebep olur. Bu olayların sonucunda okside olan LDL; endotel hücre fonksiyonlarını bozarak nitrik oksit üretiminin azalmasına neden olur. Bu durum da vazodilatatör cevabın bozulmasına yol açar. Yüksek LDL seviyelerinin tedavi edilmesi, asetilkoline karşı normal vazodilatatör cevabın geri dönmesini sağlar. LDL; ayrıca, düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojeni olarak da görev alır.

Plazma kolesterol düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri düşük olan toplumlarda, diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür. Bu durum da, yüksek LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu göstermektedir (32,33). Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları değerlendirildiğinde; kolesterol seviyelerini düşürücü tedavilerin, koroner kalp hastalığı riskini azalttığı görölmüştür (34,35).

HDL kolesterol düşüklüğü:

Statin tedavisi ile LDL kolesterol değerlerinde belirgin azalmalar sağlanmasına rağmen koroner arter hastalığı riskinin halen yüksek olması,

HDL kolesterolün dikkatleri üzerine çekmesine sebep olmuştur. Birçok epidemiyolojik çalışmada HDL kolesterol düzeylerinin düşük olmasının, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Örnek olarak; Framingham Kalp çalışmasında koroner olayların yaklaşık %44'ünün, HDL kolesterol düzeyi 40 mg/dl'nin altında olan hastalarda meydana geldiği görülmüştür. Yine; HDL düzeyi 35 mg/dl'den düşük olan hastalar ile 65 mg/dl'den yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında, HDL düzeyi düşük olan grupta kardiyovasküler hastalık insidansının 8 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

NCEP ATP III kılavuzunda da koroner kalp hastalığı için; HDL düşüklüğünün (<40 mg/dl) bir risk faktörü olduğu, buna karşılık yüksek HDL düzeylerinin (>60 mg/dl) ise koruyucu bir faktör olduğu vurgulanmıştır (36-38).

Anjiyografik ve ultrasonografik olarak yapılan çalışmalar da HDL düşüklüğünün, koroner arter hastalığı riski ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yine gözlemsel çalışmalar, HDL kolesterol seviyesindeki her 1 mg/dl azalmanın kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde %2-3 artışa neden olduğunu göstermiştir (38,39).

HDL, tersine kolesterol transportunun gerçekleşmesini sağlar ve bunun yanı sıra antiinflamatuvar, antioksidatif, antitrombotik ve vazoprotektif etkiler gösterir (40,41).

Düşük HDL kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki üzerine kesin kanıtlar olmasına rağmen, HDL kolesterol düzeyinin artışının kardiyovasküler olayları azalttığına dair kesin veriler yoktur. NCEP ATP III kılavuzu; hiperlipidemi tedavisinde, ilk olarak LDL kolesterolün, ikinci olarak non-HDL kolesterolün ve daha sonra da HDL kolesterolün hedeflenmesini önermektedir (42). Amerikan Diyabet Cemiyeti ise trigliseritlerle birlikte HDL kolesterolü ikincil hedef olarak göstermiştir. Yine bazı çalışmalarda ise HDL kolesterol düzeylerinin yükseltilmesi ile kardiyovasküler olay insidansında anlamlı bir düşüş sağlandığı tespit edilmiştir (42,43).

HDL' nin subgruplarından olan pre- β -HDL, en yüksek antiaterojenik etkiye sahip olan formdur. Bu yüzden ilerleyen zamanlarda bu subgrupları artırmaya yönelik tedaviler umut verici olabilir. Günümüzde ise HDL kolesterolü yükseltecek en iyi tedavi stratejisi, agresif bir yaşam tarzı değişikliği (egzersiz, diyet, kilo verilmesi ve sigara kullanımının bırakılması) olarak görünmektedir (44).

Non-HDL Kolesterol Yüksekliği:

Non-HDL kolesterol seviyesi, total kolesterolden HDL kolesterolün çıkarılması ile hesaplanır. Non-HDL kolesterol, trigliserit değeri olmaksızın tokluk kan örneklerinden de ölçülebilir. Apo-B seviyeleri ile yakın bir korelasyon gösterir.

Diyabeti olan hastalar koroner arter hastalığı açısından artmış bir riske sahiptirler. Diyabetik bireylerdeki dislipidemi; LDL kolesterol yüksekliğinden ziyade düşük HDL ve yüksek trigliserit düzeyleri ile karakterizedir. Garg ve arkadaşları tarafından diyabetik hastalarda ilk kez hiperlipidemi tedavisinin hedefi olarak non-HDL kolesterol gösterilmiştir. Daha sonra bu öneriler diğer dislipidemik popülasyona genişletilmiş ve NCEP ATP III kılavuzunda da trigliserit seviyesi 200 mg/dl'den fazla olan kişilerde sekonder hedef olarak yer almıştır (45-47).

Trigliserit Yüksekliği:

Prospektif olarak yapılmış epidemiyolojik çalışmaların analizi sonucunda, plazma trigliserit seviyelerinin daha sonra gelişebilecek olan koroner olayları öngörmeye işe yaradığı tespit edilmiştir (48).

Trigliserit seviyelerindeki yüksekliğin koroner arter hastalığı ile ilişkisi büyük oranda; hipertansiyon, obezite, diyabet, LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü gibi diğer faktörlerle ilişkilidir. Ancak yakın zamanda yapılan prospektif çalışmaların metaanalizi sonucunda, sınırdan yüksek (150-199 mg/dl) ya da yüksek (>200mg/dl) trigliserit seviyelerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (49-52).

Trigliserit seviyelerini düşürebilen ilaçlar; fibrat türevleri, nikotinik asit ve az miktarda olmakla birlikte statinlerdir. İlaç dışı tedavide ise kilo verilmesi,

alkol tüketiminin azalması, sigaranın bırakılması ve fiziksel aktivitenin artırılması önerilebilir (53).

Hiperlipidemi Tedavi Hedefleri:

Hiperlipidemi tedavisi; koroner arter hastalığı bulunan (sekonder koruma) ve bulunmayan (primer koruma) hastalarda tedavi şeklinde iki kategoriye ayrılabilir (54).

Hiperlipidemideki tedavi yaklaşımı, koroner arter hastalığı gelişim riskinin derecesiyle oldukça yakından ilişkilidir. Tedavi yaklaşımında, on yıllık dönem ve daha uzun dönem değerlendirmeleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Koroner kalp hastalığı ve eşdeğeri bir hastalığı bulunan hastalar en büyük risk grubunu oluşturmaktadırlar. Bu yüzden bu risk grubundaki hastalarda hedef LDL kolesterol değeri en düşüktür. Koroner kalp hastalığı olmayan hastalar ise; risk faktörlerine ve 10 yıllık süreçte koroner kalp hastalığı geçirme risklerine göre sınıflandırılarak, dislipidemi tedavileri düzenlenir.

Hiperlipidemik bir hasta ilk kez değerlendirildiğinde serum lipit seviyeleri ile birlikte mutlaka risk faktörleri de değerlendirilmeli ve on yıllık risk hesaplaması yapılmalıdır. NCEP ATP III kılavuzuna göre; kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın, 20 yaş ve üzerindeki her yetişkinin total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeylerini içeren açlık lipit profiline bakılmalı ve normal olarak saptanır ise her beş yılda bir tekrarlanmalıdır.

LDL kolesterol ile koroner kalp hastalığı arasında sıkı bir ilişki olduğundan NCEP ATP III kılavuzu tedavinin primer hedefi olarak LDL kolesterolü göstermektedir. Tokluk kanında, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol sonuçları güvenilir olarak saptanabilir. Total kolesterol değerinin 200 mg/dl'in üzerinde ve HDL kolesterol değerinin 40 mg/dl'nin altında olması durumunda ise bütün lipit profiline açlık kanında bakılır (42,47).

İlk değerlendirme sonrasında hastalara; yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerilebilir, eğer gerekli ise ilaç tedavisi de başlangıç tedavisine eklenebilir. İlk olarak diyet tedavisi önerilen hastalar üç ay sonra tekrar değerlendirilir. Hedef kolesterol değerlerine ulaşamamış ise hastaya ek

yaşam değişiklikleri önerilebilir veya ilaç tedavisi başlanabilir. 2004 yılında modifiye edilen NCEP ATP III kılavuzuna göre risk değerlendirmesi ve LDL kolesterol seviyelerine göre tedavi hedefleri Tablo-5'te özetlenmiştir (55).

Tablo-5: NCEP ATP III kılavuzunda risk değerlendirmesi ve LDL kolesterol düzeylerine göre tedavi hedefleri (55)

RİSK SINIFI (10 yıllık risk)	Hedef LDL (mg/dl)	Yaşam Tarzı Değişiklikleri İçin LDL (mg/dl)	Medikal Tedavi İçin LDL (mg/dl)
Yüksek Risk: KKH veya eşdeğeri (>%20)	<100 (optimal hedef <70)	≥100	≥100 (< 100: ilaç tedavisi düşünülebilir)
Orta derece yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü (%10-20)	<130	≥130	≥ 130 (100-129: ilaç tedavisi düşünülebilir.)
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü (< %10)	<130	≥130	≥160
Düşük Risk: ≤1 risk faktörü (< %10)	<160	≥160	≥190 (160-189: ilaç tedavisi düşünülebilir.)

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

Düşük risk grubu:

10 yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski %10'un altında ve ≤1 risk faktörüne sahip olan gruptur. NCEP ATP III 2004 güncelleme raporuna göre, bu risk grubundaki hastalarda LDL kolesterol hedefi <160 mg/dl'dir. LDL kolesterol ≥160 mg/dl olduğunda ise yaşam tarzı değişiklikleri ve klinik olarak takip önerilir. LDL düzeyleri ≥190 mg/dl üzerinde olan hastalara ilaç tedavisi verilir. Yine LDL düzeyleri 160-189 mg/dl arasında olan gruba ise yaşam tarzı değişiklikleri önerilmekle birlikte ilaç tedavisi de düşünülebilir (55).

Orta risk grubu:

≥2 risk faktörüne sahip olan ve 10 yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski %10'un altında olan gruptur. NCEP ATP III 2004 güncelleme raporuna göre hedef LDL kolesterol düzeyi <130 mg/dl'dir. LDL seviyesi ≥130 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişiklikleri ve klinik takip önerilir. Yine LDL kolesterol düzeyi ≥160 mg/dl olan hastalara ise ilaç tedavisi verilir (55).

Orta-yüksek risk grubu:

≥2 risk faktörüne sahip olan ve 10 yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski %10-20 arasında olan gruptur. NCEP ATP III 2004 güncelleme raporuna göre, hedef LDL kolesterol değeri <130 mg/dl olmalıdır. LDL seviyesi ≥130 mg/dl olduğunda ise yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte ilaç tedavisi başlanması önerilir. Yine LDL kolesterol düzeyi 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda ise ilaç tedavisi uygulanması da düşünülebilir (55).

Yüksek risk grubu:

Bilinen koroner arter hastalığı veya eşdeğeri bir hastalığı olan ve 10 yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski >%20 olan hasta grubudur. NCEP ATP III raporuna göre yüksek riskli gruptaki bu hastalarda hedef LDL değeri <100 mg/dl olmalıdır. 2004 NCEP ATP III raporuna göre ise, çok yüksek riskli hastalarda bu hedef <70 mg/dl olarak kabul edilebilir. Yine LDL kolesterol düzeyi ≥100 mg/dl olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte ilaç tedavisi verilmesi önerilmektedir (55).

1.2.3. Hiperlipidemi Tedavisi**Diyet:**

Günümüzde hareketsiz yaşam biçimi ve sağlıksız beslenmenin yaygınlaşması; obezite ve bununla beraber kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve daha birçok hastalığın görülme sıklığını arttırmıştır. Beslenme ile ilgili çalışmalar, diyetle alınan doymuş yağ miktarı ile plazma kolesterol seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Epidemiyolojik çalışmalar (Framingham, The Seven Countries study, Chicago Heart Association Detection Project in Industry); plazma kolesterol seviyelerindeki artışın, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (56).

Ayrıca; yapılan birçok çalışma da, kolesterol içeriği yüksek bir diyet ile beslenmenin, plazma LDL kolesterol seviyelerini arttırdığını göstermiştir (57,58).

Diyet içeriğindeki doymuş yağ oranının azaltılmasının LDL kolesterolü %11 oranında azalttığı saptanmış olup yine Gordon ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde ise doymuş yağ alımının azaltılmasının serum kolesterol seviyesini düşürdüğü ve koroner arter hastalığı riskinde % 24 oranında bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde koroner olaylar ile ilişkili mortalitede %21, toplam mortalitede ise %6 oranında düşüş olduğu tespit edilmiştir. NCEP ATP III kılavuzuna göre sağlıklı beslenme önerileri Tablo 6'da gösterilmiştir (42).

Tablo-6: NCEP ATP III kılavuzunda sağlıklı beslenme önerileri (42)

Besin İçeriği	Tavsiye Edilen Miktar (Günlük Kalorinin %)
Doymuş Yağ	<% 7
Çoklu Doymamış Yağ	%10
Tekli Doymamış Yağ	%20
Toplam Yağ	%25-30
Karbonhidrat	%50-55
Protein	%10-15
Posa	20-30 gram
Kolesterol	200 mg/gün KKH olan bireyler için, 300 mg/gün sağlıklı bireyler için

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

Fiziksel aktivite:

Çok sayıda hasta ile yapılmış olan egzersiz çalışmaları olmamakla beraber, kilo kaybı olmaksızın dahi yapılan egzersizin, HDL kolesterol üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Fakat egzersizin bu faydalarından yararlanabilmek için belli bir süre boyunca ve düzenli olarak yapılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda; egzersize olan yanıtın, trigliseritlerde diğer lipoproteinlere göre daha hızlı olduğu görülmüştür. Egzersiz ile en fazla kolesterol düşüşü, daha öncesinde hareketsiz bir yaşam tarzı olan ve trigliserit değeri yüksek olan bireylerde gerçekleşmiştir.

12 haftadan daha uzun süre yapılan egzersiz ile HDL kolesterol düzeyi %4-22 oranında arttırılabilir. HDL kolesterol seviyelerinin egzersize vermiş olduğu yanıt; egzersizin süresine, sıklığına ve kişinin başlangıçtaki trigliserit seviyelerine göre değişkenlik gösterebilir.

Tek seanslık egzersiz ile LDL kolesterol seviyelerinde düşüş sağlanamaz, ancak düzenli egzersize cevap olarak LDL'de düşüş cevabı alınabilir. Aynı şekilde; egzersiz sonucunda vücut yağ/kas oranının, kas lehine artması da LDL kolesterolde azalmaya sebep olur. Lipoprotein(a) ise hiçbir egzersiz türünden ve egzersizin süresinden etkilenmez.

Yapılacak egzersiz türünün ve sıklığının; mutlaka hastanın hekimi tarafından, hastanın sağlık durumuna göre belirlenmesi gerekmektedir. İlk önce orta seviyede bir egzersizle başlamak (4-7 kcal/dk) ve daha sonrasında haftada beş gün ortalama bir saate çıkarmak uygun olarak görülmektedir (59).

Tablo-7'de NCEP ATP III klavuzuna göre tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin LDL kolesterol üzerine etkisi gösterilmiştir (59).

Tablo-7: NCEP ATP III klavuzuna göre tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin LDL kolesterol üzerine etkisi (59)

Diyet içeriği / Öneri	Diyetteki Oranı / Miktar	Ortalama LDL düşüşü
Sature Yağ	<%7	%8-10
Diyet Kolesterolü	<200 mg/gün	%3-5
Kilo Kaybı	5 kg verme	%5-8
Eriyebilir Lif	5-10 gr/gün	%3-5
Bitkisel sterol/stanol	2 gr/gün	%6-15
Toplam		%20-30

İlaç Tedavisi:

Fibrik asit türevleri (Fibratlar):

Fibratlar; VLDL düzeylerinde azalma ve trigliserit düzeylerinde %50'ye varan düşüş sağlamalarından dolayı, özellikle hipertrigliseridemi ile seyreden dislipidemi tedavisinde büyük önem taşımaktadırlar. Çocuk hasta grubunda da tercih edilebilen antihiperlipidemik ajanlardandır. Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat, bezofibrat ve sibrofibrat bu grup içerisinde yer alan önemli ilaçlardır.

Bu gruptaki ilaçlar; yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını arttırarak, trigliseritten zengin olan lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadırlar. Fenofibratın, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkin bir şekilde düşürdüğü ve HDL kolesterol düzeyini de %25'e kadar arttırabildiği tespit edilmiştir.

Bu ilaçların yan etkileri arasında; deri döküntüsü, dispepsi, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülanların etkisinde artış yapmaları sayılabilir (60).

Safra asidi bağlayan reçineler:

Bu ilaçlar safra asitlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki ederler. Bu grup ilaçlar içerisinde kolestiramin, kolestipol ve neomisin bulunmaktadır. Kolestiramin ve kolestipol, bağırsaklarda safra asitlerine bağlanarak enterohepatik dolaşımı engeller ve böylece safra asitlerinin dışkı yoluyla vücuttan atılmasını sağlarlar.

Tedavi sırasında VLDL ve trigliserit düzeylerini arttırabileceğinden hipertrigliseridemili hastalarda kullanımı çok uygun değildir. Yine bu grup içerisinde yer alan ilaçlar; bağırsakta bulunan K vitamini ile etkileşime girerek hipoprotrombinemiye neden olabildikleri gibi kullanımları sırasında ilaç etkileşimleri açısından (fenilbutazon, varfarin, tiazidler, propanolol, penisilin G, tetrasiklin, fenobarbital ve tiroksin) da dikkatli olunmalıdır.

Safra asidi bağlayıcı ilaçlar vücutta emilmezler. Bu özellikleri ile çocuklarda ve nefrotik sendromlu hastalardaki hiperlipidemi tedavisinde rahatlıkla kullanılacakları bildirilse de, uzun süreli kullanımları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (61).

Bu grup ilaçların kullanımı ile ilgili şikayetler ise genellikle ilaçların tadı, kokusu ve büyüklüğü ile ilgili olmaktadır (62).

Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri:

Ülkemizde genellikle vitamin dozunda preparatları bulunan niasin, yaklaşık 40 yıldır hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Niasinin; VLDL, LDL ve Lp(a) düzeylerini azalttığı ve HDL düzeyini arttırdığı bildirilmektedir.

Bu ilacın kullanımı ile ortaya çıkan en sık yan etkiler; sıcak basması, yüz ve boyunda kızarıklık, kaşıntı ve ishaldir (61).

Ezetimib:

Selektif kolesterol emilim inhibitörüdür ve LDL kolesterolü yaklaşık %15 düşürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımından ziyade bir statin ile kombine olarak kullanımı, yan etki artışı yapmaksızın additif bir etki sağlayabilmektedir (63).

Statinler:

Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların başında gelmektedirler. Bu ilaçlar, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan hidroksimetilglutaril koenzim A redüktazı (HMG- CoA redüktaz) inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar. Bu sayede LDL reseptörlerinin sayısının ve LDL ekstraksiyonu ile katabolizmasının artmasına katkıda bulunurlar (64).

Plazmadaki LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptörünün aktivitesiyle belirlenir. Statin grubu ilaçlar; bu reseptörlerde artışa yol açarak, LDL ve VLDL'nin karaciğer tarafından alımını artırır. Plazma LDL ve trigliserit miktarında azalma ile birlikte HDL miktarında artış meydana gelir. LDL düşürücü etkilerine ilave olarak statinler; trigliserit seviyelerinde %10-45 düşüşe, HDL seviyelerinde ise %5-10 artışa yol açarlar. HDL üzerindeki etkileri dozdan bağımsız olarak ortaya çıkarken, trigliserit üzerindeki etkileri ise yüksek dozda statin kullanılması ile elde edilebilir.

Statinler, yapısal olarak benzerlikler göstermekle birlikte aralarında klinik önemi olan farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal sistemden emilim oranları %30 (pravastatin) ile %90 (fluvastatin) arasında değişmektedir.

Statinler genellikle yüksek oranda hepatik veya intestinal ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pik etki süreleri ortalama 1-3 saattir. Kolesterol sentezinin gece daha fazla olmasından dolayı, plazma yarı ömrü kısa olan statinlerin gece verilmesi daha fazla kolesterol düşüşü sağlar. Ancak uzun yarı ömürlü statinler (atorvastatin, rosuvastatin) günün herhangi bir saatinde verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir (65).

Pravastatin dışındaki statinler sitokrom p-450 enzim sistemi tarafından metabolize edilirler. Statinlerin maksimum etkileri 3-4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir ve doz iki katına çıkarıldığında LDL kolesterolde ancak %6'lık bir ilave düşüş elde edilebilir. Doz ve toksisite arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Statinler, kullanımları sırasında genellikle iyi tolere edilirler. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir (66).

1.3. Lipit Aferezi

Lipit aferezi; LDL kolesterol, Lp(a) ve trigliseritin vücut dışarısında bir cihaz yardımı ile temizlenip, lipitlerden temizlenmiş olan kanın hastaya geri verilmesi işlemidir. Medikal tedavilere dirençli hiperkolesterolemilerin tüm formlarında kullanılabilir (67).

Alman federal hekimler komitesi; familial hiperlipidemi homozigotlarında, 1 yıldan fazla diyet ve maksimum ilaç tedavisi almasına rağmen yeterli kolesterol düşüşü sağlanamayan hastalarda ve bilinen bir koroner arter hastalığına sahip olan, diyet ve maksimum ilaç tedavisine rağmen LDL kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dl olan fonksiyonel heterozigotlarda lipit aferez tedavisi uygulanmasını önermektedir.

Familiyal hiperlipidemi tanısı olmayan fakat medikal tedaviye yanıt alınamayan ya da tedaviyi tolere edemeyen LDL kolesterol ya da Lp(a)'sı yüksek olan hastalarda da lipit aferez tedavisi uygulanabilir. Familiyal hiperlipidemi tanısı olan gebelerde hamilelik süresince LDL kolesterol yüksek seviyelere çıkarak uteroplasental perfüzyonu tehlikeye sokabilir. Böyle

durumlarda LDL aferezi uygulanması ile hamileliğin başarılı bir şekilde tamamlandığına dair vakalar bildirilmiştir (68).

Hipertrigliseridemi, trigliserit transportundan sorumlu olan lipoproteinlerin plazmada artışı sonucunda meydana gelir. Primer nedenleri ise lipoprotein lipaz ve bu enzimin aktivatörü olan apo-CII'yi kodlayan genlerde oluşan mutasyonlardır. Sekonder sebepler olarak ise diyabet, hipotiroidizm, gebelik ve bazı ilaçlar sayılabilir. Trigliserit seviyelerinin aşırı yüksekliği, mutasyonlara bağlı olarak homozigotlarda ve aynı şekilde altta yatan genetik defekt ile birlikte bulunan sekonder durumlarda görülmektedir.

Trigliserit düzeyleri genellikle 2000 mg/dl'nin üzerine çıktığı zaman komplikasyonlar meydana gelir. Bu komplikasyonlar; akut pankreatit, kronik abdominal ağrı, hepatosplenomegali, eruptif ksantomlar, lipemia retinalis, periferik nöropati, hafıza kaybı/demens ve dispne şeklinde sıralanabilir.

Trigliserit düzeylerinde %70-80'lik bir azalma ile birlikte pankreatit semptomlarında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. Hastalığın şiddetine ve trigliserit seviyelerine göre 1-3 gün boyunca günlük olarak uygulanır. Daha sonra ise gerekli vakalarda trigliserit düzeyi 150 mg/dl'nin altında tutulacak şekilde 2-4 haftada bir işlem tekrarlanır. Akut pankreatitli vakalarda uygulanan tek bir işlem, hastanın klinik durumunun düzeltilmesinde ve trigliserit seviyelerinin düşürülmesinde yeterli olmaktadır. Gerekli durumlarda ikinci ve üçüncü işlemler de uygulanabilir. Profilaktik tedavi yapılan hastalarda ise uzun yıllar süren bir tedavi gerekebilir (69).

Lipit aferez tedavisi için uygun bir maliyetin hesaplanması mümkün görünmemektedir. Bu maliyetin hesaplanabilmesi için hiperlipideminin neden olduğu hastalıkların (miyokard enfarktüsü, erken koroner ölüm, anjina pectoris vb.) oluşturacağı masraflar hakkında detaylı bir bilgi gerekmektedir.

Lipit aferezi uygulama yöntemlerinde son yıllarda ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir (70,71).

1.3.1. Lipit Aferezi Yöntemleri

Heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP) :

HELP yöntemi, 1982 yılında Seidel ve Wieland tarafından geliştirilmiştir (72). HELP tekniğinde, primer ayırmadan sonra plazma 1/1

oranda asetoasetik asit tamponu ile karıştırılır. Karışım pH'sı:5.1'dir. Litre başına 100.000 U heparin tampona ilave edilir. Plazmadaki LDL kolesterol, asit içerisinde presipite olur. Bu çöken kısım daha sonra ise bir polikarbonat membran tarafından plazmadan ayrıştırılır. Kalan serbest heparin ise heparin absorbe edici tarafından taşınır. Asidik özellikteki plazma bikarbonat ile karıştırılarak fizyolojik pH'ya çekilir ve LDL kolesterolden ayrılmış olan plazma hastaya tekrar geri verilir.

Teknik olarak karışık gibi görünse de HELP yöntemi lipit afezinde güvenilir ve etkili bir yöntemdir. Kolesterole ilaveten C3, C4, fibrinojen, plazminojen ve faktör VIII de elimine olur. Bu nedenle kullanılacak plazma miktarı 3 litre ile sınırlandırılmıştır (73). Fibrinojen ve HDL 24 saat sonra başlangıç seviyesine geri döner. HELP sistemi güvenilir ve etkin bir yöntemdir ve bu yöntem ile ciddi komplikasyonlar bildirilmemiştir (74).

Dekstran sülfat-sellüloz adsorbsiyonu:

Dekstran sülfat-sellüloz adsorbsiyon yöntemi, 1987 yılında Mabuchi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (75). Dekstran sülfat apo-B içeren tüm lipoproteinleri absorbe edebilir. LDL kolesterol için yüksek bir afiniteye sahip dekstran sülfat; sellüloz partiküllerine kovalan bir bağ ile bağlanır. Dekstran sülfat; LDL reseptör ile yapısal benzerlik göstererek bir psödoreseptör gibi görev yapar (76,77). Kolon başına yaklaşık 2.5gr LDL bağlanır. Plazmanın ayrılmasından sonra LDL, VLDL ve trigliserit gibi apo-B içeren lipoproteinler absorbe edilir. Sonrasında ise kolesterolden ayrıştırılmış olan plazma hastaya geri verilir.

İşlem bitiminde kolonlar sodyum klorür ve ringer solüsyonu ile yıkandıktan sonra tekrar kullanıma hazır hale getirilir. Bu tedavi yöntemi etkin bir yöntemdir ve kolesterol seçici olarak elimine edilir. İşlem esnasında nadiren; hipotansiyon, bulantı, hipoglisemi ve alerjik ışık reaksiyonu gibi yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (76).

İmmunoadsorbsiyon:

Bu yöntem ilk olarak 1981'de Stoffel ve Demant, 1983'de ise Borberg ve arkadaşları tarafından LDL aferez yöntemi olarak tanımlanmıştır (78,79).

İmmünoadsorbsiyon; plazmanın ayrılmasından sonra, LDL antikoları ile kaplı sepharose kolonlardan LDL kolesterolün absorbe edilmesi işlemidir.

İnsan LDL'sindeki protein komponentine (apo-B100) karşı olan antikolar sepharose moleküllerine kovalan bağ ile bağlanırlar. Bir kolondan yaklaşık 3 gram LDL kolesterol absorbe edilebilmektedir.

Antijen-antikor bağı ph 2.8'de hidroklorik asit ve gliserin karışımı kullanarak ayrılır. pH daha sonra; sodyumklorid solüsyonu ve fosfat tamponu kullanılarak 7.4'e yükseltilir ve fizyolojik tuz solüsyonu ile yıkanır. Bu yöntemler ile kolonların LDL bağlama kapasitesi geri yüklenir ve tekrar kullanım için hazırlanmış olur. Bu yöntemin avantajı; kolonların selektivitesi, etkinliği ve yeniden kullanılabilir olması, dezavantajı ise tekrar kullanıma hazırlanması için gerekli işlemlerin bir maliyet gerektirmesidir.

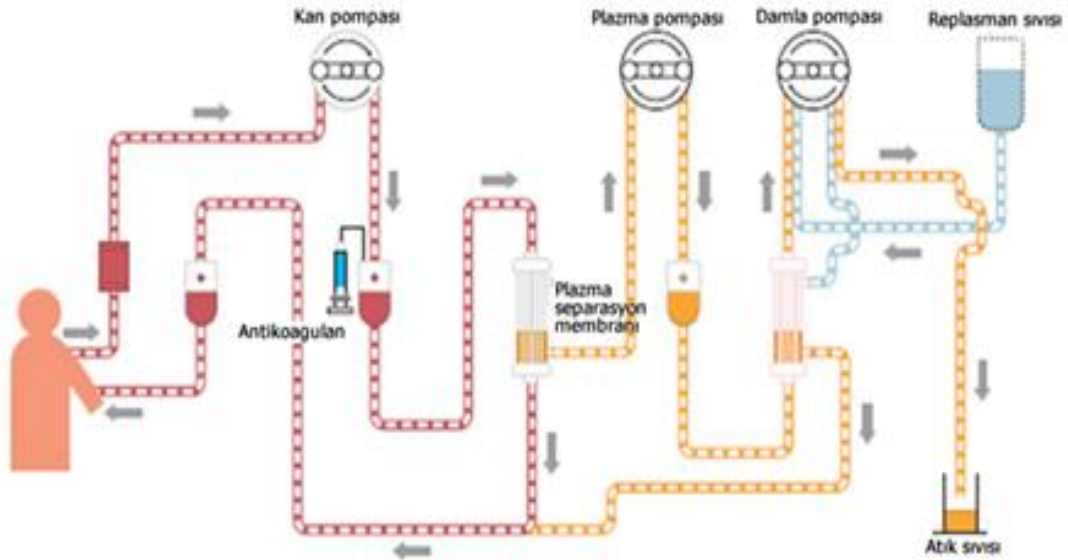
İmmünoadsorbsiyon kolonları düzenli ve devamlı kullanım için onay almıştır (78). Uygulanan aferez seansı başına 3-6 litre plazma volümü gerekir. LDL kolesterol başlangıç seviyesine göre %30-40 oranında azalır. HDL, serum proteinleri, immunglobulinler ve fibrinojende de yaklaşık %15-20'lik bir düşüş meydana gelir fakat bu düşüş, işlemden 24 saat sonra normal seviyelerine geri döner (80). İşleme bağlı görülen yan etki ve komplikasyonlar oldukça nadirdir (81).

Double filtrasyon/Kaskad filtrasyon plazmaferezi (DFPP):

Kaskad filtrasyonu, membran diferansiyal filtrasyon veya double filtrasyon plazmaferezi olarak da bilinir (67,82). Kaskad filtrasyonu Agishi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Lipit aferez tedavisinde kullanılan ilk semisensitif tekniktir (83).

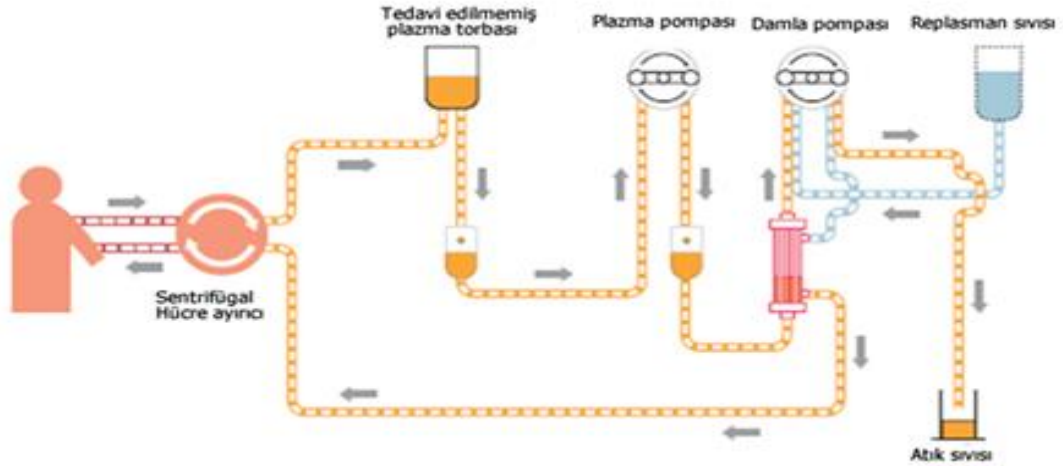
Kaskad filtrasyonundaki sekonder membranın yaklaşık 1 milyon dalton cut-off'u mevcuttur. LDL kolesterolün ise yaklaşık 2.3 milyon dalton moleküler ağırlığı vardır ve böylece LDL bu membran tarafından tutulur. 1 milyon daltondan küçük olan plazma komponentleri membrandan geçip hastaya dönerken, 1 milyon daltondan büyük diğer tüm moleküller membrandan geçemez. Böylece 2500-3000 ml plazma ayrılması ile total kolesterol seviyelerinde %35-50, LDL kolesterol seviyelerinde ise yaklaşık %30-45 oranında bir azalma görülür (84).

Sekonder membranın değişik çaplı irregüler düzensiz polar dağılımı sebebiyle; fibrinojen, HDL ve immunglobulinler gibi düşük molekül ağırlıklı plazma komponentleri de membranda tutulabilir (85,86). Kaskad filtrasyonun seçiciliğini arttırmak için kesin tanımlanmış porları olan daha seçici sekonder membranlar geliştirilmiştir. Lipid filter EC-50 (Asahi, Japonya) gibi yeni sentetik sekonder membranlar, plazma komponentlerinin ayırımında daha etkin bir şekilde işlev görmektedirler (87). Bu yeni geliştirilen membranlar sayesinde fibrinojen, total protein ve immunglobulin gibi moleküller aferez sonrası değişmeden kalırlar. DFPP yöntemi şematik olarak şekil-2'de gösterilmiştir.



şekil-2: DFPP yönteminin şematik gösterimi

Kaskad filtrasyon ile DFPP birbirine çok benzer aferez yöntemleridir. DFPP'de plazma ile kanın hücresel elemanları bir plazma ayırıcı filtre yardımı ile ayrılırken, kaskad filtrasyon yönteminde ise plazmanın ayrılması kanın santrifüje edilmesi ile sağlanır. Dolayısı ile DFPP'de aferez işlemi tek bir cihaz ile gerçekleşirken, kaskad filtrasyon yönteminde ise kanın santrifüje edilmesini sağlayacak ikinci bir cihaza gereksinim vardır. Sonrasında her iki yöntemde de ayrılan plazma bir komponent seperatrne gönderilerek plazmadan lipitlerin uzaklaştırılması sağlanır (88). Kaskad filtrasyon yöntemi şematik olarak şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-3: Kaskad filtrasyon yönteminin şematik gösterimi

Yeni nesil reaferez:

Filtrasyon kaskadının özel yöntemi ile geliştirilmiştir. Yaşa bağlı moleküler dejenerasyon, diyabet, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve ani ölüm gibi mikrosirkülasyonun bozulduğu durumlarda kan viskozitesini azaltmak için tasarlanmıştır. Özellikle diyabetik retinopati ve yaşa bağlı moleküler dejenerasyon tedavisinde elde edilen sonuçlar umut vericidir (89).

Hiperlipidemisi olan hastalarda LDL aferezi sonrasında venül ve arteriollerde dilatasyon meydana gelir. Bu durum, doku perfüzyonunu pozitif olarak etkilemektedir (90).

Lipoprotein(a) Aferezi:

Lp(a)'nın plazma seviyelerinin yükselmesi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir (91,92). Lp(a) hem aterojenik hem de plazminojen ile yapısal benzerliği nedeniyle trombojenik potansiyele sahip bir lipoproteindir (93).

Lp(a) düzeyini düşürmede en efektif yöntem LDL aferez metodudur. 1993 yılından beri, anti Lp(a)'ya bağlı sepharoz içeren özel immunoadsorbsiyon antikor kolonları, yüksek serum Lp(a) konsantrasyonu olan hastalarda tedavi için kullanılmaktadır (94).

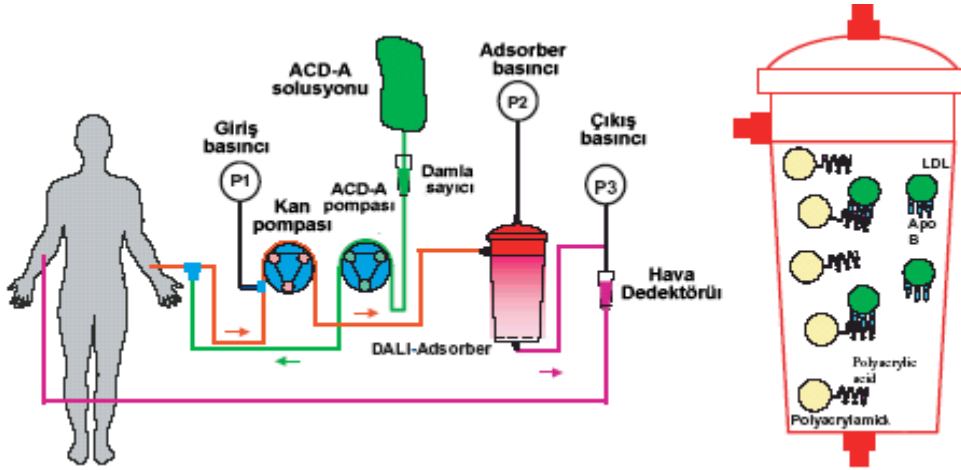
İnsan Lp(a)'sına karşı spesifik poliklonal antikor, koyun serumundan elde edilmiştir. Tedavi için iki kolon gereklidir. Her kolon sterilizasyon için 400 ml sorbentli ile doldurulur. Anti Lp(a) immunoadsorbsiyon kolonları tekrar

kullanılabilir özelliktedir. Tedaviler arasındaki sürede, aferez prosedüründe daha önce yıkanmış olan kolonlar 4 derecede depo solüsyonda bekletilir. Her hasta için iki kişisel kolon ayrılır (95,96).

Lipoproteinlerin tam kandan direk adsorbsiyonu (DALI):

Bosch ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilmiştir (97). DALI metodunda poliakrilast kaplı poliakrilamid içeren adsorbe edici yüzeyler kullanılır. Kolonun LDL, Lp(a) ve trigliserit adsorbe edebilmesi için yaklaşık 1,5-2 litre kan hacmine ihtiyaç vardır. Kolonun rejenere edilmesi gerekmez, çünkü her kolon sadece tek bir seansta kullanılır (98).

Kan basit bir devre ile LDL adsorbe edici özelliği olan bu yüzey üzerine pompalanır. LDL, Lp(a) ve diğer lipoproteinlerin kandan temizlenmesi işlemi gerçekleştirilir (98,99). DALI yönteminde lipoproteinlerin yanında kalsiyum ve magnezyum da adsorbe edilebilir. Bu yüzden kolonlara; bu elektrolitleri içeren bir solüsyonla ön yıkama yapılır ve böylece tedavi süresince hipokalsemi ve hipomagnezemi engellenmiş olur (100). DALI yöntemi şematik olarak Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil-4: DALI yönteminin şematik gösterimi

DALI liposorber D:

Liposorber D; dekstran sülfat liposorber LA-15 sistem teknolojisine dayanılarak geliştirilmiş LDL aferez yöntemidir. Liposorber D; negatif yüklü anyonları kullanarak, pozitif yüklü LDL, VLDL ve Lp(a) partiküllerini kandan adsorbe eder (101). Negatif yüklü yüzeyler intrinsek koagülasyon yolağını

aktive eder. Bu yöntemle yapılan işlemlerde PT kısalması ve aPTT uzaması olduğu gözlenmiştir. Faktör XI ve XII gibi koagülasyon faktörleri de dekstran sülfat adsorbsiyonu ile azalır, fakat bu faktörler tedaviden sonraki 1-2 gün içinde normal seviyelerine geri döner.

Birçok çalışma liposorber D yöntemi ile LDL, Lp(a) ve trigliserit seviyelerinde düşüş sağlandığını göstermiştir. İşlem esnasında gözlenen yan etkiler solüsyonunun neden olduğu hipotansiyon ve hipokalsemidir. Semptomlar ise kalsiyum uygulaması ile kaybolmaktadır (102).

1.3.2. Lipit Aferezinin Sonucu

Lipit aferez tedavisinde kullanılan tüm teknikler etkilidir ve genellikle de iyi tolere edilirler. Haftada bir veya iki haftada bir uygulanan aferez tedavisi ile LDL kolesterol başlangıç seviyelerine göre yaklaşık %50-60 oranında azaltılabilmektedir.

LDL seviyeleri her işlemde sonra tekrar artma eğilimi gösterir. Ancak başlangıç seviyesine kadar yükselme görülmez. Birkaç işlem sonrasında bu durum dengelenir. Aferez işleminden sonraki artış, anti-hiperlipidemik ajanlarla yavaşlatılabilir. Lipit aferezi tedavisi özellikle familyal hiperlipidemili ve seçilmiş olgularda yaşam boyu ya da daha iyi bir diğer tedavi seçeneği bulunana kadar uygulanmalıdır (103).

Yine daha önce yapılan çalışmalar neticesinde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişen hastalarda uygulanan lipit aferezi ile hastaların 3/4'ünde tam iyileşme olduğu görülmüştür. Düzenli olarak lipit aferezi uygulanan hastalarda ise akut pankreatit gelişme riskinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (104,105).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 09 Haziran 2015 tarihli 2015-12/32 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Bu retrospektif çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Aferez Ünitesince 01/01/2010 ile 30/01/2014 tarihleri arasında medikal tedavilere dirençli olan hiperlipidemi hastaları ve lipit değerlerinin çok yüksek olmasından kaynaklanan bir akut komplikasyon varlığında lipit aferez tedavisi uygulanan hastalar olmak üzere toplam 14 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 18 yaşından küçük olan, aferez işlemi öncesi ve sonrasındaki lipit değerlerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların yaşı, ortalama takip süresi, lipit aferez tedavisi uygulama endikasyonu, aferez işleminin hangi yöntem ile uygulandığı, aferez işlemi öncesindeki ve sonrasındaki lipit değerleri ve aferez esnasında herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği incelenmiştir.

Lipit aferez yöntemi olarak Double filtrasyon plazmaferez (DFPP), Kaskad filtrasyon ve Lipoproteinlerin tam kandan direkt adsorbsiyonu (DALI) yöntemleri kullanılmıştır.

DFPP yönteminde; kanın ekstrakorporeal devrede sirkülasyonu için vasküler giriş üç yöntem ile elde edilmiştir. Bu girişler periferik venlere intraket takılarak, arterio-venöz fistül aracılığı ile ve santral juguler kateter takılarak sağlanmıştır. DFPP seansları Plasauto Σ (Plasauto Σ Cihazı, Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) ile uygulanmıştır.

İlk önce sistemde plazmayı kanın hücresel komponentlerinden ayırmak için polietilen bir membrana sahip, yüzey alanı 0.5 m² olan bir plazma ayırıcı filtre (Plasmaflo OP-05W(L), Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) kullanılmıştır. Daha sonra ayrılmış olan plazmadan lipitleri uzaklaştırmak için etilen vinil alkol kopolimeri özellikle membrana sahip,

yüzey alanı 2.0 m² olan bir plazma komponent seperatörü (Cascadeflo EC-50W(L) Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) kullanılmıştır.

Kanın hücresel elemanları ile plazmayı ayırıcı filtreden geçen kanın akış hızı 50-80 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Plazma ayırıcı filtre içinden geçen kanın maksimum %33'üne kadar plazmanın ayrılmasına izin verdiğinden plazma akış hızı 10-25 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Antikoagülan olarak işlem başlangıcında bolus olarak 50 IU, idame olarak da saat başı 25-30 IU heparin uygulanmıştır. Her bir seansta hastaların kiloları ile orantılı olarak 3000-4000 ml arasında plazma işlenmiştir. DFPP yöntemi ile yapılan aferez işlemlerinde herhangi bir replasman sıvısına ihtiyaç olmamıştır. Her seansta yeni bir set kullanılmıştır (106).

Kaskad filtrasyon tekniği ile DFPP metodu birbirine çok benzer aferez yöntemleridir. İki sistem arasındaki ana fark DFPP metodunda plazma ile kanın hücresel elemanları bir plazma ayırıcı filtre ile ayrılırken, Kaskad filtrasyon tekniğinde ise plazmanın kanın hücresel elemanlarından ayrılması kanın santrifüje edilmesi sağlanır. Dolayısı ile DFPP metodunda lipit aferez işlemi tek bir cihaz ile gerçekleştirilebilir iken kaskad filtrasyon yönteminde ise kanın santrifüje edilmesini sağlayacak ikinci bir cihaza gereksinim vardır. Sonrasında her iki yöntemde de ayrılan plazma bir komponent seperatörüne gönderilerek plazmadan lipitlerin uzaklaştırılması sağlanır.

Kaskad filtrasyon yönteminde; kanın estrakorporeal devrede sirkülasyonu için vasküler giriş üç yolla sağlanmıştır. Bu yollar periferik venlere intraket takılarak, arterio-venöz fistül aracılığı ile ve santral juguler kateter takılarak sağlanmıştır. İlk önce plazma ile kanın hücresel elemanlarını santrifüj yöntemi ile ayıracak bir aferez cihazı (Cobe Spectra, Lakewood, CO, USA) kullanılmıştır. Bu cihaz içerisinde kanın akış hızı 50-60 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu sistemde antikoagülan madde olarak ACD-A kullanılmıştır. Cihazdan çıkan plazmanın akış hızı 15-30 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. İlk cihazda santrifüj yöntemi ile ayrılan plazma lipitlerin uzaklaştırılması amaçlı ikinci bir cihaza (İnfomed CF 100, Genova-Switzerland) gönderilmiştir. Bu aşamada plazmadan lipitleri uzaklaştırmak için etilen vinil alkol kopolimeri özellikte membrana sahip, yüzey alanı 2.0 m²

olan bir plazma komponent seperatörü (Cascadeflo EC-50W(L) Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) kullanılmıştır. Her bir seansta hastaların kiloları ile orantılı olarak 3000-4000 ml arasında plazma işlenmiştir (106). Kaskad filtrasyon yöntemi ile yapılan aferez işlemlerinde antikoagülan madde olarak kullanılan ACD-A'nın kalsiyum tutucu özelliği olduğundan her seansta hastalara 500 cc izotonik içerisinde 3 ampul kalsiyum replasmanı uygulanmıştır. Her seansta yeni bir set kullanılmıştır.

DALI yönteminde kanın estrakorporeal devrede sirkülasyonu için vasküler giriş üç yolla sağlanmıştır. Bu yollar periferik venlere intraket takılarak, arterio-venöz fistül aracılığı ile ve santral juguler kateter takılarak sağlanmıştır. Bu sistemde plazma ile kanın hücresel elemanlarının ayrımı gerekmemektedir. Tam kan bir filtre aracılığı ile lipitleri doğrudan absorbe eden bir cihaza (Fresenius 4008 ADS, Hamburg, ALMANYA) gönderilmiştir. Cihaz içerisinde kanın akış hızı 30-50 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu sistemde antikoagülan madde olarak ACD-A kullanılmıştır. Cihaz içerisinde tam kandan lipitleri absorbe eden bir filtre (DALI-250, 500, 750, 1000 Adsorber) kullanılmıştır (106). DALI yöntemi ile yapılan aferez işlemlerinde antikoagülan madde olarak kullanılan ACD-A'nın kalsiyum tutucu özelliği olduğundan her seansta hastalara 500 cc izotonik içerisinde 3 ampul kalsiyum replasmanı uygulanmıştır. Her seansta yeni bir set kullanılmıştır.

Uygulanan her bir aferez işleminin, hangi yöntem kullanılarak ve hangi lipit değerinde düşüş sağlamak amacıyla yapıldığı tespit edildi. Hastaların her aferez işleminden önceki total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerleri tarandı. Yine aferez işleminden sonraki total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerleri taranarak aferez öncesi ve aferez sonrası arasındaki değerler arasında karşılaştırma yapıldı.

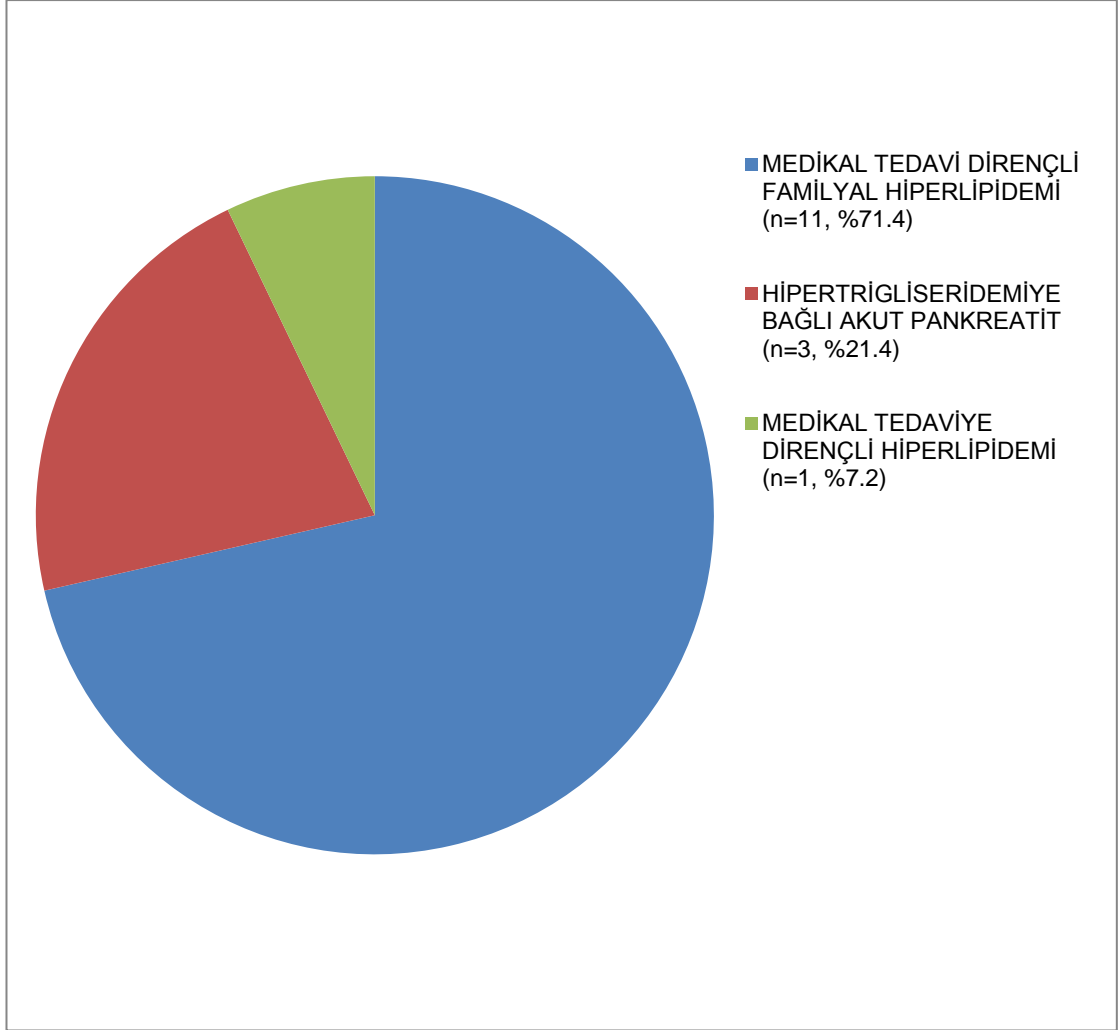
Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda sürekli değişken özelliği gösteren biyokimyasal parametreler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Standart sapmanın ortalamaya göre yüksek saptandığı ölçümler için ise medyan değerleri hesaplandı. Gruplar, ortalama ve standart

sapmalarına göre karşılaştırılarak Error-Bar grafikleri elde edildi. Yine bu gruplar medyan ve kartil değerlendirmelerine göre karşılaştırılarak Box-Plot grafikleri elde edildi. Öncelikle, biyokimyasal verilerin normal dağılıma uygunluğu Independent sample t testi ile kontrol edildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan veriler için anlamlılık testi olarak paired sample t testi uygulandı. Yine grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan veriler için anlamlılık testi olarak Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ kabul edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın 8'i (%57.1) kadın, 6'sı (%42.9) ise erkekti. Hastaların medyan yaşı 34 (18-65) idi.

Çalışmamızda değerlendirilen 14 hastanın 10'u (%71.4) medikal tedaviye dirençli familyal hiperlipidemi, 3'ü (%21.4) hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, 1'i (%7.2) ise medikal tedavilere dirençli hiperlipidemi nedeni ile lipit aferez tedavisi uygulanmış vakalar idi. Hastalara uygulanan lipit aferez tedavisinin endikasyonları ve oranları Şekil-5'te gösterilmiştir.



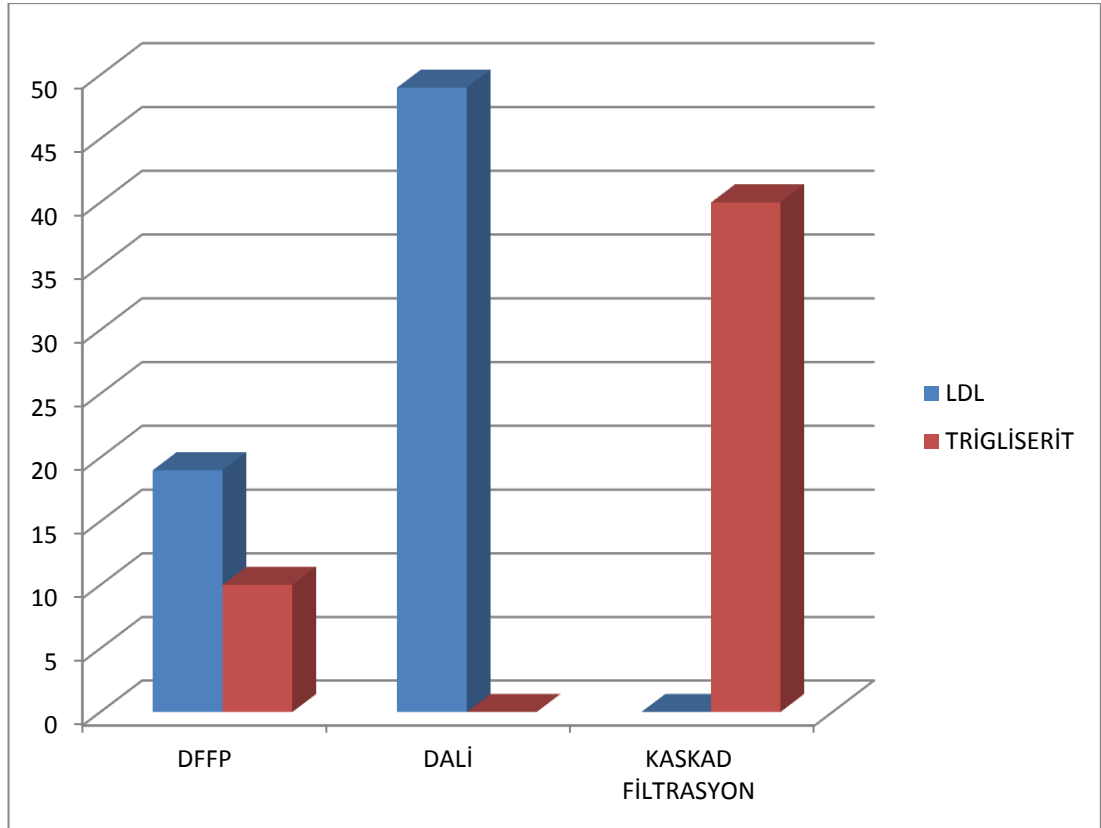
Şekil-5: Çalışmamızda uygulanan lipit aferez tedavisinin endikasyonları ve oranları

14 hastaya toplam 118 aferez işlemi uygulanmıştı. Bu aferez işlemlerinin 68'i (%57.6) LDL değerlerinde, 50'si (%42.4) ise trigliserit değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile gerçekleştirilmişti.

118 aferez işleminin 29'u (%24.6) Double filtrasyon plazmaferez (DFPP), 49'u (%41.5) Lipoproteinlerin tam kandan direkt adsorbsiyonu (DALI) ve 40'ı (%33.9) ise Kaskad filtrasyon yöntemi kullanılarak uygulanmıştı.

Trigliserit değerlerinde düşüş sağlamak için yapılan 50 aferez işleminin 10'u (%20) DFPP ve 40'ı (%80) ise Kaskad filtrasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmişti.

Yine LDL değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile yapılan 68 aferez işleminin 19'u (%28) DFPP ve 49'u (%72) ise DALI yöntemi ile gerçekleştirilmişti. Trigliserit ve LDL aferezinde kullanılan yöntemler ve işlem sayıları Şekil-6'da gösterilmiştir.



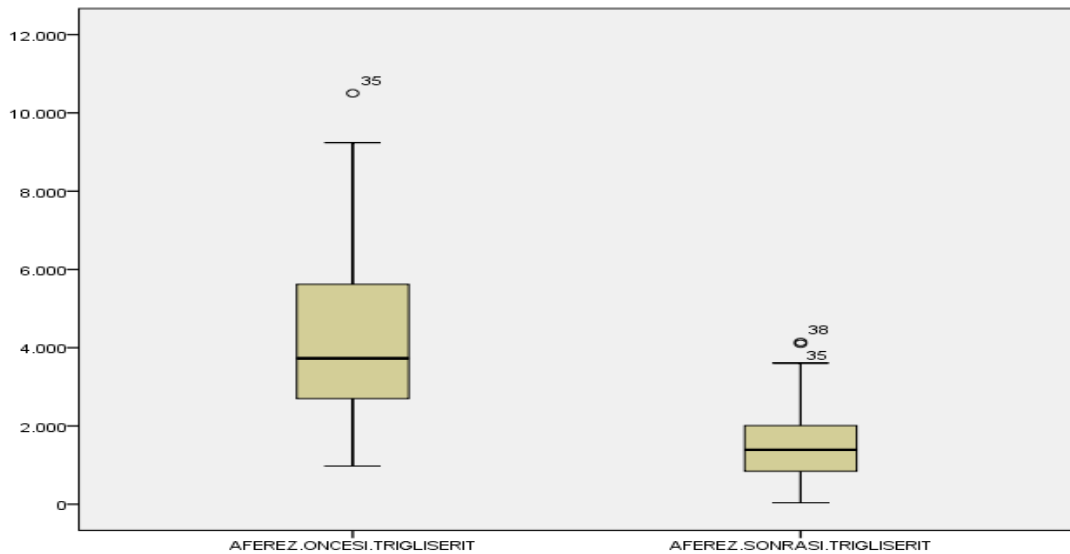
Şekil-6: LDL ve Trigliserit aferezinde kullanılan yöntemler ve işlem sayıları

Trigliserit değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile Kaskad filtrasyon yöntemi kullanılarak yapılan 40 aferez işleminin, öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Trigliserit aferezi için Kaskad filtrasyon yöntemi ile uygulanan işlemler öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri

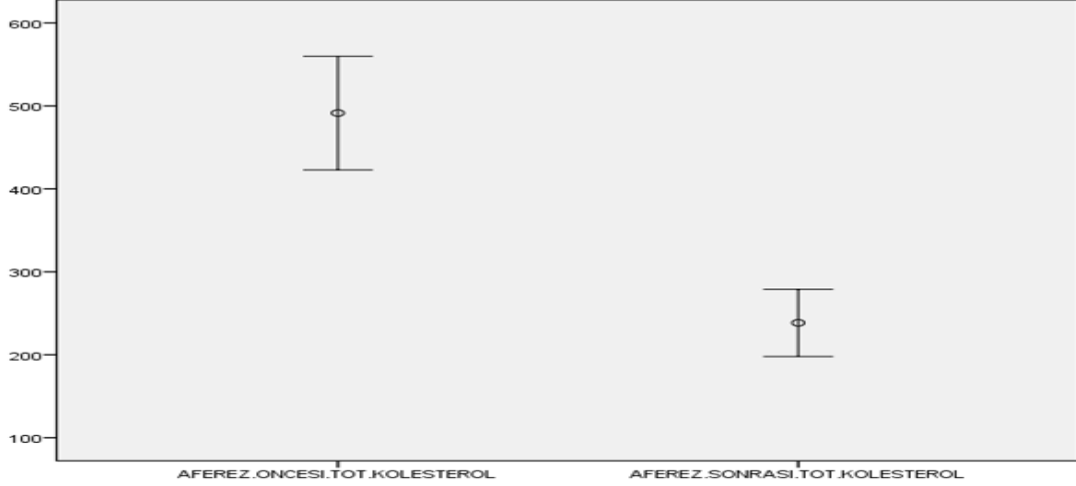
KASKAD FİLTRASYON			
	Aferez Öncesi	Aferez Sonrası	p değeri
Trigliserit (mg/dl)	3729 (975-10502)	1390 (39-4143)	< 0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	441.5 (189-965)	238 (61-547)	< 0.001
HDL (mg/dl)	14 (9-29)	12 (5-49)	0.007

Kaskad filtrasyon yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan trigliserit değeri (1390 (39-4143) mg/dl) aferez öncesi medyan trigliserit değerine (3729 (975-10502) mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). (Şekil-7)



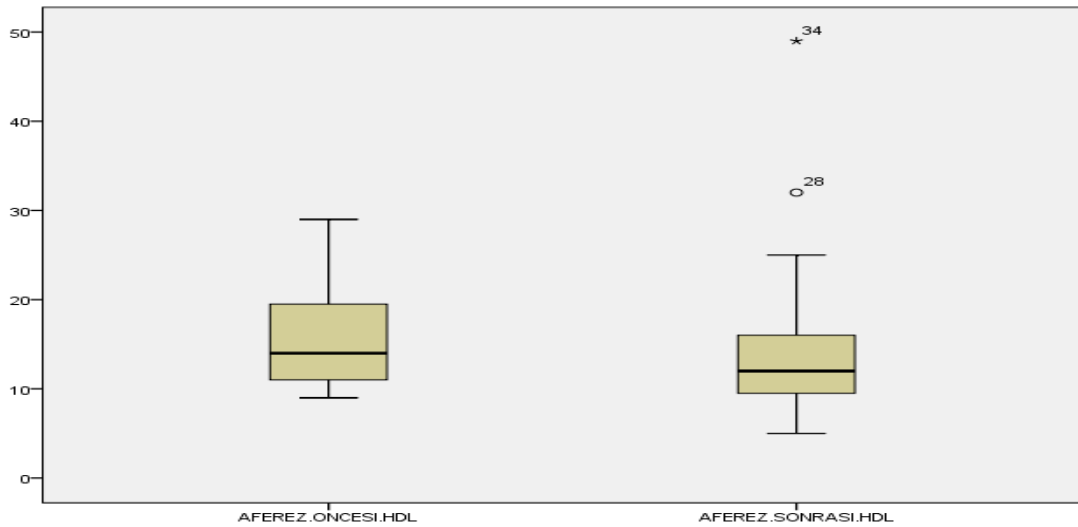
Şekil-7: Kaskad Filtrasyon yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası trigliserit değerleri (mg/dl). °: Sapan değerler.

Kaskad filtrasyon yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan total kolesterol değeri (238 (61-547) mg/dl) aferez öncesi medyan total kolesterol değeri (441.5 (189-965) mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). (Şekil-8)



Şekil-8: Kaskad filtrasyon yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri (mg/dl).

Kaskad filtrasyon yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan HDL değeri (12 (5-49) mg/dl) ile aferez öncesi medyan HDL değeri (14 (9-29) mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0.007$). (Şekil-9)



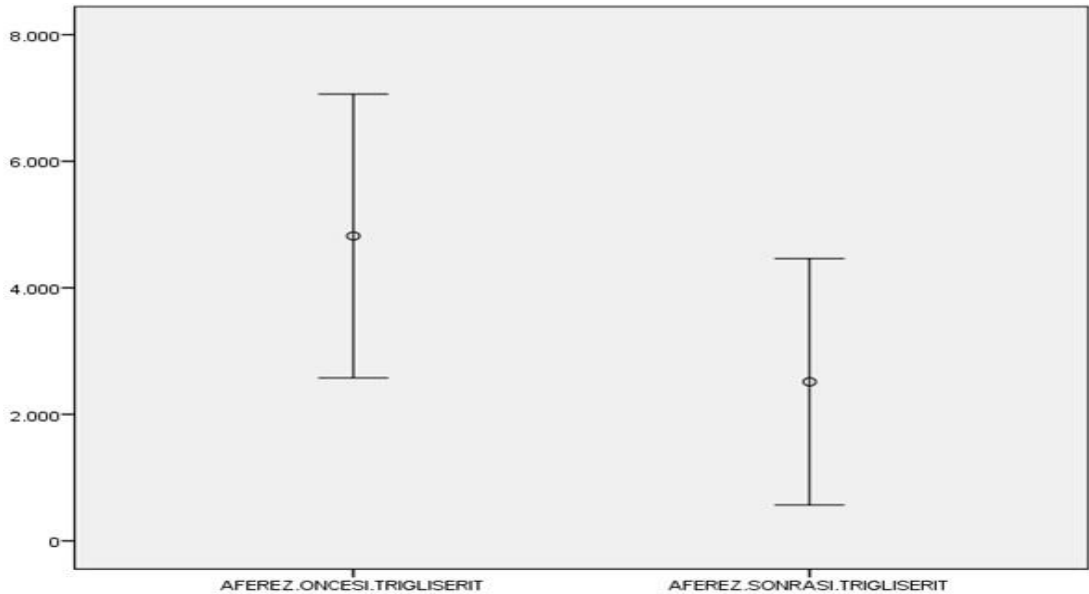
Şekil-9: Kaskad Filtrasyon yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası HDL değerleri (mg/dl).^o: Sapan değerler, *: Aşan değerler.

Trigliserit değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile DFPP yöntemi kullanılarak yapılan 10 aferez işleminin öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Trigliserit aferezi için DFPP yöntemi ile uygulanan işlemler öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri

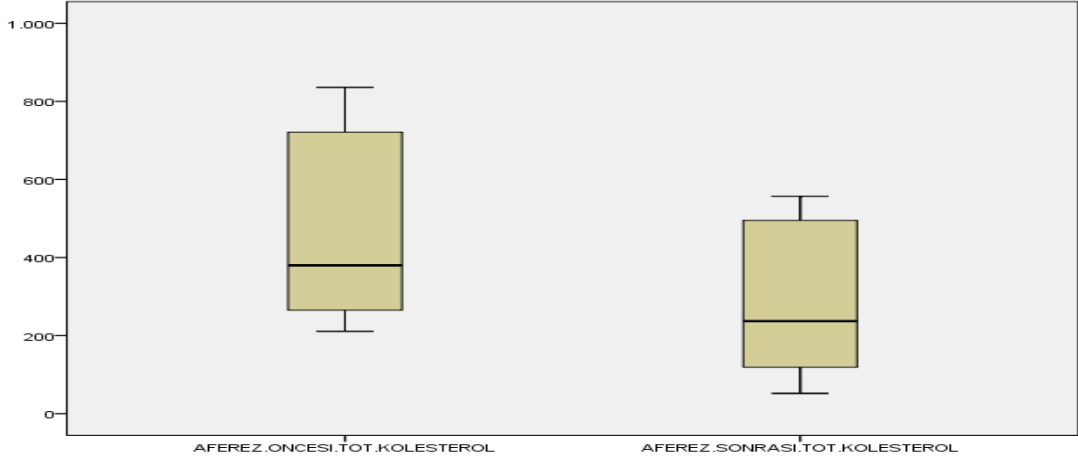
DFPP			
	Aferez Öncesi	Aferez Sonrası	p değeri
Trigliserit (mg/dl)	4159 (506-9996)	999 (159-7384)	0.005
Total Kolesterol (mg/dl)	380 (211-836)	237 (52-557)	0.005
HDL (mg/dl)	13 (5-15)	10.5 (6-17)	0.330

DFPP yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan trigliserit değeri (999 (159-7384) mg/dl) aferez öncesi medyan trigliserit değerine (4159 (506-9996) mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.005$). (Şekil-10)



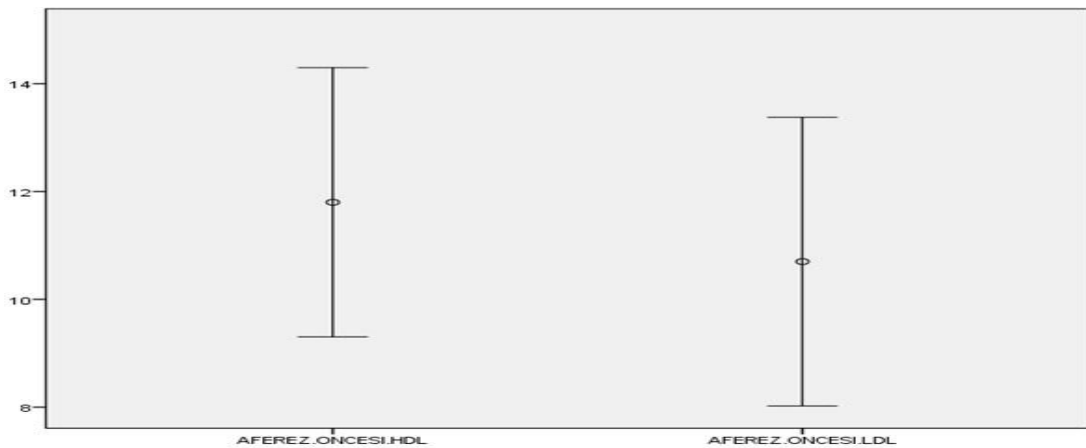
Şekil-10: DFPP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası trigliserit değerleri (mg/dl).

DFPP yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan total kolesterol değeri (237 (52-557) mg/dl) aferez öncesi medyan total kolesterol değeri (380 (211-836) mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır. ($p=0.005$). (Şekil-11)



Şekil-11: DFPP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri (mg/dl).

DFPP yöntemi ile trigliserit aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan HDL değeri (10.5 (6-17) mg/dl) ile aferez öncesi medyan HDL değeri (13 (5-15) mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.330$). (Şekil-12)



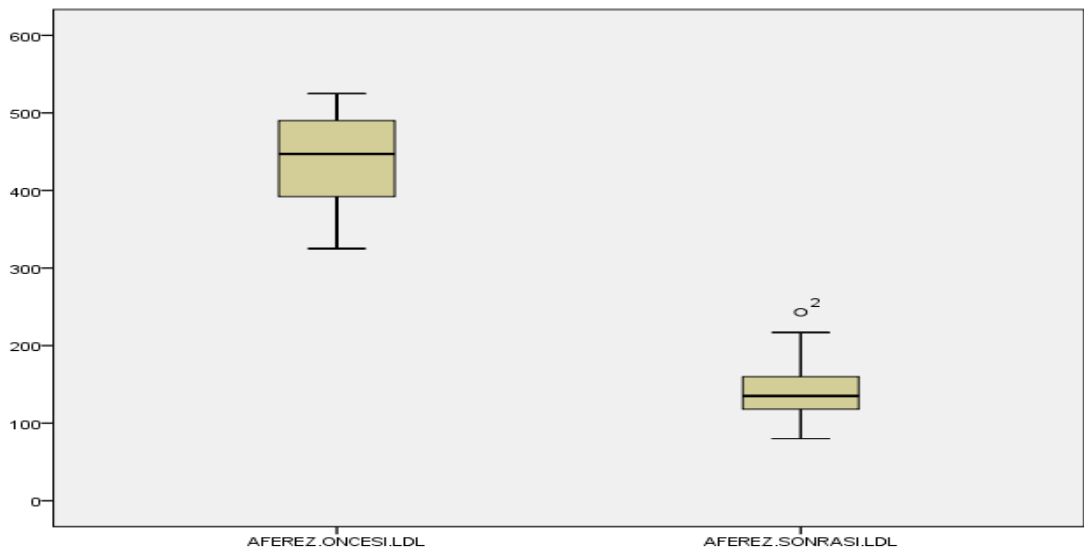
Şekil-12: DFPP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası HDL değerleri (mg/dl).

LDL deęerlerinde dūřuř saęlamak amacı ile DALI yōntemi ile yapılan 49 aferez iřleminin ōncesi ve sonrasındaki lipit deęerleri Tablo-10'da gōsterilmiřtir.

Tablo-10: LDL aferezi için DALI yōntemi ile uygulanan işlemler ōncesi ve sonrası lipit değerleri

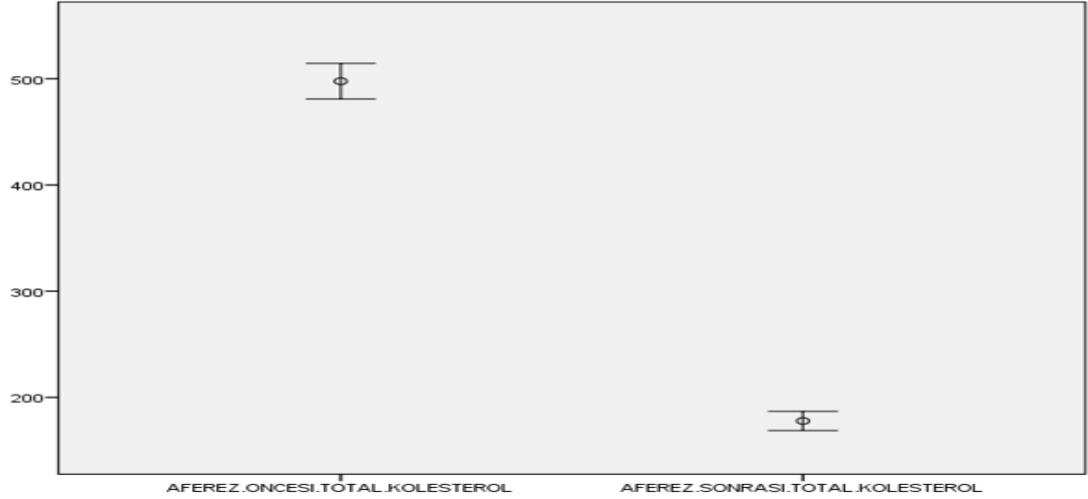
DALI			
	Aferez ōncesi	Aferez Sonrası	p değeri
LDL (mg/dl)	447 (325-525)	135 (80-243)	<0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	501 (373-598)	175 (110-282)	<0.001
HDL (mg/dl)	29 (24-40)	26 (14-37)	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	131 (66-212)	57 (22-102)	<0.001

DALI yōntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan LDL değeri (135 (80-243) mg/dl) aferez ōncesi medyan LDL değeri (447 (325-525) mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir dūřuř olduğu gōr÷lmüşt÷r ($p < 0.001$). (şekil-13)



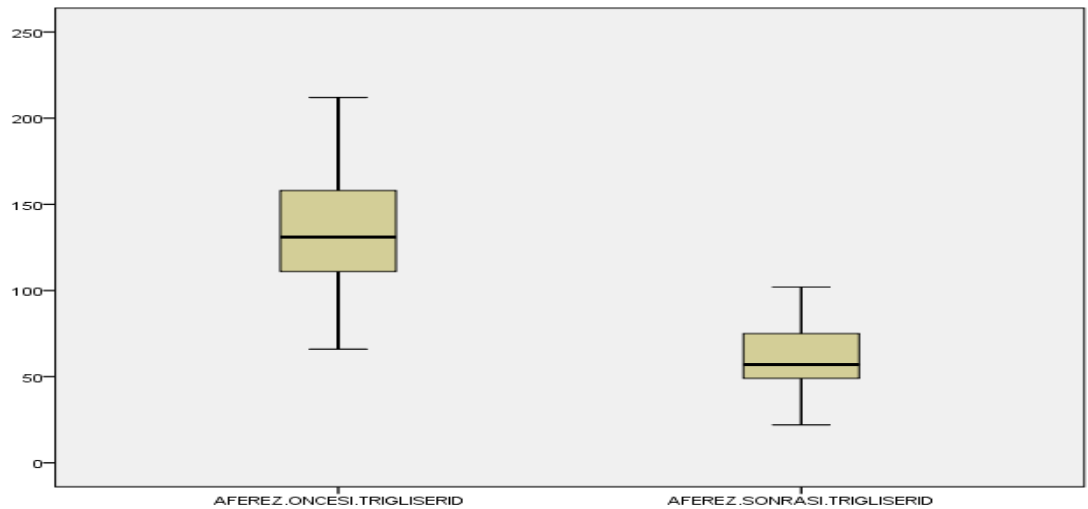
şekil-13: DALI yōntemi ile aferez ōncesi ve sonrası LDL değerleri (mg/dl). °: Sapan değerler.

DALI yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan total kolesterol değeri (175 (110-282) mg/dl) aferez öncesi medyan total kolesterol değeri (501 (373-598) mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). (Şekil-14)



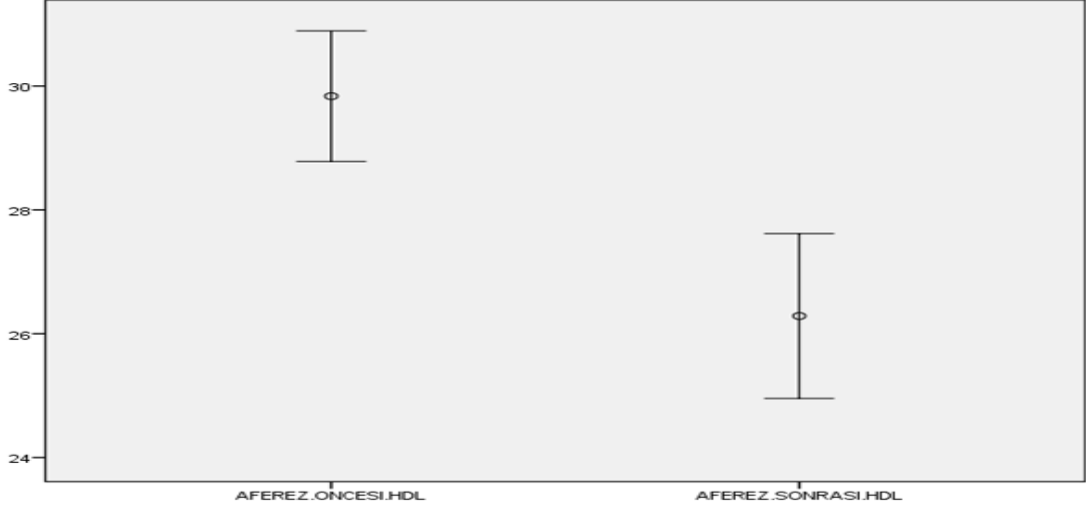
Şekil-14: DALI yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri (mg/dl).

DALI yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan trigliserit değeri (57 (22-102) mg/dl) aferez öncesi medyan trigliserit değerine (131 (66-212) mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). (Şekil-15)



Şekil-15: DALI yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası trigliserit değerleri (mg/dl).

DALI yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan HDL değeri (26 (14-37) mg/dl) aferez öncesi medyan HDL değeri (29 (24-40) mg/dl) ile karşılaştırıldığında bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme meydana geldiği görülmüştür ($p<0.001$). (Şekil-16)



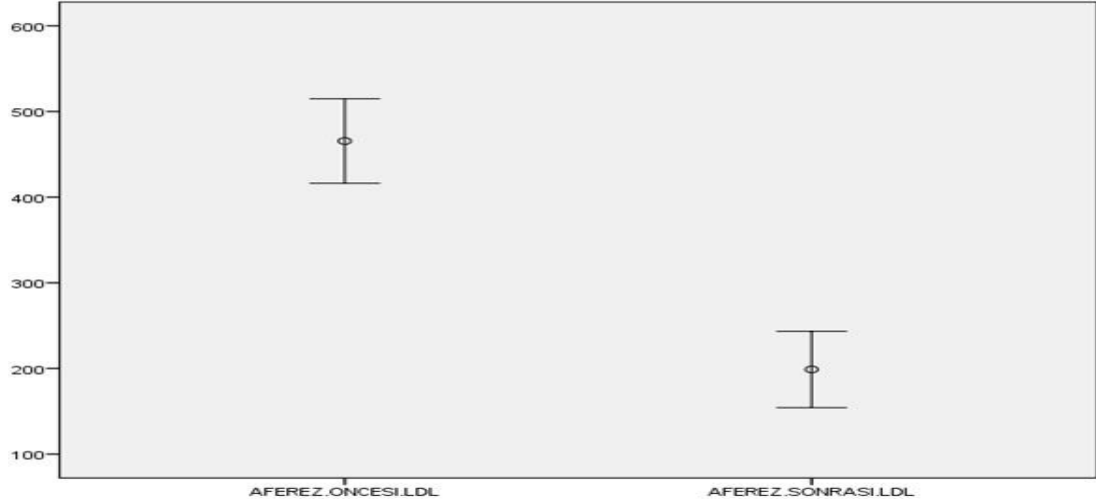
Şekil-16: DALI yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası HDL değerleri (mg/dl).

LDL değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile DFPP yöntemi ile yapılan 19 aferez işleminin öncesi ve sonrasındaki lipit değerleri Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: LDL aferezi için DFPP yöntemi ile uygulanan işlemler öncesi ve sonrası lipit değerleri

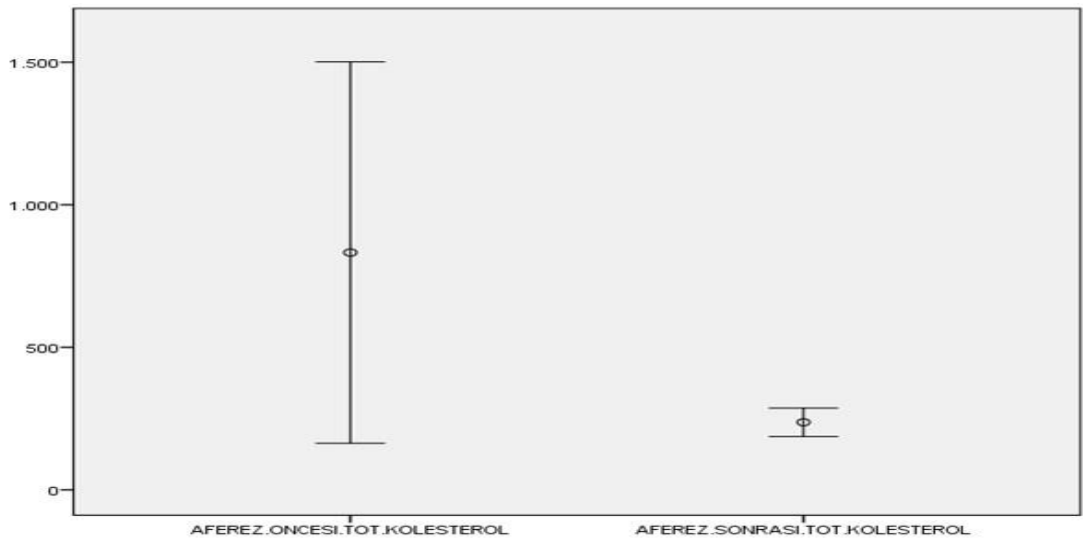
DFPP			
	Aferez Öncesi	Aferez Sonrası	p değeri
LDL (mg/dl)	485 (254-671)	197 (87-426)	<0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	543 (289-655)	213 (110-486)	<0.001
HDL (mg/dl)	29 (12-42)	21 (10-28)	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	125 (56-244)	66 (29-331)	<0.001

DFPP yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların; aferez sonrası medyan LDL değeri (197 (87-426) mg/dl) aferez öncesi medyan LDL değeri (485 (254-671) mg/dl) ile karşılaştırıldığında, LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). (Şekil-17)



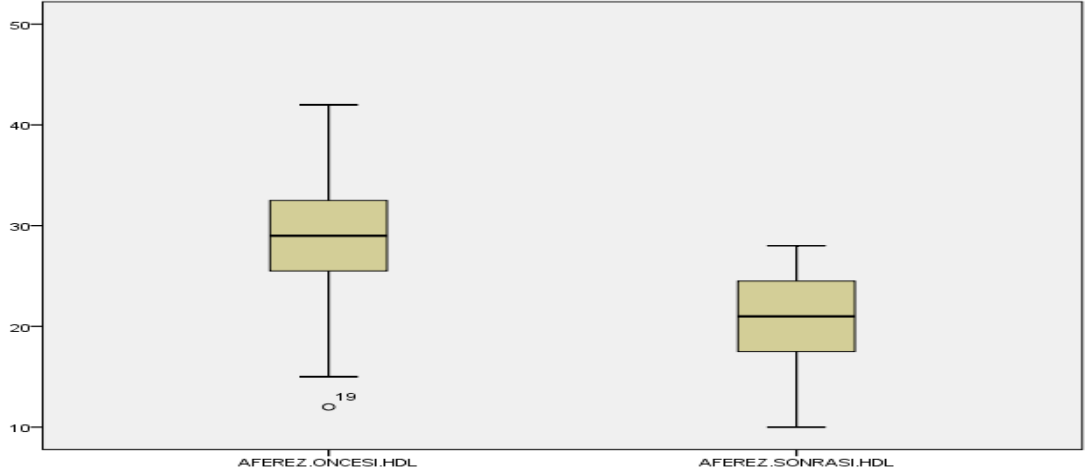
Şekil-17: DFPP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası LDL değerleri (mg/dl).

DFPP yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan total kolesterol değeri (213 (110-486) mg/dl) aferez öncesi medyan total kolesterol değerine (543 (289-655) mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). (Şekil-18)



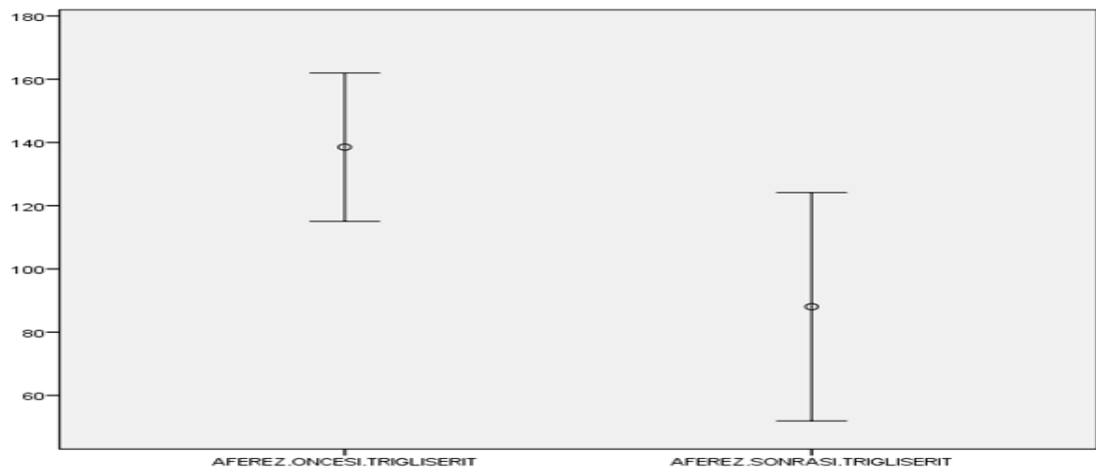
Şekil-18: DFPP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri (mg/dl).

DFFP yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez sonrası medyan HDL değerleri (21 (10-28) mg/dl) aferez öncesi medyan HDL değerleri ile karşılaştırıldığında (29 (12-42) mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0.001$). (Şekil-19)



Şekil-19: DFFP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası HDL değerleri (mg/dl).
°: Sapan değerler.

DFFP yöntemi ile LDL aferezi yapılan hastaların, aferez öncesi medyan trigliserit değerleri (125 (56-244) mg/dl) ile aferez sonrası medyan trigliserit değerleri (66 (29-331) mg/dl) ile karşılaştırıldığında aferez sonrası değerlerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$). (Şekil-20)



Şekil-20: DFFP yöntemi ile aferez öncesi ve sonrası trigliserit değerleri (mg/dl).

Her üç yöntemle de uygulanan tüm aferez seansları esnasında hastalarda vasküler erişim açıklığının idame ettirilemeyip ikinci bir vasküler erişim noktasına ihtiyaç duyulması dışında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Kaskad filtrasyon ve DALI yöntemlerinde kullanılan antikoagölan maddenin (ACD-A) kalsiyum tutucu özelliğinin olması ve buna bağlı hipokalsemi semptomları ortaya çıkarabilmesinden dolayı bu aferez işlemleri esnasında hastalara intravenöz olarak 3 ampul kalsiyum replasmanı yapılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lipit aferezi tedavisinin lipit profili üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılan çalışmamızda, uygulanan üç yöntem ile de lipit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Daha önce literatürlerde yayınlanmış olan birçok çalışma aferez tedavisinin lipit profili üzerine olan olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Yine bu lipit değerlerinde meydana gelen düşüşlerin de özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu yönde etki gösterdiği saptanmıştır.

Kroon ve arkadaşları tarafından; 1996 yılında, LDL aferez tedavisi ve statin tedavisi alan hastaları içeren bir çalışma yapılmıştır. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile hiperlipidemisi düzelmeyen ve herhangi bir lipit düşürücü tedavi almayan hastalar; randomize edilerek, sadece simvastatin alanlar ve simvastatine ek olarak her iki haftada bir LDL aferez tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. İki yıl sonunda sadece simvastatin alan grupta LDL kolesterol 270 mg/dl'den 154 mg/dl'ye düşerken, LDL aferezi tedavisi alan grupta ise 269 mg/dl'den 116 mg/dl'ye düşmüştür. Yine iki yıl sonunda hastalar anjiyografik olarak değerlendirilmiş ve aferez tedavisi alan grupta koroner arterlerdeki minör lezyonların daha fazla kaybolduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında her iki tedavinin de aterosklerotik ilerlemeyi durdurduğu, fakat LDL aferez tedavisinin fonksiyonel iyileşmeyi daha fazla arttırdığı şeklinde yorum yapmışlardır (107).

Matsuzaki ve arkadaşları; 2002 yılında, anti-hiperlipidemik ajanları ve lipit aferez tedavisini kullanarak, hiperlipidemik hastalarda lipit değerlerinin düşürülmesinin, koroner aterosklerotik plakların gerilemesini sağlayıp sağlamadığını değerlendirmiştir. LDL düzeyi 130-230 mg/dl arasında olan, en az altı aydır lipit düşürücü ilaç tedavisi alan ve koroner arter hastalığı olan 19 hasta çalışmaya alınmıştır. 19 hastanın 12'si ilaç tedavisine ek olarak bir yıl boyunca her iki haftada bir LDL aferez tedavisi almıştır. Bir yıl sonunda total kolesterol ve LDL değerleri sadece ilaç tedavisi alan grupta değişmemiştir. LDL aferezi tedavisi alan grupta ise total kolesterol %28.4 ve LDL kolesterol

ise %34.3 oranında azalmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve birinci yılın sonunda hastalar anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Aferez tedavisi alan grupta koroner arterlerdeki minimal lümen çapı ve plak alanı belirgin olarak iyileşmiş; sadece ilaç tedavisi alan grupta ise lümen çapı değişmemiş veya plak alanı artmış olarak saptanmıştır (108).

Mabuchi ve arkadaşları; 2002 yılında, koroner arter hastalığı olan hiperlipidemik hastalarda, sadece lipit düşürücü ilaç alan 87 hastanın ve lipit düşürücü ilaçlara ilaveten lipit aferez tedavisi alan 43 hastanın tedavi etkinliğini değerlendirmiştir. Altı yıllık takip sonrasında tedavilerin etkinliği ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Yalnızca ilaç tedavisi alan grupta ortalama LDL kolesterol düşüşü %28 iken, ilaç tedavisi ile birlikte aferez tedavisi uygulanan grupta LDL kolesterol düşüşü %58 olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda koroner bir olay geçirme oranı aferez tedavisi alan grupta daha düşük (%10'a karşı %36) olarak saptanmıştır (109).

Çalışmamızda aferez tedavisinin lipit değerlerini düşürmedeki etkinliği değerlendirilmiş olup lipit değerlerindeki düşüşün klinik sonuçları değerlendirilmemiştir. Fakat yukarıda anlatılan çalışmalar (107-109) ile benzer sonuçlar elde edildiğinden, bu bulgular ışığında, lipit aferez tedavisi ile lipit değerlerinde düşüş sağlanmasının, özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu sonuçlar doğuracağı düşünülmüştür.

Bu tez çalışmasında lipit aferez tedavi yöntemi olarak Double filtrasyon plazmaferez (DFPP), Lipoproteinlerin tam kandan direkt adsorbsiyonu (DALI) ve Kaskad filtrasyon yöntemleri kullanılmıştır. Trigliserit aferezi amaçlı Kaskad filtrasyon ve DFPP yöntemleri, LDL aferezi amaçlı ise DALI ve DFPP yöntemleri kullanılmıştır. Gerek trigliserit aferezi gerekse LDL aferezi için uygulanan bu yöntemlerin hepsi lipit değerlerinde anlamlı bir düşüş sağlamıştır.

Lumbertgul ve arkadaşları; Haziran 2007 ile Mayıs 2011 yılları arasında Tayland'da DFPP yöntemi ile aferez tedavisi uygulanan 100 hastayı incelemişlerdir. Bu 100 hastanın 20'sine (%20) DFPP yöntemi ile lipit aferez tedavisi uygulanmıştır. Hastaların aferez öncesi ve sonrası değerleri

karşılaştırıldığında DFPP ile yapılan lipit aferezi sonrasında LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır (110).

Hiroshima ve arkadaşları; 2010 yılında, familial hiperlipidemi tanısı olan bir hastaya 27 ay boyunca toplam 94 seans DFPP yöntemi ile LDL aferezi tedavisi uygulamışlar ve aferez tedavisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada DFPP yöntemi ile yapılan LDL aferezi sonrasında ortalama LDL kolesterol değerinde 48.4 ± 7 'lik bir düşüş olduğunu saptamışlardır (111).

Watanabe ve arkadaşları; 2012 yılında, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve hiperlipidemisi olan 41 hastaya (31 erkek, 10 kadın) DFPP yöntemi ile uygulanan lipit aferez tedavisinin sonuçlarını açıklamışlardır. DFPP yöntemi ile uygulanan aferez işlemi sonrasında LDL kolesterol değerinde ortalama 36.7 ± 10.39 ve trigliserit değerinde ortalama 63.8 ± 16.9 oranında bir düşüş saptamışlardır. Yine bununla birlikte HDL kolesterol değerlerinde de bir azalma olduğunu göstermişlerdir (112).

Çalışmamızda gerek trigliserit aferezi için gerekse LDL kolesterol aferezi için uygulanan DFPP yöntemi ile tüm lipit değerlerinin (total kolesterol, LDL, trigliserit ve HDL) anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Sadece trigliserit aferezi için yapılan uygulamalar sonucunda HDL değerinde kısmi bir düşüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p: 0.33). Yukarıda DFPP yöntemi ile yapılan aferez tedavisi ile ilgili sonuçları içeren çalışmalar (110-112) ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da literatürdeki sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Ezhov ve arkadaşları; 2013 yılında, başarılı bir by-pass operasyonu geçiren ve statin tedavisine dirençli hiperlipidemisi olan 34 erkek hastayı 1 yıl boyunca takip etmişlerdir. Hastalar iki gruba ayrılmışlardır. İlk grup 17 hastayı (%50) içeren sadece statin tedavisi alan hastalardan, ikinci grup ise yine 17 hastayı (%50) içeren statin tedavisine ek olarak haftada 1 kez kaskad filtrasyon yöntemi ile lipit aferez tedavisi alan hastalardan oluşmuştur. Takibin üçüncü ayında bilgisayarlı tomografi ile ve onikinci ayında anjiyografik olarak by-pass grefti kontrol edilmiş ve hastaların biyokimyasal parametreleri

değerlendirilmiştir. Kaskad filtrasyon yöntemi ile aferez tedavisi alan grupta LDL kolesterol düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğu görülmüştür. Yine aferez grubunda damar greftinin sağlam kalma oranı %88.2 iken diğer grupta %72.7 olarak saptanmış ve aferez grubunda anlamlı olarak daha yüksek sağlam kalma oranı olduğu tespit edilmiştir. Yine Kaskad filtrasyon yöntemi ile yapılan aferez tedavisinde trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde de işlem sonrasında düşüş olduğunu saptamışlardır (113).

Kardas ve arkadaşları; 2011 yılında, familial hiperlipidemi tanısı olan 3 hastaya kaskad filtrasyon yöntemi ile toplam 120 seans uygulanan lipit aferezi tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Tüm seanslar LDL değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile gerçekleştirilmiştir. Kaskad filtrasyon yöntemi ile ortalama LDL kolesterol değeri 418 ± 62 mg/dl'den 145 ± 43 mg/dl'ye düşmüş, bunun yanında total kolesterol değerlerinde ortalama %57.9 ve HDL kolesterol değerlerinde ortalama %40.7 düşüş izlenmiştir (114).

Gülle ve arkadaşları; 2010 yılında yaptıkları çalışmada familial hiperlipidemi tanısı olan 2 hastaya, LDL değerlerinde düşüş sağlamak amacı ile Kaskad filtrasyon yöntemi ile uygulanan toplam 78 seans lipit aferez tedavisinin sonuçlarını açıklamışlardır. Kaskad filtrasyon yöntemi ile uygulanan aferez işlemi sonrasında total kolesterol değerlerinde ortalama %61.6, LDL kolesterol düzeylerinde ortalama %65.5 ve HDL kolesterol değerlerinde ortalama %38.6 düşüş olduğunu ortaya koymuşlardır (115).

Çalışmamızda Kaskad filtrasyon yöntemi sadece trigliserit aferezi amaçlı kullanılmıştır. Kaskad filtrasyon ile yapılan aferez tedavisinin sonuçları değerlendirildiğinde aferez sonrası total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşme olduğu görülmüştür. Bu hastaların trigliserit değerleri çok yüksek olduğundan LDL kolesterol değerleri hesaplanamamıştır (Friedewald formülüne göre trigliserit >400 mg/dl ise formül kullanılamaz). Bu yüzden kaskad filtrasyon yönteminin LDL kolesterol üzerine olan etkileri değerlendirilememiştir. Yine bahsedilen çalışmalardaki (113-115) bulgular ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda da kaskad

filtrasyon yöntemi ile uygulanan aferez tedavisinin sonuçları literatürdeki bulgulara benzer olarak saptanmıştır.

Klingel ve arkadaşları; 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında lipit aferez tedavisinde kullanılan yöntemleri ve bu yöntemlerin lipit değerleri üzerindeki etkilerini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada lipit aferez tedavisinde kullanılan kaskad filtrasyon, HELP, DALI, Dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu ve İmmunoadsorbsiyon yöntemlerinin sonuçları ortaya konulmuştur. Aferez tedavisinde kullanılan tüm bu yöntemlerin lipit değerlerinde düşüş sağladığı gösterilmiştir. DALI yöntemi ile uygulanan aferez işlemi sonrasında LDL kolesterol değerinde ortalama %53-76, HDL kolesterol değerinde ortalama %5-29 ve trigliserit değerinde ortalama %29-40 azalma meydana geldiğini saptamışlardır (116).

Tez çalışmamızda DALI yöntemi hem trigliserit hem de LDL kolesterol aferezi için kullanılmış ve sonuçlar daha önce yayınlanan literatür çalışmaları ile (116) benzer olarak saptanmıştır. Aferez tedavisindeki teknolojik gelişmeler neticesinde ülkemizde DALI yöntemi artık eskisi kadar kullanılmayan bir yöntem haline gelmeye başlamıştır. Yine de lipit aferezi tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olduğu açıktır.

Bambauer ve arkadaşları; 2007 yılında, tüm aferez tekniklerini içeren 4330 aferez işleminin değerlendirmesini yapmışlardır. Bu derlemede aferez işlemine bağlı komplikasyon gelişme oranı %10.9 olarak saptanmıştır. Yöntemler arasında komplikasyon gelişme oranı açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yan etkilerin çoğu hafif olarak gözlenmiştir. En sık görülen komplikasyonlar aferez sonrası kanama %3.5, kusma %2.5, hipoglisemi %2.4, hipotansiyon %2.2, allerjik reaksiyon %0.2 ve şok %0.1 olarak saptanmıştır (117).

Blaaha ve arkadaşları; 2007 yılında, immunoadsorbsiyon yöntemi ile yapılan 463 lipit aferez tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Tüm bu işlemler sırasında %6.26 oranında yan etki geliştiği saptanmıştır. Huzursuzluk, kuvvetsizlik, kan basınca kısa süreli düşüşler ile karakterize vazovagal semptomlar en sık gözlenen yan etkiler olarak saptanmıştır. Bu semptomlar hastanın pozisyonunun değiştirilmesi, aferez tedavisine kısa

sürelî ara verilmesi ve intravenöz salin uygulaması gibi basit yöntemlerle kaybolmuştur. Bunun yanında vasküler giriş yerinde hematom, senkop ve fasyal paralizî de daha nadir olarak izlenen yan etkiler olarak tespit edilmiştir. Yine aferez tedavisi ile immunglobulin ve fibrinojen düzeylerinde de bir azalma olduğu fakat bunun klinik olarak bir problem teşkil etmediği görölmüştür (118).

Bizim çalışmamızda bazı aferez işlemleri esnasında vasküler erişim yolunun açıklılığının idame ettirilememesi problemi dışında herhangi bir komplikasyon görölmemiştir. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda (117,118) düşük oranda ve hafif düzeyde de olsa yan etkilerin geliştii gözlenmiştir. Çalışmamızdaki bu farklılığın sebebi olarak, değerlendirmeye aldığımız işlem sayısının literatürlerdeki çalışmalara oranla daha az sayıda olmasından, hastalara uygulanan aferez tedavisinin sıklığı ile yan etki oranının ilişkili olabileceğinden ve aferez tedavisine alınan hastaların işleme olan tolerabilitelerinin farklı olabileceğinden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak lipit aferez tedavisi; diyet, yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi ile hiperlipidemisi kontrol altına alınamayan ya da lipit değerlerinin çok yükselmesine bağlı olarak akut bir komplikasyonun gelişip (örn. akut pankreatit) bu değerlerin hızla düşürölmesini gerektiren durumlarda uygulanabilecek etkili, hızlı ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bhagavan NV (eds). Medical Biochemistry. 4th edition. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 1992. 384-420.
2. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentals of clinical chemistry. In: Stein EA, Myers GL (eds). Lipids, Apolipoproteins and lipoproteins. 4th edition Philadelphia: Saunders Company; 1996. 375-401.
3. Baskal N. Lipid Metabolizması Bozuklukları. In Erdoğan G (eds). Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik. 2nd edition. Ankara: MN Medikal&Nobel;2005. 755-73.
4. Mahley RW (eds). Aterogenezisin hücrenel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çeviri editörü: Gökdemir O, Palaoğlu KE. New Jersey: Merck&Co; 1993. 33-57.
5. Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1589-653
6. Lifshitz F (eds). Pediatric endocrinology. 5th edition. New York: Informa Healthcare. 2007.
7. Patel SB. Plant Sterols and Stanols: Their Role in Health and Disease. J Clin Lipidol. 2008;2(2):11-9.
8. Mayes PA, Murray RK, Granner DK, Rodwell VW (eds). Harper's Biochemistry. 25th edition. United States of America: Prentice Hall International;2000(28):285-97
9. Bhagavan NV. Plasma Lipoproteins. In: Bhagavan NV (eds). Medical Biochemistry. 4th edition. USA: Manoa; 2002. 429-52.
10. Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. In: Lawrence Kaplan Amadeo JP, Steven CK (eds). Clinical Chemistry. 4th edition. 2003:603-38.
11. Mayes PA. Lipid taşınması ve depolanması In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al (eds). Harper'ın Biyokimyası. 22nd edition. Barış Kitabevi; Çeviri editörü: Mentet G, Ersoz B. 1993:292-326.
12. MBewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): Structure properties and possible involvment in thrombogenesis and atherogenesis. Atherosclerosis. 1990;85(1):1-14.
13. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogenity and apolipoprotein(a) phenotype. Atherosclerosis.1991;86:69-83.
14. Kliegman WE, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Saunders;2007.3147.
15. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. J Lipid Res. 1984;25(12):1277-94.
16. Breslow JL. Insights into lipoprotein metabolism from studies in transgenic mice. Annu Rev Physiol. 1994;56:797-810.

17. Cho KH, Durbin DM, Jonas A, et al. Role of individual amino acids of apolipoprotein A-I in the activation of lecithin: cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements. *J Lipid Res.* 2001;42(3):379-89.
18. Yokoyama S. Assembly of high density lipoprotein by the ABCA1 apolipoprotein pathway. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(3):269-79.
19. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(3):193-205.
20. Deeb SS, Takata K, Peng RL, Kajiyama G, Albers JJ. Splice junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet.* 1990;46(4):822-7.
21. Warden CH, Hedrick CC, Qiao JH, Castellani LW, Lusis AJ. Atherosclerosis in transgenic mice over expressing apolipoprotein A-II. *Science.* 1993;261(5120):469-72.
22. Pennacchio LA, Olivier M, Jaroslav A, et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet.* 2002;11(24):3031-8.
23. Merkel M, Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! *J Clin Invest.* 2005;115(10):2694-6.
24. Marçais C, Verges B, Charriere S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-on set hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2862-9.
25. Yang CY, Gu ZW, Weng SA, et al. Structure of apolipoprotein B 100 of human low density lipoproteins. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1):96-108.
26. Innerarity TL, Boren J, Yamanaka S, Olofsson SO. Biosynthesis of apolipoprotein-B48 containing lipoproteins. Regulation by novel post transcriptional mechanisms. *J BiolChem.* 1996;271(5):2353-6.
27. Plump AS, Smith JD, Hayek T. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71(2):343-53.
28. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein-E deficient mice. *Am J Nutr.* 2000;71:1062-76.
29. Lavin N (eds). *Manual of Endocrinology and Metabolism.* 3rd edition. Philadelphia; 2002.
30. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. In *atherosclerosis and related conditions.* *Am J Med.* 1951;11(4):480-93.
31. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
32. Kültürsoy H (eds). *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma.* 1st edition İstanbul: ARGOS; 2001. 101-90.

33. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları. 2nd edition. Türkiye; 2003. 449-74.
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
35. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.
36. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA.* 1986;256(20):2835-8.
37. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2001;104(10):1108-13.
38. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid-a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1253-68.
39. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321(19):1311-6.
40. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation.* 2001;104(19):2376-83.
41. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004;45(6):993-1007.
42. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel3). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
43. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the Secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
44. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1253-63.
45. Leroux G, Lemieux I, Lamarche B, et al. Influence of triglyceride concentration on the relationship between lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B and A-1 levels. *Metabolism.* 2000;49(1):53-61.
46. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care.* 1990;13(2):153-69.

47. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
48. Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM*. 1993;328:1220-5.
49. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991;121:1283-8.
50. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992;152:28-34.
51. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl M):8-14.
52. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81(suppl B):7-12.
53. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2003;107-49.
54. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition. New York: McGraw-Hill;2006.933-66.
55. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
56. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. *Circulation*. 2002;105:893-8.
57. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997;314:112-7.
58. Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:1060-70.
59. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins and exercise. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22:385-98.
60. Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JC, et al. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 1994;121(8):576-83.
61. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, et al. Lipid-lowering medications. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2(1):171-80.
62. Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar. In: Kayaalp O. (eds). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 8th edition. Ankara: Hacettepe;2000.567-87.
63. Tamer I, Dabak R, Tamer G, et al. Güncel kılavuzlar ışığında hiperlipidemi. *Aile Hekimliği Dergisi*. 2008;2(3):6-10.

64. Grundy SM: Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*. 1998;97(15):1436-9.
65. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81(5):582-7.
66. Baykan M. Hiperlipidemide statinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(7):57-65.
67. Yamamoto A, Kawaguchi A, Harada M, et al. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis: an overview. *Therapeutic Apheresis*. 1997;1(3):233-41.
68. Szczepiorkowski M, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2007;22(3):106-75.
69. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000;151(2):493-9.
70. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The framingham study. *Journal of the American Medical Association*. 1987;258(9):1183-6.
71. Scandinavian simvastatin survival study group. Design and baseline results of the Scandinavian simvastatin survival study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1993;71(5):393-400.
72. Seidel D, Wieland HA. Simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *Journal of Clinical Chemistry&Clinical Biochemistry*. 1982;20:684.
73. Eisenhauer T, Armstrong VW, Koren E, et al. Heparin extracorporeal LDL-precipitation (HELP): Technical aspects and influence on plasma lipoproteins and apolipoproteins. In: Gotto AM, Manchini M, Richter WO, et al (eds). *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease*. Switzerland: Basle; 1976. 3.
74. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P, et al. The HELP apheresis multicenter study, an angiography assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 1991;21(4):375-83.
75. Mabuchi H, Michishita J, Mitsuaki T, et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continous apheresis). *Atherosclerosis*. 1987;68(1):19-25.
76. Agishi T, Wood W, Gordon B. LDL apheresis using the Liposorber LA 15 system in coronary and peripheral vascular disease associated with severe hypercholesterolemia. *Current Therapeutic Research*. 1994;55(8):879-904.

77. Tani N. Development of selective low-density lipoprotein (LDL) apheresis system: immobilized polyanion as LDL-specific adsorption for LDL apheresis system. *Artificial Organs*. 1996;20(8):922-9.
78. Stoffel W, Demant T. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78(1):611-5.
79. Borberg H, Stoffel W, Oette K. The development of specific plasma immunoadsorption. *Plasma Therapy and Transfusion Technology*. 1983;4(4):459-66.
80. Parusel M, Kadar JG, Hermann H, et al. Anaphyotoxin generation and complement changes during clinically uneventful specific immunoadsorption (LDL apheresis) therapies. Germany: Abstract Book; 1989. 12.
81. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, et al. Regression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia under LDL apheresis. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1988;255:317-26.
82. Candrina R, Spandrio S, Stefano O, et al. Double-filtration plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia: our experience over 25 treatments. *Beitrage zur Infusionstherapie*. 1988;23:189-90.
83. Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, et al. Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivate for substitution. In: Sieberth H.G (eds). *Plasma Exchange*. Germany: Stuttgart; 1980. 53-4.
84. Thompson GR, Okabayashi K. Plasma exchange and LDL apheresis. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1988;255:311-6.
85. Tojo K, Sakai S, Miyahara T. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis in conjunction with double filtration plasmapheresis in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis. *Gakkai NJ*. 1988;30(9):1153-60.
86. Smith EB, Crosbie L. Fibrinogen and fibrin in atherogenesis. In: Gotto AM, Manchini M, Richter WO (eds). *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease*. Switzerland: Basle; 1990. 4-5.
87. Klingel R, Mausfeld P, Fassbender C, et al. Lipid filtration safe and effective methodology to perform lipid-apheresis. *Transfusion and Apheresis Science*. 2004;30(3):245-54.
88. Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, et al. From membrane differential filtration to lipidfiltration technological progress in low densitylipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis*. 2003;7(3):350-8.
89. Klingel R, Erdtracht B, Gauss V, et al. Rheopheresis in patients with critical limb ischemia results of an open label prospective pilot trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005;9(6):473-81.
90. Terai N, JuliusU, Hausteim M, et al. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolemia. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;95:401-4.

91. Ullrich H, Mansouri TB, Lackner KJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immunoadsorption over plasma exchange treatment. *Transfusion Science*. 1998;19:33-8.
92. Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein (a). *Current Opinion in Lipidology*. 1992;3:279-84.
93. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk a nested case-control study of the Helsinki heart study participants. *Atherosclerosis*. 1991;89(1):59-67.
94. Illingworth DR, Stein EA, Knopp RH, et al. A randomized multicenter trial comparing the efficacy of simvastatin and fluvastatin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 1996;1(1):23-9.
95. Pokrovsky SN, Adamova IY, Afanasieva OY, et al. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma in vitro study. *Artificial Organs*. 1991;15(2):136-46.
96. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) apheresis preliminary clinical data. *Chemistry and Physics of Lipids*. 1994;67(8):323-30.
97. Bosch T, Thiery J, Gurland HJ, et al. Long-term efficiency, biocompatibility and clinical safety of combined simultaneous LDL apheresis and hemodialysis in patients with hypercholesterolemia and end stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(12):1350-8.
98. Bosch T, Linnertz A, Schmidt B, et al. Dali apheresis in hyperlipidemic patients: Biocompatibility, efficacy and selectivity of direct adsorption of lipoprotein from whole blood. *Artificial Organs*. 2000;24(2):81-90.
99. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, et al. LDL-hemoperfusion a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patients. *Artificial Organs*. 1993;21(10):1060-5.
100. Drager LJ, Julius U, Kraezle K, et al. Dali-the first human blood low density lipoprotein and lipoprotein(a) system in clinical use: procedure and clinical results. *European Journal of Clinical Investigation*. 1998;28(12):994-1002.
101. Otto C, Kern P, Bambauer R, et al. Efficacy and safety of a new whole blood low density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artificial Organs*. 2003;27(12):1116-22.
102. Tasaki H, Yamashita K, Saito Y, et al. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2006;10(1):32-41.
103. Donner MG, Parhofer KG, Richter WO, et al. Low-density lipoprotein oxidizability before and after LDL apheresis. *Metabolism*. 1999;48(7):881-6.
104. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, et al. Initial results with a minimally invasive technique of pancreatic necrosectomy. *Surg BJ*. 2001;88:476-7
105. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apheresis*. 2003;18(4):181-5

106. Köksal F. Hiperlipidemik hastalarda lipid aferezinin lipid profili ve hs-crp üzerine etkileri (Uzmanlık Tezi). Mersin:Mersin Üniversitesi; 2013.
107. Kron AA, Aengevaeren WRM, Van De Werf T, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS), effect of agresive versus conventional lipit lowering tretment on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1826-35.
108. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:220-7.
109. Mabuchi H, Koizumi J, Shimzu M, et al. Long-term efficacy of Low density lipoprotein aferesis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:220-7
110. Lumlertgul D, Suteeka Y, Tumpong S, Bunnachak D, Boonkaew S. Double filtration plasmapheresis in different diseases in Thailand. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):99-116
111. Hiroshima Y, Nakae H, Gommori K. Low-Density Lipoprotein Apheresis Using Double Filtration Plasmapheresis: 27 month Use in a Child With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2010;14(5):484-5
112. Watanabe M, Taguchi J, Yasuda M, et al. Study of Effectiveness of Prevention by Double Filtration Plasmapheresis (DFPP) Against Arteriosclerotic Disease: Removal of Oxidized LDL-cholesterol and Pentosidine by DFPP. *Anti-Aging Medicine*. 2013;10(1):1-9
113. Ezhov MV, Larisa N, Safarova MS, et al. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins. *Atherosclerosis Supplements*. 2013;14:101-5
114. Kardas F, Çetin A, Solmaz M, et al. Successful treatment of homozygous familial hypercholesterolemia using cascade filtration plasmapheresis. *Turk Journal of Hematology*. 2012;29(4):334-41
115. Gülle S, Bak M, Serdaroglu E, et al. Low-Density Lipoprotein Apheresis by Membrane Differential Filtration (Cascade Filtration) via Arteriovenous Fistula Performed in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2010;14(1):87-92
116. Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, et al. From Membrane Differential Filtration to Lipidfiltration: Technological Progress in Low density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2003;7(3):350-8
117. Bambuer R, Schiel R, Latza R. Low density lipoprotein apheresis: An overview. *Ther Apher Dial*. 2003;7:382-90.
118. Blaha M, Cermanova M, Blaha V, et al. Safety and Tolerability of Long Lasting LDL apheresis in Familial Hyperlipoproteinemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2007;11(1):9-15

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini unutmayacağım ailemin tüm bireyelerine,

Varlıklarından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim olan eşim Gizem KORKUT ve biricik kızım İris Nisan KORKUT'a

Sonsuz Teşekkür Ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Çanakkale’de doğdum. İlkokulu Çan Cumhuriyet İlkokulu’nda okudum. Ortaokulu Çan İbrahim Bodur Anadolu Lisesinde okudum. Liseyi Çanakkale Fen Lisesi’nde okudum. 2004 yılında kazandığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 2010 yılında mezun oldum. Kasım 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında Bilecik Gölpazarı İlçe Hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Nisan 2011’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Bayram KORKUT
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı