



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALI

AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTALARDA
LDL RESEPTÖR (LDLR), APOLİPOPROTEİN-B100
(APO-B100) VE PROPROTEİN CONVERTASE SUBTİLİN
KEXİN 9 (PCSK9) GEN MUTASYONLARININ TESPİTİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. FATİH KARDAŞ

KAYSERİ-2013



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTALARDA
LDL RESEPTÖR (LDLR), APOLİPOPROTEİN-B100
(APO-B100) VE PROPROTEİN CONVERTASE SUBTİLİN
KEXİN 9 (PCSK9) GEN MUTASYONLARININ TESPİTİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

Uzm. Dr. Fatih KARDAŞ

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-11-34444 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Geleceğimi aydınlatan, akademisyen ve insan olarak bana örnek olan yan dal uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve ilgisini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Kendirci' ye,

Bilimsel ve huzurlu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Tamer Güneş şahsında tüm hocalarıma,

Çalışmamda katkılarını esirgemeyen Tıbbi Genetik ABD Başkanı Prof. Dr. Munis DüNDAR hocama, Dr. Seher Polat ve tüm genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Benim bu günlere gelmem için her türlü fedakârlığı yapan anne ve babama,

Sevgili eşim Dr. Zehra Kardaş' a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. LİPİT METABOLİZMASI	4
2.1.1. Diyetle Alınan Lipitlerin Sindirim, Emilim, Salgılanma ve Kullanılması	4
2.1.2. Diyetle Alınan Lipitlerin Dokular Tarafından Kullanılması	5
2.1.3. Kolesterol.....	6
2.1.4. Plazma Lipoproteinleri	8
2.1.5. Şilomikronların Metabolizması	9
2.1.6. Triasilgliserolün LPL Tarafından Yıkılması	10
2.1.7. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması	11
2.1.8. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması.....	11
2.1.9. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması	13
2.1.10. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri.....	13
2.1.11. Apolipoproteinler.....	15
2.2. HİPERLİPİDEMİLER	17
2.2.1. Lipoproteinlerin Elektroforetik Mobilitesine Göre Hiperlipidemilerin Sınıflandırılması.....	17
2.2.1.1. Hipertrigliseridemi ile Birlikte Hiperkolestolemi	17
2.2.1.2. Hipertrigliseridemiler	19

2.2.1.3. Hiperkolesteroleminin Ön Planda Olduğu Hiperlipidemiler	22
2.3. LDL RESEPTÖR GENİ VE MUTASYONLARI	33
2.3.1. LDLR Geni	33
2.3.2. LDLR Geni Mutasyonları.....	34
2.3.3. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Geni.....	35
2.3.4. Apo-B100 Geni.....	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	37
3.1. HASTALAR.....	37
3.2. MUTASYON TARAMASI	38
3.2.1. ApoB-100 Mutasyonlarının Taranması	38
3.2.2. PCSK9 Mutasyon Taraması.....	39
3.2.3. LDLR Mutasyon Taraması	40
3.2.4. LDLR Geni Ekzon Delesyon ve Dublikasyonlarının Belirlenmesi.....	40
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	41
4. BULGULAR	44
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	44
4.2. TEDAVİ VE TAKİP	46
4.3. HASTALARIN MUTASYON ANALİZİ SONUÇLARI.....	47
4.3.1. LDL-R Geni Mutasyon Sonuçları.....	47
4.3.2. ApoB-100 Mutasyonlarının Taraması Sonuçları.....	47
4.3.3. PCSK9 Mutasyon Sonuçları	48
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	71
TEZ ONAY SAYFASI.....	72

KISALTMALAR

2-MAG	: 2-monoailgliserol
ACAT	: Kolesterol Ailtransferaz
ADB	: Ailevi Defektif Apo-B100
ADBL	: Ailevi Disbetalipoproteinemi
AH	: Ailevi hiperkolesterolemi
AHTG	: Ailevi Hipertrigliseridemi
AKHL	: Ailevi Kombine Liperlipidemi
Apo-B100	: Apolipoprotein-B100
ARH	: Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
G-3-P	: Gliserol-3-Fosfat
HL	: Hepatik Lipaz
(HMG)-CoA	: Hidroksimetilglutaril-CoA
HSPG	: Heparan Sülfat Proteoglikan
LCAT	: Lesitin: Kolesterol Ailtransferaz
LDL-K	: LDL-Kolesterol
LDLR	: LDL reseptörü
LDLRP	: LDL Reseptörü ile İlişkili Protein

LP	: Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MS	: Metabolik Sendrom
NCEP	: National Cholesterol Education Program
PCSK9	: Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9
RFLP	: Restriksiyon Fragment Length Polymorphism
ŞM	: Şilomikron
TAG	: Triaçilgliserol
Total-K	: Total kolesterol
YA	: Yağ asitleri
YA-CoA, tiyokinaz	: Yağlı-açıl CoA sentetaz

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	10
Tablo 2.	Apolipoproteinlerin Genel Özellikleri ve Başlıca Fonksiyonları	16
Tablo 3.	Frederickson Sınıflandırması.....	17
Tablo 4.	Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP-ATP III)	18
Tablo 5.	Hiperlipidemilerin Sekonder Nedenleri.....	21
Tablo 6.	1-19 Yaşlarında Lipit Seviyelerinin Dağılımı	23
Tablo 7.	Ailevi Hiperkolesterolemi Tanısında Simone-Broome Kriterleri	26
Tablo 8.	Hollanda Lipid Klinik Ağı, Ailevi Hiperkolesterolemi Tanı Skorlama Sistemi.....	26
Tablo 9.	Hiperlipidemi hastalarında diyet tedavisi	28
Tablo 10.	İlaçların plazma lipit ve lipoprotein seviyeleri üzerine etkileri.....	29
Tablo 11.	LDLR aktivitesinin azalmasına ve belirgin hiperkolesterolemiye neden olan önemli monogenik hastalıklar	31
Tablo 12.	Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	45
Tablo 13.	Hiperkolesterolemili Hastalarda Aile Öyküsü.....	46
Tablo 14.	Ailevi Hiperkolesterolemili Hastaların Laboratuvar Bulguları	46
Tablo 15.	Hastaların Almakta Oldukları Tedaviler	47
Tablo 16.	ApoB-100 -516C/T Polimorfizmi Taşıyan Grupların Lipit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Lipoproteinlerin emilimi ve metabolizması.....	6
Şekil 2.	Kolesterolün kimyasal yapısı.....	8
Şekil 3.	LP partikülünün şematik yapısı	9
Şekil 4.	Lipoproteinlerin yoğunlukları ve içerikleri.....	9
Şekil 5.	LDL reseptörünün hücre içi yolağı	12
Şekil 6.	LDLR proteini alt birimleri.....	34
Şekil 7.	M; DNA boyut maker, 1; PCR ürünü 2,3,4,5,6,7,8; MspI ile muamele edilen normal hastalar	41
Şekil 8.	M; boyut marker; 1,2,3,4,5,6,7,8; Hsp92II kesimi sonucu normal hastalar, 9; PCR ürünü.....	41
Şekil 9.	9-PCR ürünü 422bp, 4,6,7,8 -normal (uncut); 1,3,5, 10- APO-B 100 geni heterozigot (422bp, 306bp, 106bp); 2- homozigot (306,106bp) ; M. boyut marker	42
Şekil 10.	M; DNA boyut marker, 1; PCR ürünü 180 bç, 2,3,5,6,7,8,9,10; normal, 4. PCSK9 geni R496W heterozigot (180, 159, 21 bç).	42
Şekil 11.	1; PCR ürünü 285 bç , 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11; normal hastalar, M; Boyut marker.	42
Şekil 12.	1. PCR ürünü, 267 bç; 2,3,4,5,6, normal (191, 76 bç); M. DNA boyut marker	43
Şekil 13.	1; PCR ürünü 223 bç, 2,3,4,5,6; normal, M; Boyut marker.....	43

ÖZET

Amaç: Ailevi hiperkolesterolemiler (AH) genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan kan kolesterol seviyelerinde ciddi yüksekliklere neden olan bir grup hastalıktır. Önceden sadece LDL reseptörlerinde (LDLR) genetik bozukluk olduğu düşünülürken son zamanlarda apolipoprotein(Apo)-B, proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) ve muhtemelen henüz tanımlanmamış ciddi kolesterol yüksekliklerine ve prematür koroner arter hastalığına neden olan genlerdeki bozuklukların da etyolojide yer aldığı son çalışmalarda bildirilmiştir. Hastalık genetik geçişli olduğu için hiperkolesterolemi çocukluk döneminde ortaya çıkar ve koroner kalp hastalığı riski bu dönemden itibaren görülür. Normal LDL seviyelerine ulaşmak için kullanılan lipid düşürücü ilaçlar ile LDL seviyelerinde %50 oranında düşüşler sağlanabilmektedir. Ancak 8 yaşın altında çocuklarda bu ilaçların kullanımı sınırlıdır. Bu çalışmada LDLR, Apo-B100 ve PCSK9 genlerinde sık görülen mutasyonları analiz etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma kliniğinde takip edilen 39 AH tanılı çocuk hasta dahil edildi. Hasta grubu son 3 yıl içinde AH tanısı alan, takip ve tedavi edilen olgulardan oluştu. Rutin hemogram, biyokimya tetkikleri ve lipit profili dışında, sekonder etyoloji yönünden hastalar klinik ve laboratuvar olarak araştırıldı. Frederickson ve ailevi hiperkolesterolemi sınıflandırması (Simon-Broome Kriterleri) kullanılarak hastaların kesin tanısı konuldu. LDLR, Apo-B100 ve PCSK9 genleri için sık görülen mutasyonlar RFLP yöntemi, LDLR geni üzerinde meydana gelebilecek ekzon kayıp ve kazanımları MLPA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Hastaların laboratuvar ve klinik bulgularına göre 5'inin homozigot veya ilaç tedavisine dirençli heterozigot form diğerlerinin heterozigot form olduğu düşünülmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında ortalama lipit düzeyleri değerlendirildiğinde; T-K $342,7 \pm 48,6$; LDL-K $212,6 \pm 23,8$; HDL-K $37,4 \pm 7,3$; TG $153,3 \pm 29,7$ mg/dl olarak tespit edildi. Homozigot veya dirençli heterozigot olarak düşündüğümüz 5 olgunun lipit düzeyleri ise T-K $593,5 \pm 67,2$; LDL-K $428,7 \pm 87,9$; HDL-K $38,7 \pm 8,4$; TG $143,5 \pm 31,8$ mg/dl olarak ölçüldü.

LDL-R mutasyonu incelenmesinde; 4. ekzondaki E228K (p.Glu228Lys) ile 9. ekzondaki Y419X(c.1257C>G)mutasyonları tarandı. Çalışma grubunda bu mutasyonlar tespit edilmedi.

Apo-B100 geninde Dünya’da sık olarak tespit edilen ApoB-100 mutasyonlarından, Arg3500Gln, Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları araştırıldı. İlgili mutasyonlar hastalarımızda bulunmadı. Apo-B genindeki promoter -516. bölgedeki C → T değişim polimorfizminin kolesterol değerlerinde yükselmeye neden olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda 19 C/C (% 49), 16 C/T (% 41), 4 T/T (% 10) aleli taşıyan olgular değerlendirildi ve heterozigot ve homozigot T aleli taşıyan olguların kolesterol düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p < 0.05).

Olgularımızda PCSK9 geninde 9. ekzonda R496W (c.1486 C>T) ve 8. ekzonda bulunan N425S (c.1274 A>G) mutasyonları tarandı.N425S (c.1274 A>G) mutasyonu tespit edilemedi. R496W (c.1486 C>T) mutasyonu ise 14 no.’lu hastada heterozigot olarak bulundu.

Sonuç: Ülkemiz’in tüm bölgelerinden gelen hastaların oluşturduğu daha geniş bir hasta grubunda ilgili 3 genin sekans analizinin yapılacağı bir çalışmanın farklı mutasyonları ortaya çıkaracağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ailevi hiperkolesterolemi, LDLR, PCSK9, Apo-B100,

ABSTRACT

Aim: Familial hypercholesterolemias (FH) are a group of genetic defects resulting in severe elevations of blood cholesterol levels. Although the term FH has, in the past, been used to refer specifically to LDL receptor (LDLR) defects, but current documents describes the genes for apolipoprotein (Apo) B, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), and possibly others yet to be described, which produce severe hypercholesterolemia and increased risk of premature coronary heart disease (CHD). Because FH is due to a genetic defect or defects, hypercholesterolemia is present from childhood, leading to early development of CHD. FH is a treatable disease. Aggressive lipid lowering is necessary to achieve the target LDL cholesterol reduction of at least 50% or more. But safety of these drugs are limited under 8 years old. The aim of this study is to investigate the frequent mutations in LDLR, Apo-B100 ve PCSK9 genes.

Patients and Methods: In our study we evaluated 39 children diagnosed as FH at Pediatric Nutrition and Metabolism Clinic of Erciyes University Faculty of Medicine. Patients were diagnosed and treated as familial hypercholesterolemia in last 3 years. Routine hemogram, biochemistry tests, lipid profiles and the other tests for secondary causes were performed. Frederickson classification and Simon-Brome criteria are used to perform the diagnosis. RFLP method was used for the frequent mutations at LDLR, Apo-B100, and PCSK9 genes, MLPA method was used for the deletions and duplications at LDLR gene.

Results: According to laboratory and clinical results, 5 of them were diagnosed as homozygote or resistant heterozygote form, and the others heterozygote form. Mean lipid levels of the patients at the beginning were T-K $342,7 \pm 48,6$; LDL-K $212,6 \pm 23,8$; HDL-K $37,4 \pm 7,3$; TG $153,3 \pm 29,7$ mg/dl.

Genetic tests were performed for LDLR mutations E228K (p.Glu228Lys) at exon 4 and Y419X (c.1257C>G) at exon 9 and no mutations were found. Arg3500Gln, Arg3531Cys and Arg3500Trp mutations at apo-B100 gene which were the most frequent mutations reported in the world. None of them were found in our study population. ApoB 516C/T promoter polymorphism was associated with high cholesterol levels in recent studies. In our study group 19 C/C (% 49), 16 C/T (% 41), 4 T/T (% 10) alleles were found. Cholesterol levels of homozygote and heterozygote T allele carriers were found to be

significantly higher ($p < 0.05$). R496W (c.1486 C>T) mutation at exon 9 and N425S (c.1274 A>G) mutation at exon 8 were detected for PCSK9 gene only one patient (patient 14) was heterozygote for R496W (c.1486 C>T).

Conclusion: We suggest that studies with larger populations from our country by sequence analyzes performing the related the 3 genes will indicate novel mutations.

Key Words: Familial hypercholesterolemia, LDLR, PCSK9, Apo-B100,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), plazma düşük dansiteli lipoprotein - kolesterolünü (LDL-K) hücre içine alan hücre yüzey reseptörünü fonksiyonel ve yapısal olarak etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur. Sonuçta LDL-K seviyeleri ömürboyu yüksek olarak kalırken, kolesterol depolanması sonucu, erken koroner arter hastalığı, ‘arkus kornea’ ve ‘ksantom’lar görülür. Myokard enfarktüsüne neden olduğu tespit edilen ilk genetik geçişli hastalıktır (1, 2).

AH’li hastalarda mutant LDL reseptörünün (LDLR) heterozigot veya homozigot olma durumuna göre iki farklı klinik form vardır. Homozigot form 1/1000.000 sıklıkta görülürken heterozigot form 1/500 sıklıkta insanalarda en sık görülen monogenik hastalıktır. Heterozigotlarda ortalama plazma kolesterol seviyeleri 350 mg/dl civarındadır. Fakat aynı ailedeki bireylerde bile birbirinden iki kat yüksek değerler bile görülebilmektedir. Homozigotlarda ise plazma kolesterol seviyeleri heterozigotlara göre belirgin olarak yüksek olup 600-1200 mg/dl arasında değişmektedir (3).

LDLR fonksiyon bozukluğu veya yokluğuna neden olan mutasyonların yanında daha nadir görülen apolipoprotein-B100 (Apo-B100) ve ‘Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9)’ genindeki mutasyonlar sonucunda da hiperkolesterolemi ortaya çıkmaktadır. Ayırımın yapılabilmesi sadece moleküler çalışmalarla mümkün olabilmektedir.

Hücrelerin plazma membranları için de kolesterol gerekli bir ögedir. İhtiyaçtan fazla miktarları kolesterol esterleri olarak depolanır. LDL'den kolesterolün alınmasında gerekli kritik komponent LDL'nin Apo-B100'ine yüksek özgülük ile bağlanan reseptördür (4, 5, 6). Son veriler ışığında ve geniş mutasyon dağılımı içinde 1100'den fazla tanımlanmış mutasyon olduğu bilinmektedir (7).

Apo-B100 mutasyonları LDL'nin reseptörüne bağlanması için gerekli olan apo-B100 ligandında fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Otozomal dominant geçişlidir. LDL-K ve total kolesterol (total-K) düzeylerinde artışa neden olarak koroner kalp hastalığı (KKH) açısından risk oluşturur. Fenotipik olarak AH ile benzerdir (8).

PCSK9, bir serin proteaz olup LDLR' nün indirgenmesine neden olur. PCSK9 geni 1p32.3 üzerinde yerleşmiş olup şu ana kadar 64 mutasyon saptanmıştır. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte mutasyonları sonucunda fonksiyon artışı meydana gelmekte buda LDLR'nün aktivitesini azaltmaktadır. Sonuçta heterozigot veya homozigot formda AH'nin klinik ve laboratuvar bulguları benzerlik göstermektedir (9,10).

AH vakalarının erken tanısı ve etkilenmiş muhtemel aile bireylerinin tespiti amacıyla vakaları klinik olarak tanımlayabilmek için bazı tanısal kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanları Simone-Broome kriterleri ve Dutch Lipid Clinic Network kriterleridir (11). Bu kriterler; fizik muayene, laboratuvar bulguları ve aile hikâyesi verilere dayanarak LDL-K yüksekliği ile seyreden vakaları sınıflandırmaktır.

Hastalığın tanısında klinik özellikler ve aile hikâyesi ve laboratuvar bulguları önemli olmasına rağmen kesin tanı koymak için moleküler genetik analiz yapmak da gerekebilmektedir. Hastalığın etyolojisinde yer alan LDLR, Apo-B100 ve PCSK9 genlerindeki mutasyonların ülkemizdeki durumu ile ilgili olarak şu ana kadar sınırlı sayıda ve sınırlı vakalarla yapılmış çalışmalar mevcuttur(12,13). Bu nedenle ülkemizde sık görülen mutasyonlar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada bu genlerle ilgili bazı sık görülen mutasyonları incelemeyi planladık. Çalışmamızın bütçesinin sınırlı olması için bu genlerde sekans analizi yapmamızı engelledi.

Bu alışmada AH hastalarında, LDLR geninin 4.ekzon üzerinde yer alan E228K mutasyonu ve 9.ekzon üzerinde yer alan Y419X mutasyonu, ekzon kayıp ve kazanımları, apo-B100 geni üzerinde 26. ekzonda yer alan Arg3500Gln, Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları ve apoB-100, -516C/T polimorfizmi ile PCSK9 genindeki 9.ekzon üzerinde yer alan R496W mutasyonu ve 8.ekzon üzerinde yer alan N425S mutasyonlarının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİT METABOLİZMASI

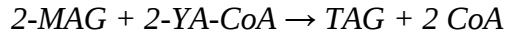
Lipitler, polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan çıkarılabilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Suda çözünmedikleri için genellikle ya membran lipitleri ve adipositlerde triaçilgliserol (TAG) damlacıkları halinde bulunur ya da lipoprotein partikülleri şeklinde proteinlerle birlikte plazmada taşınırlar. Lipitler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmazlar, aynı zamanda hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölümlere ayrılmasına olanak sağlayan bariyer görevini de üstlenirler. Lipitlerin vücutta, yağda çözünen bazı vitaminler için düzenleyici ve koenzim olarak görev almaları, prostaglandin ve steroid hormonların vücut dengesinin kontrolünde önemli roller üstlenmeleri gibi başka birçok işlevleri bulunmaktadır (14).

2.1.1. Diyetle Alınan Lipitlerin Sindirim, Emilim, Salgılanma ve Kullanılması

Lipitlerin sindirimi midede başlar. Midedeki sindirim, büyük kısmı dilin arkasındaki bezlerden salgılandığı düşünülen aside dayanıklı ‘lingual lipaz’ tarafından katalize edilir. Kısa veya orta zincirli yağ asitleri (YA) içeren TAG molekülleri midede bulunan lipaz tarafından parçalanırlar. Ancak midedeki bu sindirim çok kısıtlıdır. Duedonumda diyetle alınan lipitlerin kritik bir emülsiyonu gerçekleşir. Diyetle alınan TAG, kolesterol esterleri ve fosfolipidler pankreas enzimleri tarafından parçalanırlar. TAG molekülleri,bağırsak mukozası hücreleri tarafından alınamayacak kadar büyük moleküllerdir. Bunun için bir esteraz olan pankreatik lipaz tarafından 2-monoaçil-

gliserol (2-MAG) ve serbest YA'ne parçalanırlar. Kolesterol esterleri, pankreatik kolesterol esteraz tarafından kolesterol ve serbest YA' ne; fosfolipidler ise pankreastan salınan ve tripsin tarafından aktiveleştirilen fosfolipaz A₂ tarafından gliserilfosforilkolin ve serbest YA'ne dönüştürülürler. Serbest YA, serbest kolesterol ve 2-MAG jejunumda safra tuzları ile karışarak miçeller oluştururlar. Kısa ve orta zincirli YA emilebilmek için miçel oluşumuna gerek duymazlar. Bunlar bağırsak mukozası hücrelerinin fırçamsı kenarlarından emilirler(15).

YA emildikten sonra bağırsak mukozası hücreleri içinde yağlı-açıl CoA (YA-CoA) sentetaz tarafından aktif forma dönüştürülür. Bağırsak mukozası hücrelerine alınan 2-MAG'ler, YA-CoA türevleri kullanılarak açıl-transferazlar tarafından TAG' lere dönüştürülürler (14).



Yeni sentezlenen TAG ve kolesterol esterleri hidrofobik oldukları ve sulu bir ortamda kümeleştikleri için bunların protein, fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterolün oluşturduğu, ince bir tabaka tarafından çevrelenmiş lipid damlacıkları halinde paketlenmesi gerekir. Bu küçük partiküller şilomikron(ŞM)' larolarak adlandırılırlar (15).Apo-B48, bağırsak mukozası hücreleri tarafından sentezlenen bir proteindir. Eğer bu protein sentezlenemezse TAG'ler bu hücrelerde birikirler ve genetik bir bozukluk olan konjenital abetalipoproteinemi gelişir. ŞM'lar bağırsak mukozası hücrelerinden ekzositoz yoluyla bağırsak lenf damarlarına salgılanırlar. Bu lenf damarları, torasik kanalı izler ve sol subklavian ven ile kan dolaşımına katılır (3).

2.1.2. Diyetle Alınan Lipitlerin Dokular Tarafından Kullanılması

ŞM'lar içindekiTAG'ler iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer (KC) tarafından yıkılır. ŞM'lardaki TAG'ler lipoprotein lipaz (LPL) tarafından serbest YA ve gliserole yıkılırlar. Bu enzim yağ ve kas hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. Salgılanan LPL periferik dokuların kapiller yataklarındaendotel hücrelerinin luminal yüzeyine yerleşir (3). Bağırsaklardan emilen lipidlerin sonuçları (Şekil 1) (16):

2- Gliserol; TAG'den salındıktan sonra sadece KC tarafından gliserol-3-fosfat (G-3-P) oluşturmak amacıyla kullanılır. Oluşan G-3-P, dihidroksi aseton fosfata oksitlenerek glikoliz ya da glikoneogenez yoluna girebilir.

The diagram illustrates the transport of dietary lipids through the lymphatic system. It shows the liver (Karaciğer) and stomach (Bağırsak) as sources of lipids. In the blood plasma (Kan plazması), lipids are carried by VLDL, IDL, and LDL. These are processed by LPL and LCAT to form HDL (disk HDL, HDL₃, HDL₂) and chylomicrons (Şilomikron). Chylomicrons are then transported through the lymphatic system (Lenf sıvısı) to the intestines (Bağırsak).

2.1.3. Kolesterol

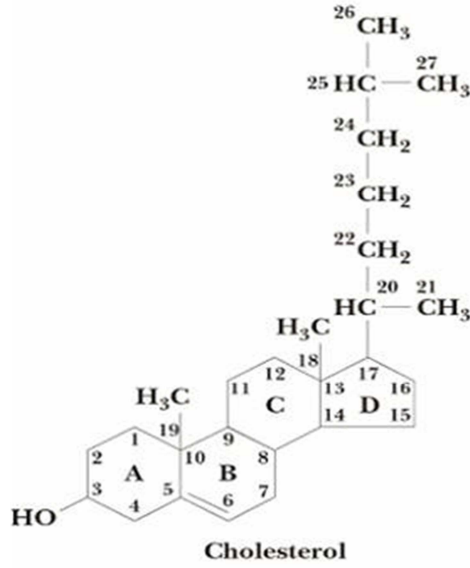
6

kolesterol havuzuna en büyük katkısı KC, bağırsaklar, adrenal korteks, overler, testisler ve plasentanın yapmasına rağmen hemen tüm dokular tarafından sentezlenir. İnsanlarda bulunan en yaygın sterol olup birçok işleve sahiptir. Örneğin, bütün hücre zarlarının bileşenidir ve safra tuzları, steroid hormonları ve D vitamininin öncül maddesidir (17).

KC, vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. KC'in kolesterol havuzuna birçok kaynaktan kolesterol gelir; diyetle alınan kolesterol, KC dışı dokularda sentezlenen kolesterol ve KC'in de novo sentezi sonucu oluşan kolesterol gibi. Kolesterolün KC tarafından elimine edilmesi; safrada değişmemiş kolesterol, çevre dokulara gönderilen plazma LP'lerinin bileşeni veya bağırsak lümenine salgılanan safra tuzları şeklinde olur (3).

Kolesterolün Biyosentezi: Kolesterol, diyetle alınır veya vücutta sentezlenerek elde edilir. Diyetle alınanın tamamı hayvansal kaynaklıdır (et, süt, yumurta gibi). Kolesteroldeki bütün karbonlar asetat'tan sağlanır. Sentezi, sitozol ve endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerle sağlanır. Hidroksimetilglutaril (HMG)-CoA sentaz enziminin yardımı ile üç asetil-CoA molekülünden HMG-CoA oluşur. Bir sonraki basamak HMG-CoA redüktaz enzimi ile katalizlenir ve hız belirleyen basamaktır. Bu enzimin yarışmalı inhibitörü olan statinler kolesterol biyosentezini inhibe ederek, plazma kolesterol seviyelerini düşürür. Bu basamakta oluşan mevalonik asit, bir dizi reaksiyon sonrasında kolesterole dönüştürülür (Şekil 2) (18).

Kolesterolün Yıkılması: Kolesterol halkası insanlarda H_2O ve CO_2 'ye metabolize edilemez. Sterol halkası vücutta, 1) feçesle atılan safra asitlerine dönüşür, 2) safra içine salgılanır. Böylece atılmak üzere bağırsağa taşınır. Bağırsaktaki kolesterolün bir kısmı atılmadan önce bakteriler tarafından koprostanol ve kolestanol gibi türevlere dönüştürülür. Bağırsaklara salınan kolesterolün yaklaşık %50'si geri emilerek tekrar KC'e döner, kalan kısmı ise feçes ile atılır. Salgılanan safra asitlerinin hemen tamamı (%97), bağırsaklardan tekrar geri emilerek, KC'e taşınır. Kolesterol ve safra asitlerinin, KC ve bağırsaklar arasındaki bu döngüsü enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır (18).



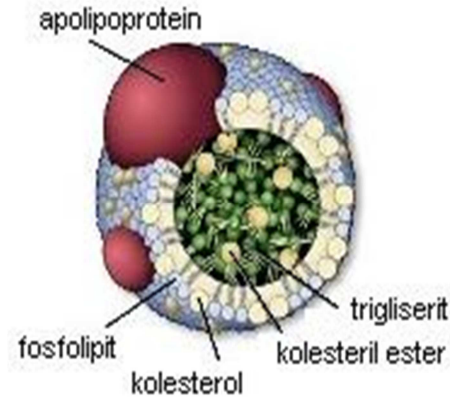
Şekil 2. Kolesterolün kimyasal yapısı (18)

2.1.4. Plazma Lipoproteinleri

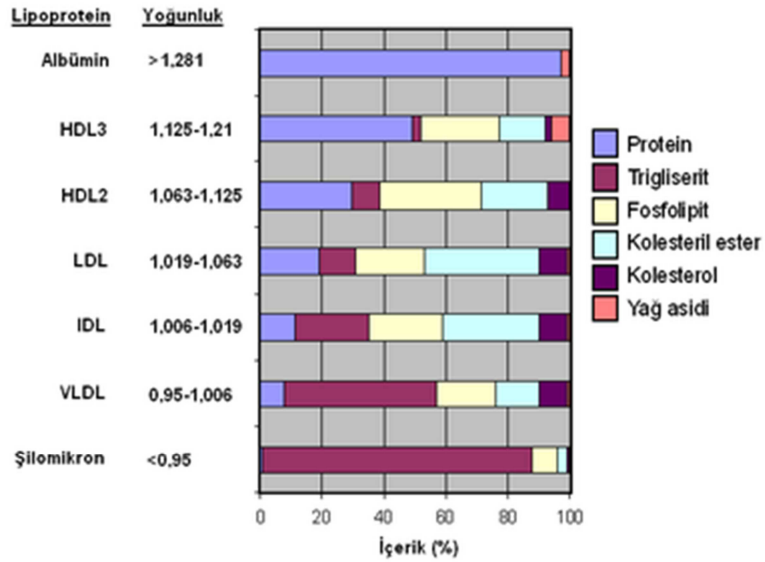
Plazma LP'leri, özgün proteinler olan apo'ler ve lipidlerin moleküler bir kompleksidir. Bu dinamik partiküllerin sentezi, yıkılması ve plazmadan uzaklaştırılması bir denge durumundadır. LP partikülleri şunlardır. ŞM'lar, çok düşük yoğunluklu LP'ler (VLDL), düşük yoğunluklu LP'ler (LDL) ve yüksek yoğunluklu LP'ler (HDL). LP'ler hem lipidleri plazmada taşıırken çözünür tutmak hem de lipit içeriklerini dokulara verebilmek için etkili bir mekanizmaya sahiptirler (19).

Plazma LP'lerinin Bileşimi: LP partikülleri tarafından taşınan belli başlı lipitler, diyet ve sentez ile elde edilen TAG'ler ve kolesterol (serbest /ester)'den oluşur. LP'ler, nötral lipit çekirdeği (trigliserol ve/veya kolesterol esterleri) ve bunun çevresinde yer alan apo, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan oluşur (Şekil 3). Kabuğu oluşturan lipitlerin polar bölgeleri LP' in yüzeyine doğru yerleşirler. Bu yerleşme,LP'leri sulu çözeltilerde çözünebilir kılar (3,19).

LP partiküllerinin boyut ve yoğunluğu: ŞM'lar yoğunluk olarak en az, boyut olarak en büyük partiküllerdir ve en çok lipit, en az protein oranına sahiptir. VLDL ve LDL'ler ise daha yoğundurlar, daha yüksek protein daha az lipit içeriğine sahiptirler. HDL partikülleri plazma LP'nin en yoğun olanıdır (Şekil 4) (19).



Şekil 3. LP partikülünün şematik yapısı (16)



Şekil 4. Lipoproteinlerin yoğunlukları ve içerikleri (16)

2.1.5. Şilomikronların Metabolizması

ŞM' lar, bağırsak mukozası hücrelerinde üretilirler ve besinsel TAG, kolesterol ve kolesterol esterlerini (ayrıca bu hücrelerde yapılan ilave lipidleri) çevre dokulara taşırlar (20). Bağırsak mukozası hücreleri tarafından salınan partikül ŞM olarak adlandırılır ve apo-B48 içerir. Böyle denilmesinin nedeni apo-B geni tarafından kodlanan proteinin %48'ini oluşturmasıdır. Apo-B100, KC tarafından sentezlenir. VLDL ve LDL-K' de bulunur ve apo-B geni tarafından kodlanan tüm proteini temsil eder. ŞM plazmaya ulaştığında apo-E ve apo-C'leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Apo-E, apo-B48 ile

birlikte KC reseptörleri tarafından tanınır. Alınan apo-C'lerden biri apo- CII olup bu, LPL' in aktivasyonu için gereklidir. ŞM' ların yapısındaki TAG' leri LPL enzimi parçalar. ŞM' ların aldığı bu apo' lerin kaynağı dolaşımdaki HDL-K' dür (Tablo 1) (21).

2.1.6. Triaçilgliserolün LPL Tarafından Yıkılması

LPL, birçok dokunun kapiller damarlarında bulunan eksi yüklü hücre dışı yerleşimli bir enzimdir. Yağ dokusu, kalp ve iskelet kası kapillerinde bol olarak bulunur. LPL dolaşımdaki LPpartiküllerinde bulunan apo-CII tarafından aktive edilir ve partiküllerdeki TAG'leri hidrolize eder. Sonuçta MAG, YA'leri ve gliserol meydana gelir. LPL veya apo-CII eksikliği olan hastalarda TAG' den zengin LP' lerin plazmada ciddi bir şekilde biriktiği bilinmektedir. Bu durumda tip 1 hiperlipidemi (ailesel hiperşilomikronemi) gelişir (21, 22).

Tablo 1. Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri (14,19)

Tip	Yoğunluk (g/ml)	Elektroforez Bölgesi	Kaynak Bölge	Başlıca İçerik	Apo
Şilomikron	<0.95	Başlangıç	Bağırsak	%85 TG	B-48, A-I, A-IV, E, C-I, C-II, C-III
Şilomikron Kalıntıları	<1.006	Başlangıç	Bağırsak	%60 TG, %20 Kolesterol	B-48, E
VLDL	<1.006	Pre-β	KC	%55 TG, %20 Kolesterol	B-100, E, C-I, C-II, C-III
IDL	1.006-1.019	B	VLDL	%25 TG, %35 Kolesterol	B-100, E
LDL	1.01-1.06	B	IDL	%5 TG, %60 Kolesterol	B-100
HDL	1.06-1.02	A	KC, Bağırsak, Plazma	%5 TG, %25 Fosfolipit, %20 Kolesterol, %50 Protein	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E
Lp(a)	1.05-1.09	A	Karaciğer	%5 TG, %60 Kolesterol	B100, apo(a)

2.1.7. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması

VLDL'ler, KC'de üretilir. Fonksiyonları TAG'leri KC'den çevre dokulara taşımaktır. TAG'ler, ŞM yıkımında anlatıldığı gibi LPL tarafından yıkılırlar. VLDL'ler, KC'den apo-B100 ve A-I içeren olgunlaşmamış VLDL partikülleri olarak salıverilirler. VLDL'ler dolaşımında yapısal değişikliğe uğrarlar. TAG'ler LPL tarafından yıkılır. Bu durum VLDL'lerin boyutlarının küçülmesine ve daha yoğun olmasına neden olur. apo-C ve E' den oluşan yüzey bileşenleri (bunlar başlangıçta HDL'den VLDL'ye alınmışlardı) HDL'ye transfer edilir. Son olarak kolesterol esterleri bir yer değiştirme reaksiyonu ile HDL'den VLDL'ye aktarılırlar. Aynı zamanda TAG veya fosfolipidler de aynı reaksiyonla VLDL'den HDL'ye aktarılır. Bu reaksiyon kolesterol ester aktarma proteini tarafından sağlanır. Bu değişikliklerden sonra VLDL, plazmada LDL'ye dönüşür (21).

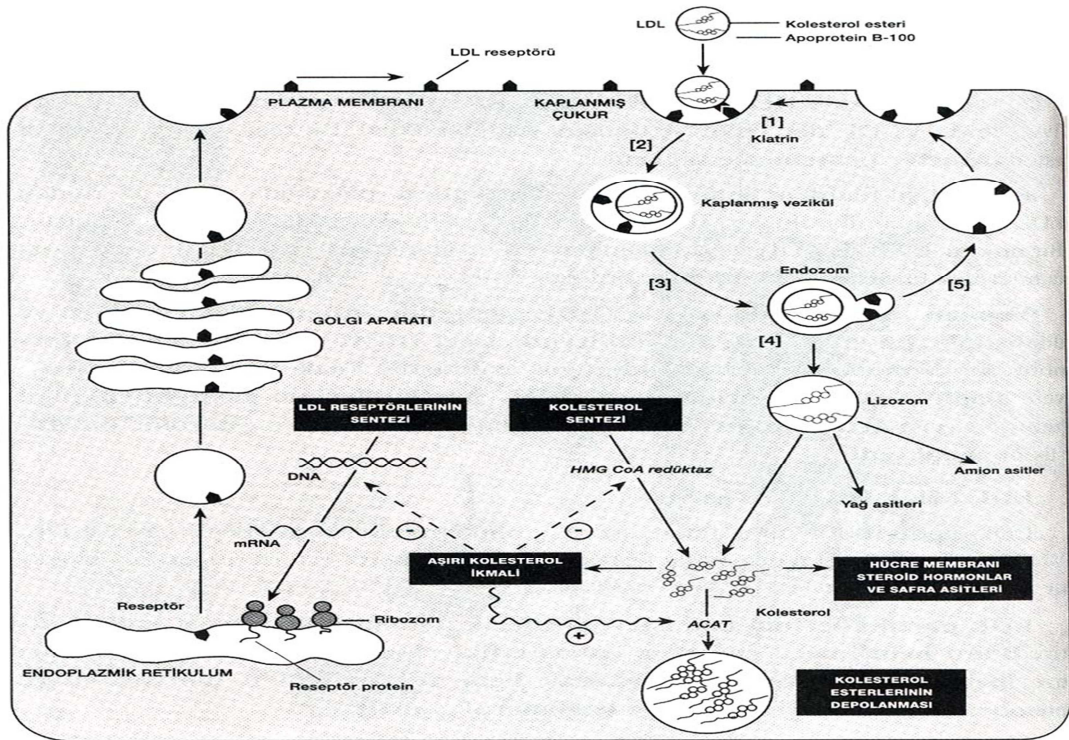
2.1.8. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması

LDL partikülleri apo-B100'ü tutar fakat diğer apo'leri HDL'ye verir. LDL, VLDL'den çok daha az TAG içerir ancak kolesterol ve kolesterol esterleri içerikleri yüksektir (3).

1. Reseptör aracılı endositoz: LDL partiküllerinin ana işlevi çevre dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde hücrelerin membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak hem de apo-B100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar. LDL reseptörleri hücre membranlarındaki çukurlara toplanmış olan negatif yüklü glikoprotein molekülleridir. Çukurun hücre içi tarafı çukurun şeklini koruyan bir protein (klatrin) ile kaplanmıştır. Bağlanmadan sonra LDL, endositoz yoluyla bozulmamış partiküller olarak hücre içine alınır. LDL içeren vezikül hızla klatrin kaplanmasını kaybeder ve diğer veziküllerle birleşir. Böylece endozom olarak adlandırılan daha büyük veziküller oluşur. Endozom içeriğinin pH'ı düşer, bu durum LDL'nin reseptöründen ayrılmasına olanak sağlar. Reseptörler daha sonra endozomun bir kenarına göçerler, oysa LDL'ler vezikülün lümeni içinde serbest olarak kalırlar. Veziküldeki LP'ler lizozomal hidrolitik enzimler tarafından parçalanırlar. Bu parçalanma sonucu kolesterol, aminoasitler, yağ asitleri ve fosfolipitler salıverilir (3).

2. Endositozla alınmış kolesterolün hücre kolesterol içeriği üzerine etkisi: Bu üç kademede gerçekleşir; a) HMG-CoA redüktaz aktivitesi de novo kolesterol sentezinin azalması için kolesterol tarafından inhibe edilir. b) Eğer kolesterol bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için hemen gerekli değilse HMG-CoA, kolesterol açıltransferaz (ACAT) tarafından esterleştirilir. ACAT, bir yağ asidini bir yağlı açıl CoA türevinden kolesterole transfer eder ve böylece hücrede depolanabilen bir kolesterol esteri oluşur. c) Hücre içine daha fazla LDL-K'ün girmesini sınırlamak amacıyla LDL geninin transkripsiyonunu azaltarak yeni LDLR proteininin sentezi düşürülür (23).

3. Kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından alınımı: Reseptör aracılı metabolik yola ek olarak, dolaşımdaki makrofajlar yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesine sahiptir. Geniş bir 'ligand' bağlama özgünlüğüne sahip bu reseptörler kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozuna aracılık edebilirler (Şekil 5) (23).



Şekil 5. LDL reseptörünün hücre içi yolağı (24)

LDL Reseptör Geninin Düzenlenmesi: LDLR geni, 19. kromozomun kısa kolunun distal kısmında yerleşik ve 45 kb uzunluğunda olup 18 ekzondan oluşur. LDLR sentezi

genin 5' ucundaki DNA dizisi tarafından kontrol edilir. Bu dizi yaklaşık 10 bazdan oluşur ve sterol düzenleyici element (SRE) olarak adlandırılır. Ayrıca diğer iki tekrar dizisi, bir transkripsiyon faktörü olan Sp1'e bağlanarak LDLR mRNA düzeyleri üzerinde düzenleyici etki gösterir. Hücre içi sterol düzeyleri yükseldiğinde, LDLR' nün mRNA transkripsiyonu olmaz. Hücrenin sterol içeriği azaldığında, hücre yüzeyine LDLR sunumu artırılır, böylece apo-B ve E içeren LP' lerin alımı artırılarak hücre içine kolesterol sunumu sağlanır. LDLR, sterol seviyesini algılar ve hücrenin gereksinimleri doğrultusunda mRNA üretimi ve protein biyosentezini uygun şekilde düzenler (14).

LDL Reseptörü ile İlişkili Protein (LDLRP): LDLR, yapısal olarak 4 LDL molekülüne denk gelen ve 31 ligand bağlama bölgesi olan geniş bir integral membran reseptörüdür. LDLRP, esas olarak KC parankim hücreleri, beyin ve plasentada sentezlenir (25,26). LP metabolizması açısından bakılacak olursa, LDLRP, apo-E'den zengin LP'lere (ŞM ve VLDL kalıntıları) yüksek afinité gösterir ve bunların hücre içine alınmalarında rol oynar. LDLRP bu görevi yaparken her bir molekül için ligand olarak apo-E'ye gereksinim duyar. LDLRP, aynı zamanda hepatik lipaz ve LPL ile etkileşime girerek, ŞM kalıntılarına bağlanarak plazmadan uzaklaştırılmalarını sağlar (27, 28).

2.1.9. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması

HDL partikülleri, KC' de sentezlenir ve ekzositoz ile kana salınırlar. Bu partiküller bazı önemli işlevleri gerçekleştirirler: 1) Apo-CII'nin dolaşımdaki deposu olarak görev alırlar. 2) KC dışı dokulardan serbest kolesterolü alırlar ve esterleştirirler. 3) Kolesterol esterlerini VLDL ve LDL-K'e yer değiştirme reaksiyonuyla (TAG'lerle değiştirerek) transfer ederler. 4) Kolesterol esterlerini KC'e taşırlar. Burada HDL-K yıkılır ve kolesterol salınır(14).

2.1.10. Lipoprotein Metabolizmasının Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinleri

1. Lipoprotein Lipaz: İnsan LPL enzimi, 448 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kd'luk bir proteindir. Yağ dokusu, iskelet ve kalp kasındaki myositler ve makrofajlardan sentezlenir, ancak hepatositlerde sentezlenmez. LPL sentezlendikten sonra doku kapiller endoteline ulaşır, burada heparan sülfat proteoglikan (HSPG) yapılarına tutunur, dolaşımdaki VLDL ve ŞM'larda bulunan apo-CII sayesinde aktive olan LPL, bu LP'lerinTG içeriklerini hidrolize eder, açığa çıkan serbest YA'leri hücre içine alır.

YA'leri yağ dokusunda TG olarak depolanır, kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılırken, KC hücrelerinde VLDL yapısına girmek üzere TG sentezi için kullanılır (14,29).

2. Hepatik Lipaz: 477 aminoasitten oluşan yaklaşık 53 kd'luk bir proteindir. Primer olarak bir fosfolipaz olan hepatik lipaz, aynı zamanda TG hidrolaz aktivitesine de sahiptir. KC' den adrenal, over, testis endoteline taşınarak LP' lerden bu organların ihtiyaç duyduğu lipidlerin sunulmasında görev yapar. Hepatik lipazın LP metabolizmasında birçok görevi vardır. Bunlar; a)TG ve ŞM kalıntılarının son işlemi olan yüzeyindeki fazla fosfolipitlerin hidrolizi, b) IDL'nin LDL'ye dönüşüm sürecini tamamlaması, c) HDL2'den TG ve fosfolipitleri uzaklaştırarak HDL3' e dönüşüm sürecine katılmasıdır(14, 30).

3. Lesitin: Kolesterol Açıltransferaz (LCAT): Plazmada HDL ile birlikte dolaşır. Serbest kolesterolün esterleşmesinde rol alır. Enzim, fosfatidil kolinden aldığı uzun zincirli YA'nin, kolesterolün 3. pozisyonundaki hidroksil grubuna eklenmesini katalizler. İnsan plazmasındaki kolesterol esterlerinin büyük bölümü LCAT aktivitesiyle oluşmaktadır. LCAT'ın en önemli substratı küçük HDL partikülüdür, daha az oranda da LDL'de LCAT için substrat görevi yapar (14, 31).

4. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP): CETP, büyük HDL partiküllerindeki kolesterol esterlerinin özellikle VLDL ve IDL'ye taşınmasında rol alırlar. CETP'in lipid metabolizmasında çok önemli bir yeri vardır, ateroskleroza direnç veya yatkınlıkla doğrudan ilişkilidir. İnsan plazmasında anlamlı derecede bulunan CETP enzim aktivitesi, HDL'de bulunan kolesterol esterlerini LDL' lere aktarır, bu LP' ler de LDLR yoluna girerek uzaklaştırılır (32).

5. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9: PCSK9, LDLR' lerini indirgeyen bir proteazdır. Fakat reseptörlerin indirgenmesi için katalitik aktivitesine gerek duyulmamaktadır. Çoğunlukla KC, bağırsak ve böbrekte eksprese edilir. Genindeki missense mutasyonların (daha çok fonksiyon kazandıran mutasyonlar) hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığı ile ilişkilerinin bulunmasından sonra lipid metabolizmasındaki önemi artmıştır. Farelerde PCSK9, aşırı üretiminin LDLRP' ni azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda PCSK9 eksikliği düşük LDL seviyeleri ve vasküler hastalıklardan korunma ile ilişkilendirilmiştir (14, 33).

2.1.11. Apolipoproteinler

Apo'lar, LP'lerin yüzeyinde bulunan ve onların kaderini belirleyen proteinler olup (şekil 10), bunların sentezindeki yapısal görevlerinin yanı sıra, enzim kofaktörü, inhibitörü ve LP'lerin hücre yüzeyine bağlanmasında rol alırlar (23). LP'ler üzerindeki yerleşimlerine göre apo'lar, integral ve periferik olarak 2 sınıfta incelenirler. İntegral proteinler (apo-B100, apo-B48) LP sentezi için mutlaka gereken yapısal elemanlar olup, fosfolipid tabakayı boylu boyunca kat ederler. Periferik proteinler (Apo-E ve C), fosfolipit tabaka yüzeyinde bulunur ve LPR'leri için ligand fonksiyonu görürler (23). Bilinen 12 adet apo tablo 7' de gösterilmiştir (34).

1- Apo-B: İnsanda Apo-B, 2 formda bulunur. Bunlar 2. kromozomun kısa kolundaki tek gen ile sentezlenen Apo-B100 ve ApoB-48' dir. Bu iki form da LP sentezi ve metabolizmasında kritik role sahiptir. Apo-B100, KC'den sentezlenen 513 kd'luk bir proteindir. Yapısal proteini olduğu VLDL, IDL ve LDL partiküllerinden her biri birer molekül Apo-B100 içerir. Apo-B' nin primer yapısı, alfa ve beta helikslerden oluşan, tüm molekülü saran ve lipit bağlama bölgeleri gibi görünen, birçok hidrofobik ve amfipatik dizilerden oluşur. Apo-B100, yapısal görevinin yanı sıra, LDLR'leri için ligand görevi de yapar (14, 35). Apo-B100; VLDL, IDL ve LDL için yapısal protein özelliği taşır ve sadece LDLR'üne bağlanmasına aracılık ederek klerensini sağlarken, VLDL ve IDL'nin reseptör aracılı klerensinden Apo-E sorumludur. Apo-B48, 241 kd'luk sadece intestinal sistemde sentezlenen bir proteindir. ŞM'ların esas yapısal proteinidir. Her ŞM bir veya iki ApoB-48 molekülü taşır (19).

2- Apo-E: 34 kd'luk 299 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. Plazmada; ŞM ve kalıntıları, VLDL ve IDL'nin, ayrıca "Apo-E'li HDL" veya "HDL1" olarak da adlandırılan HDL'nin küçük bir alt grubunda da bulunur. ApoE' nin büyük bölümü KC'de sentezlenir. Apo-E, yapısında bulunduğu LP'lerin (ŞM, VLDL ve HDL), LDLR, ŞM kalıntı reseptörü ve LDLRP ile etkileşiminde aracılık yapar (14,36).

3- Apo-A: 29 kd ağırlığında olup, gen lokusu 11. kromozomda bulunur. GİS ve KC' de sentezlenir. ŞM ve HDL'nin ana yapısal proteinidir. Apo-AI, HDL'nin yapısal proteini olma rolünün yanı sıra serbest kolesterolün esterleşmesinden sorumlu LCAT enziminin aktivasyonunu da sağlar. Hücrelerde HDL'ye kolesterol transferi Apo-A-I' in kritik

görevlerinden biridir. Apo-AI, HDL üretimi için gereklidir ve genellikle antiaterojenik Apo olarak bilinir. Eksikliği HDL düşüklüğü, planar ksantom, korneal bulanıklık ve erken koroner arter hastalığı gibi klinik bulgularla karakterizedir (37).

Tablo 2. Apolipoproteinlerin Genel Özellikleri ve Başlıca Fonksiyonları (19,34)

Apo'ler	Plazma Kons. (mg/dl)	Kromozom	Mol. Ağ. (X1000)	AA sayısı	Başlıca sentez yeri	Başlıca fonksiyonları
AI	130	11	29	243	KC, bağırsak	HDL'nin yapısal proteini, LCAT kofaktörü,
AII	40	1	17	77	KC	Apo-E'nin reseptöre bağlanmasının inhibisyonu
AIV	40	11	45	376	Bağırsak	Hücrel kolesterol salınmasını destekler Bağırsaklardan lipit salınmasını destekler LCAT aktivatörü
AV	<1	11	39	343	KC	LPL aracılı lipoliz aktivatörü Hepatik VLDL sentz inhibisyonu
B100	85	2	513	4536	KC	VLDL ve LDL'nin yapısal proteini LDL reseptörü için ligant görevi
B48	Değişken		241	2152	Bağırsak	ŞM'ların yapısal proteinidir
CI	6	19	6,6	57	KC	Kalıntıların reseptörüne bağlanmasını düzenler LCAT aktivasyonu
CII	3	19	8,9	79	KC	LPL kofaktörü
CIII	12	11	8,8	79	KC	Kalıntıların reseptörüne bağlanmasını düzenler LPL inhibitörü
E	5	19	34	299	KC, beyin testis, dalak	LDL ve kalıntı reseptörleri için ligant Lokal lipit redistribisyonu Ters kolesterol transportu (Apo E ile HDL)
Apo(a)	Değişken	6	400-800	4000- 6000		Tromboz/fibrinolizisin düzenlenmesi

4- Apo-C: Apo-CI ve CII geni, 19. kromozom üzerinde bulunur. Esas olarak KC’ den sentezlenir, Apo-C-I ayrıca makrofaj ve az miktarda da intestinal sistemden sentezlenir. HDL, TG’ den zengin LP’ lere aktarılmak üzere C Apo’ leri için rezervuar görevi yapar. TG metabolizmasını düzenler ve TG/HDL arasındaki ters orantının devamlılığını sağlar. Apo-CII, LPL enziminin kofaktörü olarak görev yapar (14).

2.2. HİPERLİPİDEMİLER

2.2.1. Lipoproteinlerin Elektroforetik Mobilitesine Göre Hiperlipidemilerin Sınıflandırılması

Tablo 3. Frederickson Sınıflandırması (38)

Tip	Elektroforez	Labaratuar Bulguları	Mekanizma
I	Şilomikron artışı	Yüksek TG, Düşük HDL	LPL veya Apo-CII eksikliği / yokluğu
IIa	Pre-Beta artışı	Yüksek LDL	Azalmış LDL katabolizması Reseptör defekti, poligenik
IIb	Pre-Beta ve Beta artışı	Yüksek LDL ve VLDL	Artmış VLDL üretimi Bozulmuş LDL katabolizması
III	Geniş Beta bandı	Yüksek Kolesterol ve TG	Anormal Apo-E Bozulmuş IDL katabolizması
IV	Pre-Beta artışı	Yüksek VLDL Sıklıkla düşük HDL	Bozulmuş VLDL katabolizması Diyetle aşırı alım
V	Şilomikron ve Pre-Beta artışı	Yüksek TG ve VLDL, Düşük HDL	Azalmış LPL aktivitesi VLDL aşırı üretim

2.2.1.1. Hipertrigliseridemi ile Birlikte Hiperkolestolemi

1- Ailevi Kombine Liperlipidemi (AKHL-Frederickson Tip IIb): Otozomal dominant geçişli olan bu bozukluk, plazma LDL-K ve TG seviyelerinde ılımlı artış ile birlikte azalmış HDL-K seviyeleri ile karakterizedir. En sık görülen primer lipit bozukluğu olup 1/200 sıklığında görülür. Koroner arter hastalığı gelişen olguların %20’sinde tespit edilmiştir. Ailede prematür kalp hastalığı hikâyesi tipik mevcut olup,

bu konuda kesin tanı için şu kriterlerden en az 2, birinci derece akrabada 3 kriterden birinin bulunması gereklidir;

- 1) Plazma LDL kolesterol seviyesi >90th persentil,
- 2) Plazma LDL-K ve TG seviyesi >90th persentil,
- 3) Plazma TG seviyesi >90th persentil. Ailedeki olgularda farklı fenotipler görülebilir. Ksantomlar çoğunlukla görülmez. Artmış plazma Apo-B seviyeleri ve artmış LDL partikülleri tanıyı destekler. AKHL olgularında, yoğun LDL partiküllerinin (aterojenik LDL “B” paterni) artışı dikkat çekmektedir (3,14). Kolesterolü azalmış ve Apo-B/kolesterol oranı yüksek bu LDL alt tipi LDL-III olarak da bilinir ve oksidasyona daha yatkındır.

LDL’nin katabolik sürecinde veya LDLR aktivitesinde herhangi bir anormallik olmadan, Apo-B açısından zengin ancak kolesterolden fakir LDL partikülü sentezinin kontrolsüz Apo-B üretimi sonucu olduğu düşünülmektedir (39). Çocuklar ve erişkinlerde metabolik sendrom (MS) ile uyumlu, obezite, hipertansiyon ve hiperinsülinemi genellikle bulunur. MS için National Cholesterol Education Program (NCEP) Erişkin Paneli III’e göre (ATP III) 5 önemli kriter belirlenmiştir. Bu kriterlerden abdominal obezite olmak şartı ile 2’sinin olması MS lehine değerlendirilmektedir. Bu kriterlerin çocuklara uyarlanmış olanı tablo 4’de verilmiştir (40).

Tablo 4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP-ATP III) (40)

Risk Faktörü	Sınır Değerler	
	Erişkin	Çocuk ve Adolesan
Abdominal Obesite (Bel çevresi)		
Erkek	≥ 102 cm (Asya ≥ 90 cm)	≥ 75. Persentil
Kadın	≥ 88 cm (Asya ≥ 80 cm)	≥ 75. Persentil
TG	≥ 150 mg/dl	≥100 mg/dl
HDL kolesterol		
Erkek	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl	15-19 yaş: < 45 mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mmHg	≥ 90.Persentil
Açlık glboliukoz	≥ 100 mg/dl	≥ 110 mg/dl
Bel çevresi kriteri ile birlikte diğer kriterlerden 2’sinin bulunması çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısı için yeterlidir.		

2- Ailevi Disbetalipoproteinemi (ADBL, Frederickson Tip III): Apo-E genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Yağı ve kalorisi yüksek diyet veya aşırı alkol alımı miks tip hiperlipidemiye neden olur. Hastalarda plazma TG ve T-K seviyeleri yaklaşık olarak aynı derecede yükselmiş olup 300-400 mg/dl civarındadır. HDL-K seviyeleri tipik olarak normal olup düşük HDL-K seviyeleri ile seyreden diğer hipertrigliseridemi tiplerinden farklılık gösterir. LDL-K seviyeleri genellikle düşüktür. Genellikle erkeklerde tespit edilen hastalık, kadınlarda menapoz öncesinde nadiren bulgu verir. Bu nadir hastalık 1/10000 sıklığında görülür. Apo-E hepatik yüzey reseptörlerine bağlanarak dolaşımdaki ŞM ve VLDL kalıntılarını temizler. Geniş β hastalığı veya kalıntı temizlenme hastalığı olarak da bilinir. Polimorfik bir gen olan Apo-E toplumda 3 izoform şeklinde bulunur. Bunlar Apo-E2, E3 ve E4'tür. Apo-E4 toplumun büyük çoğunluğunda normal olarak bulunan bir izoformdur. Apo-E2 izoformu düşük LDLR affinitesi ile ilişkilidir. Toplumda %1 oranında görülen Apo-E2 izoformu homozigot ailevi disbetalipoproteinemide en sık görülen mutasyondur. Birçok hastada erişkin dönemde belirgin ksantomlar ortaya çıkar. Diz, kalça ve dirsekte portakal kabuğu benzeri tubero-eruptif ksantomlar ortaya çıkar. Ateroskleroz periferik arter hastalığı şeklinde 4.-5. dekatlarda ortaya çıkar. Tanısında LP elektroforezinde kalıntı LP'leri içeren geniş beta bandı görülür. VLDL'nin direk ölçümü tanıda önemli olup VLDL/total TG oranının $>0,30$ olması tanıyı destekler. Apo-E2 homozigotluğunu belirlemek için Apo-E2 geni tiplemesi yapılması klinik ve laboratuvar olarak konulan tanıyı destekler. Erişkin dönemde semptomatik ateroskleroz gelişimini önlemek için, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, nikotinik asit ve fibrik asit türevleri ile birlikte düşük yağlı diyet tedavisi kullanılmalıdır (23).

2.2.1.2. Hipertrigliseridemiler

TG'den zengin LP'lerin ailevi bozuklukları içinde, Frederickson sınıflama sistemi içerisinde yer alan, sık ve nadir görülen farklı varyantlar yer almaktadır. Bunlar ŞM'emi (tip I), ailevi hipertrigliseridemi (tip IV) ve ciddi kombine hipertrigliseridemi ve ŞM'emi ile seyreden tip (tip V) olarak sınıflandırılmaktadır. Hepatik lipaz eksikliğinde benzer şekilde kombine hiperlipidemiye neden olabilir (23).

1- Ailevi Şilomikronemi (Tip I Hiperlipidemi): Otozomal resesif geçişli, tek gen defektine bağlı olarak ortaya çıkan mutasyonların etkilemesiyle Apo- B içeren LP'lerin

klerensinde bozulma oluşur. LPL' ın veya onun kofaktörü olan Apo-CII'nin eksikliği veya yokluğu sonucunda TG' ten zengin plazma ŞM seviyelerinde ciddi artış görülür. HDL-K seviyeleri düşüktür. Bu partiküllerin klerensi bozuk olduğu için uzun süren açlıktan sonra dahi alınan plazma örneği bulanık görünümündedir (23).

Çocukluk ve infantil dönemde, hayatı tehdit edebilen tekrarlayan karın ağrısı, pankreatit ataklarıyla karakterize şilomikronemi sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir. TG yüksekliği ve pankreatit olmadan tekrarlayan karın ağrısı ile başvurularda sıktır, bu durum TG>2000 mg/dl olduğu zaman belirginleşir ve TG düzeylerindeki düşme ile düzelir (41).

TG düzeyi 2000 mg/dl üzerinde seyrettiğinde, 'erüptif ksantom'lar ve göz dibinde 'lipemia retinalis' gözlenebilir. TG'lerin retiküloendotelyal hücrelerde birikimi nedeniyle hepatomegali ve splenomegaliye sıklıkla rastlanır. TG yüklü LP'ler transaminazları taklit ederek yalancı hipertransaminazemiye neden olabilirler. Görüntülemelerde KC yağlı ve kemik iliği biyopsisinde lipit yüklü makrofajlar görülür. KKH, şilomikroneminin belirgin bulgusu değildir, ancak tekrarlayan ciddi pankreatitlerle erken yaşta ölümler gözlenebilir. Apo-CII, LPL'nin kofaktörü olduğu için klinik bulgular LPL eksikliğine benzerdir. Heterozigot formda hafif TG yüksekliği vardır ve pankreatit görülmez. Tanı, Apo elektroforezinde Apo-CII'nin yokluğunun gösterilmesiyle konur.

Tedavi, ciddi yağ kısıtlamasının yapıldığı diyet ve yağda çözünen vitaminlerin desteğidir. Orta zincirli YA'leri, uzun zincirli olan aksine ŞM formasyonuna geçmeden portal sistemden KC'e alındıklarından tercih edilebilirler, ancak hepatotoksisite akılda tutulmalıdır. İlaç tedavisi genellikle etkisizdir ancak çocuklarda kullanımı kısıtlı olmakla birlikte klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat ve niasin VLDL üretimini azaltarak hastalığın şiddetini hafifletebilir (14, 42).

2- Ailevi Hipertrigliseridemi (AHTG, Tip IV Hiperlipidemi): Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, etyolojisi bilinmemektedir. Yaklaşık 1/500 sıklığında görülür. Genellikle plazma TG seviyesi 250-500 mg/dl olup, sıklıkla hafif kolesterol artışı ve HDL-K düşüklüğü ile birliktedir. Etkilenen çocukların %20'sinde bulgular ortaya çıkar. Sıklıkla erişkin dönemde fark edilir. AKHL'den farklı olarak çok fazla aterojenik

özellik göstermez. Genellikle VLDL'nin yıkımındaki bozukluk veya aşırı üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Artmış ŞM ve VLDL partikülleri seviyesi ile karakterize olan daha ciddi TG yüksekliği ile seyreden bir durum olan Frederickson tip V sınıflaması içerisinde yer alan hiperlipidemi bazen AHTG ile karışır. Bu hastalık çocuklarda nadiren görülmektedir. TG seviyeleri sıklıkla >1000 mg/dl olarak ölçülür. Şilomikronemi (Frederickson tip 1)'den farklı olarak LPL veya Apo- CII eksikliği yoktur. Bu hastalarda erişkin dönemde sıklıkla 'eruptif ksantom'lar görülürken tip IV hipertrigliseridemide görülmez. Akut pankreatit şeklinde başlangıç bulgusu gösterebilirler. Diğer hipertrigliseridemilerde olduğu gibi aşırı alkol alımı veya östrojen tedavisi hastalığı tetikleyebilir. AHTG tanısı koymadan önce sekonder hipertrigliseridemi nedenleri (Tablo 5) dışlanmalıdır (23).

Çocuklarda hipertrigliseridemi tedavisinde TG seviyesini 1000 mg/dl'nin altında tutmak hedeflenmelidir. Artmış fiziksel aktivite yanında yağ ve şekerden kısıtlı diyet önerilmektedir. Pankreatit ataklarından korunma birinci öncelik olmalıdır. Erişkinlerde kullanılan fibratlar ve niasin çocuklarda önerilmemektedir. Çocuklarda HMG CoA redüktaz inhibitörleri etkili olmakla birlikte güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Tablo 5. Hiperlipidemilerin Sekonder Nedenleri (23)

Hipertrigliseridemi	Hiperkolesterolemi	Kolesterol ve TG artışı
Diyabet	Hipotroidizm	Diabet
Hipotiroidizm	Kolestatik karaciğer hastalığı	Hipotroidizm
Yüksek karbonhidratlı diyet	Nefrotik sendrom	Steroidler
Böbrek yetmezliği	Tiazidler	İmmüsupresifler
Obesite/insülin direnci		Proteaz inhibitörleri
Östrojenler		Nefrotik sendrom
β blokerler		Lipodistrofiler
Steroidler		
Retinoidler		

3- Hepatik Lipaz Eksikliği: HL eksikliği çok nadir görülen otozomal resesif geçişli bir durum olup, plazma kolesterol ve TG seviyelerinde yüksekliğe neden olur. HL enzimi VLDL ve IDL kalıntılarındaki TG ve fosfolipitleri hidrolize eder ve onların LDL'ye dönüşümünü engeller. Tanıda HDL-K seviyelerinin düşük olmasından ziyade yüksek olması önemlidir. Tanının laboratuvar ile doğrulanması heparinli plazmada hepatik lipaz aktivitesinin ölçümüne dayanır (14,23).

2.2.1.3. Hiperkolesteroleminin Ön Planda Olduğu Hiperlipidemiler

Ailevi Hiperkolesterolemiler: AH, plazma LDL'yi hücre içine alan hücre yüzey reseptörünü fonksiyonel ve yapısal olarak etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur. Sonuçta LDL-K seviyeleri ömürboyu yüksek olarak kalırken, kolesterol depolanması sonucu, prematür koroner arter hastalığı, 'arkus kornea' ve 'ksantom'lar görülür. Otozomal dominant geçişlidir. Myokard enfarktüsüne neden olduğu tespit edilen ilk genetik geçişli hastalıktır (1, 2).

AH'li hastalarda mutant LDLR'nün heterozigot veya homozigot olma durumuna göre iki farklı klinik form vardır. Heterozigot form 1/500 sıklıkta görülmekle birlikte, insanlardaki en sık görülen monogenik hastalıktır. Homozigot form 1/1000.000 sıklıkta görülmektedir (3).

a) Tarihçe: 1900 yılından önce tendon 'ksantom'ları ile arterlerdeki ateromların ilişkisi birçok defa bildirilmiştir (3). Müller ve Thannhauser (43,44)1930 yılında koroner arter hastalığı, ksantomlar ve hiperkolesteroleminin ailesel geçişli olduğunu belirtmişlerdir. Wilkinson ve ark. (45) 1950'li yıllarda hiperkolesteroleminin genetik temelini aydınlatmışlardır. Khachadurian (46) 1960 yılında heterozigot ve homozigot formların farklılığını vurgulamışlardır. Fredrickson, Levy ve Lees (47), AH'nin LDL-K'ün hem Apo hem de kolesterol komponentlerini içeren bir bozukluk olduğunu bildirmişlerdir. Brown ve Goldstein (48) 1970'lerde homozigot olgularda kültür fibroblastlarını inceleyerek hücre yüzeyinde LDLR'nü tespit etmişler ve AH'nin bu reseptörleri etkileyen gendeki bozukluk sonucu oluştuğunu bulmuşlardır. LDLRP'inin pürifikasyonu 1982 yılında, cDNA'sının klonlanması 1983 yılında, genin izolasyonu ve karakterizasyonu ise 1985 yılında olmuştur (49).

Tablo 6. 1-19 Yaşlarında Lipit Seviyelerinin Dağılımı (23)

	Erkekler				Kızlar			
	1-4	5-9	10-14	15-19	1-4	5-9	10-14	15-19
	yaş	yaş	yaş	yaş	yaş	yaş	yaş	yaş
T-K (mg/dl)								
5. persantil	114	125	124	118	112	131	125	118
50.persantil	155	155	160	153	156	164	160	159
75. persantil	170	168	173	168	173	176	171	176
90. persantil	190	183	188	183	188	190	191	198
95.persantil	203	189	202	191	200	197	205	207
TG mg/dl								
5. persantil	29	28	33	38	34	32	39	36
50.persantil	56	52	63	78	64	64	72	73
75. persantil	68	58	74	88	74	74	85	85
90. persantil	85	70	94	125	95	103	104	112
95.persantil	99	85	111	143	112	126	120	126
LDL mg/dl								
5. persantil		63	64	62		68	68	59
50.persantil		93	97	94		100	97	96
75. persantil		103	109	109		115	110	111
90. persantil		117	122	123		125	126	129
95.persantil		129	132	130		140	136	137
HDL mg/dl								
5. persantil		38	37	30		36	37	35
10.persantil		42	40	34		38	40	38
25. persantil		49	46	39		47	45	43
50. persantil		56	55	46		53	52	52
95.persantil		74	74	63		73	70	74

b) Klinik özellikleri: İlk bulgu genelde doğumda da bulunan hiperkolesterolemidir. Heterozigotlarda ‘arkus kornea’ ve tendon ksantomları ikinci dekatta görülmeye başlar. Heterozigotların % 80’inde ölüm anında ksantomlar görülmektedir. Koroner arter hastalığının klinik semptomları 4. dekatta ortaya çıkar. Homozigotlarda, klinik bulgular heterozigotlara göre daha belirleyicidir. Belirgin hiperkolesterolemi doğumda başlayıp, hayat boyu devam etmekle birlikte, sarı-turuncu ksantomlar sıklıkla ilk

aylarda belirginleşmeye başlar ve 4 yaşlarında tüm homozigotlarda mevcuttur. Tendon ksantomları, arkus kornea ve generalize ateroskleroz çocukluk döneminde görülmeye başlar. Myokard enfarktüsüne bağlı ölüm genellikle 30 yaş öncesinde görülür. Koroner arterlerdeki ateroskleroza ek olarak, aort kapağında ksantom infiltrasyonu gelişir ve bu durum hemodinamik olarak romatik veya kalsifik aort stenozundan ayırt edilemez (11).

1- Kan lipidleri ve lipoproteinleri: Ortalama plazma kolesterol seviyeleri heterozigotlarda 350 mg/dl, homozigotlarda ise 600-1200 mg/dl arasında değişmektedir. Fakat aynı ailedeki bireylerde bile birbirinden iki kat yüksek değerler bile görülebilmektedir. Ortalama TG konsantrasyonu genel popülasyondan farklı değildir. Nadiren heterozigotlarda veya homozigotlarda plazma TG konsantrasyonları 250 mg/dl'nin üzerinde olmakla birlikte bu durum, TG taşıyan VLDL veya IDL'lerin de LDLR'lerine bağlanarak ortadan kaldırıldıkları ve bu reseptörlerdeki bozukluğunda TG yüksekliğine yol açtığı şeklinde yorumlanmaktadır (3).

2- Ksantomlar: LDL-bağımlı kolesterol depositleri birçok dokuda özellikle, deri ve tendonlarda birikir. Depolanma kolesterol seviyesi ve maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Fakat lokal travma ve muhtemel genetik yatkınlık gibi faktörler ksantom gelişiminde etkili olabilmektedir. Vergopoulos ve ark. (50), Suriyeli aynı aileden hasta gurubunda aynı genetik mutasyona sahip olmalarına rağmen ksantomların büyüklükleri ve ortaya çıkış zamanlarında farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Homozigot ve heterozigotların her ikisinde de tendon ksantomları (aşıl tendonları ve elin ekstansör tendonları), subkutan tuberoz ksantomlar (özellikle dirsekte) ve subperiostal ksantomlar (özellikle diz altı ve olekranonun üstünde) görülebilir. Palpebral ksantomlar (ksantelazma) özellikle heterozigotlarda görülür. Ksantelazmalar normal lipit seviyesi olan kişilerde de görülebilir (3).

3- Arkus Kornea: Heterozigot hastalarda 30 yaş altında % 10, 30 yaş üzerinde % 50 oranında görülür. Homozigot hastalarda 10 yaşından önce ortaya çıkar. Kan lipid seviyesi normal kişilerde de görülebilir (14).

4- Prematür ateroskleroz: Homozigotlarda supralavvuler aort ve koroner arterlerde erken dönemde gelişip, anjina pectoris ve myokard enfarktüsüne neden olup 30 yaş öncesinde ölüme neden olabilir. Torasik ve abdominal aortada ve ana pulmoner

arterlerde ciddi ateroskleroz gelişir. Kültüre fibroblastlardaki LDLR'ü sayısına göre homozigotlardaki koroner arter hastalığı farklı ciddiyette olabilir. Homozigotlarda mitral kapağın endokardial yüzünde ksantomlar tespit edilmiştir. Bu durum mitral regürjitasyon ve mitral darlığına neden olabilir. Heterozigotlarda, kalp hastalığı riski normal popülasyondan 25 kat fazla olmasına rağmen homozigotlardan daha azdır (14).

5- Poliartrit ve Tendinit: Heterozigotlarda, özellikle diz, dirsek, boyun ve proksimal interfalingeal eklemlerde tekrarlayan poliartrit, tenosinovit atakları görülebilir. Eklemlerde ağrı ve inflamasyon sık olmakla birlikte, ateş, lökositoz ve artmış sedimentasyon hızı çok sık görülmez. Homozigotlarda akut eklem ağrıları ile birlikte, eklem deformiteleri görülebilir. Sedimentasyon hızı ve fibrinojen seviyesi eklem bulguları yokluğunda bile 2-3 kat artmış olabilir. Bu yükseklikler yüksek plazma LDL seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (3).

c) Tanı: Yüksek kolesterol düzeyleri, kendisinde veya 1. derece akrabalarında tendon ksantomu varlığı, prematür koroner arter hastalığı ve kolesterol yüksekliğinin dominant geçtiği hastalarda kuvvetle AH düşünülmelidir. Tek başına laboratuvar bulgularının yetersizliği kolesterol değerleri ile birlikte, klinik bulgular ve aile hikâyesini de kapsayan tanısall kriterler geliştirme ihtiyacını doğurmuş ve bu kriterler yaygın bir şekilde kullanıma girmiştir. Tanıda güncel olarak kullanılan iki farklı kriter protokolü mevcuttur. Bunlardan biri olan Simone-Brome kriterleri (SBK) diğeri ise Hollanda lipit klinik ağının (Dutch Lipid Clinic Network) dizayn ettiği kriterdir (11).

Tablo 7. Ailevi Hiperkolesterolemi Tanısında Simone-Broome Kriterleri (11)

Kesin Tanı
a) 16 yaşından küçüklerde total kolesterolün >260 mg/dL veya LDL-K'ün >155 mg/dL olması veya 16 yaşından büyüklerde total kolesterolün >290 mg/dL veya LDL-K' ün >190 mg/dL olması EK OLARAK
b) Kendisinde, birinci veya ikinci derece akrabalarında tendon ksantoma öyküsü VEYA
c) DNA bazında, LDL- R geni, Ailesel defektif Apo-B100 veya PCSK9 gen mutasyonunun gösterilmesi
Muhtemel Tanı
a maddesine ek olarak d veya e'den birinin olması
d) 60 yaş altı 1. Derece akrabalarında, 50 yaş altı 2. Derece akrabalarında myokardial enfarktüs hikâyesinin olması
e) Ailede kolesterol yüksekliği hikâyesi;
• Birinci veya ikinci derece yetişkin akrabalarda >290 mg/dL veya
• 16 yaş altı çocuk veya kardeşte >260 mg/dL

Tablo 8. Hollanda Lipid Klinik Ağı, Ailevi Hiperkolesterolemi Tanı Skorlama Sistemi (11)

Kriter	Puan
LDLR geninde fonksiyonel mutasyonu veya LDL-K > 330 mg/dL	8
Tendon ksantoma	6
LDL- K 250-229 mg/dL	5
Arkus kornea <45 yaş	4
LDL- K 190-249 mg/dL	3
Birinci derece akrabalarında tendon ksantoma ve/veya arkus kornea, veya 18 yaş altı çocuklarda 95.persantil üzeri LDL-K düzeyi veya prematür (erkek <55, kadın <60 yaş) KKH öyküsü	2
Birinci derece akrabalarında bilinen 95.persantil üzeri LDL-K düzeyi, veya 1 prematürkoroner veya vasküler hastalık	1
Kesin tanı: >8 puan Olası tanı: 6-8 puan Muhtemel tanı: 3-5 puan	

Hollanda skorlama sistemi ile SBK'i arasındaki tek fark, SBK'nde mutasyon analizi olmadığı durumlarda kesin tanı için ksantom varlığının şart olmasıdır. İki sistemde de LDLR mutasyonunun gösterilmiş olması tanı için yeterlidir (11).

d) Tedavi

1- Erişkin Heterozigotlar: AH'de ideal tedavi KC'deki LDLR üretimini artırmaktır. Plazma kolesterol seviyesi arttığı zaman normal ve heterozigot insanlarda KC hücreleri reseptör sayılarını artırabilirler. Bu düzenleyici sistemin çalışmasını sağlayan ilk sınıf ilaçlar, safra asidi bağlayan reçinelerden olan kolestiramin ve kolestipol'dür. Bu ilaçlar yaklaşık 4 dekattan beri heterozigotlarda ve diğer hiperkolesterolemik durumlarda kolesterol seviyesini %10-20 oranında düşürmektedir. Bu ilaçlar emilmeyen ve anyon değişimi yapan reçineler olup, bağırsak lümeninde safra asitlerine bağlanırlar ve bunların ileumdan emilimini önlerler. Safra asitlerinin fekal atılımının artması KC'de kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü artırır. KC içerisindeki kolesterolün azalması sonucu KC hücresi yüzeyindeki LDLR'nin artması ile sonuçlanır. KC'de kolesterol sentezinde LDLR seviyesi ile birlikte arttığı için bu ilaçlar plazma kolesterol seviyesinde ancak %20 civarında bir düşüş sağlarken, bazı olgularda kolesterol sentezi ile birlikte VLDL seviyesi de arttığı için hipertrigliseridemi de gelişebilir. Bu nedenle hipertrigliseridemisi olan heterozigotlar safra asidi bağlayan reçineler ile tedavi edilmemelidirler (51). Dolayısıyla safra asidi bağlayan reçinelerin tek başlarına kullanılmaları yerine kolesterol sentezini azaltan ilaçlar ile birlikte kullanılmasının sinerjik etki göstereceği düşünülmektedir. Redüktaz inhibitörleri verildiklerinde ilk başta KC'de kolesterol sentezini engellerler, bu durum iki kompensatuar cevaba neden olur; a) Hepatositlerde HMG-CoA redüktaz sentezi artar, b) Transkripsiyonel uyarıya bağlı olarak LDLR sayısı artar, yani LDL-K seviyesi azaldığı için KC ihtiyacı kadar kolesterolü hücrelerine alabilmek için LDLR sayısını artırmak zorunda kalır. Redüktaz inhibitörlerinin diğer bir ana etkisi de, LDL'nin prekürsörü olan TG' den zengin Apo-B içeren LP'lerin LDLR'leri ile ilişkili klerensini sağlamaktır (3).

Şu anda redüktaz inhibitörlerinin Apo-B100 sentezini veya sekresyonunu azaltıp azaltmadığı konusunda farklı görüşler vardır. Marais ve ark. (52), yüksek doz atorvastatin (80mg/gün) tedavisi ile iki haftada bir plazma aferez tedavisi alan 7 homozigot hastada ara dönemlerde, LDL üretim hızının belirgin bir şekilde düşürüldüğünü göstermişlerdir.

Günümüzde 6 çeşit statin rutin olarak kullanılmaktadır. İlaçların etki gücü farklılık göstermekle birlikte, yan etki oranları düşüktür. En önemli yan etkileri doza bağımlı

olarak hastaların %2'sinde görülen serum transaminaz seviyelerinde asemptomatik yükselme, myalji ve serum kreatin kinaz seviyesinde yükselmez. KC toksisitesi ve rabdomyoliz geri dönüşümlüdür. Redüktaz inhibitörleri ile tedavi sonucu doza bağımlı olarak plazma TG seviyelerinde düşüş ve HDL seviyesinde ılımlı artış saptanır (53).

Heterozigot hastalara safra asidi bağlayıcı reçinelerle birlikte, nikotinik asit tedavisi verilebilir. Nikotinik asidin etki mekanizması tam olarak bilinmese de, hepatik VLDL sekresyonunun azaltılmasına sonuçta da LDL üretiminin azaltılmasına neden olmaktadır. Yan etki olarak; flushing, hepatit, glukoz intoleransı ve gut görülebilir. Nikotinik asit, safra asidi bağlayan reçine ve statin tedavisinin 22 hastaya kombine olarak verilmesi sonucu ortalama LDL-K seviyeleri 329 mg/dl'den 107 mg/dl'ye kadar düşmüştür (54).

2- Çocuk ve Adolesan Heterozigotların Tedavisi

Çocuk ve adolesan heterozigot hiperkolesterolemili hastaların diyetindeki doymuş yağ oranı total kalorinin %7'sinden az olmalıdır (3, 11).

3- Diyet tedavisi, kilo verme ve egzersiz

Dislipidemilerde diyet tedavisi tedavinin en önemli ayağını oluşturur. Toplam yağ, doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol miktarları azaltılmalıdır (Tablo 9) (3).

Tablo 9. Hiperlipidemi hastalarında diyet tedavisi (3)

1. Basamak

Kalorinin %30'dan azı yağ (<%10 saturate, %10-15 monoansature, %10 poliansature)

% 55 karbonhidrat

% 15-20 protein

<300 mg/gün kolesterol

2. Basamak

Kalorinin %30'dan azı yağ (<%7 saturate, 10-15 monoansature, %10 poliansature)

<200 mg/gün kolesterol

Eğer hasta obez (VKİ >30) veya aşırı kilolu (VKİ >25) ise diyet ayarlanırken kilo verme konusunda dikkatli olmak gerekir. Eğer hipertrigliseridemi veya diyabet varsa bu

durum dahada önem kazanır. Düzenli aerobik egzersiz (haftada 1000 kalori) bir çok hastada kilo ve dislipideminin kontrolü için önemlidir (3,24,55)

4- İlaç tedavisi

Diyet tedavisine cevap alınamazsa, ilaç tedavisine başlanmalıdır. İlaç tedavisi başlamada LDL-K seviyesinin 110mg/dl'nin üzerinde olması kriter olarak alınmalıdır. Çocuklarda safra asidi bağlayan reçineler en güvenilir ilaçlardır. Fakat en erken 5 yaş civarında düşük dozda başlanmalıdır. Reçine tedavisi sonrası bazen folat ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri gelişebileceği için özellikle iyi beslenmeyen çocuklara vitamin desteğinde bulunmak gerekir. Reçine tedavisi ile birlikte nikotinik asid tedavisi LDL-K seviyelerinde %40 civarında düşmeye neden olur (55,60).

Tablo 10. İlaçların plazma lipit ve lipoprotein seviyeleri üzerine etkileri (57)

İlaçlar	Total-K	LDL-K	HDL-K	TG
Statinler	%15-60	%20-60	%3-10	%10-30
Safra asiti bağlayan reçineler	%10-20	%15-20	%3-5	Değişken
Kolesterol emilim inhibitörleri	%10-20	%15-20	%3-5	%5-10
Niasin	%25	%10-15	%15-35	%20-50
Fibratlar	%15	Değişken	%6-15	%20-50
Balık yağı	%15	Değişken	Değişken	Değişken

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin çocuklarda kullanımı konusundaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte kısa dönem tedavinin güvenli olduğu görülmektedir. Yaşları 10-17 arasında değişen 65 erkek hastaya 1-10 yıl arasında 40 mg/gün lovastatin tedavisi verilmiş olup, büyümelerinde, seksüel gelişmelerinde, steroid ve yağda eriyen vitaminlerin plazma seviyelerinde, plasebo grubuna göre farklılık saptanmamıştır. İlaç iyi tolere edilmiş olup, LDL kolesterol seviyelerinde % 27 oranında düşüş saptanmıştır (58).

NCEP aşağıdaki kriterlerin varlığında 10 yaşından sonra ilaç tedavisi başlanmasını önermiştir; LDL-K seviyesi >160 mg/dl, ve prematür kardiovasküler kalp hastalığı hikayesinin olması veya LDL-K seviyesi >190 mg/dl olup aile hikayesinin olmaması.

Genellikle heterozigot hiperkolesterolemisi bulunan çocuklar ilaç tedavisine gereksinim duyarlar. Kız hastalarda prematür koroner arter hastalığı riski daha az olduğu için HMG-CoA redüktaz inhibitörleri 16 yaşına kadar geciktirilebilir (59).

Heterozigotlara verilen bu tedavilere hastalarda direnç görülmektedir. Homozigot hastalarda LDLR'leri neredeyse hiç olmadığı için ilaç tedavisinden fayda görmezler. Bazen nadir de olsa LDLR aktivitesi bulunan homozigotlar ilaç tedavisinden fayda görebilirler. Yapılan bir çalışmada %25 reseptör aktivitesi bulunan bir hastaya diyet, safra asidi bağlayan reçine, statin ve nikotinik asit tedavisi birlikte verilmiş olup, LDL-K seviyesi 809 mg/dl'den 338 mg/dl'ye düşürülmüştür. Ancak ilaçların toksik etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (54).

5- Plazma Değişimi veya LDL Aferezi:

Homozigotlarda ve tedaviye dirençli heterozigotlarda LDL'nin direk-akım kan hücresi ayırımı ile vücuttan uzaklaştırılmasıdır. De Gennes (60) 1967 yılında plazmaferez yönteminin homozigot hastalarda etkin olduğunu bildirmiştir. Prosedür genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte ömür boyu süreceği için emosyonel zorluklar içermektedir. Uzun dönem plazma değişimi sonucu tendon ksantomlarının gerilediği ve bazı aterosklerozların düzeldiği bildirilmiştir (61).

LDL aferezi günümüzde birçok merkezde plazma-değişim tedavisinin yerini almıştır. Bu metotta plazma sürekli bir akımla ekstrakorporal olarak ApoB-100 içeren LP'leri (VLDL, IDL ve LDL) temizleyen fakat HDL veya diğer plazma proteinlerini etkilemeyen kolonlardan geçirilir. LDL aferezi homozigot çocuklarda ve gebelerde başarılı bir şekilde uygulanabilir. Ortalama plazma LDL seviyesi iki haftada bir yapıldığında %65 civarında düşmektedir. Bu tedavi aynı zamanda ilaç ve diyet tedavisine direnç gösteren heterozigot olgularda da faydalıdır (62). “*Food ve Drug administiration*” aferez tedavisini aşağıdaki durumlarda önermektedir. a) Koroner arter hastalığı tespit edilen LDL-K seviyesi > 200 mg/dl olan heterozigotlar b) İlaç tedavisi ile LDL-K seviyesi > 300 mg/dl olan heterozigot hastalar (59,61).

6- Karaciğer Transplantasyonu

LDLR'lerinin %70'den fazlasının KC'de olması esasına dayanarak hayvanlarda denenmeye başlanmıştır. Dünyada sık uygulanmamakla birlikte bildirilen bazı hastalarda LDL-K seviyelerinde belirgin düşüş görülmüş, ancak bu hastalardan bazıları tranplantasyon komplikasyonları sonucu kaybedilmiştir (59,61).

7- Gen Tedavisi

Henüz yeni olan bu tedavi deneysel aşamada olup, bildirilen çalışmalara göre her hastada başarılı olmamaktadır (57,59).

Tablo 11. LDLR aktivitesinin azalmasına ve belirgin hiperkolesterolemiye neden olan önemli monogenik hastalıklar (57)

Hastalık	Bozuk gen	Prevelans	LDL-K seviyesi	Metabolik Bozukluk
Otozomal dominant				
AH	LDLR			Azalmış LDL klirensi (primer)
Heterozigot		1: 500	3X	Artmış LDL üretimi (sekonder)
Homozigot		1: 1x10 ⁶	5X	
ADB	Apo-B			Azalmış LDL klerensi
Heterozigot		1: 1,000	2X	
Homozigot		1: 4x10 ⁶	3X	
FH3	PCSK9	< 1:2,500	3X	Bilinmiyor ?
Heterozigot FH3				
Otozomal resesif				
ARH (oto. res. HK)	ARH	<1:5 x10 ⁶	4X	Azalmış LDL klerensi
Sitosterolemi	ABCG5 veya ABCG8	<1:5 x10 ⁶	1-5X	Azalmış kolesterol ekskresyonu

Ailevi Defektif Apo-B100 (ADB)

LDL'nin reseptörüne bağlanması için gerekli olan Apo-B100 ligandındaki mutasyon sonucu gelişen, otozomal dominant geçişli nispeten sık bir hastalıktır. LDL-K ve total-K düzeylerinde artışa neden olarak KKH açısından risk oluşturur. Fenotipik olarak AH ile benzerdir (8). Bu hastalarda LDLR aktivitesi normal olmasına rağmen LDL'nin kandan

taşımasında gecikme mevcuttur, ancak VLDL kalıntıları ve TG bağlı IDL partikülleri etkilenmemiştir (57).

Prevelansı beyaz ırkta 1/500-750 olarak bildirilmiştir. İzole LDL yüksekliği, tendon ksantomu, ksantelazma ve KKH gibi klinik özellikleri nedeniyle heterozigot AH ile genel olarak örtüşmektedir. AH hastalarında olduğu gibi ADB hastalarında lipit elektroforezinde artmış β -bandı ile karakterizedirler. Bu benzerliğe rağmen klinik ve laboratuvar bulguları AH'den daha hafif seyreder. AH fenotipi ile takip edilen vakaların %5-10 kadarında, Apo-B100 ligand bağlayıcı bölgesinde heterozigot veya homozigot mutasyon saptandığı gösterilmiştir. Tedavisi AH ile benzerlik göstermektedir (63,64).

Otozomal Dominant Hiperkolesterolemi

PCSK9, serin proteaz olup LDLR'nin indirgenmesine neden olur. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte mutasyonları sonucunda fonksiyon artışı meydana gelmekte buda LDLR aktivitesini azaltmaktadır. Sonuçta heterozigot veya homozigot formda AH'nin klinik ve laboratuvar bulgularına benzer bulgular ortaya çıkmaktadır. Bundan farklı olarak fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlarda bildirilmiş olup azalmış PCSK9 aktivitesi sonucunda LDLR aktiviteleri artar ve LDL-K seviyeleri <80 mg/dl olarak tespit edilir (9,10).

Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi (ARH)

Nadir görülen bir hastalık olup LDL-K seviyeleri otozomal dominant form ile homozigot AH arasında seyreder. Sıklıkla geniş tüberoz ksantomlar görülür. KAH ortaya çıkış zamanı homozigot AH'lerden daha geçtir. Sardunya ve Lüblan'lı ailelerde tarif edilmiştir. Ebeveynlerin LDL-K seviyeleri genellikle normaldir. LDLR aktivitesi fibroblastlarda normal lenfositlerde ise bozuktur. On kadar mutasyon bildirilmiştir. Genellikle statin tedavisi etkili olmakla birlikte nadiren LDL aferezi tedavisi gerekmektedir (9).

2.3. LDL RESEPTÖR GENİ VE MUTASYONLARI

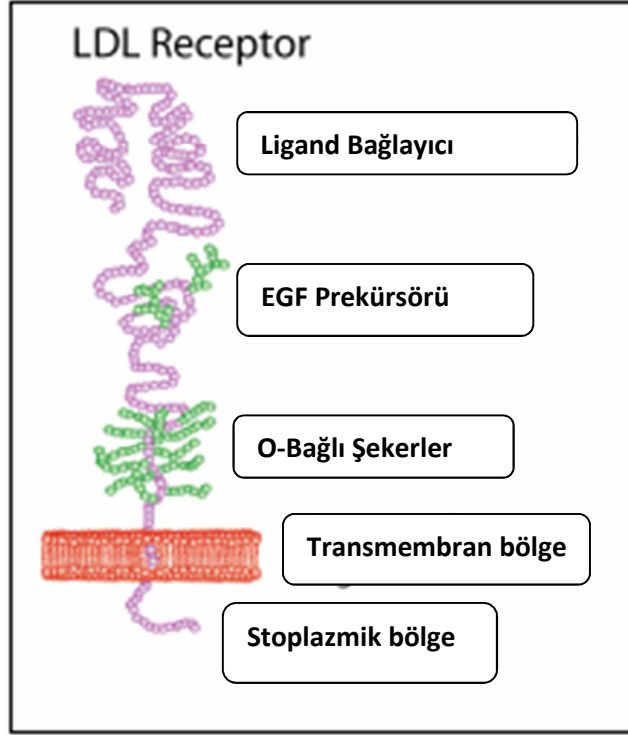
2.3.1. LDLR Geni

LDLR' nü kodlayan LDLR geni, 19.kromozom üzerinde yer alır. Gen yaklaşık 45 kilobaz uzunlukta olup 18 ekzondan oluşur. Bu ekzonların 13'ü başka proteinlerle homoloji gösteren aminoasit dizilerine sahiptir. Bu ekzonlardan 5'i ise kompleman sisteminin C9 komponentinde bulunan bir dizi, 3 tanesi kan pıhtılaşma sistemi proteinleri (faktör IX, faktör X ve protein C), diğer 5 ekzonun dizisi ise epidermal büyüme faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor) öncülü ile homoloji göstermektedir (65).

LDLRP 5 alt birimden oluşur. Bunlar EGF öncülü homolojisi gösteren, O-bağlı şeker, transmembran tutunma ve sitoplazmik bölgelerdir (3). Şekil 6'da LDLR geni, protein alt birimleri ile birlikte şematize edilmiştir. Mutasyonların çoğu ligand bağlayıcı ve EGF prekürsörü homolojisi gösteren bölgede yoğunlaşmıştır (66). 2001 yılı verilerine göre tüm mutasyonların %47'si EGF prekürsörü, %42'si ligand bağlayıcı bölge mutasyonlarıdır (67). LDLRP'in ligand bağlama bölgesi, 2-6.ekzonları tarafından kodlanır. Ligand bağlama domeyninde 7 adet sisteinden zengin tekrar dizisi bulunur. Bu tekrar dizileri, plazmada bulunan ve kompleman sisteminin bir parçası olan C9 komponentinin orta bölgesi ile homoloji gösterir (65).

Ligand bağlama bölgesini kodlayan bölgeden sonra yer alan 8 ekzon (7-14. ekzonlar), EGF öncülüne homoloji gösteren bölgeyi kodlar. EGF öncülünün genide aynı sekiz ekzonu taşımaktadır (68). O-bağlı şeker bölgesi, 15.ekzon tarafından kodlanır. Bu domeyn, 58 aminoasitten oluşur ve 18 serin-threonin rezidüsü içerir. Bu serin-threonin rezidülerine, reseptörün hücre yüzeyine iletilmesinden önce O-bağı ile kompleks karbonhidratlar bağlanır. Transmembran tutunma bölgesi, 22 aminoasitten oluşan, lizin ve arjinin rezidüleri ile kuşatılmış hidrofobik bir dizidir. Domeyni kodlayan bölge, 16. ekzonda başlar ve 17. ekzonun ortalarında son bulur. Transmembran tutunma bölgesini etkileyen mutasyonlar, hücrede sentezlenen reseptörlerin membrana tutunma yeteneğinin kaybolmasına neden olurlar. LDLRP' nin son bölgesi, plazma membranının stoplazmik tarafında yer alan ve 50 aminoasitten oluşan sitoplazmik bölgedir.

Sitoplazmik bölge, 17. ve LDLR geninin en büyük ekzonu olan 18. ekzon tarafından kodlanır (67).



Şekil 6. LDLR proteini alt birimleri (69)

2.3.2. LDLR Geni Mutasyonları

1985'te genin ilk izole edilmesinden bu yana her geçen gün yeni bir mutasyonlar bulunmaktadır. Mutasyonların geçmişine bakıldığında ilk bulunan mutasyonların Southern Blot yöntemiyle bulunan geniş delesyonların olduğu göze çarpmaktadır. Kullanılan yöntemle bağlı olarak 90'lı yılların ortalarına kadar saptanan mutasyonların büyük çoğunluğunu büyük gen yeniden düzenlenmeleri (rearrangement) oluşturmaktaydı. İlerleyen yıllarda PCR ve otomatize sekanslama cihazlarının gelişimi ile tek baz değişikliklerinin yakalanması daha kolay hale gelmiştir. Yeni geliştirilen kantitatif PCR (Multiplex ligation-dependent probe amplification-MLPA) metodunun kullanımı, bu konuda daha da kolaylık sağlamıştır (70).

Dünya genelinde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, LDLR geninin her türlü mutasyon tipini içerdiği görülmüştür. Son veriler ışığında ve geniş mutasyon spektrumu içinde 1100'den fazla tanımlı mutasyon olduğu bilinmektedir (7). 2005 yılında İngiliz

kalp birliğinin yaptığı çalışmada 1707 AH hastasının LDLR mutasyonları incelendiğinde, ekzon 4 ve 9'da mutasyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sırasıyla mutasyonların %19,2 ve %8,2'sini içeren 2 ekzon dışındaki ekzonlarda mutasyon saptanma oranları ortalama %4,5 (0,2-7,3) olarak saptanmıştır (71).

Mutasyonların LDLR yolundaki sentezi, taşınması, bağlanması, internalizasyonu ve geri dönüşümü aşamalarındaki fonksiyonel etkilenmelerine göre 5 sınıfta incelenirler. Beş çeşit bozukluk belirlenmiştir: (24,72).

1. Çoğunlukla immnopresipite edilebilen reseptör proteini bulunmaz.
2. Protein ER ve Golgi kompleksine taşınamaz.
3. Reseptör LDL'ye tam olarak bağlanamaz.
4. Reseptör kaplı oyuklara birikemez ve bağlı LDL hücre içine giremez.
5. Reseptör bağlanır ve kaplı çukurlardan hücre içine girer ancak LDL'yi endozomlara bırakamaz ve bunu döngüye sokamaz.

2.3.3. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Geni

Son yıllarda PCSK9'un plazma kolesterol metabolizmasında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. PCSK9, KC'den eksprese edilen 72-kd proteazdır. Bunun kolesterolden zengin LDL partiküllerini temizleyen plazma membran glikoprotein yapısında olan LDLR'inin seviyesini regüle ettiği gösterilmiştir (73). PCSK9 mutasyonları sonucu KC'deki LDLR seviyeleri azalır, sonuçta plazma LDL-K seviyeleri yükselerek koroner arter hastalığına zemin hazırlar (74). İlk başlarda PCSK9 proprotein konvertaz ailesinin yeni bir yesi olarak bulunmuş olup KC rejenerasyonu ve kortikal nöronları diferensiyasyonundan sorumlu olduğu düşünülmekteydi. İlk defa Abifedal ve ark. (75), PCSK9 missense mutasyonlarının otozomal dominant HK'ye neden olduğunu bildirmişlerdir. Fare deneylerinde PCSK9 ile KC LDLR'leri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (76).

LDL-K seviyesini etkileyen birçok PCSK9 mutasyonu bildirilmiştir. Ekzon 1'deki rs72555377 insersiyon polimorfizmi PCSK9'un sinyal peptidinde lokalize olan dokuz-lösin tekrar sekansına neden olmaktadır. Bir lösin insersiyonunda bulunan L10 alleli beyaz ırkta LDL-K seviyesinde düşüşe neden olurken, 2 lösin insersiyonunda bulunan L11 alleli LDL-C PCSK9 geninin 12. ekzonunda p.Glu670Gln (rs505151) değişikliği aminosit değişimine neden olduğu düşünülmekte olup PCSK9 aktivitesini azaltmaktadır. Genel popülasyondaki 670Gln taşıyıcılarının total-K, LDL-K ve Apo- B seviyelerinin arttığı görülmüştür (77,78).

2.3.4. Apo-B100 Geni

İkinci kromozomun kısa kolunda yer alan (2p24-p23) ve 29 ekzondan oluşan Apo-B geni, 43000 baz çiftinden oluşur ve 4536 aminoasitlik bir proteini kodlar (79). Avrupa'da yapılan çalışmalar, en yaygın mutasyonun genin 26. ekzonunda 3500. pozisyonda bulunan arginin-glutamin aminoasit değişimi (Arg3500Gln) olduğunu göstermiştir (80). Diğer sık görülen yanlış anlamlı bir mutasyon aynı pozisyonda bulunan (Arg3500Trp) arjinin-triptofan değişimidir (81). Bunlara ilaveten 26. ekzonda daha nadir görülen başka mutasyonlar da (R3480W, R3480P, R3500L, Arg3500Cys ve H3543Y) tanımlanmıştır. Almanya'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada H3543Y mutasyonunun, Arg3500Gln mutasyonundan 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (82). Türkiye'de 2004 ve 2008 yıllarında yapılan iki çalışmada da Arg3500Gln mutasyonuna rastlanmamıştır (83,84).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında takip edilmekte olan 39 ailevi hiperkolesterolemili çocuk hasta dahil edildi. Çalışma projesi Erciyes Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış, ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklendi (Proje no: TSU-11-3444).

Çalışma 1 ekim 2011 ile 31 aralık 2012 tarihleri arasında yapıldı. Hasta grubu son 3 yıl içinde ailevi hiperkolesterolemi tanısı alan, takip edilen ve çalışma sürecinde yeni tanı alan olgulardan oluştu. Çalışmaya alınan 39 hastanın (yaş ortalaması $10,7 \pm 3,8$ yıl) 23'ü erkek (yaş ortalaması $11,7 \pm 6,9$ yıl), 16'sı kız (yaş ortalaması ise) idi.

Hastaların ilk başvurularında hikâyeleri alındı, rutin fizik muayeneleri yapıldı. Boyları santimetre, vücut ağırlıkları kilogram olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ); 'vücut ağırlığı (kg) / boy (m^2)' formülü ile hesaplandı. Hastaların kan örnekleri en az 12 saat açlıktan sonra alındı. Rutin biyokimyasal değerleri standart kitler (Abbott, Wiessbaden, Germany) kullanılarak ölçüldü. Lipoproteinlerin ayrımı lipit elektroforezi yöntemi ile SAS-I lipoprotein-I2 ticari kitleri kullanılarak (Helena, Huntingdon, İngiltere) yapıldı. Serum T-K, TG, LDL-K, HDL-K düzeyleri çocuk yaş grubundaki değerlere göre 95. persentilin üzerinde ise yüksek olarak kabul edildi. Hiperkolesterolemi tespit edilen çocukların anne ve babalarından da açlık lipid profilleri

çalışıldı ve lipit elektroforez tetkikleri yapıldı. Tüm hastalar kalp bulguları yönünden çocuk kardiyolojisi tarafından değerlendirildi.

Hastaların dosyaları incelendikten sonra, izlemde elde edilen klinik, laboratuvar verilerinin yanı sıra tedavi ve komplikasyonları da içerecek şekilde hazırlanmış olan veri formu (Form 1) her bir hasta için dolduruldu. Tanı sürecinde sekonder etyolojiye yönelik yapılan tetkikler kaydedildi. Rutin hemogram, biyokimya ve lipit profili dışında, sekonder etyoloji yönünden hastalar klinik ve laboratuvar olarak araştırıldı. Fredrickson ve ailevi hiperkolesterolemi sınıflandırması (Simon-Broome Kriterleri) kullanılarak hastaların kesin tanısı konuldu. Hastalardan mutasyon çalışması için 10'ar ml kan EDTA'lı tüplere alındı ve çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

3.2. MUTASYON TARAMASI

3.2.1. ApoB-100 Mutasyonlarının Taranması

Arg3500Gln ve Arg3531Cys nokta mutasyonu taraması Restriksiyon Fragment Length Polymorphism (RFLP) yöntemi ile yapıldı. PCR reaksiyonunda forward primer olarak "5'GAC CAC AAG CTT AGC TTG G'3" ve reverse primer olarak "5'GGG TGG CTT TGC TTG TAT G'3" kombinasyonu kullanıldı. PCR programının başlangıç denatürasyon sıcaklığı olarak 94°C, 3 dk, denatürasyon sıcaklığı 30 sn, 94°C, bağlanma sıcaklığı 30 sn, 55°C, uzama sıcaklığı 30 sn, 72°C ve son uzama sıcaklığı ise 72°C, 5 dk olarak uygulandı. PCR programı 33 siklus olarak belirlendi. Son reaksiyon hacmi 40 µl olup, 10 pmol dNTP, 1,5 nmol MgCl, 1X Taq polimeraz buffer, 10 pmol primer, 1U taq polimeraz (Applied Biosystem) enzimi ve 100 ng DNA kullanıldı ve son hacim distile su ile 40 µl'ye tamamlandı. Elde edilen 334 baz çiftlik (bç) PCR ürünü, 10 µl PCR ürünü, 18 µl distile su, 5U enzim ve 2 µl 10X buffer son hacim 30 µl olacak şekilde kullanılarak 16 saat 37°C'de MspI (Fermentas) DNA kesim enzimi ile kesime tabi tutuldu ve elde edilen sonuç %2 lik agaroz jel de yürütülerek değerlendirildi. Kesim sonrası elde edilen 167 bç uzunluğundaki fragment Arg3500Gln, 111bç uzunluğundaki fragment ise Arg3531Cys mutasyonu varlığı ile ilişkilendirildi (Şekil 7).

Arg3500Trp mutasyonu aynı yöntem ile belirlenmiş olup primer çifti olarak "5'GTG TCA GTG GCA AAA ACC ACA'3 ve 5'CAG AGG GAA TAT ATG CGT TGG'3" kullanıldı ve bağlanma sıcaklığı 57C, 30sn olarak uygulandı. Elde edilen 422 bç

uzunluğundaki PCR ürünü, 10 µl PCR ürünü, 8 µl distile su, 2 µl buffer ve 5UHsp92II (Promega) DNA kesim enzimi ile son hacim 20 µl olacak şekilde 4 saat 37°C’de kesime tabi tutuldu. 108 bç ve 314 bç normal tip, 206 bç varlığı ise mutasyon ile ilişkilendirildi (Şekil 8).

-516C/T promoter polimorfizminin belirlenmesinde “5’GCTGGG GTT TCT TGA AGA CA’3” forward, “5’CAA GCG TCT TCA GTG CTC TG’3” revers primer kullanılarak PCR yapıldı, bağlanma sıcaklığı 63°C, 30 sn olarak uygulandı. Diğer PCR reaksiyonlarından farklı olarak, PCR reaksiyonuna 40 µl son hacim için 4 µl DMSO ilave edildi. Elde edilen 422bç uzunluğundaki PCR ürünü EarI (Fermentas) DNA kesim enzimi ile yukarıda belirtilen koşullarda kesime tabi tutuldu. Kesim enziminin kesip (cut) kesmemesine (uncut) göre; kesilmemiş fragment homozigot C/C, kesilmiş olan 422, 306 ve 116 bç C/T heterozigot ve 306 ve 106 bç homozigot T/T olarak %2 lik agaroz jel de yürütülerek değerlendirildi (Şekil 9).

3.2.2. PCSK9 Mutasyon Taraması

9.ekzon üzerinde yer alan R496W mutasyonu RFLP yöntemi ile belirlenmiş olup, “5’-CAG TTT CTTCAG GAG TGGGAA CCG’ -3” forward, “5’-CTT ACA GAA GAG CTG GAG TCT GGA G’-3” ise reverse primer olarak kullanıldı. PCR programının başlangıç denatürasyon sıcaklığı olarak 94°C, 3 dk, denatürasyon sıcaklığı 30 sn 94°C, bağlanma sıcaklığı 15 sn, 58°C, uzama sıcaklığı 30 sn, 72°C ve son uzama sıcaklığı ise 72°C, 7dk olarak uygulandı, PCR programı 33 siklus olarak belirlendi. 180 bç olan PCR ürünü, AgeI (Fermentas) enzimi ile muamele edilerek kesime tabi tutuldu. %2 lik agaroz jel de yürütülerek 159 ve 21 bç fragmentlermutasyonlar ile ilişkilendirildi (Şekil 10).

8.ekzon üzerinde yer alan N425S mutasyonu RFLP yöntemi ile belirlenmiş olup, “5’GCC ATC ACC ATC TTT CAC CAT TCA’3” forward, “5’AAG GGA GAG ACT GTC AAG GTC ACA’3” ise reverse primer olarak kullanıldı. Yukarıda belirtilen PCR programı kullanılmış olup bağlanma sıcaklığı 30 sn, 59°C, olarak uygulandı. 285 bç olan PCR ürünü, TspRI (Fermentas) DNA kesim enzimi ile muamele edilerek kesime tabi tutuldu. Yüzde 2’lik agaroz jel de yürütülerek 151 ve 134 bç fragmentlerin varlığı mutasyon ile ilişkilendirildi (Şekil 11).

3.2.3. LDLR Mutasyon Taraması

LDLR geninin 4.ekzon üzerinde yer alan E228K mutasyonu RFLP yöntemi ile belirlenmiş olup, “5’-CCC CAG CTG TGG GCC TGC GAC AAC G’-3” forward “5’-GGG GGAGCC CAG GGA CAG GTG ATA G’-3” ise reverse primer olarak kullanıldı. Yukarıda belirtilen PCR program kullanılmış olup bağlanma sıcaklığı 30 sn, 65°C, olarak uygulanmış. 267 bç olan PCR ürünü, Mnl I (Fermantas) DNA kesim enzimi ile muamele edilerek kesime tabi tutuldu. Yüzde 2’lik agaroz jel de yürütülerek kesim enziminin kesip (cut) kesmemesine (uncut) göre 191 ve 76 bç fragmentler normal olarak değerlendirildi (Şekil 12).

LDLR geninin 9.ekzon üzerinde yer alan Y419X mutasyonu RFLP yöntemi ile belirlendi.“5’-CCT GAC CTC GCT CCC CGG ACC CCC A-3’ forward “5’-GGC TGC AGG CAG GGG CGA CGC TCA C’-3” ise reverse primer olarak kullanıldı. Yukarıda belirtilen PCR program kullanılmış olup bağlanma sıcaklığı 30 sn, 65°C, olarak uygulanmış. 223 bç olan PCR ürünü, AccI (Fermantas) DNA kesim enzimi ile muamele edilerek kesime tabi tutuldu. Yüzde 2’ lik agaroz jel de yürütülerek kesim enziminin kesip (cut) kesmemesine (uncut) 128 ve 95bç fragmentler mutant olarak değerlendirildi (Şekil 13).

3.2.4. LDLR Geni Ekzon Delesyon ve Dublikasyonlarının Belirlenmesi

LDLR geni üzerinde meydana gelebilecek ekzon kayıp ve kazanımları Salsa MLPA P062-C1 LDLR kiti (MRC Holland) kullanılarak tespit edildi. Probemix LDLR genin bütün ekzonları için üretilmiş prop’a sahipti. 150 ng DNA içeren 5 µl DNA 98°C’de 5dk denatüre edildikten sonra, sıcaklık 25°C’ye düşünce, 1.5 µl Probe-miks ve 1.5 µl MPLA buffer’ dan oluşan karışım ilave edildi ve 1 dk 95°C sıcaklık uygulamasını takiben, 16 saat 60°C’de inkübe edildi.

Ligasyon Reaksiyonu:

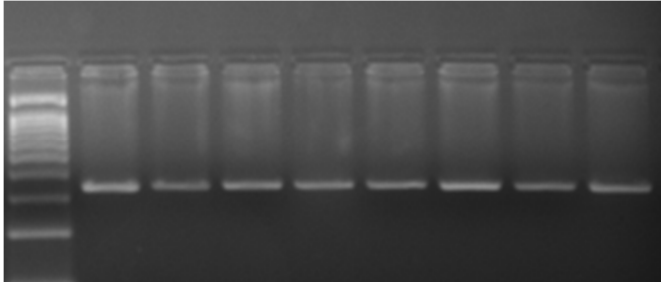
16 saat inkübe edilen DNA örnekleri üzerine, sıcaklığın 54°C inmesi ile 3 µl Ligaz 65-A, 3µl Ligaz 65-B, 25 µl distile su ve 1 µl Ligaz enziminden oluşan karışım eklendi ve 54°C’de 15 dk inkübe edildi, bu inkübasyonu takiben 4°C’de reaksiyon durduruldu ve ligasyon ürünü elde edildi.

PCR Reaksiyonu:

4 µl SALSA PCR buffer ile 26 µl distile su karıştırılarak hazırlanan karışım, 4°C’de olan termal cycle üzerine yerleştirildi ve 10 µl ligasyon ürünü ilave edildi. Termal cycle’ın 60°C gelmesi ile 2 µl SALSA PCR-primer, 2 µl SALSA enzim dilüsyon buffer, 5,5 µl distile su ve 0,5 µl plimeraz enziminden oluşan karışım ilave edildi, PCR reaksiyonu 30 sn, 95°C; 30sn 60°C; 1dk 72°C ve 20dk 72°C, 25 siklus olarak yapıldı.

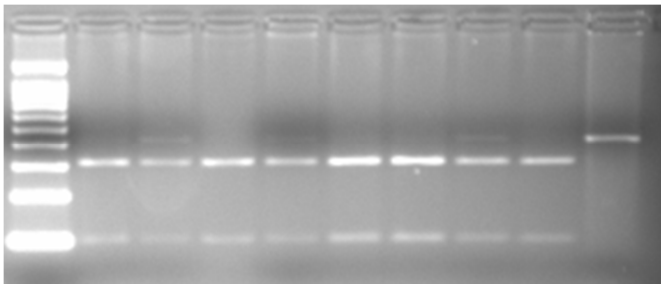
Örnekler, ABI-310 (Applied System) sekans cihazı ile Coffalyser programı kullanılarak, fragment analizine tabi tutuldu ve sonuçlar değerlendirildi.

M 1 2 3 4 5 6 7 8



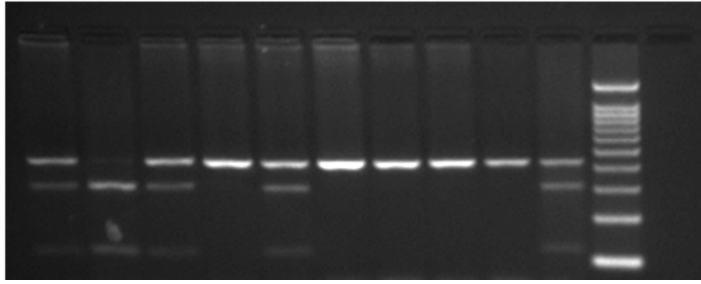
Şekil 7. M; DNA boyut maker, 1;PCR ürünü, 277bç (uncut), 2,3,4,5,6,7,8; MspI ile muamele edilen ve normal olarak (uncut) değerlendirilen hastalar

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9



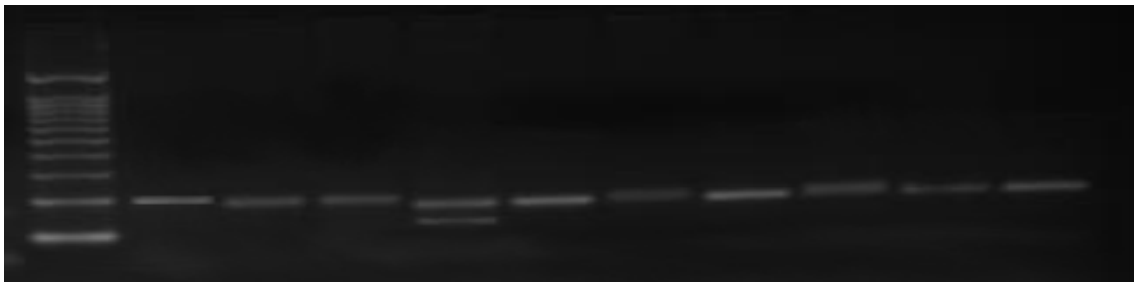
Şekil 8. M; boyut marker; 1,2,3,4,5,6,7,8; Hsp92II kesimi sonucu normal hastalar,108bç,314bç (cut), 9; PCR ürünü,422bç (uncut).

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 M



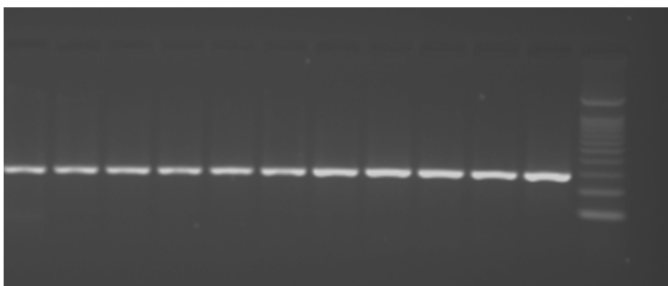
Şekil 9. 9-PCR ürünü 422bç (uncut), 4,6,7,8 -normal (uncut); 1,3,5, 10- APO-B 100 geni heterozigot (422bç, 306bç, 106bç) (cut); 2- homozigot (306,106bç) (cut) ; M. boyut marker

M	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----



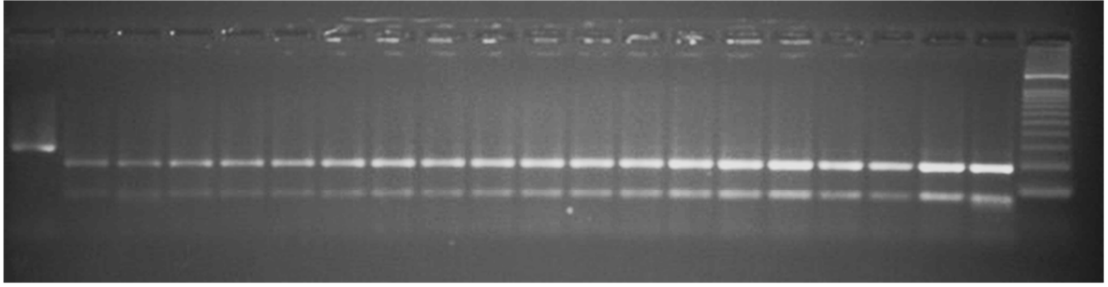
Şekil 10. M; DNA boyut marker, 1; PCR ürünü 180 bç (uncut), 2,3,5,6,7,8,9,10; normal (uncut), 4. PCSK9 geni R496W heterozigot(cut) (180, 159, 21 bç).

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 M



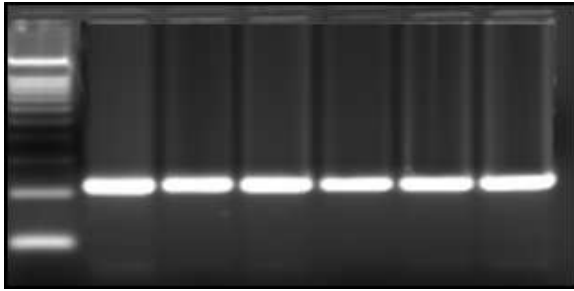
Şekil 11. 1; PCR ürünü 285 bp (uncut) , 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11; normal hastalar (uncut), M; Boyut marker.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 M



Şekil 12. 1. PCR ürünü, 267bç (uncut); 2,3,4,5,6,...20 normal (cut) (191, 76 bç); M. DNA boyut marker

M 1 2 3 4 5 6



Şekil 13. 1; PCR ürünü 223 bç (uncut), 2,3,4,5,6; normal (uncut), M; Boyut marker

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler IBM SPSS 20. istatistik paket programında yapıldı. Sayısal değişkenlerin normalliğine *Kolmogorov Smirnov* testi ile bakıldı. Sayısal veriler karşılaştırılmasında *Student's t testi* kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel önemlilik değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza 39 ailevi hiperkolesterolemi hastası dâhil edildi. Hastalarımızın 29'u (%75) son 3 yıl içinde ailevi hiperkolesterolemi tanısı almış olan ve kliniğimizde takip ve tedavi edilen olgulardan oluşmaktaydı. Kalan 10 (25) olgu ise çalışma süresi boyunca tanı alan hastalardan oluşmaktaydı. Olgularımızın 23'ü erkek, 16'sı kız idi. Ortalama yaş erkeklerde $11,7 \pm 6,9$; kızlarda $10,7 \pm 3,8$; tüm grupta ise $11,3 \pm 4,7$ yıl idi. Olgularımızın 34'ü (87) Kayseri ve yakın illerden, 5'i (%13) doğu ve güneydoğu illerinden gelmekte idi.

Hastaların kliniğimize başvuru nedenleri incelendiğinde; olguların 21'inin (%53,8) dış merkezlere diğer şikâyetlerinden dolayı başvurdukları ve yapılan tetkikler sonucu hiperlipidemisinin saptandığı ve kliniğimize yönlendirildikleri anlaşıldı. Diğer 18 (%46,2) olgunun ise anne, baba veya kardeşlerinde hiperlipidemi hikâyesi ve/veya erken koroner arter hastalığı hikâyesi olması nedeni ile ünitemize başvurdıkları anlaşıldı. Tesadüfen başvuran olguların anne ve babaları incelendiğinde 17'sinde (%43,5) anne veya babalarında da hiperlipidemi olduğu saptandı. Toplamda ise 24 (%61,5) hastanın ailesinde koroner arter hastalığı hikâyesi bulunmaktaydı. Olgularımızın 2'sinin babasının erken yaşlarda koroner kalp hastalığı nedeni ile kaybedildiği öğrenildi. Toplam 35 (89,7) olgunun anne ve/veya babasında hiperlipidemi tespit edildi. Bunların lipit elektroforezleri incelendiğinde 8 ebeveynin lipit elektroforez değerlerinin normal olduğu görüldü, ancak açlık lipit seviyeleri tip IIa ailevi hiperkolesterolemi ile uyumluydu.

Sekiz olguda (%20,5) başvuru anında vücutlarında farklı bölgelerde ksantomlar mevcuttu. Ksantomlar ağırlığına göre değerlendirildiğinde; diz, dirsek, gluteal bölge, ayak bileği ekstansör yüzünde olmak üzere sıralanıyordu, birden fazla bölgede ksantom görülme oranı yüksekti.

Çocuk Kardiyolojisi tarafından ekokardiografik yönden değerlendirilen hastaların 5'inde tanı anında, 3'ünde takip sırasında birincil hastalıklarına bağlı olduğu düşünülen kapak hastalıkları tespit edildi. Veriler incelendiğinde hastaların 11'inin (%28,2) anne ve babaları arasında değişik derecelerde akrabalık bulunduğu görüldü. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 12'de verilmiştir.

Hastaların başvuru anında ortalama lipit düzeyleri; T-K $342,7 \pm 48,6$; LDL-K $212,6 \pm 23,8$; HDL-K $37,4 \pm 7,3$; TG $153,3 \pm 29,7$ mg/dl olarak tespit edildi. Hastalara tip IIa ailevi hiperkolesterolemi tanıları Frederickson sınıflandırması yapılarak konuldu. Bu hastaların 7'sinin (%17,9) lipit elektroforezi bulguları normal aralıktaydı. Ancak açlık lipit profilleri dikkate alınarak tipIIa sınıfında değerlendirildi. Vücut kitle indeksleri; 11'inde (%28,2) obez, 28 (%71,8)'inde ise normal idi.

Tablo 12. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Parametreler	Sayı (%)		Yıl Ort. (yıl)
Cinsiyet		Yaş	
Erkek	23 (59)	Erkek	$11,7 \pm 6,9$
Kız	16 (41)	Kız	$10,7 \pm 3,8$
Toplam	39	Toplam	$11,3 \pm 4,7$
Tanı zamanı	Sayı (%)	Geldikleri bölge	Sayı (%)
Son 3 yıl içinde	29 (75)	Kayseri ve çevresi	34 (87)
Çalışma süresi içinde	10 (25)	Doğu ve güneydoğu	5 (13)
Başvuru nedenleri	Sayı (%)	Kalp bulguları	Sayı (%)
Tesadüfen-Rutin tarama	21 (53,8)	Tanı anında	5 (12,8)
Aile hikayesi	18 (46,2)	Takip sırasında	3 (7,7)
Cilt ksantomları	Sayı (%)		
Var	8 (20.5)		
Yok	31 (79.5)		

Tablo 13. Hiperkolesterolemili Hastalarda Aile Öyküsü

Aile öyküsü	Sayı (%)
Akrabalık	
Var (1., 2., 3., derece kuzen veya uzaktan)	11 (28,2)
Yok	28 (71,8)
Ebeveynlerde hiperlipidemi	
Var	35 (89,7)
Yok	4 (11,3)
Ebeveynlerde KKH hikayesi	
Var	24 (61,5)
Yok	15 (38,5)

Tablo 14. Ailevi Hiperkolesterolemili Hastaların Laboratuvar Bulguları

Parametreler	Ort. $\pm$ SD
Serum Lipidleri	
T-K (mg/dl)	342,7 $\pm$ 48,6
LDL (mg/dl)	212,6 $\pm$ 23,8
HDL-K (mg/dl)	37,4 $\pm$ 7,3
TG (mg/dl)	153,3 $\pm$ 29,7
Lipid Elektroforezi	
β lipoprotein (N: % 32-58)	70,1 $\pm$ 10,7
Pre β lipoprotein (N: % 9-37)	13,2 $\pm$ 6,3
α lipoprotein (N: % 10-37)	21,3 $\pm$ 7,9

4.2. TEDAVİ VE TAKİP

Çalışmaya dâhil edilen 39 hastanın, 21'i sadece diyet tedavisi ile takip edilmekte idiler. Olguların 13'ü ise ilaç ve diyet tedavisini birlikte almaktaydılar. Kalan 5 olguya ise lipid aferezi tedavisi uygulanmakta olup bunların hepsine diyet tedavisi uygulanmakta ancak sadece 2'si ilaç tedavisi de almakta idiler. İlaç tedavisi almakta olanlar tek ilaç olmak üzere sadece statinleri kullanmakta idiler (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Almakta Oldukları Tedaviler

Tedavi Şekli	Sayı (%)
Sadece Diyet	21 (53,8)
Diyet + İlaç	13 (33,3)
Lipid aferezi + diyet	3 (7,6)
Lipid aferezi + ilaç + diyet	2 (5,1)

4.3. HASTALARIN MUTASYON ANALİZİ SONUÇLARI

4.3.1. LDLR Geni Mutasyon Sonuçları

LDLR geninin 4.ekzon üzerinde yer alan E228K mutasyonu ve LDLR geninin 9.ekzon üzerinde yer alan Y419X mutasyonunun tespiti için RFLP yöntemi kullanılmış olup hastalarımızda bu iki nokta mutasyon tespit edilmedi.

LDLR geni üzerinde meydana gelebilecek ekzon kayıp ve kazanımları Salsa MLPA P062-C1 LDLR kiti (MRC Holland) kullanılarak değerlendirildi. Bu gen üzerinde ekzon kayıp ve kazanımları bulunmadı.

4.3.2. ApoB-100 Mutasyonlarının Taraması Sonuçları

Arg3500Gln, Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları 26. ekzon üzerinde yer almaktadır. Nokta mutasyonu taraması RFLP yöntemi ile yapıldı. Olgularımızda bu mutasyon da tespit edilmedi.

ApoB-100,-516C/T polimorfizmi; Hastalarımızda; 19 C/C (%49), 16 C/T (%41), 4 T/T (%10) aleli tespit edildi.

Heterozigot ve homozigot T aleli taşıyan olguların kolesterol düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 16) ($p<0,05$).

Tablo 16. ApoB-100 -516C/T Polimorfizmi Taşıyan Grupların Lipit Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Lipidler	CC Ort. ± SD	CT Ort. ± SD	TT Ort. ± SD	P
T-K	311,4 ± 36,2	326,4 ± 47,4	354,5 ± 34,5	<0,05
LDL-K	199,2 ± 21,2	208,5 ± 18,4	219,1 ± 21,3	<0,05
HDL-K	39,4 ± 6,4	40,1 ± 7,4	36,7 ± 7,8	>0,05
TG	148,4 ± 21,3	152,3 ± 28,7	154,2 ± 27,3	>0,05
Hasta Sayısı (%)	19 (49)	16 (41)	4 (10)	

4.3.3. PCSK9 Mutasyon Sonuçları

9.ekzon üzerinde yer alan R496W mutasyonu ile 8.ekzon üzerinde yer alan N425S mutasyonu RFLP yöntemi ile belirlenmiş olup bir olguda (14. hasta) R496W mutasyonu heterozigot olarak tespit edildi. Bu hastanın lipit düzeyleri diğerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Kalp ve damar hastalıkları için önemli risk faktörlerinden biri olan hiperlipidemilerin son yıllarda morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri daha da iyi anlaşılmaya başlamıştır. Hiperlipidemiler içerisinde ailevi hiperkolesterolemiler ile ilgili yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Gerek etyolojide yer alan genetik bozukluklar, gerekse tanı ve tedavisiyle ilgili yeni gelişmeler, hastalığın neden olabileceği durumların ortadan kaldırılmasına ışık tutmaktadır. Özellikle çocukluk çağından itibaren görülmeye başlanan bu durumun tedavisine ve takibine erken yaşlarda başlanmasının önemi anlaşılmaktadır.

Ailevi hiperkolesterolemi, plazma LDL'yi hücre içine alan hücre yüzey reseptörünü fonksiyonel ve yapısal olarak etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur. Sonuçta LDL-K seviyeleri ömür boyu yüksek kalırken, kolesterol depolanması sonucu, prematür koroner arter hastalığı, 'arkus kornea' ve 'ksantom'lar görülür. Otozomal dominant geçişlidir (1, 2).

AH'li hastalarda mutant LDLR'nün heterozigot veya homozigot olma durumuna göre iki farklı klinik form vardır. Heterozigot form 1/500 sıklıkta görülmekte olup insanlardaki en sık görülen monogenik hastalıktır. Homozigot form ise 1/1000.000 sıklıkta görülmektedir (3).

Çalışmamıza 39 AH'li çocuk dâhil edildi. Hastaların laboratuvar bulgularına göre 5'inin homozigot veya ilaç tedavisine dirençli heterozigot form diğerlerinin heterozigot olduğu düşünülmekteydi. AH'li hastaların tanısında Simone-Brome kriterleri (SBK) veya Hollanda Lipit Klinik Ağının (Dutch Lipid Clinic Network) ortaya koyduğu

kriterler ve Frederickson sınıflandırması kullanılmaktadır (11,38). Olgularımızın tanısında bu kriterlerden faydalanıldı.

Heterozigotlarda ortalama plazma kolesterol seviyeleri 350 mg/dl civarındadır. Fakat aynı ailedeki bireylerde bile birbirinden iki kat yüksek değerler bile görülebilmektedir. Homozigotlarda ise plazma kolesterol seviyeleri heterozigotlara göre belirgin olarak yüksek olup 600-1200 mg/dl arasında değişmektedir. Ortalama TG konsantrasyonu genel popülasyondan farklı değildir. Nadiren heterozigotlarda veya homozigotlarda plazma TG konsantrasyonları 250 mg/dl'nin üzerinde olmaktadır (3). Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru anında ortalama lipit düzeyleri değerlendirildiğinde; T-K; $342,7 \pm 48,6$, LDL-K; $212,6 \pm 23,8$, HDL-K; $37,4 \pm 7,3$, TG; $153,3 \pm 29,7$ mg/dl olarak tespit edildi. Homozigot veya dirençli heterozigot olarak düşündüğümüz 5 olgunun lipit düzeyleri ise T-K; $593,5 \pm 67,2$, LDL-K; $428,7 \pm 87,9$, HDL-K; $38,7 \pm 8,4$, TG; $143,5 \pm 31,8$ mg/dl olarak ölçüldü.

Özellikle AH vakalarının tespiti için NCEP tarafından seçici tarama kriterleri belirlenmiş ve riskli gruptaki hastalarda 2 ile 10 yaşları arasında tarama yapılması önerilmiştir. Ancak ülkemizde riskli hastalarda tarama yapılması ile ilgili ulusal bir politika yoktur. Bizim çalışmamıza bakıldığında; olguların 21'inin (% 53,8) dış merkezlere başka şikâyetlerinden dolayı başvurdukları ve yapılan tetkikler sonucu hiperlipidemisinin saptandığı bunun üzerine kliniğimize yönlendirildikleri anlaşıldı. Diğer 18 (% 46,2) olgunun ise anne, baba veya kardeşlerinde hiperlipidemi hikayesi ve/veya erken koroner arter hastalığı hikayesi olması nedeni ile ünitemize başvurdukları anlaşıldı.

Hiperlipidemi vakalarının tanı, tedavi ve izlem sürecinde sekonder hiperlipidemi nedenlerinin tespiti ve sağaltımı önemlidir. Özellikle aile öyküsü olmadan hiperlipidemisi olan, primer hiperkolesterolemi hastası olup lipit profilinde beklenmedik bozulma görülen olgularda sekonder hiperlipidemi nedenlerinin dışlanması kritik öneme sahiptir. Olgularımızın tanı ve tedavisi sırasında yapılan tetkikler sonucu sekonder hiperlipidemi nedenlerine rastlanmadı. Özellikle hipotirodi yönünden gerekli tetkikler yapıldı, çünkü yapılan çalışmalarda sağlıklı görünen hiperkolesterolemili çocukların % 4-6'sında hipotroidi, % 9'unda subklinik hipotirodi saptanmış olup tiroid hormonu

yerine koyma tedavisi sonrası kolesterol seviyelerinde belirgin düşüş sağlanmıştır (84, 85).

LDL-bağımlı kolesterol depositleri birçok dokuda özellikle, deri ve tendonlarda birikir. Homozigot ve heterozigotların her ikisinde de tendon ksantomaları (aşıl ve elin ekstansör tendonları), subkutan tuberoz ksantomlar (özellikle dirsekte) ve subperiostal ksantomlar (özellikle diz altı ve olekranonun üstünde) görülebilir (3). Sekiz olguda (% 20,5) başvuru anında vücutlarının farklı bölgelerinde ksantomlar olduğu saptandı. Yaklaşık 1 yıllık tedavi sonrası ksantomlarda belirgin olarak iyileşme görüldü. Hastaların 5'inde tanı anında 3'ünde takip sırasında birincil hastalıklarına bağlı olduğu düşünülen kalp kapağı hastalıkları tespit edildi. Bu olguların hepsinde homozigot ailevi hiperkolestrolemi fenotipi ve laboratuvar bulguları mevcuttu. Hiperkolestrolemi tedavisinin yanı sıra kardiyolojik yönden de bunların takip ve tedavilerine devam edilmektedir.

Apolipoprotein düzeyleri hiperlipideminin tanı ve takibinde yol gösterici olmakla birlikte hastalarımızda apolipoprotein düzeyleri ölçülmemiştir.

Tedavinin en önemli basamaklarını diyet ve ilaç tedavileri oluşturmaktadır. Diyet tedavisine cevap alınamayanlarda, ilaç tedavisine başlanmalıdır. İlaç tedavisine başlamada LDL-K seviyesinin 110mg/dl'nin üzerinde olması kriter olarak alınmaktadır. Çocuklarda safra asidi bağlayan reçineler en güvenilir ilaçlardır. Ancak en erken 5 yaş civarında düşük dozda başlanması önerilmektedir. Reçine tedavisi ile birlikte nikotinik asid tedavisi LDL-K seviyelerinde %40 civarında düşmeye neden olur (55,56). HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin çocuklarda kullanımı konusundaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte kısa dönem tedavinin güvenli olduğu bildirilmektedir. Genellikle 10 yaşın üzerindeki çocuklara önerilmektedir (59). Hastalardan 21'i sadece diyet tedavisi ile takip edilmekte idiler. On üç olgu ise ilaç ve diyet tedavisini birlikte almaktaydılar. Kalan 5 olguya ise lipid aferezi tedavisi uygulanmakta olup bunların hepsine diyet tedavisi de uygulanmakta ancak sadece 2'si ilaç tedavisi almakta idiler. İlaç tedavisinin hepsi statinlerden oluşmakta olup tek ilaç şeklinde alınmaktaydılar. Homozigotlarda veya ilaç tedavisine dirençli heterozigot formlarda LDL-K aferezi gerekmektedir. Aferez tedavisi ilk defa 1976 yılında Lupien tarafında uygulanmaya başlanmıştır. Son yıllarda AH'li hastalarda aferez tedavisi ile hem kolesterol düzeylerinde düşme

sağlanmakta hem de klinik olarak bazı komplikasyonlarda düzelme gözlenmektedir (62, 86, 87).

AH' nin kesin tanısı ilgili mutasyonun gösterilmesi ile konulur. AH kliniği ve laboratuvar bulguları ile izlenen hastaların büyük bölümünde tanımlanmış LDLR geni mutasyonlarının gösterebilinmesine karşın benzer klinik tabloyu yapabilen Apo-B100 ve PCSK9 mutasyonları da akılda tutulmalıdır. Birçok Avrupa ülkesinde AH tanısıyla izlenen hastaların % 3-5'inde Apo-B100 geni mutasyonlarının olduğu gösterilmiştir ancak bu oran diğer etnik gruplarda daha düşüktür (88, 89).

Bir veya birkaç mutasyonun yoğun olarak gözleendiği toplumlarda moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı nispeten daha kolay olmakla birlikte, LDLR geni mutasyonlarının dünya çapında ve aynı toplum bireylerinde yüksek derecede çeşitlilik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle klinik olarak AH tanısı alan hastalarda yapılan mutasyon tarama çalışmaları genel olarak başarısız olmakta ve mutasyon saptama oranları % 30-50'lerde kalmaktadır (90). Mutasyon taramalarındaki mevcut düşük saptama oranları; kullanılan yöntemin hassasiyetin düşüklüğüne veya LDLR ve Apo-B genlerinin taranmamış olmasına bağlı olabilir. Ayrıca kullanılan klinik ve kolesterol düzeyi kriterlerine bağlı yanlış tanılarda diğer faktörler olabilir. Bunun anlamı AH tanısı alan hastaların bir kısmında nedenin monogenik olmamasıdır. Simone Broome Kriterleri'ne göre ksantomun eşlik ettiği kesin tanı AH grubunda, muhtemel tanı grubuna göre 3 kat daha fazla mutasyon saptama oranlarının olması bunun göstergesidir (90). Diğer yandan çalışmalarda LDLR ve Apo-B mutasyonu saptanamayan olgularda PCSK9 mutasyonlarına bakılması da akılda tutulmalıdır (91, 92).

LDLR'nü kodlayan gen, 19.kromozom üzerinde yer alır. Gen yaklaşık 45 kilobaz uzunlukta olup 18 ekzondan oluşur. Bu ekzonların 13'ü başka proteinlerle homoloji gösteren aminoasit dizilerine sahiptir (65). Dünya genelinde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, LDLR geninin her türlü mutasyon tipini içerdiği görülmüştür. Son veriler ışığında ve geniş mutasyon dağılımı içinde 1100'den fazla tanımlı mutasyon olduğu bilinmektedir (7). İngiliz Kalp Birliği'nin 2005 yılında yaptığı çalışmada AH'li 1707 hastanın LDLR mutasyonları incelenmiş, ekzon 4 ve 9'da mutasyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sırasıyla mutasyonların %19,2 ve

%8,2'sini içeren 2 ekzon dışındaki ekzonlarda mutasyon saptanma oranları ortalama %4,5 (0,2-7,3) olarak saptanmıştır (71).

Türkiye’de yapılan iki çalışmada LDLR mutasyonlarının da en sık ekzon 4, 9 ve 12’ de olduğu bildirilmiştir (12,13). Sözen ve Ark. (12) tarafından klinik olarak AH düşünülen 36 (20 homozigot, 16 heterozigot) olguya LDLR mutasyonları açısından tüm gende sekans analizi yapılmış, analiz sonrası 17 hastada homozigot, 8 hastada heterozigot mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Bulunan mutasyonlardan 10’u yeni olup literatüre kazandırılmıştır. Geri kalan 11 hastada ise mutasyon bulunamamıştır. Diğer bir tez çalışmasında ise 118 AH’li hastanın 84’ünde 9. ve 12. ekzonlar çalışılmış, bu hastalardan 2’sinde ekzon 9’da heterozigot I420N (c.1322T>A) mutasyonu, 2’sinde de ekzon 12’de W556R (C.1729T>C) homozigot mutasyonu olmak üzere ancak 4 hastada mutasyon tespit etmişlerdir (13).

Bu durum Türkiye’deki LDLR mutasyonlarının ne kadar heterojen ve farklı dağılımı olduğunu göstermektedir. Biz de hastalarımızda, çalışmamızın bütçesi kısıtlı olduğundan dolayı, sekans analizinden ziyade dünya’da sık bildirilen bazı mutasyonların nokta mutasyonu aranması yöntemi ile incelemeyi uygun bulduk.

LDLR mutasyonu incelenmesinde; 4. ekzondaki E228K (önceki adı, E207K) (p.Glu228Lys) ile 9. ekzondaki Y419X (c.1257C>G) mutasyonları tarandı. E228K mutasyonu 2.sınıf LDLR mutasyonları içerisinde yer almakta, yani LDLR proteinisentezi sırasında Endoplazmik Retikulum ve Golgi kompleksine taşınmasını engellemektedir. LDLR mutasyonlarının yaklaşık % 50’si 2.sınıf mutasyonlardan oluşmaktadır (93). ABD, Kanada, Çin, Güney Kore ve Hindistan’da yapılan geniş serili çalışmalarda sık görülen mutasyonlardan biri olarak bulunmuştur (93-97). Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda bu mutasyon tespit edilmemiştir.

LDLR geninde Y419 X (c.1257C>G) mutasyonu, Orta Avrupa’da 2001 yılında, Güney Avrupa’da ise 2006 yılında hiperkolesterolemili hastalarda tanımlanmıştır. Etkilediği bireylerde tendon ksantomları, arkus kornea, myokard infarktüsü ve karotis arterde ateroskleroz gibi ağır klinik tablolara neden olmaktadır (98, 99). Bu nedenle çalışma grubunda araştırılmış, ancak Y419X mutasyonu tespit edilmemiştir.

Apo-B100 genindeki mutasyonlar klinik AH fenotipinin ikinci en sık nedenidir. Bu gen 2p24.1 kromozomda yerleşik olup LDL partiküllerinin protein komponentlerini kodlar (100, 101). Apo-B100 LDL'nin integral parçası olup LDLR için ligand görevi yapar. Apo-B genindeki mutasyonlar LDLR genindekilerden çok daha azdır. Ailevi Defektif ApoB-100 hastalığı ise hiperkolesterolemili hastalarda etyolojiden %2-5 oranında sorumlu olup Avrupa Ülkeleri'nde ApoB-100 geninde Arg3500Gln mutasyonuna, Asya Ülkeleri'nde ise Arg3500Cys ve Arg3500Trp mutasyonlarına oldukça sık rastlanmaktadır (102-105).

Bu çalışmada Dünya'da sık olarak tespit edilen ApoB-100 mutasyonlarından, Arg3500Gln, Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları araştırıldı. Arg3500Gln mutasyonu Türkiye, Lübnan ve Rusya'da yapılan çalışmalarda tespit edilmemiştir (12, 104, 105). Ancak Orta Avrupa'da yapılan çalışmalarda en sık görülen ApoB-100 mutasyonudur (106,107). İspanya'da yapılan bir çalışmada toplam 213 AH hastası içerisinde 19 heterozigot, 1 homozigot Arg3500Gln mutasyonu bulunmuş, bu hastaların LDL-K düzeylerinin diğer AH hastalarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (103). Avrupa'da yapılan çalışmalar, en yaygın mutasyonun genin 26. ekzonunda 3500. pozisyonda bulunan arginin-glutamin aminoasit değişimi (Arg3500Gln) olduğunu göstermiştir (80). Çalışmamızda Türkiye'deki diğer çalışmalarda olduğu gibi Arg3500Gln mutasyonu bulamadık. Bu durum bu mutasyonun Ülkemiz' de son derece nadir olabileceğini göstermektedir (12,83). Diğer sık görülen yanlış anlamlı bir mutasyon aynı pozisyonda bulunan (Arg3500Trp) arjinin-triptofan değişimidir (81). İran'da 92 AH hastalarında yapılan bir çalışmada, Arg3531Cys, Arg3500Trp ve Arg3500Gln mutasyonlarının hiçbirisi saptanmamıştır (108). Cefalu ve Ark. (102) İtalya'da yaptıkları çalışmada 1005 AH hastasının 13'ünde Arg3500Gln mutasyonunu heterozigot olarak bulmuşlar, ancak bu hastaların hepsinde LDLR mutasyonları tespit edilememiştir. İspanya'da yapılan başka bir çalışmada 913 AH hastasının 13'ünde (% 1,4) Arg3500Gln mutasyonu heterozigot olarak tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda Arg3531Cys ve Arg3500Trp mutasyonları da saptanmamıştır.

Apo-B genindeki promoter -516. bölgedeki C → T değişim polimorfizminin kolesterol değerlerinde yükselmeye neden olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (110, 111). -516T alelinde, -516C aleline göre LDL-K seviyelerinde belirgin yükseklik tespit edilmiştir. -516T alelinin sıklığı enfarktüs geçiren genç hastalarda belirgin olarak

yüksek bulunmuştur. Promoter -516. bölgedeki C → T değişimi sonucu ApoB geninin transkripsiyonu artmaktadır (111). Sposito ve Ark. (110) yaptıkları çalışmalarında ApoB geninin -516. pozisyonunda C → T değişiminin bağımsız olarak karotiste ateroskleroza neden olduğunu ve bunun başlı başına kardiyovasküler bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. T alelinin homozigot olması durumunda total-K ve LDL-K düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 19 C/C (% 49), 16 C/T (% 41), 4 T/T (% 10) aleli taşıyan olgu değerlendirildi ve heterozigot ve homozigot T aleli taşıyan bu olguların kolesterol düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu sonuç T alelinin ApoB ve LDL-K seviyelerini arttırdığını göstermektedir. ApoB düzeyleri ölçülmediği için bu sonucu ancak LDL-K seviyelerinden yola çıkarak düşünmekteyiz. Çalışmamızda kalp hastalığı bulunan 8 hastanın 2'sinde homozigot, 4'ünde heterozigot -516 T aleli bulundu, bu durum diğer çalışmalarla da uyumlu olarak T aleli varlığı ile ateroskleroz ilişkisini ortaya koymaktadır (110).

PCSK9 serin proteaz olup LDLR sayısını azaltarak LDL-K seviyesini dengede tutmaktadır. İlgili gendeki mutasyonların çoğu PCSK9'un fonksiyonunun artmasına neden olmakta, sonuçta LDL-K seviyeleri yükselmektedir. Bazen de mutasyonun etkisine göre tam tersi olarak hipokolesterolemiye neden olmaktadır (75, 77). PCSK9 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar koroner arter hastalıklarında anlamlı derecede düşüşlere neden olmaktadır (112). Serum PCSK9 seviyesi yüksekliği ile serum T-K, LDL-K ve TG seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (113). PCSK9 geni 1p32.3 üzerinde yerleşik olup şu ana kadar 64 mutasyon bulunmuştur. Ülkemiz'de mutasyonların sıklığını bildiren geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. İtalya ve İngiltere'de bulunan 9. eksonda R496W (c.1486 C>T) ve 8. ekzonda bulunan N425S (c.1274 A>G) mutasyonları hastalarımızda tarandı. Her iki mutasyonda PCSK9'un fonksiyonlarında artışa ve hiperkolesterolemiye neden olmaktadır. Hastalarımızda N425S (c.1274 A>G) mutasyonu tespit edilemedi. R496W (c.1486 C>T) mutasyonu ise 14 no.'lu hastada heterozigot olarak bulundu. Bu hasta klinik ve laboratuvar bulguları olarak heterozigot AH özellikleri göstermekteydi. Hastalığın klinik komplikasyonları gelişmemiş olup serum lipit düzeyleri çalışma grubunun ortalamasından belirgin farklılık göstermemekteydi.

AH' ye neden olan mutasyonların sayıca fazla olması, yapılan çalışmalara bakıldığında da heterojen bir dağılım göstermesi ve literatürde bildirilen mutasyonların genellikle Avrupa Ülkeleri'nden olması nedeni ile hasta grubumuzda bir hastada bulunan R496W (c.1486 C>T) mutasyonu ve 20 hastada bulunan Apo-B geninin -516. pozisyonunda C → T değişimi haricinde bir anormal sonuç bulunmadı.

Ülkemiz'in tüm bölgelerinden gelen hastaların oluşturduğu daha geniş bir hasta grubunda ilgili 3 genin sekans analizinin yapılacağı bir çalışmanın Türkiye'de yaygın, muhtemelen de farklı mutasyonları ortaya çıkaracağını düşünöyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Ailevi hiperkolesterolemiler başta olmak üzere tüm hiperlipidemilerin kalıtsal metabolik hastalıklar arasında en sık görülen grup olduğu göz önünde tutulursa, yenidoğan tarama programına dâhil edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.
2. Çalışma grubundaki hastaların önemli bir kısmının tesadüfen diğerlerinin de aile hikâyesi varlığı ile tespit edilmesi, hiperlipidemiler konusunda aile ve çocuk hekimlerinin bilgilendirilmesi ve bu konuda farkındalık yaratılmasının önemini göstermektedir.
3. Başka nedenlerle doktora başvuran hastalarda detaylı fizik muayene yapılması bu esnada cilt muayenesi sırasında ksantomların tespit edilmesi önem taşımaktadır.
4. İlaç ve lipit aferezi tedavilerinin erken yaşta etkinlik ve yan etkileriyle ilgili yapılacak çalışmaların ileride oluşabilecek komplikasyonları önleme konusunda gerekli olduğunu düşünüyoruz.
5. Frederickson sınıflandırması ve Simone-Broome Ailevi Hiperkolesterolemi Tanı Kriterleri vakaların belirlenmesi için kullanılabilecek uygun sistemlerdir.
6. Çalışma grubumuzda 20 hastada ApoB geninin -516. pozisyonunda C → T değişimi tespit edildi. T aleline sahip hastalarda (heterozigot ve homozigot) kolesterol değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

7. Ülkemizde diğer metabolik hastalıklarda da olduğu gibi hiperlipidemilerle ilgili özellikle geniş serileri içeren çok az sayıda moleküler genetik analiz çalışması yapılmıştır. Dolayısıyla ülkemizde sık görülen mutasyonlar bilinmemektedir. Ayrıca yeni mutasyon tespit etme olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle özellikle uygun kaynaklarla geniş toplum kesimlerini içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. AH hastalarında genetik etyoloji araştırılırken LDL-R, ApoB-100 ve PCSK9 genlerinin tamamını içeren sekans analizlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Müller C. Xanthoma, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938; 89: 75.
2. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939; 305: 318.
3. Havel RJ, Kane JP. Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed), McGraw-Hill Press, New York, 2001, pp: 2705-2716.
4. Goldstein JL, Brown MS. The LDL pathway in human fibroblasts: a receptor-mediated mechanism for the regulation of cholesterol metabolism. *Curr Top Cell Regul* 1976; 11: 147-154.
5. Mahley RW, Innerarity TL, Pitas RE, et al. Inhibition of lipoprotein binding to cell surface receptors of fibroblasts following selective modification of arginyl residues in arginine-rich and B-apoproteins. *J Biol Chem* 1977; 252: 7279-7284.
6. Ouguerram K, Chetiveaux M, Zair Y, et al. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1448-1453.
7. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 431-438.
8. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31(8): 1337-1349.
9. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1795-803.
10. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 71-77.
11. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in children. *Pediatrics* 2008; 122(1): 198-208.

12. Sozen MM, Whittall R, Oner C, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Turkish patients. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 63-71.
13. Aykan HH. Primer hiperlipidemili hastaların değerlendirilmesi ve ailevi hiperkolesterolemili çocuklarda mutasyon taraması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Uzmanlık Tezi Ankara, 2010.
14. Semenkovich CF, Goldberg AC, Goldberg IJ. Disorders of lipid metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed), Elsevier-Saunders Press, Philadelphia, 2011, pp: 1633-1674.
15. Cohen H, Shamir R. Lipid disorders in children and adolescents. In: Lifshitz F (ed.), *Pediatric Endocrinology* (5th ed), Informa Healthcare Press, New York, 2007, pp: 279-290.
16. King MW. Lipoproteins, lipoprotein metabolism and disease. 2013 Feb. Available from: URL: <http://themedicalbiochemistrypage.org/lipoproteins.html>
17. Patel SB. Plant sterols and stanols: Their roles in health and disease. *J Clin Lipidol* 2008; 2(2): 11-19.
18. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
19. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25(12): 1277-1294.
20. Imaizumi K, Fainaru M, Havel RJ. Composition of proteins of mesenteric lymph chylomicrons in the rat and alterations produced upon exposure of chylomicrons to blood serum and serum proteins. *J Lipid Res* 1978; 19: 712.
21. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons 2011; 15: 412(15-16):1306-1318.
22. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev* 2013; 27(5): 459-484.
23. Neal WA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed), Elsevier-Saunders Press, Philadelphia, 2007, pp: 580-592.

24. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Disorders of cholesterol and neutral lipid metabolism. *Atlas of Metabolic Disease* (2nd ed). Oxford University Press, New York, 2005; pp: 567-582.
25. Willnow TE. The low-density lipoprotein receptor gene family: multiple roles in lipid metabolism. *J Mol Med* 1999; 77(3): 306-315.
26. Willnow TE, Nykjaer A, Herz J. Lipoprotein receptors: new roles for ancient proteins. *Nat Cell Biol* 1999; 1(6): 157-162.
27. Ji ZS, Lauer SJ, Fazio S, Bensadoun A, Taylor JM, Mahley RW. Enhanced binding and uptake of remnant lipoproteins by hepatic lipase-secreting hepatoma cells in culture. *J Biol Chem* 1994; 269(18): 1329-1336
28. Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 88(19): 8342-8346.
29. Stein Y, Stein O. Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170(1): 1-9.
30. Johen JC, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3): 259-267.
31. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 217-230.
32. Morton RE. Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(4): 321-327.
33. Kathirisan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2299-2300.
34. Breslow JL. Insights into lipoprotein metabolism from studies in transgenic mice. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 797-810.

35. Yang CY, Gu ZW, Weng SA, et al. Structure of apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1989; 9(1): 96-108.
36. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 507-537.
37. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002; 11(24): 3031-3038.
38. Beaumont JL. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull World Health Organ* 1970; 43(6): 891-915.
39. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95(1): 69-75.
40. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110(16): 2494-2497.
41. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992; 37: 249-273.
42. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2002; 89(2): 229-231.
43. Thannhauser SJ, Magendantz H. The different clinical groups of xanthomatous diseases: A clinical physiological study of 22 cases. *Ann Intern Med* 1938; 11:1662.
44. Thannhauser SJ. *Lipidoses*. New York, Oxford, 1950.
45. Wilkinson CE Jr, Hand EA, Fliegelman MT. Essential familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1948; 29: 671.

46. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402.
47. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins- An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 32-39.
48. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974; 249: 5153-5158.
49. Fass D, Blacklow S, Kim PS, Berger JM. Molecular basis of familial hypercholesterolemia from structure of LDL receptor module. *Nature* 1997; 388: 691-704.
50. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 315-321.
51. Goldstein JL, Helgeson JAS, Brown MS. Inhibition of cholesterol synthesis with compacting renders growth of cultured cells dependent on the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 1979; 254: 5403-5408.
52. Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, Penny C, Neuwirth CKY, Thompson GR. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1997; 38: 2071-2079.
53. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-51.
54. Malloy MJ, Kane JP, Tun P, Phillips NR, Tun P. Complementarities of colestipol, niacin and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1987; 107: 616-623.

55. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
56. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 145-153.
57. Oquendo AR, Kwiterowich PO. Dyslipidemias. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds), *Inborn Metabolic Diseases* (5th ed) Springer-Verlag, Heidelberg, 2012, pp: 441-460.
58. Lambert M, Lupien PJ, Gagne J, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Effect of lovastatin. *Pediatrics* 1996; 97: 619-628.
59. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-539.
60. deGennes JL, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P. Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire-essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque. *Société Médicale du Hôpital de Paris* 1967; 118: 1377-1389.
61. Goldberg AC, Toth PP, Rader DJ, et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 1-8.
62. Kardas F, Cetin A, Solmaz M, et al. Successful treatment of homozygous familial hypercholesterolemia using cascade filtration plasmapheresis. *Turk J Hematol* 2012; 29(4): 334-341.
63. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-731.
64. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173(1): 55-68.
65. Sudhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1985; 228(4701): 815-822.

66. Heath KE, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 243-246.
67. Lehman MA, Schneider WJ, Südhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science* 1985; 227(4683): 140-146.
68. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(1): 11-26.
69. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4(4): 214-225.
70. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30(12): 57-70.
71. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat* 2005; 26(2): 63-68.
72. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(1): 11-26.
73. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by protein convertase subtilisin/kexin type 9a in Mouse liver. *J Biol Chem* 2004; 279: 50630-50638.
74. Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypercholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1094-1100.
75. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-156.

76. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a postendoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2069-2074.
77. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009; 30(4): 520-529.
78. Aung LHH, Yin R-X, Miao L, et al. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene E670G polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids Health Dis* 2011;10:2-15.
79. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, et al. Structure of the human apolipoprotein B gene. *J Biol Chem* 1986; 261(33): 15364-15367.
80. Myant NB, Forbes SA, Day IN, Gallagher J. Estimation of the age of the ancestral arginine3500>glutamine mutation in human apoB-100. *Genomics* 1997; 45(1): 78-87.
81. Gaffney D, Reid JM, Cameron IM, et al. Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (8): 1025-1029.
82. Sofi M, Sattler AM, Maerz W, et al. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis* 2004; 174(1): 11-16.
83. Eroğlu Z, Selvi N, Kosova B, et al. Absence of apolipoprotein B-3500 mutation in Turkish patients with coronary and cerebrovascular atherosclerosis. *Anatolian J Cardiol* 2008; 8(1): 7-9.
84. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. *J R Soc Med* 1991; 84(9): 527-529.
85. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150(10): 2097-2100.

86. Lupien PJ, Moorjani S, Award J. A new approach to the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography. *Lancet* 1976; 1: 1261-1265.
87. Coker M, Ucar SK, Simsek GD, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2009; 13(2):121-28.
88. Tybjaerg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 96: 91-107.
89. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
90. Heath KE, Gudnason V, Humphries SE, Seed M. The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143: 41-54.
91. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1378-1387.
92. Hunt SC, Hopkins PN, Bulka K, et al. Genetic localization of chromosome 1p32 of the third locus for familial hypercholesterolemia in Utah kindred. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1089-1093.
93. Li Y, Lu W, Schwartz AL, Bu G. Degradation of the LDL receptor class 2 mutants is mediated by a proteasome-dependent pathway. *J Lipid Res* 2004; 45: 1084-1091.
94. Leitersdorf E, Tobin EJ, Davignon J, Hobbs HH. Common low-density lipoprotein receptor mutations in the French Canadian population. *J Clin Invest* 1990; 85: 1014-1023.

95. Chang JH, Pan JP, Tai DY et al. Identification and characterization of LDL receptor gene mutations in hyperlipidemic Chinese. *J Lipid Res* 2003; 44: 1850-1858.
96. Kim JH, Choi HK, Lee H et al. Novel and recurrent mutations of the LDL receptor gene in Korean patients with familial hypercholesterolemia. *Mol Cells* 2004; 18(1): 63-70.
97. Ashavaid TF, Kondkar AA, Kappiareth GN. Identification of two LDL receptor mutations causing familial hypercholesterolemia in Indian subjects. *J Clin Lab An* 2000; 14: 293-298.
98. Van Gaal LF, Peeters AV, De Block CEM, de Leeuw IH, Thiart R, Kotze MJ. Low-density lipoprotein receptor gene mutation analysis and clinical correlation in Belgian hypercholesterolemics. *Mol Cell Probes* 2001; 15: 329-336.
99. Pisciotta L, Oliva CP, Cefalu AB, et al. additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006; 186: 433-440.
100. Knott TJ, Rall SC Jr, Innerarity TL, et al. Human apolipoprotein B: structure of carboxyl terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization. *Science* 1985; 230: 37-43.
101. Law SW, Lackner KJ, Hospattankar AV, et al. Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8340-8344.
102. Cefalu AB, Barbagallo CM, Sesti E, et al. Italian familial defective apolipoprotein B patients share a unique haplotype with other Caucasian patients. *Clin Exp Med* 2001; 1: 151-154.
103. Ejarque I, Real JT, Hervas SM, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the

ARG3500GLN mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Translational Research* 2008; 151: 162-167.

104. Sabbagh AS, Daher RT, Otrock ZK, et al. ApoB-100 ARG3500GLN mutation in the Lebanese population: prevalence and historical review of the literature. *Mol Biol Rep* 2007; 34(4): 267-270.
105. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet* 2005; 6(6):1-10.
106. Miserez AR, Lager R, Chiodetti N, et al. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 1994; 35: 574-583.
107. Kotze MJ, Peeters AV, Langenhoven E, Wauters JG, Van Gaal LF. Phenotypic expression and frequency of familial defective apolipoprotein B-100 in Belgian hypercholesterolemics. *Atherosclerosis* 1994; 111: 217-225.
108. Farrokhi E, Shayesteh F, Mobarakeh SA, et al. Molecular characterization of Iranian patients with possible familial hypercholesterolemia. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26(3): 244-248.
109. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, et al. The apolipoprotein B ARG3500GLN gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 165: 127-135.
110. Sposito AC, Gonbert S, Turpin G, et al. Common Promoter C516T polymorphism in the ApoB gene is an independent predictor of carotid atherosclerotic disease in subjects presenting a broad range of plasma cholesterol levels. *L Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2192-2195.
111. van't Hooft FM, Jormsjö S, Lundahl B, et al. A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J Lipid Research* 1999; 40: 1686-1694.

112. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005; 37: 161-165.
113. Alborn WE, Cao G, Careskey HE, et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem* 2007; 53: 1814-1819.

EKLER

EK 1: HİPERLİPİDEMİ HASTALARI TAKİP FORMU

Adı soyadı:

Adres:

Prot. No:

Tarih:

Doğum Tarihi:

Aile hikayesi:

Ksantom:

Arkus kornea:

60 yaş altı 1. derece akrabalarında, 50 yaş altı 2. derece akrabalarında myokard enfarktüsü hikâyesi:

Ailede kolesterol yüksekliği hikâyesi; (1-2. derece yetişkin akrabalarda > 290 mg/dl veya 16 yaş altı çocuk veya kardeşte > 260 mg/dl olması)

Fizik muayene ve Laboratuvar bulguları:

Boy:

VA:

BMI:

	Tarih	TG	T-K	LDL-K	HDL-K	α -lipo	β -lipo	pre β	Şilomikron
Çocuk									
Anne									
Baba									

Tedavi:

Diyet:

İlaçlar:

Aferez:

Mutasyon Analizi:

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

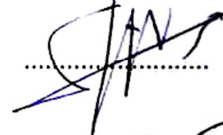
Uzm. Dr. Fatih KARDAŞ'a ait "Ailesel Hiperkolesterolemili Hastalarda LDL Reseptör (LDLR), Apolipoprotein-B100 (Apo-B100) ve Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gen Mutasyonlarının Tespiti" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

01.07.2013

Başkan

Prof. Dr. Mustafa Kardaş

İmza



Üye

Prof. Dr. Selim Kurtoglu



Üye

Doç. Dr. Hüseyin Per

