TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ DAHİLİYE VE ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİSLİPİDEMİ TANILI HASTALARIN BİLGİ VE FARKINDALIK DÜZEYLERİ İLE TEDAVİ PLANI VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİNE UYUMU

Dr. LEMAN KENANOĞLU DOYGUN

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ DAHİLİYE VE ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİSLİPİDEMİ TANILI HASTALARIN BİLGİ VE FARKINDALIK DÜZEYLERİ İLE TEDAVİ PLANI VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİNE UYUMU

Dr. LEMAN KENANOĞLU DOYGUN

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. TUNCAY MÜGE ALVUR

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. TUNCAY MÜGE ALVUR

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Karar No: KÜ GOKAEK-2023/14.08 Proje No: 2023/242

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR vi
KISALTMALAR vii
TABLOLAR DİZİNİ xi
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Lipoproteinler 3
2.1.1. Apolipoproteinler 5
2.1.2. Lipoprotein Metabolizmasında Bulunan Enzimler Ve Transfer Proteinleri 10
2.1.2.1. Lipoprotein Lipaz 10
2.1.2.2. Hepatik Lipaz 10
2.1.2.3. Endotelyal Lipaz 11
2.1.2.4. LCAT 11
2.1.2.5. CETP 11
2.1.3. Lipoproteinlerin Taşınması 12
2.1.3.1. Eksojen Yol 12
2.1.3.2. Endojen Yolak 13
2.1.3.3. Ters Kolesterol Taşınması 15
2.2. Dislipidemiler 15
2.2.1. Tanım 15
2.2.2. Tarama 17
2.2.3. Tetkikler 17
2.2.1. Hiperlipidemiler 18
2.2.1.1. Ailesel Hiperşilomikronemi 18

2.2.1.2. Hiperkolesterolemi 18
2.2.1.3. Ailesel Kombine Hiperlipidemi 19
2.2.1.4. Ailesel Disbetalipoproteinemi 20
2.2.1.5. Hipertrigliseridemi 20
2.2.2. Hipokolesterolemiler 21
2.2.2.1. Abetalipoproteinemiler 21
2.2.2.2. Hipobetalipoproteinemi 21
2.2.2.3. Hipoalfalipoproteinemi 22
2.2.2.4. Şilomikron Retansiyon Sendromu 22
2.2.3. Dislipideminin Ateroskleroz ile İlişkisi 23
2.2.3.1. LDL ile Ateroskleroz 24
2.2.3.2. Trigliserit ile Ateroskleroz 24
2.2.3.3. HDL ile Ateroskleroz 25
2.2.3.4. Lipoprotein(a) ile Ateroskleroz 25
2.2.4. Dislipidemide Tedavi Yaklaşımı 26
2.2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği 28
2.2.4.1.1 Diyet 28
2.2.4.1.2. Fiziksel Aktivite 30
2.2.4.1.3. Alkol ve Sigara 31
2.2.4.1.4. Dislipidemilerin Tedavisi için Diyet Takviyeleri ve Fonksiyonel Gıdalar 32
2.2.4.2. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 33
2.2.4.2.1. Statinler 33
2.2.4.2.2. Safra Asidi Sekestranları 35
2.2.4.2.3. Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri 36
2.2.4.2.4. Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri 36

2.2.4.2.5. Lomitapide 37
2.2.4.2.6. Mipomersen 37
2.2.4.2.7. Fibratlar 37
2.2.4.2.8. n-3 yağ asitleri 38
2.2.4.2.9. Nikotinik asit (niasin) 39
2.2.4.2.10. Kolesteril Ester Transfer Protein İnhibitörleri 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Araştırma Modeli 40
3.2. Araştırmanın Uygulama Şekli ve Verilerin Toplanması 40
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi 41
3.4. Etik Onay 42
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 54
ÖZET 56
ABSTRACT 58
EKLER 60
EK-1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından Alınan Yazılı İzin Belgesi 60
EK-2 Çalışmada Kullanılan Anket Formu 61
KAYNAKÇA 66

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalanma şansı bulduğum, bizlere olan ilgi ve alakasıyla yanımızda olup bizlere yol gösteren, varlığıyla her zaman güven veren ve asistanı olmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr.Tuncay Müge ALVUR'a,

Öncelikle birlikte başladığımız ve yol aldığımız dönem arkadaşlarım başta olmak üzere Kocaeli Üniversitesi Aile Hekimliği bölümündeki değerli arkadaşlarıma,

Her zaman maddi ve manevi tüm destekleri ile yanımda olan ve bana çok emek veren kıymetli aileme,

Güzellikleri ve zorlukları paylaştığım, anlayışı ve hoşgörüsü ile içtenlikle beni destekleyen sevgili eşim Onur DOYGUN'a,

Ve hiç vazgeçemeden sürekli mücadele ederek yola devam eden kendime,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABC: ATP-bağlayıcı kaset

ACAT: Açil-CoA kolesterol açil transferaz

AH: Ailesel hiperkolesterolemi

Apo (a): Apolipoprotein (a)

Apo A-I: Apolipoprotein A1

Apo A-II: Apolipoprotein A2

Apo A-IV: Apolipoprotein A-IV

Apo B48: Apolipoprrptein B48

Apo C-I: Apolipoprotein C-I

Apo C-II: Apolipoprotein C-II

Apo C-III: Apolipoprotein C-III

Apo E: Apolipoprotein E

Apo -V: Apolipoprotein A-V

Apo-B: Apolipoprotein B

ASCVD: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

CETP: Kolesterol ester transfer protein

CK: Kreatin kinaz

CMRD: Şilomikron retansiyon hastalığı

COP-II: Coatomere grup II

DHA: Dokosaheksaenoik asit

EL: Endotelyal lipaz

Epa: Eikosapentaenoik asit

FATP: Yağ asidi taşıyıcı protein

FCS: Ailesel hiperşilomikronemi sendromu

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FFA: Serbest yağ asidi

FHBL: Ailesel Hipobetalipoproteinemi

FKH/ FCH: Ailesel kombine hiperlipidemi

FLTP: Fosfolipid transfer proteini

GI: Gastrointestinal

GPIHBP1: Glikozilfosfatidilinositol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1

HBL: Hipobetalipoproteinemi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler

HeFH: Ailesel hiperkolesterolemi

HL: Hepatik lipaz

HoFH: Homozigot ailesel hiperkolesterolemi

HPL: Hiperlipoproteinemiler

HTG: Hipertrigliseridemi

HTN: Hipertansiyon

IDL: Orta yoğunluklu lipoproteinler

KAH: Koroner arter hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LAL: Lizozomal asit lipaz

LCAT: Lesitin Kolesterol Açil Transferaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDLRAP1: LDL reseptör adaptör proteinini

Lp(a): Lipoprotein a

LPL: Lipoprotein Lipaz

LPLD: Lipoprotein lipaz eksikliği

LRP1, LPR5, syndecan: LDL reseptörleri

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MetS: Metabolik Sendrom

MI: Miyokard enfarktüsü

mRNA: Mesajcı RNA

MTP/MTTP: Mikrozomal trigliserit transfer proteini

MTP: Mikrozomal transfer proteininin

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III)

NPC1L1: Niemann-Pick C1 benzeri protein 1

NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

PPAR-α: Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörler

QM/ŞM: Şilomikron

R-LDL: LDL reseptörü

SAR 1A, SAR 1B: Coatomere grup II (COPII) proteinleri

SCORE: Sistematik Koroner Risk Tahmini

SINAM: Statin kaynaklı nekrotizan otoimmün miyopati

SREBP: Sterolle düzenlenen transkripsiyon proteinleri

TG: Trigliserit

Tip2 DM: Tip 2 diyabet

TRL: Triaçilgliserol (trigliserit) bakımından zengin lipoproteinler

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

VLDLR: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kalıntıları

VLDLR: Rezidüel VLDL

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1:Lipoproteinler, türleri ve bileşimi[6] 4
Tablo-2: Apolipoproteinler[15] 8
Tablo-3: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri 43
Tablo-4: Katılımcıların Eğitim Durumu 44
Tablo-5: Katılımcıların Mevcut Hastalıkları 45
Tablo-6: Katılımcıların Sigara Kullanım Durumu 45
Tablo-7: Katılımcıların Farkındalık ve Bilgi Düzeyi 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Tanı Aldıktan Sonra İlaç Tedavisi Başlanma Oranları 48
Şekil-2: Diyet Önerisinde Bulunulan Hastaların Diyete Uyumu 49
Şekil-3: Egzersiz Önerisinde Bulunulan Hastaların Egzersiz Uyumu 49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipitlerin dengesizliğidir. Bu durum diyet, tütüne maruz kalma veya genetik nedenlerden kaynaklanabilir ve ciddi komplikasyonlarla seyreden kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir.[1]

Çeşitli sağlık davranışları lipid seviyelerini etkileyebilir ve artırabilir. Örnekler arasında tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, beslenme ve obezite yer almaktadır. Özellikle, beslenme risk faktörleri arasında yetersiz meyve, kuruyemiş/tohum, sebze tüketimi veya yüksek doymuş yağ tüketimi yer almaktadır. Dislipidemi ailesel bozukluklara da bağlı olabilir. Otozomal dominant mutasyonlar, LDL reseptörlerinde ailesel hiperkolesterolemi vakalarının çoğuna neden olur ve bu da LDL-C seviyelerinde yükselmeye neden olur. Kolesterol yolundaki diğer mutasyonlar tanımlanmıştır ancak daha az yaygındır.[1]

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ve miyokard enfarktüsü (MI) ve iskemik inme gibi klinik belirtileri, tüm dünyada önde gelen hastalık ve ölüm nedenidir. Kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkili birden fazla maruziyet bildirilmiştir. Bu maruziyetler arasında en kapsamlı olarak incelenen düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). Kolesterolden zengin LDL ve diğer apolipoprotein-B (apoB)içeren lipoproteinler, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler(VLDL)ve bunların kalıntıları, ara yoğunluklu lipoproteinler(IDL) ve lipoprotein(a)[Lp(a)], doğrudan ASCVD gelişiminde rol oynar.[2]

Türkiye'de dislipidemi önemli bir sağlık sorunudur. Erişkin popülasyonda yaklaşık her 10 bireyden üçünde hiperkolesterolemi, her 2 bireyden birinde düşük HDL varlığı ve her 3 bireyden birinde yüksek trigliserit mevcuttur.[3] Bu durum, kalp hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarının riskini artırabilir ve halk sağlığı açısından dikkate alınması gereken bir konudur.

Türk Nefroloji Derneği'nin yaptığı CREDIT çalışmasında da dislipidemi yüzde 76,3 oranında bulunmuştur.[4]

Hem dünyada da hem de ülkemizde oldukça yaygın olan ve başta kalp hastalıkları olmak üzere birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olan dislipidemi hakkındaki bilgi ve farkındalığın arttırılması oldukça önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipoproteinler

Lipitler, hücresel ve hücre dışı seviyelerde hayati moleküllerdir, çünkü hücrelerin yapısını ve işlevini desteklerler ve organlar ile vücut dokularını izole edip koruyarak önemli bir rol oynarlar. Biyolojik olarak farklı moleküller olsalar da, lipitler proteinlere kovalent veya zayıf bağlarla bağlanarak lipoproteinler ve karbonhidratlara bağlanarak glukolipidler oluştururlar. Genellikle organizmada yağ asitlerinin çoğu kompleks lipidlerin bir parçası olarak hücresel yapıda bulunurken, çok azı hücrelerde ve dokularda serbest yağ asitleri olarak bulunur. [5]

Plazmadaki lipoproteinler enerji kullanımı, lipid birikimi, steroid hormon üretimi ve safra asidi oluşumu için lipidleri dokulara taşır. Lipoproteinler esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol, TG'ler ve fosfolipidler ile yapısal bileşenler, hücresel reseptör bağlanması için ligandlar ve enzim aktivatörleri veya inhibitörleri olarak işlev gören apolipoproteinler olarak adlandırılan protein bileşenlerinden oluşur.[2]

Başlıca lipoproteinler şunlardır: şilomikronlar (QM), QM kalıntıları (QMR), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), VLDL kalıntıları (VLDLR) ve orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), lipoprotein (a) [Lp(a)] ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL). Tablo 1'de bu lipoproteinlerin özellikleri ve bileşimi listelenmektedir. [6]

Tablo-1:Lipoproteinler, türleri ve bileşimi[6]

LİPOPROTEİN	YOĞUNLUK (g/ml)	BOYUT (nm)	BAŞLICA LİPİDLER	MAJOR APOPROTEİNLER
Şilomikron	<0,930	75-1200	Trigliserit	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Şilomikron Kalıntısı	0,930-1,006	30-80	Trigliserit Kolesterol	Apo B-48, Apo E,
VLDL	0,930-1,006	30-80	Trigliserit	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006-1,019	25-35	Trigliserit Kolesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019-1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063-1,210	5-12	Kolesterol Fosfolipit	Apo A-I, Apo A-II, Apo E, Apo C
Lp (a)	1,055-1,085	~ 30	Kolesterol	Apo B-100, Apo (a)

EC: esterleşmiş kolesterol; CL: serbest kolesterol; FL: fosfolipidler; HDL: yüksek yoğunluklu lipoproteinler; IDL: orta yoğunluklu lipoproteinler; LDL: düşük yoğunluklu lipoproteinler; Lp(a): lipoprotein (a); ŞŞM: şilomikronlar; TG: trigliseritler; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteinler; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteinler: düşük yoğunluklu lipoproteinler; LDL: düşük yoğunluklu lipoproteinler; Lp(a): lipoprotein (a); ŞM: şilomikronlar; TG: trigliseritler; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteinler; VLDLR: VLDL kalıntıları; VLDLR: VLDL kalıntıları

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL < 1,006 g/ml): Trigliseritleri ve kolesterolü karaciğerden alıp çeşitli dokulara taşıyan 30 ila 90 nm'lik partiküllerdir**.** Plazma kompartımanı içinde VLDL'nin trigliseritleri serbest yağ asitlerine hidrolize olur lipoprotein lipaz (ve hepatik lipoprotein lipaz) tarafından orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL) dahil olmak üzere bir dizi daha küçük, kolesterolle zenginleştirilmiş lipoprotein (d = 1.006- 1.019 g/ml) ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL, d = 1.019-1.063 g/ml) üretir.[7]

Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL): VLDL katabolizmasının son ürününü temsil eder (20 nm partiküller) ve plazmada kolesterol taşıyan başlıca lipoproteinlerdir. Ailesel hiperkolesterolemili hastalarda apolipoprotein B, E (LDL) reseptörlerindeki kusurun sonucunda, LDL plazmada birikir ve bunların düzeyleri koroner arter hastalığının varlığı ile ilişkilidir.[7]

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL): Karaciğer ve bağırsak da dahil olmak üzere birçok yerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca HDL ve HDL öncülleri plazmada şilomikronların lipoliz işleminde de oluşmaktadır.[7] Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol geleneksel olarak "iyi kolesterol" olarak kabul edilir, çünkü yüksek plazma HDL seviyeleri düşük aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.[8]

2.1.1. Apolipoproteinler

Apolipoprotein kelimesinin kökü olan "apo" eski Yunanca'dan gelmektedir ve "uzak" anlamına gelmektedir. Dolayısıyla apolipoprotein (apo) kelimesi, kanın plazma bölmesinde suda çözünmeyen lipitleri taşıyan misel benzeri partiküller olan lipoproteinlerden arındırılmış proteinler için uygun bir terimdir.[9] Çoğu apolipoprotein, lipoproteinlerin bütünlüğünü korumada yapısal bir role sahiptir, ancak bazı durumlarda lipoprotein reseptörleri için ligand görevi görerek veya çeşitli plazma lipid modifiye edici enzimlerin aktivitesini modüle ederek lipoprotein metabolizmasını da etkilerler.[7]

Apoliporotein A

Apolipoprotein A I: Apo A-I seviyeleri HDL-C seviyeleri ile güçlü bir korelasyona sahiptir ve apo A-I ekspresyonu HDL'nin plazma seviyesinin belirlenmesinden büyük ölçüde sorumlu olabilir. Apo A-I ayrıca lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) için bir

kofaktör görevi görür; bu da fazla kolesterolün dokulardan uzaklaştırılmasında ve karaciğere geri taşınması için HDL'ye dahil edilmesinde önemlidir. Ayrıca apo A-I, ATP-bağlayıcı kaset (ABC) proteini ABCA1 için liganddır ve dolayısıyla periferik hücrelerdeki fazla kolesterolün HDL'ye doğrudan veya LDL yoluyla dolaylı olarak karaciğere geri taşınması için kenetlenme prosedüründe yer alır.[10]

Apolipoprotein A-II: Apolipoprotein A2 (ApoA2), HDL partiküllerinde en bol bulunan ikinci proteindir ve toplam HDL proteininin ~%20'sini oluşturur. En bol bulunan HDL proteini olan apolipoprotein A1'e (ApoA1) benzer şekilde ApoA2 de tandem amfipatik heliks dizisi içerir[11]

Apolipoprotein A-IV: ApoA-IV öncelikle ince bağırsak tarafından sentezlenir, enterositler tarafından şilomikronlara bağlanır ve yağ emilimi sırasında bağırsak lenfine salgılanır. Dolaşımda apoA-IV, HDL ve şilomikron kalıntıları ile ilişkilidir, ancak büyük bir kısmı lipoprotein içermez. Anti-oksidatif ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle ve ters-kolesterol taşınmasına aracılık edebildiği için, dolaşımdaki apoA-IV'ün önerilen işlevleri kardiyovasküler hastalıklardan korunmayla ilişkilendirilmiştir.[12]

Apolipoprotein A-V: Apolipoprotein A5 (APOA5), ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilen küçük bir proteindir. Plazmada, trigliseritten zengin lipoprotein partikülleri (şilomikronlar ve VLDL) ve HDL üzerinde bulunur. Apolipoprotein A5'in plazma konsantrasyonu çok düşüktür, bu da yapısal fonksiyondan ziyade düzenleyici (lipoprotein lipaz aktivasyonu, ...) fonksiyona işaret etmektedir. [13]

Apolipoprotein B

Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve şilomikron kalıntıları gibi apolipoprotein B (ApoB) içeren lipoprotein seviyelerinin artması ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir [14]

Apolipoprotein B-48: Apo B-48 bağırsakta sentezlenir ve şilomikronların ve şilomikron kalıntılarının başlıca yapısal proteinidir. Şilomikron partikülü başına tek bir Apo B-48 molekülü bulunur. [15]

Apolipoprotein B 100: Apo B-100 karaciğerde sentezlenir ve VLDL, IDL ve LDL'nin başlıca yapısal bileşenidir. VLDL, IDL ve LDL partikülü başına tek bir Apo B-100

molekülü bulunur. Apo B-100, LDL reseptörü için bir liganddır ve bu nedenle lipoprotein partiküllerinin temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Yüksek Apo B-100 seviyeleri artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir.[15]

Apolipoprotein C

C apolipoproteinleri öncelikle karaciğerde sentezlenir ve lipoprotein partikülleri arasında serbestçe değiş tokuş edilir ve bu nedenle şilomikronlar, VLDL ve HDL ile birlikte bulunur.[15]

Apolipoprotein C-I : Apolipoprotein C-I (apoC-I) yüksek yoğunluklu lipoproteinin (HDL) önemli bir bileşenidir ve kolesterol ester transfer proteininin inhibisyonu ve lesitin:kolesterol asiltransferazın (LCAT) potansiyel aktivasyonu yoluyla yeni oluşan HDL'de kolesterol ester birikiminde rol oynar.[16]

Apolipoprotein C-II : Apolipoprotein C-II (apoC-II), şilomikronlar (CM) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) gibi trigliseritten zengin lipoproteinlerde (TRL) ve özellikle açlık sırasında yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde (HDL) bulunan küçük bir değiştirilebilir apolipoproteindir. ApoC-II, TRL üzerindeki plazma trigliseritlerini (TG) hidrolize eden ana enzim olan lipoprotein lipazın (LPL) bir kofaktörü olarak hareket ederek TRL metabolizmasında kritik bir rol oynar.[17]

Apolipoprotein C-III : Lipoprotein metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan ApoC-III (apolipoprotein C-III), hipertrigliseridemi ve KVH'nin ilerlemesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ApoC-III, lipoprotein lipazı ve TRL'lerin kalıntı reseptörler tarafından hepatik alımını inhibe ederek TRL' lerin [triaçilgliserol (trigliserit) bakımından zengin lipoproteinler] lipolizini bozar.[18]

Apolipoprotein E

Apolipoprotein (apo) E, lipid metabolizması, nörobiyoloji ve nörodejeneratif hastalıklarda merkezi rolleri olan çok işlevli bir proteindir. Lipid ve nöronal homeostaz üzerinde farklı etkileri olan üç ana izoformu (apoE2, apoE3 ve apoE4) vardır. Apo-E'nin başlıca işlevi, plazma veya interstisyel sıvılardaki lipoproteinlerin veya lipid komplekslerinin spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına aracılık etmektir. Bu

reseptörler Apo-E içeren lipoprotein partiküllerini içselleştirir; böylece apoE vücudun çeşitli dokuları ve hücreleri arasında lipitlerin dağılımına/yeniden dağılımına katılır. Buna ek olarak, hücre içi Apo-E, hücre iskeleti montajı ve stabilitesi, mitokondriyal bütünlük ve işlev ve dentritik morfoloji ve işlev dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri fizyolojik veya patofizyolojik olarak modüle edebilir.[19]

Apolipoprotein (a)

Apo (a) karaciğerde sentezlenir. Bu protein plazminojenin bir homoloğudur ve moleküler ağırlığı 300.000 ila 800.000 arasında değişir. Apo B-100'e bir disülfit bağı aracılığıyla bağlanır. Yüksek Apo (a) seviyeleri artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Apo (a) bir fibrinoliz inhibitörüdür ve ayrıca lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alımını artırabilir, bunların her ikisi de ateroskleroz riskini artırabilir. Apo (a)'nın fizyolojik işlevi bilinmemektedir. İlginç bir şekilde bu apolipoprotein primatlarda bulunurken diğer türlerde bulunmaz.[15]

Tablo-2: Apolipoproteinler[15]

Apolipoprotein	MW	Birincil Kaynak	Lipoprotein İlişkisi	Fonksiyon
Apo A-I	28,000	Karaciğer, bağırsak	HDL, şilomikron	HDL için yapısal protein, LCAT'yi aktive eder
Apo A-II	17,000	Karaciğer	HDL, şilomikron	HDL için yapısal protein, Hepatik lipazı aktive eder
Apo A-IV	45,000	Bağırsak	HDL, şilomikron	Bilinmiyor

Apolipoprotein	MW	Birincil Kaynak	Lipoprotein İlişkisi	Fonksiyon
Apo A-V	39,000	Karaciğer	VLDL, şilomikron, HDL	LPL aracılı TG lipolizini teşvik eder
Apo B-48	241,000	Bağırsak	Şilomikron	Şilomikronlar için yapısal protein
Apo B-100	512,000	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp (a)	Yapısal protein, LDL reseptörü için ligand
Apo C-I	6,600	Karaciğer	Şilomikron, VLDL, HDL	LCAT'ı aktifleştirir
Apo C-II	8,800	Karaciğer	Şilomikron, VLDL, HDL	LPL kofaktörü
Apo C-III	8,800	Karaciğer	Şilomikron, VLDL, HDL	LPL'yi ve lipoproteinlerin alımını inhibe eder
Apo E	34,000	Karaciğer	Şilomikron kalıntıları, IDL, HDL	LDL reseptörü için ligand

Apolipoprotein	MW	Birincil Kaynak	Lipoprotein İlişkisi	Fonksiyon
Apo (a)	250,000-800,00	Karaciğer	Lp (a)	Plazminojen aktivasyonunu inhibe eder

2.1.2. Lipoprotein Metabolizmasında Bulunan Enzimler Ve Transfer Proteinleri

2.1.2.1. Lipoprotein Lipaz

LPL, TGRL'lerin katabolizması için anahtar ve gerekli bir enzimdir. LPL, periferik organların parankimal hücreleri tarafından üretilir, salgılanır ve hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanır. Glikozil fosfatidil inositol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1) LPL'yi hücre yüzeyinden kapiller endotele taşır.Vasküler endotele taşınan LPL, dolaşımdaki ŞM' lerden ve VLDL' den TG' leri hidrolize ederek FFA' lar ve gliserol üretir. İnsülin, enerji depolanması ve tüketimi için FFA' ların periferik organlara alınmasına yol açan LPL ekspresyonunu ve aktivitesini indükler. Bu nedenle LPL, periferik organların lipitleri depolaması ve tüketmesi için gerekli olan TG seviyelerinin önemli bir düzenleyicisidir.[20]

2.1.2.2. Hepatik Lipaz

Hepatik lipaz (HL), plazma trigliserit (TG) seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunan lipolitik bir enzimdir. Yüksek TG seviyeleri koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırabilir ve çalışmalar HL genindeki mutasyonların yüksek TG seviyeleri ve koroner kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hepatik lipaz, TG' nin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) havuzundan temizlenmesini kolaylaştırır ve bu işlev, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partiküllerinin bileşimi ve kalitesi tarafından yönetilir. İnsanlarda HL, karaciğerden salınan ve kan dolaşımında aktive eden faktörler tarafından düzenlenen karaciğerde yerleşik bir enzimdir. HDL, HL' nin karaciğerden

salınımını düzenler ve HDL yapısı taşınmasını ve dolaşımdaki aktivasyonunu kontrol eder. HDL apolipoprotein bileşimindeki değişiklikler, enzimin salınımını ve aktivasyonunu engelleyerek HL işlevini bozabilir. HDL yapısı bu nedenle plazma TG düzeylerini ve koroner kalp hastalığı riskini etkileyebilir.[21]

2.1.2.3.Endotelyal Lipaz

Endotelyal lipaz (EL) yakın zamanda trigliserit lipaz gen ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır. EL, lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz ile nispeten yüksek derecede homoloji paylaşmaktadır, ancak fosfolipidleri hidrolize etmede lipoprotein lipaz ve hepatik lipazdan daha spesifik görünmektedir. EL ayrıca endotel hücreleri tarafından sentezlenen ve eksprese edilen tek lipazdır. Bugüne kadar, artmış plazma EL konsantrasyonları, yüksek plazma trigliserit ve apolipoprotein B konsantrasyonlarının yanı sıra daha küçük düşük yoğunluklu lipoprotein partikül boyutu ile birlikte bozulmuş bir lipoprotein-lipit profili ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek plazma EL konsantrasyonlarına sahip bireyler arasında yüksek proinflamatuar sitokin konsantrasyonları ve metabolik sendrom prevalansında artış da gözlenmiştir.[22]

2.1.2.4.LCAT

Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT), plazmada kolesterolü esterleştirebilen ve böylece yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin olgunlaşmasını belirleyen tek enzimdir. Periferik hücreler ve hücre dışı alıcılar arasında esterleşmemiş kolesterol gradyanını koruduğu için, LCAT uzun bir süre ters kolesterol taşınmasında anahtar enzim olarak kabul edilmiştir.[23]

2.1.2.5.CETP

Bu protein karaciğerde sentezlenir ve plazmada kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL, şilomikronlar ve LDL'ye transferine ve trigliseritlerin VLDL ve şilomikronlardan HDL'ye transferine aracılık eder. CETP aktivitesinin inhibisyonu HDL kolesterolünde artışa ve LDL kolesterolünde düşüşe yol açar.[15]

2.1.3. Lipoproteinlerin Taşınması

2.1.3.1. Eksojen Yol

Lipoprotein metabolizmasının eksojen yolu, lipitlerin bağırsak kanalından (esas olarak diyetten ve safra yolu ile atılanların bir kısmı) karaciğere ve periferik hücrelere, özellikle de yağ dokusuna taşınmasını ifade eder.[6]

Diyetle alınan TG'ler bağırsak lümeninde pankreatik lipazlar tarafından hidrolize edilir ve safra asitleri ile emülsifiye edilerek spesifik bir FAT/CD36 taşıyıcı aracılığıyla bağırsak hücreleri tarafından alınan miseller oluşturur. Kolesterol, Niemann-Pick C1 benzeri protein 1 (NPC1L1) aracılığıyla alınır. Enterositlerde kolesterol, açil-CoA: kolesterol açil transferaz (ACAT) enziminin etkisiyle esterleştirilir (bir yağ asidine bağlanarak), bağırsak hücresinde sentezlenen TG 'lerle birlikte mikrozomal transfer proteininin (MTP) etkisiyle apoB48'e bağlanır ve ŞM' ler oluşur; daha sonra SAR1a ve SAR1b gibi coatomere grup II (COPII) proteinleri ŞM' lerin golgi aparatına taşınması için gereklidir.[6]

Bağırsak hücrelerinde oluşan ŞM, bağırsak lenfine ve ardından genel dolaşıma salgılanır ve burada, esas olarak birçok dokunun (yağ, kalp, çizgili kas, adacıklar ve makrofajlar) vasküler endotelinde bulunan bir enzim olan lipoprotein lipazın (LPL) etkisiyle çok sayıda değişikliğe uğrar. LPL'nin temel etkisi, ŞM içinde bulunan TG'leri hidrolize ederek, başta yağ dokusu ve çizgili kas dokusu olmak üzere çeşitli dokular tarafından alınacak serbest yağ asitlerini serbest bırakmaktır; bu dokularda oksitlenecek ve enerji üretecek veya tekrar esterleştikten sonra depolanarak TG' leri oluşturacak ve böylece yağ birikintilerinin korunmasına yardımcı olacaktır.[6]

LPL'nin etkisiyle ŞM'nin TG içeriği giderek azalır ve HDL ile kolesterol ve fosfolipid transferi, kolesteril ester transfer proteini (CETP) ve fosfolipid transfer proteini (FLTP) etkisiyle ve HDL ile apoprotein değişimi yoluyla modifiye edilerek QM apoE bakımından zenginleştirilir. Ortaya çıkan partiküller daha küçük, TG'den arındırılmış, kolesteril esterden zengin ve Apo-E'den zengin olup kalıntı ŞM olarak adlandırılır. Bu partiküller, Apo-E 10'un dahil olduğu bir süreç olan karaciğerdeki reseptörlere bağlandıktan sonra hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Karaciğerde ŞM'yi alabilen çeşitli hepatik reseptörler ve moleküller bulunmaktadır; bunlar arasında Disse boşluğunda ŞM'yi alan proteoglikanlar,

VLDL reseptörleri, LDL reseptörleri (R-LDL), LRP1, LPR5, syndecan111 yer almaktadır. Bu ŞMR alım sürecinin bir sonucu olarak, normal metabolizmaya sahip durumlarda, 4-6 saat sonra ŞM kan dolaşımından neredeyse kaybolur ve 10 saatlik açlıktan sonra tamamen kaybolurlar.[6]

2.1.3.2. Endojen Yolak

Karaciğer, lipoprotein metabolizmasında anahtar organdır. Endojen yol olarak adlandırılan süreç karaciğerde VLDL sentezi ve salgılanması ile başlar ve plazmada VLDLR, IDL ve LDL' ye dönüşür. ŞM gibi VLDL partikülleri de TG bakımından zengin partiküllerdir ve 4.356 amino asitten oluşan ve karaciğerde sentezlenen bir protein olan apoB100 içerir; ŞM' nin karakteristiği olan apoB48 ise bağırsakta sentezlenir ve apoB100'ün amino-terminal kısmının %48'inden oluşur. VLDL TG' ler ağırlıklı olarak uzun zincirli yağ asitlerinin hepatik esterifikasyonundan türetilir. VLDL' yi oluşturan farklı bileşenlerin, hepatik TG' lerin, kolesteril esterlerin, serbest kolesterolün, fosfolipidlerin ve apoB100'ün paketlenmesi, ŞM oluşumuna benzer bir mekanizma ile mikrozomal taşıma proteini (MTP) enziminin etkisini gerektirir. VLDL Apo-E ve C grubunun farklı apolipoproteinlerini alır.[6]

Sentezlenip plazmaya salındıktan sonra VLDL, LPL tarafından, özellikle kas ve yağ dokusunun vasküler endotelinde, yine yukarıda gördüğümüz ŞM' nin hidrolizine benzer bir mekanizma ile hidrolize edilir. VLDL'nin hidrolizi, yağ asitleri şeklinde periferik dokulara, özellikle de yağ ve kas dokusuna gidecek olan TG' lerin salınmasına neden olur.[6]

Bu TG kaybeden VLDL, HDL ile bir değişim kurar ve aşamalı olarak modifiye edilerek kolesterol ve Apo-E açısından daha zengin hale gelir ve bu aşamada yüksek miktarda kolesterol ve TG içeren rezidüel VLDL (VLDLR) ve IDL olarak adlandırılır. VLDLR ve IDL' nin %40-60'ı Apo-E ve TG' den zengin lipoproteinleri alan ve eksojen metabolizmada tanımlanan diğer reseptörlere bağlanarak LDL reseptörü aracılı endositoz yoluyla karaciğer tarafından alınır11. Kalan IDL, LPL ve hepatik lipazın (HL) etkisiyle LDL' yi oluşturmak üzere yeniden şekillendirilir; bu işlem sırasında partiküldeki TG' nin çoğu hidrolize olur ve ApoB-100 dışındaki tüm apolipoproteinler diğer lipoproteinlere aktarılır, geriye kolesterol açısından çok zengin ve tek apolipoprotein olarak Apo-B içeren bir lipoprotein partikülü (LDL) kalır.[6]

LDL kolesterol, lipid metabolizması normal olan çoğu bireyde plazma kolesterolünün %60-70'ini oluşturur. Plazma LDL' sinin yaklaşık %70'i Apo-B'nin kilit rol oynadığı LDL reseptörüne (R-LDL) bağlanarak karaciğer tarafından alınır; geri kalanı (%30) ise karaciğerde tanımlanana benzer şekilde R-LDL aracılığıyla periferik hücreler tarafından alınır. Bu LDL reseptörü (hepatik ve periferik) doyurulabilirdir, bu nedenle plazmadaki aşırı LDL nedeniyle doygun hale geldiğinde, artık dolaşımdaki LDL' yi yakalayamaz veya daha az yoğunlukta yakalar. Bu mekanizma, hücre kolesterol içeriğini artırdığında ortaya çıkan R-LDL üretimindeki azalmayı içerir; bu süreç sterolle düzenlenen transkripsiyon proteinleri (SREBP'ler) olarak adlandırılan membrana bağlı transkripsiyon faktörleri ailesi tarafından düzenlenir; baskın izoformlar SREBP-1c ve SREBP-2'dir.[6]

Bu LDL reseptörü 1982 yılında Goldstein ve Brown tarafından, R-LDL içeren klatrin kaplı membran alanları yoluyla LDL'nin endositoz veya internalizasyon mekanizmaları ile tanımlanmıştır; bu mekanizma LDLRAP1 geni tarafından kodlanan LDL reseptör adaptör proteinini (ARH) içerir. LDL + R-LDL veziküllerinin endositozunu takiben, LDL ve R-LDL endozomlar tarafından ayrıştırılır ve reseptör hücre yüzeyine geri dönüştürülebilir veya degradasyon için lizozomlara yönlendirilebilir; bu süreç PCSK9 geni tarafından kodlanan proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9'u (PCSK9) içerir. LDL, LIPA16 tarafından kodlanan lizozomal asit lipaz (LAL) aktivitesi yoluyla yıkım için lizozoma hedeflenir.[6]

Spesifik reseptörü tarafından alınmayan fazla LDL, plazmada kalan 70 nm'den küçük diğer lipid partikülleri, özellikle VLDLR ve IDL ile birlikte endotel duvarını geçebilir ve subendotelyal boşluktaki proteoglikanlar tarafından tutulabilir ve makrofajlar (çöpçü reseptörü) tarafından alınabilir, böylece ateroskleroz sürecini başlatabilir.[6]

Lipoprotein (a), lipid-protein bileşimi açısından LDL' ye benzeyen bir lipoproteindir, ancak apolipoprotein (a) veya apo(a) adı verilen ek bir protein içerir. Apo(a) karaciğerde sentezlenir ve bir disülfit bağı aracılığıyla apoB100'e bağlanır. Lipoprotein(a)' nın dolaşımdan uzaklaştırılma mekanizması net değildir, ancak endotel bariyerini geçebildiğini ve ateroskleroza katkıda bulunduğunu biliyoruz.[6]

2.1.3.3. Ters Kolesterol Taşınması

Ters kolesterol taşınması olarak adlandırılan bu durum, kolesterolün hem doğrudan hem de dolaylı olarak taşınmasını içerir. İlk durumda, hücreler seçici alım yoluyla ya tüm partikülü ya da HDL' den sadece lipitleri içselleştirir. İkinci durumda, kolesteril ester transfer proteini (CETP) HDL'deki kolesteril esterleri şilomikron, VLDL veya LDL' deki trigliseritlerle değiştirir ve sonuçta kolesterol iletimine aracılık eder. Plazmada lipit taşınmasına aracılık etmenin yanı sıra, lipoproteinler tarafından taşınan birçok protein, lipit türü, vitamin ve diğer biyoaktif kargolar, lipit metabolizmasıyla ilgili veya ilgisiz ek biyolojik işlevler gösterir [24]

2.2.Dislipidemiler

2.2.1. Tanım

Dislipidemi, ortak olarak kanda anormal lipid konsantrasyonlarına sahip bir grup asemptomatik hastalığa verilen isimdir. Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörüdür.[25]

Lipid metabolizmasındaki bozulma genel olarak dislipidemi altında sınıflandırılır. Dislipidemi, obezite de dahil olmak üzere kardiyo-metabolik hastalıkların bir belirleyicisidir. Geleneksel olarak, bireyler arası büyük varyasyon genetik faktörler ve diyetle ilişkilendirilmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, anormal lipid seviyeleri ile ilgili 150'den fazla lokus tanımlamış ve toplam varyasyonun ~%40 'ını açıklamıştır. Açıklanamayan varyansın bir kısmı diyet dahil olmak üzere çevresel faktörlere atfedilmiştir,ancak diyet katkısının kapsamı hala tam olarak belirlenememiştir. [26]

Tetikleyici faktörler arasında aşırı yağ ve şeker tüketimi, alkol, kalıtsal kusurlar, bazı ilaçlar ve diyabet, hipotiroidizm, aşırı kilo ve obezite gibi hastalıklar yer almaktadır. Obeziteye sahip yetişkinlerde LDL-K ve TG düzeylerinin yüksek ve HDL-K düzeylerinin düşük olma olasılığı normal kiloda olanlara göre dört kat daha fazladır. [25]

Türkiye’de dislipidemi önemli bir sağlık sorunudur. Erişkin popülasyonda yaklaşık her 10 bireyden üçünde hiperkolesterolemi, her 2 bireyden birinde düşük HDL varlığı ve her 3 bireyden birinde yüksek trigliserit mevcuttur.[3]

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda LDL kolesterol yüksekliği prevalansı yüzde 12,5 olup erkeklerde yüzde 11, kadınlarda yüzde 14'dür. Hiperlipidemi prevalansı kadınlarda da erkeklerde de yaşla birlikte artmaktadır. Hiperlipidemi prevalansı 45-54 yaş grubundan itibaren her yaş grubunda kadınlarda daha fazladır. Şehirlerde kırsal kesim göre daha fazladır. Prevalansın en fazla olduğu Batı Anadolu bölgesidir. Türk Nefroloji Derneği'nin yaptığı CREDIT çalışmasında dislipidemi yüzde 76,3 oranında bulunmuştur.[27]

Dislipidemiler veya bir başka ifadeyle, hiperlipoproteinemiler (HLP), farklı fenotipleri içeren çok heterojen bir "hastalıklar" grubudur ve kalıtım biçimlerinde de farklılıklar mevcuttur. Söz konusu fenotipler, monogenik kalıtım gösteren sendromlar veya poligenik kalıtım gösteren multifaktöriyel hastalıklar olmakla birlikte, sekonder olarak diğer klinik durumlara bağlı olarak meydana gelen dislipidemiler de söz konusudur. HLP fenotiplerinin homojen gruplar halinde etiyolojilerinin anlaşılması amaçlı sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Frederickson sınıflandırma sistemi, bu sınıflandırma sistemlerinden en önemlisidir ve genel olarak kabul görmektedir. Bu sınıflandırma sistemi, lipoprotein, kolesterol ve trigliserid kan düzeyleri baz alınır. Frederickson fenotipleri I, IIa, IIb, III, IV ve V olarak sınıflandılırken, bu fenotipler yine hiperkolesterolemi IIa), kombine hiperlipiderni (lIb, III, IV) ve hipertriglisemi (I, V) olarak gruplara ayrılır. HLP'de fenotiplere ait kalıtım şekilleri ise basitten karmaşığa üç ayrı grup halinde değerlendirilebilir : Monogenik, poligenikmultifaktöryel ve sekonder olmak üzere incelenebilir.[28]

Dislipidemi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dislipidemi prevalansı dünya genelinde artmaktadır. Dislipideminin tüm formlarının prevalansı Türkiye'de hem erkekler hem de kadınlar arasında yüksektir. Dislipidemi,farklı nüfus gruplarının etnik, sosyoekonomik ve kültürel özelliklerine göre büyük farklılıklar göstermektedir. Bu çalışma, Türkiye'nin 7 bölgesinde gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmada Türkiye'de dislipidemi prevalansı; erkeklerde %78,7 ve kadınlarda %80,4 olarak belirlenmiştir.[29]

Ülke çapında acilen daha agresif halk sağlığı uygulamalarının başlatılmasına, önlemler alınmasına ve tarama programlarına ve dislipidemi tanılı hastaların tedavi edilmesine ihtiyaç vardır. Türk halkı arasında, dislipidemi HTN, abdominal obezite ve MS ile yüksek oranda korelasyon gösterir.[29]

2.2.2. Tarama

Çoğu kılavuz tarama testi olarak total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, non-HDL-K ve TG'yi içeren standart bir açlık veya tokluk lipid profilinin kullanılmasını önermektedir. TG >4,5 mmol/L (>400 mg/dL) olduğunda, açlık lipid profilinin tekrarlanması tercih edilir. Bazı kılavuzlar ayrıca, VLDL, LDL, IDL, kalıntılar ve Lp(a) dahil olmak üzere tüm aterojenik lipoprotein partiküllerini entegre ettiği için ASCVD riskinin üstün bir göstergesi olarak apo B'nin (yani karaciğer kaynaklı Apo B-100) rutin ölçümünü önermektedir. Lp(a)'nın bireyin yaşamı boyunca bir kez ölçülmesi de bazı kılavuzlarda risk sınıflandırmasını daha da iyileştirmek için önerilmektedir.[30]

Standart bir serum lipid profili doğrudan total ve HDL kolesterol konsantrasyonunu ve TG seviyesini ölçer. Daha sonra LDL-K, doğrudan ölçülen toplam kolesterolü alıp VLDL-K'yi (ölçülen TG'nin mmol/L cinsinden 2,2'ye veya mg/dL cinsinden 5'e bölünmesiyle tahmin edilir) ve HDL-K'yi (100) çıkararak LDL'yi hesaplayan Friedewald denklemi kullanılarak tahmin edilir. Bu formül TG seviyeleri > 4,5 mmol/L (>400 mg/dL) olduğunda geçersizdir ve düşük seviyelerde (< 0,6 mmol/L/< 23 mg/dL) LDL-K'yi olduğundan düşük gösterebilir. Ayrıca IDL ve VLDL kalıntılarından kaynaklanan kolesterolün aterojenik yükünü de hafife alabilir. Ayrıca, aterojenik partiküllerin sayısı veya boyutu hakkında ayrıntı sağlayamaz, bu da yüksek bir sdLDL yükünü gözden kaçırabilir (101). LDL'nin doğrudan ölçümü de mümkündür ve TG seviyeleri >4,5 mmol/L (>400 mg/dL) olan bireylerde düşünülebilir; ancak bu değerler hesaplanan değerlerden önemli ölçüde farklılık gösterebilir ve çoğu tedavi kılavuzu ve klinik çalışma birincil ölçüm olarak hesaplanan LDL-C'yi kullanmıştır.[30]

2.2.3. Tetkikler

Dislipidemi için belirgin bir belirti yoktur ve bir kişinin bu rahatsızlığa sahip olup olmadığını belirlemek için kan testleri yapılması gerekir. Dislipidemi teşhis edilmez ve tedavi edilmezse, semptomatik olabilen kardiyovasküler hastalık gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, kalbinizin arterlerindeki tıkanıklık olan koroner arter hastalığı ve bacaklarınızın arterlerindeki tıkanıklık olan periferik arter hastalığı ile ilişkilidir. Birincisi göğüs ağrısına ve nihayetinde kalp krizine yol açabilirken, ikincisinin ana belirtisi yürürken bacak ağrısıdır.[31]

Yüksek kolesterolü olan bireylerin fiziksel değerlendirmesi, gözlerin ve tendonların muayenesinin yanı sıra arteriyel morlukların ve periferik vasküler hastalık belirtilerinin değerlendirilmesini de içeren kardiyovasküler muayeneyi içerir. Hipotiroidizm, biliyer obstrüksiyon veya nefrotik sendrom gibi ikincil nedenlerin olası belirtileri de değerlendirilmelidir.[30]

Hiperkolesterolemili bireyler için laboratuvar incelemeleri, tanıyı doğrulamak için tekrarlanan bir lipid profilinin yanı sıra ikincil nedenleri dışlamak ve komplikasyonları değerlendirmek için kan ve idrar çalışmalarını içerir (Tablo 3). Testler HbA1c, açlık glukozu, TSH, transaminazlar, kreatinin, kreatin kinaz ve proteinüriyi değerlendirmek için idrar tahlilini içermelidir. Bireyin bilinen HTG'si olmadığı sürece, açlık ve tokluğun elde edilen lipid değerleri üzerinde nispeten küçük bir etkisi vardır (0,2-0,3 mmol/L [8-12 mg/dL])[30]

2.2.1. Hiperlipidemiler

2.2.1.1. Ailesel Hiperşilomikronemi

Tip 1 hiperlipoproteinemi olarak da adlandırılan FCS veya lipoprotein lipaz eksikliği (LPLD), nadir görülen genetik bir hastalıktır. Yaygınlığı milyonda 1 ila 2 olan FCS, nadir görülen bir hastalıktır ve muhtemelen yeterince tanınmamakta ve bu nedenle yetersiz teşhis edilmektedir. Dolaşımdaki trigliseritlerde ciddi yükselmelerle karakterize lipit bozukluğudur. Lipoprotein lipaz (LPL) kırılmaları serum trigliseritlerinin hidrolizi yoluyla şilomikronları serbest yağ asitlerine dönüştürür. FCS' li hastalar kalıtsal olarak LPL üretimini sınırlayan veya işlevselliğini bozan kusurlar mevcuttur. Bu işlev kaybı mutasyonları ya LPL geninde veya LPL'nin işleviyle ilgili APOC2, APOA5, GPIHBP1 ve LMF1 genlerini içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Tanıları teyit etmek için genetik çalışmalar mevcuttur, net klinik verileri ve aile öyküsü olmayan hastalarda faydalıdır. Ancak birçok mutasyon bilinmiyor. LPL aktivitesinin azalması veya hiç olmaması plazmada ciddi şilomikron birikimine bağlı HTG ye sebep olmaktadır. FCS' li hastalarda açlık trigliserit seviyeleri normalden 10 ila 100 kat daha yüksek olabilir.[32]

2.2.1.2. Hiperkolesterolemi

Ailesel hiperkolesterolemi, doğumdan itibaren LDL-K'de ömür boyu süren yükselmelerle sonuçlanan ve erken kardiyovasküler hastalıklara (erkeklerde 30 yaşından,

kadınlarda 40 yaşından itibaren) ve erken ölümlere yol açan otozomal dominant bir durumdur. Heterozigot AH (HeFH), bir bireyin ebeveynlerinden birinden etkilenmiş bir geni miras alması durumunda ortaya çıkar. Erken vaka bulmaya ve tedavileri yaşamın erken dönemlerinde başlatmaya yönelik gelecekteki halk sağlığı stratejilerini bilgilendirmesi gereken birkaç yeni çalışma ortaya çıkmıştır.[33]

Ailesel hiperkolesterolemi en yaygın dislipidemiler arasındadır. Apolipoprotein B (apoB) genindeki (APOB) mutasyonlar veya proprotein konvertaz subtilisin-keksin tip 9 [PCSK9] genindeki işlev kazanımı mutasyonları dahil olmak üzere LDL reseptör (LDLR) yolağı ile ilgili genlerdeki mutasyonlar, doğumdan itibaren plazma LDL-K düzeylerinde belirgin yükselme ile kendini gösteren AH ile sonuçlanır. AH' li hastalar homozigot (prevalansı bir milyonda 1) veya heterozigot (prevalansı 500'de 1) olabilir. Tedavinin yokluğunda, homozigot AH'de total kolesterol ve LDL-K seviyeleri genellikle sırasıyla 650 ila 1000 mg/dl ve > 500 mg/dl iken, AH'li heterozigotlar için karşılık gelen rakamlar sırasıyla 350-550 mg/dl ve 220 mg/dl'dir.[34]

2.2.1.3. Ailesel Kombine Hiperlipidemi

Ailesel kombine hiperlipidemi (FKH) sık görülen ve yaygın bir kalıtsal lipid bozukluğudur. Kalıtsal primer dislipidemi, adını en az iki aile üyesini etkileyen artmış plazma kolesterol ve trigliserit seviyelerinin değişken ifadesinden almaktadır. FCH ilk olarak 1973 yılında Goldstein ve arkadaşları, Rose ve arkadaşları ve Nikkila ve arkadaşları tarafından otozomal dominant kalıtımlı bir lipid bozukluğu olarak tanımlanmış, ancak daha sonra multigenik bir moda ve karmaşık kalıtıma sahip olduğu bulunmuştur.[35]

FCH, serum kolesterol seviyelerinde artış (hiperkolesterolemi) ve/veya trigliseridlerde artış (hipertrigliseridemi) şeklinde kendini gösterir. Referans aralıkta bir serum lipid profili ile apolipoprotein B'de (Apo-B) izole artışlar olarak da ortaya çıkabilir. FCH'nin tahmini prevalansı yaklaşık %0,5 ila 4'tür. FCH'nin genetik unsuru bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. İlişkili metabolik işlev bozukluğu, artmış çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu (LDL) ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin yavaş uzaklaştırılmasını içerir.[35]

Plazma lipitleri ve trigliseritlerdeki anormal artışlar, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve KVH ile ilişkili mortalite için önemli risk faktörleridir. Tip 2 diyabet (T2DM), obezite,

alkol bağımlılığı, hipotiroidizm ve karaciğer hastalığı gibi altta yatan metabolik komorbiditeleri olan bireylerde mortalite riski artmaktadır. FKH en yaygın olarak koroner kalp hastalığı olan bireylerde ve akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda altta yatan bir risk faktörü olarak görülmektedir.[35]

FKH hastalarının yönetimi, kardiyovasküler hastalığı önlemek için kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürmeye yönelik terapötik ajanları içerir. FDA onaylı tedaviler arasında HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler), fibrik asit türevleri (fibratlar), safra asidi sekestranları, PCSK9 inhibitörleri, niasin ve ezetimibe bulunmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri arasında omega-3 yağ asitleri (balık yağı) ve MTTP inhibitörleri bulunmaktadır.[35]

2.2.1.4. Ailesel Disbetalipoproteinemi

Genetik olarak yatkın bireylerde aşırı kolesterolle zenginleştirilmiş, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntılarıyla karakterize, tedavi edilmediği takdirde erken kardiyovasküler hastalığı güçlü bir şekilde teşvik eden bir bozukluktur. Mevcut prevalansı büyük ölçüde bilinmemektedir.[36]

Ailesel Disbetalipoproteinemi hastaları çeşitli klinik tablolara sahiptir. Hastaların yaklaşık % 50'sinde kutanöz ksantomlar gelişir. Bunlar genellikle erüptif ksantomlar veya palmar kıvrım ksantomlardır. Tüberöz ksantomlar, tendon ksantomları ve ksantelazma çoğu karışık ailesel dislipidemi bozukluğunda yaygındır, ancak ailesel disbetalipoproteinemiye özgü değildir. Tedaviye başlandığında, palmar kıvrım ksantomları zamanla düzelir. Bazı hastalar ilk olarak erken ateroskleroz (anjina veya akut koroner sendrom) veya hipertrigliseridemi ile pankreatit belirtileri ile başvurabilir.[37]

2.2.1.5. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi (HTG), trigliserit (TG) taşınmasından sorumlu lipoproteinlerde yükselme sonucu ortaya çıkar. Daha sık olarak yüksek alkol alımı, obezite, yönetilemeyen diyabet veya ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkar. Hafif-orta dereceli HTG tipik olarak poligenik bir hastalıktır ve TG seviyelerinin ciddi şekilde yükselmesi nadir, resesif monogenik bozukluklardan kaynaklanabilir.[38]

2.2.2. Hipokolesterolemiler

Hipokolesterolemi, plazma lipoproteinlerinin birincil (genetik) veya ikincil (kazanılmış) nedenlerle azalmasıdır. Hiperlipideminin aksine, hipolipidemi genellikle tanımlaması zor bir patolojidir. Hipokolesterolemi kritik derecede hasta kişilerde bulunabildiği gibi farklı akut ve kronik durumlarda da görülebilmektedir.[39]

2.2.2.1. Abetalipoproteinemiler

Abetalipoproteinemi tipik olarak bebeklik döneminde gelişme yetersizliği, ishal, kusma ve yağ emilim bozukluğu ile kendini gösterir. Hematolojik belirtiler arasında akantositoz (düzensiz spiküle eritrositler), anemi, retikülositoz ve hiperbilirubinemi ile sonuçlanan hemoliz yer alabilir. Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) malabsorpsiyonu uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) artmasına neden olabilir. Tedavi edilmeyen bireylerde retinada atipik pigmentasyon gelişebilir ve bu durum yetişkinlikte ilerleyici gece görüşü ve/veya renkli görme kaybı ile kendini gösterebilir. Tedavi edilmemiş bireylerde derin tendon reflekslerinin, titreşim duyusunun ve propriyosepsiyonun ilerleyici kaybı, kas güçsüzlüğü, dizartri ve ataksi gibi nöromüsküler bulgular tipik olarak yaşamın ilk veya ikinci on yılında ortaya çıkar.[40]

Abetalipoproteinemi tanısı, LDL-kolesterol, trigliserit ve apolipoprotein B düzeyleri olmayan veya aşırı düşük olan ve moleküler genetik testlerle MTTP'de biallel patojenik varyantlar tespit edilen bir probandda konur.[40]

Belirtilerin tedavisi: Büyüme eksikliğini hafifletmek için yeterli kalori alımı; düşük yağlı diyet (toplam kalorinin %10-%20'si yağdan); oral esansiyel yağ asidi takviyesi (tolere edildiği şekilde çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin yağlardan günde 1 çay kaşığına kadar); A vitamini (100-400 IU/kg/gün), D vitamini (800-1.200 IU/gün), E vitamini (100-300 IU/kg/gün) ve K vitamini (5-35 mg/hafta) takviyesi. Hafif anemi nadiren tedavi gerektirir, ancak bazen B12 vitamini veya demir tedavisi düşünülebilir. Dizartri, ataksi ve hipotiroidizm standart şekilde tedavi edilir.[40]

2.2.2.2. Hipobetalipoproteinemi

Hipobetalipoproteinemi (HBL), total kolesterol veya LDL kolesterol veya total apolipoprotein B (apoB), yani sırasıyla ∼150, ∼70 ve ∼50 mg/dl'nin <5. persentil plazma

seviyeleri ile tanımlanır. Diyet ve hastalık gibi bir dizi farklı faktör düşük Apo-B seviyelerine neden olabilir. Katı vejetaryenler (veganlar) 5. persentile yaklaşan total kolesterol seviyelerine sahip olabilirler (3, 4, 5). Sprue (kronik pankreatit), şiddetli karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme ve hipertiroidizmde görüldüğü gibi bağırsak yağ emilim bozukluğu düşük apoB ve kolesterol seviyelerine neden olabilir. Bunlar HBL' nin ikincil nedenleri olarak kabul edilir. Birincil nedenler arasında, ailelerde otozomal resesif özellikler olarak ayrılan abetalipoproteinemi ve şilomikron retansiyon hastalığı ve otozomal dominant olarak ayrılan ailesel HBL (FHBL) yer alır. Abetalipoproteinemi, mikrozomal trigliserit transfer proteinindeki (MTP) çeşitli genetik kusurlardan kaynaklanmaktadır. Şilomikron retansiyonu hastalığının moleküler temeli bilinmemektedir. Her ikisi de enterositlerde şilomikronların üretilememesi ile karakterize olup, bebeklik ve çocukluk döneminde "gelişememe", anemi, akantositoz, ataksi ve retinitis pigmentosa gibi ciddi sekellere neden olan diyet yağının ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonuna neden olur. Erken tanı ve tedavi, sekellerin çoğunu önleyebilir.[41]

2.2.2.3. Hipoalfalipoproteinemi

Düşük HDL kolesterol seviyesi veya hipoalfalipoproteinemi, Tangier Hastalığı gibi genetik

durumlarda ve obezite, fiziksel aktivite eksikliği, Tip2 DM, sigara gibi ikincil nedenlerle görülebilir. Hipoalfalipoproteinemili hastalarda koroner arter hastalığı riski artmıştır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre HDL kolesterol düşüklüğü kalp hastalıkları için bir risk oluşturmaktadır. HDL kolesterol alt seviyeleri kadında ve erkekte 35mg/dl'den 40mg/dl'ye yükseltilmiştir. Eğer kadın veya erkek için bir risk faktörü varsa (obezite, sigara kullanımı, kan şekeri yüksekliği gb.) bu sınır 50mg/dl'dir.[39]

2.2.2.4. Şilomikron Retansiyon Sendromu

Yağ alımını takiben enterositlerden şilomikronların salgılanamaması ile karakterize edilen şilomikron retansiyon hastalığı (CMRD) tipik olarak bebeklik döneminde gelişme yetersizliği, ishal, kusma, karın şişliği ve yağ emilim bozukluğu ile kendini gösterir. Bu durum, şiddeti diyetin yağ içeriğiyle ilişkili olan steatore ve bazı vakalarda hepatomegaliye yol açar. Gastrointestinal sistem dışındaki organ sistemleri de etkilenebilir (genellikle yetersiz beslenme ve yağda çözünen vitaminlerin eksiklikleri nedeniyle); E vitamini

eksikliğine bağlı nöromüsküler anormallikler (tipik olarak yaşamın ilk veya ikinci on yılında), D vitamini eksikliğine bağlı zayıf kemik mineralizasyonu ve gecikmiş kemik olgunlaşması, K vitamini eksikliğine bağlı uzamış uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), hafif oftalmolojik sorunlar (örn, mikronistagmus, gecikmiş karanlık adaptasyonu, anormal görsel uyarılmış potansiyeller ve anormal skotopik elektroretinogramlar) ve (yetişkinlerin küçük bir kısmında) azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kardiyomiyopati. Etkilenen bireylerde tipik olarak belirgin hipokolesterolemi, düşük plazma apolipoprotein B seviyeleri, normal-düşük plazma trigliserit seviyeleri ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) düşük serum konsantrasyonları vardır. Endoskopide tipik olarak duodenal mukozada jelée blanche ("beyaz buzlanma") görünümü görülür.[42]

2.2.3. Dislipideminin Ateroskleroz ile İlişkisi

Arter duvarında tutulan Apo-B içeren lipoproteinler, lipit birikimine ve bir ateromun başlamasına yol açan karmaşık bir süreci tetikler. Apo-B içeren lipoproteinlere maruz kalmaya devam edilmesi, arter duvarında zaman içinde ek partiküllerin tutulmasına ve aterosklerotik plakların büyümesine ve ilerlemesine yol açar. Ortalama olarak, plazma Apo-B içeren lipoprotein konsantrasyonları daha yüksek olan kişiler daha fazla partikül tutacak ve lipidleri daha hızlı biriktirecek, bu da aterosklerotik plakların daha hızlı büyümesine ve ilerlemesine neden olacaktır. Aterosklerotik plaklar, ilave Apo-B içeren lipoprotein partikülleri tutuldukça zaman içinde büyüdüğünden, toplam aterosklerotik plak yükünün boyutu muhtemelen hem dolaşımdaki LDL-C ve diğer Apo-B içeren lipoproteinlerin konsantrasyonu hem de bu lipoproteinlere maruz kalınan toplam süre tarafından belirlenecektir. Bu nedenle, bir kişinin toplam aterosklerotik plak yükünün bu lipoproteinlere kümülatif maruziyetle orantılı olması muhtemeldir.[2]

Nihayetinde, aterosklerotik plak yükündeki artış ve plağın bileşimindeki değişiklikler, plağın bozulmasına neden olabilecek kritik bir noktaya ulaşır ve kan akışını akut olarak engelleyen bir trombüs oluşarak kararsız anjina, miyokard enfarktüsü (MI) veya ölümle sonuçlanır. Bu nedenle, daha fazla ApoB içeren lipoprotein tutuldukça ve aterosklerotik plak yükü arttıkça akut ASCVD olayı yaşama riski hızla yükselir. Bu durum, aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla yaşam boyunca düşük Apo-B içeren lipoprotein seviyelerini korumak için sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmenin gerekçesini oluşturmaktadır; aynı zamanda hem ASKVH'nin birincil olarak önlenmesi hem de

tekrarlayan KV olayların ikincil olarak önlenmesi için LDL-K ve diğer Apo-B içeren lipoproteinleri düşürmeye yönelik tedavi önerme motivasyonunu açıklamaktadır.[2]

2.2.3.1. LDL ile Ateroskleroz

Plazma LDL-C, Apo-B içeren lipoproteinler arasında en fazla sayıda olan LDL partikülleri tarafından taşınan kolesterol kütlesinin bir ölçüsüdür ve dolaşımdaki LDL konsantrasyonunun bir tahminidir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, Mendel randomizasyon çalışması plazma LDL-C'deki mutlak değişiklikler ile ASCVD riski arasında log-lineer bir ilişki olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. Biyolojik ve deneysel kanıtlara ek olarak bu çalışmalar arasındaki dikkate değer tutarlılık, LDL-C'nin ASCVD riski ile nedensel olarak ilişkili olduğuna ve LDL-C'nin düşürülmesinin ASCVD riskini LDL-C'de elde edilen mutlak azalma ile orantılı olarak azalttığına dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca, Mendelian randomizasyon çalışmaları, düşük LDL-K seviyelerine uzun süreli maruz kalmanın, düşük LDL-K'ye daha kısa süreli maruz kalmaya kıyasla (örneğin randomize çalışmalarda elde edildiği gibi) çok daha düşük KV olay riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu veriler, LDL partiküllerinin ASCVD riski üzerinde hem nedensel hem de kümülatif bir etkiye sahip olduğu kavramına güçlü bir destek sağlamaktadır. Bu nedenle, LDL-K'nin ASCVD riski üzerindeki etkisi hem mutlak büyüklük hem de LDL-K'ye maruz kalınan toplam süre tarafından belirleniyor gibi görünmektedir.[2]

2.2.3.2. Trigliserit ile Ateroskleroz

TG bakımından zengin VLDL partikülleri ve bunların kalıntıları dolaşımdaki TG'lerin çoğunu taşır. Bu nedenle, plazma TG konsantrasyonu dolaşımdaki ApoB içeren TG bakımından zengin lipoproteinlerin konsantrasyonunu yansıtır. Yüksek plazma TG seviyeleri artan ASCVD riskiyle ilişkilidir, ancak bu ilişki tüm ApoB içeren lipoproteinlerin toplam konsantrasyonunun bir tahmini olan nonHDL-C'ye göre ayarlandıktan sonra geçersiz hale gelir. Benzer şekilde, TG 'nin fibratlarla düşürülmesi, non-HDL-C'deki birim değişiklik başına ölçüldüğünde KV olay riskini LDL-C düşürücü tedavilerle aynı miktarda azaltır, bu da plazma TG 'lerinin ASCVD üzerindeki etkisine non-HDL-C ile tahmin edildiği gibi TG bakımından zengin lipoproteinlerin konsantrasyonundaki değişikliklerin aracılık ettiğini düşündürmektedir.[2]

2.2.3.3. HDL ile Ateroskleroz

Plazma HDL-K ile ASCVD riski arasındaki ters ilişki, gözlemsel epidemiyolojideki en tutarlı ve tekrarlanabilir ilişkiler arasındadır. Buna karşın, Mendelian randomizasyon çalışmaları HDL-K'nin ASCVD riski ile nedensel olarak ilişkili olduğuna dair ikna edici kanıtlar sunmamaktadır. Bununla birlikte, HDL-K ile ilişkili genetik varyantların çoğu aynı zamanda TG'ler, LDL-K veya her ikisinde de ters yönde değişikliklerle ilişkili olduğundan, bu kanıtlar dikkatle yorumlanmalıdır, bu nedenle Mendelian randomizasyon çalışma tasarımı kullanılarak HDL-K'nin ASCVD riski üzerindeki etkisinin tahmin edilmesi çok zordur. Ayrıca, randomize çalışmalarda plazma HDL-K'nin terapötik olarak artırılmasının KV olay riskini azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yakın Zamanda Akut Koroner Sendromu Olan Hastalarda Dalcetrapib'in Etkileri (dal-OUTCOMES) çalışmasında, kolesteril ester transfer proteini (CETP) inhibitörü dalcetrapib ile tedavi, LDL-C veya Apo-B üzerinde herhangi bir etki olmaksızın HDL-C'yi artırmış, ancak majör KV olay riskini azaltmamıştır. Benzer şekilde, Vasküler Sonuçlar Açısından Yüksek Risk Altındaki Hastalarda Evacetrapib ile Kolesteril Ester Transfer Proteini İnhibisyonunun Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi (ACCELERATE) ve Anacetrapib'in Lipid Modifikasyonu Yoluyla Etkilerinin Randomize Değerlendirilmesi (REVEAL) çalışmalarında, CETP inhibitörleriyle tedavi HDL-K seviyelerini iki katından fazla artırmış, ancak Apo-B seviyelerindeki mütevazı düşüşlerden beklenen ASCVD olayları riskini azaltmadığı görülmüştür. Ayrıca, birkaç randomize çalışma, doğrudan infüze edilen HDL mimetiklerinin plazma HDLC konsantrasyonlarını artırdığını, ancak intravasküler ultrason ile ölçülen aterosklerozun ilerlemesini azaltmadığını göstermiştir. [2]

Bu nedenle, şu anda plazma HDL-C'yi yükseltmenin ASCVD olayları riskini azaltacağını gösteren randomize bir çalışma veya genetik kanıt bulunmamaktadır. HDL partiküllerinin işlevini değiştiren tedavilerin ASCVD riskini azaltıp azaltmayacağı bilinmemektedir.[2]

2.2.3.4. Lipoprotein(a) ile Ateroskleroz

Lipoprotein(a) [Lp(a)], apolipoprotein(a) [apo(a)] adı verilen hidrofilik, yüksek oranda glikozillenmiş bir proteine bağlı apoB içeren bir lipoproteindir.[43]

Epidemiyolojik veriler sürekli olarak Lp(a) 'nın ASCVD ve kalsifik aort kapak hastalığı ile doğrudan ve doza bağlı bir risk ilişkisine işaret etmektedir. Mekanistik, gözlemsel ve genetik verilere dayanarak, yüksek Lp(a)'nın ASCVD için nedensel olduğuna dair güçlü bir iddia ortaya atılabilir. Lp(a) seviyeleri büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlenmekte olup, diyet veya diğer davranışsal faktörlerin etkisi minimum düzeydedir. Apo(a) izoformları ve ASCVD riski arasındaki mekanik bağlantıları; Lp(a) sentezi, düzenlenmesi ve metabolizması için yolları ve çeşitli genetik ve çevresel bağlamlarda Lp(a) ile ilişkili riski anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Lp(a) basit bir kan testiyle ölçülebilen yaygın, genetik geçişli ve klinik açıdan önemli bir ASCVD risk faktörü olmasına rağmen, Lp(a) çoğu hastada bir ASCVD olayı yaşamadan önce veya hatta yaşadıktan sonra ölçülmemektedir. Lp(a) ölçümü için uluslararası standartların oluşturulması ve sonuçları litre başına nanomol cinsinden ifade eden tahliller kullanılarak tutarlı ölçüme izin verecek şekilde kodlanması gerekmektedir ve laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilir sonuçlar sağlamak için tahlil performansının izlenmesi için ortak bir protokole ihtiyaç vardır. Bu özellikle önemli olacaktır çünkü hedeflenen Lp(a) düşürme çalışmaları farklı ajanlarla yürütülmekte ve terapötik etkinliğin bir biyobelirteci olarak Lp(a)'nın tekrarlanan ölçümü mümkün hale gelmektedir.[43]

2.2.4. Dislipidemide Tedavi Yaklaşımı

Dislipidemi tedavisi; yaşam tarzı değişikliği, sağlıklı beslenme ve diyet, sekonder nedenlerin tedavisi ve tıbbi tedaviyi içerir. Egzersiz TG ve LDL düzeylerini azaltırken HDL düzeyini arttırır. Haftada en az 4 defa en az 30 dakika süreyle yapılan tempolu yürüyüş veya hastanın sağlık durumuna göre yüzme, bisiklet, koşu gibi etkinliklerin düzenli ve sürekli olacak şekilde yapılması tavsiye edilebilir.[44]

Diyet, dislipidemi tedavisinde her zaman ilk sırada yer almaktadır. Diyetin içeriği hiperlipideminin çeşidine bağlıdır. Hiperkolesterolemili bireylerde doymuş yağ asidi tüketimi azaltılır. Yüksek TG'i olan hastalarda alkol kullanımı azaltılır. Balık yağı LDL yüksekliği yapmakla birlikte TG yüksekliği olan kişilerde günlük 6 grama kadar tavsiye edilebilir.[44]

Yapılan çalışmalarda KAH bulunma halinde veya KAH oluşma riski yüksek kişilerde, 3-6 ay yapılan diyet tedavisi ve düzenli egzersizle hedeflenen lipid düzeylerine ulaşılamıyorsa

medikal tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir. Majör risk faktörlerinin yanında KAH veya benzer durumların olması ile 10 yıllık KAH risk yüzdeleri de göz önünde bulundurularak 5 ayrı risk kategorisi ile sınıflandırılan hiperlipidemili tanılı hastalar; amaçlanan lipid seviyelerine yönelik tedavi yaklaşımıyla takip edilir. Semptomatik karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması gibi aterosklerotik hastalıkların varlığı veya diabetes mellitusun bulunması, KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.[44]

Tedaviye verilen cevap 6 ve 12 hafta sonra değerlendirilir. Sonrasında her 4-6 ayda bir hastalar takip edilir. Lipid düşürücü tedavinin hedefi, kardiyovasküler hastalığın ilerleme hızını azaltmak, mümkünse geriye döndürmektir. Bu sebeplerden ötürü tedaviye ömür boyu devam edilmelidir. [44]

Klinik uygulamada ASCVD' nin önlenmesine ilişkin mevcut tüm kılavuzlar toplam KVH riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Belirli bir kişide ASCVD'nin önlenmesi, toplam KV riskiyle ilişkili olmalıdır: risk ne kadar yüksekse, eylem o kadar yoğun olmalıdır. Birçok risk değerlendirme sistemi mevcuttur ve kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir. İdeal olarak, risk tabloları ülkeye özgü kohort verilerine dayanmalıdır. Bunlar çoğu ülke için mevcut değildir. SCORE (Sistematik Koroner Risk Tahmini) sistemi, KVH mortalitesi ve risk faktörü prevalansındaki seküler değişikliklere göre ayarlanarak farklı popülasyonlarda kullanılmak üzere yeniden kalibre edilebilir. Kalibre edilmiş ülkeye özgü versiyonlar birçok Avrupa ülkesi için mevcuttur ve http:// www.heartscore.org adresinde bulunabilir. Bunlar şimdi tüm Avrupa ülkeleri için yeniden kalibre edilmiş, eşzamanlı ülkeye özgü grafikler sağlamak üzere güncellenmektedir. Hem ölümcül hem de ölümcül olmayan olayları kullanan diğer risk tahmin sistemleri de yeniden kalibre edilebilir, ancak bu süreç toplam olaylara kıyasla mortalite için daha kolay ve bilimsel olarak daha sağlamdır. Klinik uygulamada KVH'nin önlenmesine ilişkin Avrupa Kılavuzları (hem 2019 hem de 2016 versiyonları), büyük, temsili Avrupa kohort veri setlerine dayandığı ve yeniden kalibre edilmesi nispeten kolay olduğu için SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir.[2]

2.2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

2.2.4.1.1 Diyet

Genel olarak, dislipideminin türü ve şiddeti müdahalenin yoğunluğunu belirler. Daha az şiddetli dislipidemi için, aerobik aktiviteyi artırırken doymuş yağı kısıtlamak lipit profilini büyük ölçüde düzeltebilir. Serum kolesterolünün yalnızca %15 ila %20'lik bir kısmı diyet kaynaklarından elde edildiğinden, diyet yönetimi plazma kolesterolünü önemli ölçüde düşürmek için genellikle tek başına yetersizdir. Ancak diyet, yüksek LDL-K'nin farmakolojik yönetimine önemli bir yardımcı olabilir ve ilaç dozajlarının azaltılmasına yardımcı olur.[30]

Buna karşılık, diyet yönetimi HTG'li birçok hastada nispeten daha etkilidir; diyet ve kilo kaybı bazen hafif-orta HTG'li bireylerde seviyeleri yönetmek için yeterlidir.[30]

Dislipidemi için genel diyet müdahaleleri şunları içerir: (1) alımın genel olarak azaltılması ve porsiyon boyutlarının küçültülmesi; (2) kalori kaynaklarının göreceli miktarlarının yeniden dağıtılması (örneğin, yüksek glisemik indeksli gıdaların kompleks karbonhidratlarla değiştirilmesi) ve trans ve doymuş yağların tekli ve çoklu doymamış yağlarla değiştirilmesi (örneğin, daha yağlı kırmızı etler yerine balık veya kümes hayvanları gibi yağsız etlerin tercih edilmesi); (3) lipid profili üzerinde faydalı etkileri olabilecek belirli gıdaların eklenmesi (örneğin, çözünür lif ve bitki sterolleri LDL-K'yi %6-%14 oranında azaltabilir); ve (4) lipid profilini bozan belirli bileşenlerin ortadan kaldırılması (örneğin, yüksek TG' li bazı hastalarda alkolün ortadan kaldırılması)[30]

Diyet yağı

Trans yağ tüketiminden kaçınmak, KVH' nin diyetle önlenmesinde kilit bir önlemdir. Bitkisel yağların kısmi hidrojenasyonunda üretilen trans yağ asitleri toplam alımın %80'ini oluşturmaktadır**.**[2]

Doymuş yağa gelince, tüketimi toplam kalori alımının <%10'u olmalı ve hiperkolesterolemi varlığında daha da azaltılmalıdır (enerjinin <%7'si). Çoğu birey için geniş bir aralıkta toplam yağ alımı kabul edilebilir ve bu durum bireysel tercihlere ve özelliklere bağlı olacaktır. Bununla birlikte, kalorinin %35- 40'ından fazla yağ alımı genellikle hem doymuş yağ hem de kalori alımının artmasıyla ilişkilidir. Buna karşılık,

düşük katı ve sıvı yağ alımı, yetersiz E vitamini ve esansiyel yağ asitleri alımı riskini artırır ve HDL-K'nin azalmasına katkıda bulunabilir. Yağ alımı ağırlıklı olarak hem n-6 hem de n-3 PUFA'lar dahil olmak üzere tekli doymamış yağ asitleri kaynaklarından gelmelidir. Optimum n-3: n-6 yağ asidi oranına ilişkin bir tavsiyede bulunmak için yeterli veri mevcut değildir. Diyetteki kolesterol alımı, özellikle yüksek plazma kolesterol seviyeleri olan kişilerde azaltılmalıdır (<300 mg/gün).[2]

Diyet karbonhidratı ve lif

Diyet karbonhidratı LDL-K üzerinde 'nötr' bir etkiye sahiptir, ancak aşırı tüketim plazma TG'leri ve HDL-K seviyeleri üzerinde istenmeyen etkilerle temsil edilmektedir. Baklagiller, meyveler, sebzeler ve kepekli tahıllarda (örneğin yulaf ve arpa) bulunan diyet lifi (özellikle çözünür tipte) hipokolesterolemik bir etkiye sahiptir ve diyetin LDL-C seviyeleri üzerindeki etkilerini en üst düzeye çıkarmak ve yüksek karbonhidratlı bir diyetin diğer lipoproteinler üzerindeki istenmeyen etkilerini en aza indirmek için doymuş yağ için iyi bir diyet ikamesini temsil eder.[2]

Karbonhidrat alımı toplam enerji alımının %45-55'i arasında olmalıdır, çünkü hem daha yüksek hem de daha düşük karbonhidrat diyet yüzdeleri artan mortalite ile ilişkilidir. ≥7-13 g çözünür lif dahil olmak üzere günde 25-40 g toplam diyet lifi sağlayan yağ modifiye diyet iyi tolere edilir, etkilidir ve plazma lipit kontrolü için önerilir; tersine, çok düşük karbonhidratlı diyetlerin önerilmesi için hiçbir gerekçe yoktur.[2]

İlave şeker alımı toplam enerjinin %10' unu geçmemelidir (meyve ve süt ürünleri gibi doğal gıdalarda bulunan miktara ek olarak); kilo vermesi gereken veya yüksek plazma TG değerleri, MetS veya DM olan kişiler için şekerlerle ilgili daha kısıtlayıcı tavsiyeler faydalı olabilir. Alkolsüz içecekler genel nüfus tarafından ölçülü bir şekilde kullanılmalı ve yüksek TG değerleri veya viseral adipozitesi olan bireylerde büyük ölçüde sınırlandırılmalıdır. Prospektif Kentsel Kırsal Epidemiyoloji (PURE) çalışması, 18 ülkede gıda sıklığı anketleri kaydedilen 135.335 bireyden oluşan büyük, epidemiyolojik bir kohort çalışmasıdır. Toplam yağ ve yağ türleri KVH, MI veya KVH mortalitesi ile ilişkili bulunmazken, doymuş yağın inme ile ters bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, PURE çalışmasını da içeren epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi, karbonhidrat alımı ile ölüm oranı arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir: en yüksek ölüm oranıyla ilişkili

diyetler, enerjinin >%70'i ve <%40'ı karbonhidrat alımına sahipken, karbonhidrat alımı toplam enerji alımının %45-55'i arasında olduğunda minimum risk gözlenmiştir.[2]

2.2.4.1.2. Fiziksel Aktivite

Egzersizin kan lipid seviyesini etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bunun nedeni, yalnızca deneklerin cinsiyeti, yaşı, ırkı ve lipit konsantrasyonuna değil, aynı zamanda egzersizin türü, miktarı, yoğunluğu, süresi ve sıklığının yanı sıra yaşam tarzı ve vücut ağırlığının düzenli egzersizle değişip değişmediğine bağlı olarak çeşitli sonuçların bildirilmiş olmasıdır. Ayrıca, egzersizin kendisinin lipid konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi vardır.[45]

Düzenli egzersizin yoğunluğuna ilişkin öneriler hastanın sağlığına ve kondisyonuna bağlıdır; herhangi bir kısıtlaması olmayan yetişkinler ve çocuklar haftada 3 ila 5 kez günlük toplam 30 ila 60 dakikalık orta yoğunlukta fiziksel aktiviteye eşdeğer faaliyetlerde bulunmalıdır. Egzersiz yalnızca nötr veya negatif kalori dengesine katkıda bulunarak kilo alımını engellemek ve obeziteyle mücadele etmekle kalmaz, aynı zamanda insülin duyarlılığını da artırarak lipolizi iyileştirir ve TG bakımından zengin lipoproteinlerin katabolizmasını destekler.[30]

Aerobik, direnç ve esneklik egzersizleri dahil olmak üzere farklı egzersiz türleri vardır. Aerobik egzersiz, egzersiz sırasında vücudun oksijen tüketimini artıran ve kardiyopulmoner dayanıklılığı geliştiren bir egzersiz türüdür. Bazı örnekler arasında hızlı yürüyüş, koşu, yüzme ve bisiklete binme sayılabilir. Direnç egzersizi, bir ağırlığa veya kuvvete karşı çalışmak için kas gücünün kullanıldığı egzersizi ifade eder ve bu tür egzersiz kas gücünü ve kas kütlesini artırır. Esneklik egzersizi ana kasların hareket aralığını artırır ve kas germe yoluyla postüral stabiliteyi ve dengeyi geliştirir.

Genel olarak, aerobik egzersiz trigliserit konsantrasyonunu azaltırken HDL-K'yi artırır ve LDL-K konsantrasyonunda çok az değişiklik yapar. Egzersiz tedavisinin KVH'yi önlediği konusunda bir tartışma yoktur ve KVH'nin önlenmesi dislipidemi yönetiminin ana hedefidir. Bu nedenle, egzersiz tedavisi dislipidemili hastalar için önemlidir. Egzersizin sadece lipid metabolizmasını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda kan basıncını stabilize ederek, insülin duyarlılığını iyileştirerek, inflamasyon indekslerini iyileştirerek, vücut yağını azaltarak, kardiyopulmoner kapasiteyi güçlendirerek, kalp kası fonksiyonunu

iyileştirerek, kalp kaslarının iskemik ön koşullanmasını teşvik ederek, vasküler endotelyal fonksiyonları iyileştirerek, miyokardiyal akışı iyileştirerek ve anti-trombotik etkilere sahip olarak KVH riskini, KVH mortalitesini ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir .

Direnç egzersizinin lipidler üzerindeki etkileri tartışılmaktadır. Bununla birlikte, direnç egzersizi yararlı olabilir çünkü kas kütlesini ve kas gücünü artırmak fiziksel aktiviteleri artırabilir ve yaşlılarda günlük yaşam aktivitelerini iyileştirebilir.[45]

Egzersiz reçetesi

Dislipideminin kontrolü için özel bir egzersiz reçetesi yoktur ve reçeteler KVH'nin önlenmesi için olanlara benzerdir. Genel olarak, haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz önerilmektedir. Egzersizin haftada 4 ila 6 gün ve maksimum kalp hızının (= 220 - yaş) yaklaşık %55 ila %75'i olan orta yoğunlukta yapılması uygundur. Ancak, kalp hızını belirgin şekilde düşüren β-blokerler veya dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri alan KVH hastaları hedef kalp hızını kullanmamalıdır. Bu hastalar için yoğunluk bir egzersiz stres testi ile belirlenmelidir, ancak egzersiz stres testi yapılmadıysa, egzersize "orta" düzeyde başlanmalı ve "biraz zor" düzeyde sürdürülmelidir. Egzersiz, ısınma olarak 5 ila 10 dakikalık esneme ve hafif yürüyüş ve 30 ila 60 dakikalık ana aerobik egzersizden oluşmalıdır. Her seans kişinin yeteneklerine bağlı olarak daha kısa sürelere bölünebilir. Egzersizden sonra, 5 ila 10 dakikalık hafif yürüyüş ve esneme ile soğuma gereklidir.

Direnç egzersizi haftada iki kez yapılmalı, ancak yoğunluk yaşa ve koşullara göre ayarlanmalıdır. Genel olarak, her biri 8 ila 12 tekrardan oluşan en az 1 set için büyük kas gruplarını içeren 8 ila 10 egzersiz yapılması önerilir.[45]

2.2.4.1.3. Alkol ve Sigara

Orta düzeyde alkol tüketimi [erkekler ve kadınlar için ≤10 g/gün (1 ünite)], TG düzeyleri yükselmemişse alkollü içki içenler için kabul edilebilir.

TC, c-LDL ve TG' nin plazma seviyesi 20'den fazla sigara içenlerde ve tüketim süresi 5 yılı aştığında anlamlı olarak artmaktadır. Plazma anti-aterojenik HDL-c düzeyi, içilen sigara sayısından bağımsız olarak kronik sigara içicilerinde önemli ölçüde düşüktür. Bu

bulgu, lipid profilindeki bu bozulmaların sigara içenlerde kardiyovasküler hastalıkların ateroskleroz riskinin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sigaranın bırakılması sadece lipid değişikliklerini değil, aynı zamanda başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere vasküler hastalıkları da tersine çevirmektedir. Pasif içiciler, literatürde gösterildiği gibi aynı anormalliğe yakalanmaya yatkındır.[46]

Sigarayı bırakmanın genel KV risk ve özellikle HDL-K seviyeleri üzerinde belirgin faydaları vardır.[2]

2.2.4.1.4. Dislipidemilerin Tedavisi için Diyet Takviyeleri ve Fonksiyonel Gıdalar

Fonksiyonel gıdaların beslenme açısından değerlendirilmesi, yalnızca sağlığın iyileştirilmesi veya hastalık riskinin azaltılmasıyla ilgili yararlı etkilerin klinik kanıtlarının araştırılmasını değil, aynı zamanda iyi tolere edilebilirliğin gösterilmesini de içerir. Genel olarak, bu alanda şimdiye kadar tanımlanan fonksiyonel gıdalara ilişkin mevcut kanıtlar eksiktir; en büyük boşluk, dislipidemi ve KVH' nin doğal geçmişiyle ilgili yeterli süreye sahip diyete dayalı müdahale çalışmalarının olmamasıdır.

Fitosteroller

Başlıca fitosteroller sitosterol, kampesterol ve stigmasteroldür; bitkisel yağlarda doğal olarak ve sebzelerde, taze meyvelerde, kabuklu yemişlerde, tahıllarda ve baklagillerde daha az miktarda bulunurlar. Bitki sterollerinin diyetle alımı Kuzey Avrupa'da ortalama 250 mg/gün ile Akdeniz ülkelerinde 500 mg/gün arasında değişmektedir. Fitosteroller bağırsak emilimi için kolesterol ile rekabet eder ve böylece TC seviyelerini modüle eder.

Günlük 2 g fitosterol tüketimi, insanlarda TC ve LDL-C seviyelerini %7-10 oranında etkili bir şekilde düşürebilirken (bireyler arasında belirli bir heterojenlik derecesi ile), HDLC ve TG seviyeleri üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bununla birlikte, bugüne kadar KVH üzerindeki müteakip etki üzerine hiçbir çalışma yapılmamıştır. LDL-K düşüşüne ve olumsuz sinyallerin yokluğuna dayanarak, bitki sterolleri/stanolleri içeren fonksiyonel gıdalar (ana öğünle birlikte ≥2 g/gün) düşünülebilir: (i) farmakoterapi için uygun olmayan orta veya düşük global KV riske sahip yüksek kolesterol seviyeli bireylerde; (ii) statinlerle LDL-K hedeflerine ulaşamayan veya statinlerle tedavi edilemeyen yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda farmakolojik tedaviye ek olarak; ve (iii) mevcut kılavuz doğrultusunda AH'li yetişkinlerde ve çocuklarda (>6 yaş).[2]

Diyet lifi

Mevcut kanıtlar, yulaf ve arpadan elde edilen viskoz bir lif olan b-glukanın TC ve LDL düşürücü etkisini tutarlı bir şekilde göstermektedir. Bu liflerle zenginleştirilmiş gıdalar veya takviyeler iyi tolere edilir, etkilidir ve LDL-K'nin düşürülmesi için önerilir. Bununla birlikte, LDL-K seviyelerinde klinik olarak anlamlı %35'lik bir düşüş elde etmek için gereken dozaj, spesifik lif türüne göre günde 3-10 g arasında değişir.[2]

Soya

Soyanın kolesterol düşürücü etkisi genellikle izoflavon ve fitoöstrojen içeriğine bağlanır ve bu içerik soya fasulyesinin işlenme derecesi arttıkça giderek azalır. Soya proteininin, hayvansal proteinli gıdaların yerini aldığında mütevazı bir LDL-K düşürücü etkiye neden olabileceği de belirtilmiştir. Ancak, diğer diyet bileşenlerindeki değişiklikler dikkate alındığında bu durum doğrulanmamıştır.[2]

n-3 doymamış yağ asitleri

Gözlemsel kanıtlar, n-3 yağ asitleri bakımından zengin balık (haftada en az iki kez) ve bitkisel gıdaların (ceviz, bazı sebzeler ve bazı tohum yağlarında a-linoleik asit bulunur) tüketiminin daha düşük KV ölüm ve inme riski ile ilişkili olduğunu, ancak plazma lipoprotein metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Uzun zincirli n-3 yağ asitlerinin farmakolojik dozları (23 g/gün) TG seviyelerini yaklaşık %30 azaltır ve ayrıca post-prandiyal lipaemik yanıtı azaltır, ancak daha yüksek bir dozaj LDL-K seviyelerini artırabilir. α-Linolenik asit TG seviyelerini değiştirmede daha az etkilidir. Yakın zamanda, 2 g icosapent etil günde iki kez ile tedavi edilen statin kullanımına rağmen yüksek TG seviyelerine sahip hastalarda KV ölüm dahil olmak üzere iskemik olay riskinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.[2]

2.2.4.2. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.2.4.2.1. Statinler

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enzimini rekabetçi bir şekilde inhibe ederek karaciğerdeki kolesterol sentezini azaltır. Hücre içi kolesterolün azalması, hepatositlerin yüzeyinde LDL reseptör (LDLR) ekspresyonunun artmasını teşvik eder, bu da LDL'nin kandan alımının artmasına ve

TG'den zengin partiküller de dahil olmak üzere LDL ve diğer ApoB içeren lipoproteinlerin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olur.[2]

Statinlerin antiaterosklerotik etkileri vardır ve bu etkiler LDL kolesteroldeki düşüş yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterir. Ayrıca, hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak da antiaterosklerotik etki gösterebilirler. Mevalonat metabolizması, kolesterol sentezinden hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolüne kadar farklı hücresel işlevler için hayati önem taşıyan bir dizi izoprenoid ürettiğinden, HMG-CoA redüktaz inhibisyonunun faydalı pleiotropik etkileri vardır. Sonuç olarak statinler, koroner hastalarda ölüm oranını azaltan en etkili hipolipidemik bileşikler olarak hem birincil hem de ikincil korunmada koroner olayların insidansını önemli ölçüde azaltır. Hipolipidemik özelliklerinden bağımsız olarak statinler, kemik oluşumunda rol oynayan olaylara müdahale eder ve tümör hücresi büyümesini engeller.[47]

Miyopati, statinlerle ilişkili doza bağlı yaygın bir yan etkidir. Efor sırasında sertlik, kramplar, güçsüzlük veya güç kaybı ile karakterizedir. Miyopati, ortaya çıkan semptomlara ve kreatin kinaz (CK) seviyelerine bağlı olarak miyalji, miyozit veya rabdomiyoliz olarak sınıflandırılabilir. Kas ağrısı ve sertliği gibi semptomlar statinin en yaygın yan etkileridir, ancak rabdomiyoliz en şiddetli ve en nadir görülenidir. Normalin üst sınırının 4 katına kadar asemptomatik CK yükselmesi hastaların %26'sında görülmektedir. Miyaljiler, hastaların normal veya hafif yükselmiş CK seviyeleriyle birlikte kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğü yaşadığı olaylardır; bunlar hastaların tahmini %2-7'sinde görülür. Miyopati, CK'nın normalin üst sınırının 4 katından daha fazla yükseldiği semptomatik kas ağrısı olarak tanımlanırken, şiddetli miyopati CK'nın normalin üst sınırının 10-50 katı arasında olduğu kas semptomları olarak sınıflandırılır. Kasla ilgili semptomlar randomize kontrollü çalışmalarda klinik uygulamaya göre genellikle daha düşüktür (%1,5-5). Statin kullanımının tek başına kas toksisitesi geliştirme riskinin önemsiz derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, klinik uygulamada statinlerin ilaç-ilaç etkileşimlerinin gözetimini veya ağır egzersiz gibi dış faktörleri içerebilen miyopatilerin önemli risk faktörlerini yansıtabilir. Rabdomiyoliz, statin kullanımının en korkulan komplikasyonudur ve böbrek yetmezliği ve 100.000 kişi-yılında 0,3 olarak bildirilen yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, statin kaynaklı rabdomiyoliz riski fibratlar gibi diğer ilaçları kullananlarda artmaktadır. CYP3A4 enzimi tarafından

metabolize edilen statinlerin, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığının daha yüksek olması nedeniyle miyotoksisite ve/veya rabdomiyolize neden olma olasılığı çok daha yüksektir. Statin kaynaklı miyotoksisite olasılığını ve şiddetini artıran diğer risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, 80 yaş üstü, altta yatan diğer nöromüsküler hastalıklar ve alkol kullanımı yer almaktadır. Birçok hastada, düşük doz statinlerle bile hafif kas semptomları ve kreatinin kinazda hafif yükselmeler gözlenir. Ne yazık ki, bazı vakalarda statin tedavisinin sonlandırılmasıyla miyopati hafiflememektedir; bu da statin kaynaklı nekrotizan otoimmün miyopati (SINAM).[48]

2.2.4.2.2. Safra Asidi Sekestranları

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve bağırsak lümenine salınır, ancak safra asidinin çoğu aktif emilim yoluyla terminal ileumdan karaciğere geri döner. İki eski safra asidi sekestranı olan kolestiramin ve kolestipolün her ikisi de safra asidi bağlayıcı değişim reçineleridir. Sentetik ilaç kolesevelam da bazı ülkelerde mevcuttur. [2]

Günlük en yüksek doz olan 24 g kolestiramin, 20 g kolestipol veya 4,5 g kolesevelam ile LDL-K'de %18-25'lik bir düşüş gözlemlenmiştir. HDL-K üzerinde önemli bir etki bildirilmezken, bazı yatkın hastalarda TG'ler artabilir. Kolesevelam ayrıca hiperglisemik hastalarda glikoz seviyelerini düşürebilir.[2]

Klinik çalışmalarda safra asidi sekestranları, hiperkolesterolemik kişilerde LDL-K'nin düşürülmesinin KV olayları azaltmadaki etkinliğinin gösterilmesine büyük katkıda bulunmuş ve LDL-K'nin düşürülme derecesiyle orantılı bir fayda sağlamıştır.[2]

Gastrointestinal yan etkiler (en yaygın olarak şişkinlik, kabızlık, dispepsi ve bulantı), düşük dozlarda bile bu ilaçlarla sıklıkla mevcuttur ve bu da pratik kullanımlarını sınırlar. Bu yan etkiler, tedaviye düşük dozlarda başlanarak ve ilaçla birlikte bol sıvı alınarak azaltılabilir. Doz kademeli olarak artırılmalıdır. Yağda çözünen vitaminlerin emiliminde azalma bildirilmiştir. Ayrıca, bu ilaçlar bazı hastalarda dolaşımdaki TG düzeylerini artırabilir. Safra asidi sekestranlarının yaygın olarak reçete edilen birçok ilaçla önemli ilaç etkileşimleri vardır ve bu nedenle diğer ilaçlardan 4 saat önce veya 1 saat sonra uygulanmalıdır. Kolesevelam daha iyi tolere edilir ve diğer ilaçlarla daha az etkileşime sahiptir ve statinler ve diğer bazı ilaçlarla birlikte alınabilir.[2]

2.2.4.2.3. Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri

Ezetimibe, ince bağırsağın fırça sınırında kolesterol emilimini engelleyerek çalışan bir Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibitörüdür.[49]

Ezetimibe, sınıfındaki tek ilaçtır ve NPC1L1'i inhibe ederek kolesterol emiliminde %67'ye varan bir azalmaya yol açarak LDL-K'yi yaklaşık %15-20 oranında düşürür. HDL-K üzerindeki etkisi yaklaşık %3'lük bir artış olup TG üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Anti-enflamatuar etkilerine ek olarak, ezetimibe ve statin kombinasyonu yüksek duyarlılıklı CRP'yi statin monoterapisine göre yaklaşık %10 daha fazla düşürür. Ezetimibe glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir ve bu nedenle rosuvastatin gibi minimum ilaç etkileşimine sahiptir**.**[49]

2.2.4.2.4. Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri

PCSK9'u hedefleyen monoklonal antikor, Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfıdır. Alirocumab, PCSK9'a karşı yönlendirilmiş böyle bir insan monoklonal antikorudur. PCSK9'un hepatositler üzerindeki LDL-R'ye bağlanması LDL-R'nin parçalanmasını teşvik eder. PCSK9'un LDL-R'ye bağlanmasının engellenmesi, LDL'yi temizlemek için LDL-R'lerin sayısının artmasına ve böylece LDL-K seviyelerinin düşmesine neden olur**.** Lipid seviyeleri, tedaviye başlandıktan veya titrasyondan 4 hafta kadar sonra, genellikle kararlı durum LDL-K'ye ulaşıldığında değerlendirilebilir ve dozaj buna göre ayarlanabilir**.** [50]

Uzun süreli antikor tedavisinin potansiyel bir sorunu otoantikorların ortaya çıkmasıdır. Evolocumab ve alirocumab tamamen insan antikorlarıdır ve bu nedenle teorik olarak otoantikorları indükleme olasılığı daha düşüktür. Bugüne kadar sadece çok az sayıda antidrug antikor vakası bildirilmiştir ve LDL-K düşüşünde herhangi bir azalma gözlenmemiştir, ancak uzun süreli kullanımın izlenmesi gerekmektedir. Gerçekten de, üçüncü bir PCSK9 inhibitörü olan ve insanlaştırılmış bir antikor olan bococizumab geliştirme programı, nötralize edici antikorların artması nedeniyle durdurulmuş ve bu da LDL-K düşürücü etkinin zaman içinde zayıflamasına ve daha yüksek oranda enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına neden olmuştur.[2]

2.2.4.2.5. Lomitapide

Mikrozomal TG transfer proteini (MTP), VLDL oluşumunda gerekli bir adım olarak TG'leri ve fosfolipidleri endoplazmik retikulumdan ApoB'ye aktarır. MTP inhibisyonu böylece karaciğerde VLDL ve bağırsakta şilomikron oluşumunu önler. Lomitapide, Homozigot Familial Hiperkolesterolemi'nin oral tedavisi için tasarlanmış bir MTP inhibitörüdür. Aferez ve düşük yağlı diyet ile birlikte veya bunlar olmaksızın statinlere ek tedavi olarak lomitapidi değerlendiren açık etiketli, tek kollu bir titrasyon çalışmasında, LDL-K 26 haftada başlangıç değerine göre %50 ve 56 haftada %44 azalmıştır. Lomitapidin ayrıca HoFH hastalarında aferez sıklığını azalttığı gösterilmiştir. [2]

2.2.4.2.6. Mipomersen

Mipomersen, ApoB-100'ün mesajcı RNA'sını (mRNA) bağlayabilen ve mRNA moleküllerinin seçici olarak bozulmasını tetikleyen bir antisens oligonükleotiddir. Subkutan enjeksiyondan sonra, oligonükleotid tercihli olarak karaciğere taşınır ve burada belirli bir mRNA'ya bağlanarak ApoB proteininin translasyonunu önler ve sonuç olarak LDL ve Lp(a) dahil olmak üzere aterojenik lipidlerin ve lipoproteinlerin üretimini azaltır.[2]

Mipomersen hem homozigot AH hem de heterozigot AH hastalarında LDL-K'yi azaltmada önemli etkinlik göstermiştir. Mipomersen sadece homozigot AH için onaylanmıştır ve bu nedenle kullanımı için sınırlı bir pazarla karşı karşıyadır. Buna ek olarak, mipomersene verilen yanıt homozigot AH hastaları arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Mipomersen kullanımı, hepatotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle de karmaşıktır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları hastanın ilacı bırakmasına yol açabilir. Pratikte, yan etkiler kalıcı olabileceğinden, cilt reaksiyonları uzun süreli kozmetik sorunlara neden olabileceğinden ve grip benzeri semptomlar iş ve diğer aktiviteleri engelleyebileceğinden göz korkutucu olabilir. Ağızdan alınan bir ilaca kıyasla enjeksiyon kullanımı da bir dezavantajdır, ancak aferez karşısında bir avantaj olabilir.[51]

2.2.4.2.7. Fibratlar

Fibratlar peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörlerin (PPAR-α) agonistleridir ve diğer şeylerin yanı sıra lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki çeşitli adımları düzenleyen transkripsiyon faktörleri aracılığıyla etki ederler. Sonuç olarak, fibratlar açlık TG seviyelerinin yanı sıra tokluk TG'leri ve TG'den zengin lipoprotein (TRL) kalıntı partiküllerini düşürmede iyi bir etkinliğe sahiptir.[2]

Fibratın lipid modifiye edici aktivitesi esas olarak PPAR-α aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Klinik olarak, fibratlar plazma TG' sini veya TG' den zengin lipoproteinleri (TRL'ler) azaltır ve aşağıdakileri içeren çeşitli PPAR-α eylemleri yoluyla HDL konsantrasyonunu artırır: (1) lipoprotein lipaz (LPL) aktivasyonu ve ApoC-III baskılanması yoluyla artan lipoliz, (2) yağ asidi taşıyıcı protein (FATP) ve açil-koA sentetaz indüksiyonu yoluyla artan hepatik yağ asidi alımı ve (3) artan ApoA-I ve ApoA-II sentezi. Ayrıca, fibratların vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ve monosit kemoatraktan protein-1'de (MCP-1) azalma yoluyla anti-aterojenik etkilere sahip olduğu ve çeşitli proinflamatuar genlerin ve inflamatuar belirteçlerin ekspresyonunun azalması yoluyla anti-inflamatuar etkilerin ortaya çıktığı tespit edilmiştir.[52]

Metabolik sendromlu, özellikle de aterojenik dislipidemili hastalarda fibratların yararlı etkileri nasıl açıklanabilir? İlk olarak, fenofibratın lipid modifikasyon aktivitesi başlangıçtaki TG seviyesine bağlıdır. Daha yüksek bazal TG seviyeleri fenofibratın daha fazla TG düşürücü etkinliğine yol açmaktadır. Hatta fenofibratın HDL-K seviyesini yükseltmesi hipertrigliseridemisi olan hastalarda belirgin olmuştur. Bu nedenle, metabolik sendromu olan ve lipid metabolizması değişmiş hastalar fibrat tedavisine iyi yanıt verebilir.[52]

Fibratlar genellikle hafif yan etkilerle iyi tolere edilir, hastaların <%5'inde GI rahatsızlıkları ve %2'sinde deri döküntüleri bildirilmiştir. Genel olarak, miyopati, karaciğer enzim yükselmeleri ve kolelitiazis, fibrat tedavisiyle ilişkili en iyi bilinen yan etkileri temsil eder. Miyopati riskinin, bir statinle karşılaştırıldığında fibrat monoterapisinde (esas olarak gemfibrozil ile) 5,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir ve kombinasyon halinde kullanılan farklı fibratlar ve statinlerle değişir. Bu durum, farklı fibratların metabolizması ile statinlerin glukuronidasyon yolları arasındaki farmakolojik etkileşimlerle açıklanmaktadır. Gemfibrozil, statinlerin metabolizmasını glukuronidasyon yolu üzerinden inhibe eder ve bu da statinlerin plazma konsantrasyonlarında belirgin artışlara yol açar. Fenofibrat, gemfibrozil ile aynı farmakokinetik yolları paylaşmadığından, bu kombinasyon tedavisi ile miyopati riski çok daha azdır.[2]

2.2.4.2.8. n-3 yağ asitleri

n-3 (veya omega-3) yağ asitleri [eikosapentaenoik asit (EPA) ve doksaheksaenoik asit (DHA)] TG'leri düşürmek için farmakolojik dozlarda kullanılabilir. n-3 yağ asitleri (24

g/gün) serum lipitlerini ve lipoproteinleri, özellikle de VLDL konsantrasyonlarını etkiler. Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır, ancak en azından kısmen PPAR'larla etkileşime girme yetenekleri ve ApoB salgılanmasının azalması ile ilişkili olabilir.[2]

Yüksek doz omega-3 yağ asitleri (günde >1,5-2 g icosapent etil artı 1,2-1,5 g doconeksent etil) trigliserit düşürücü etkiye sahiptir (yaklaşık %25-30). Bununla birlikte, kardiyovasküler olayları önlemek için düşük doz omega-3 yağ asitlerinin (günde 1 g) kullanımını değerlendiren çalışmalardan elde edilen kanıtlar nötrdür). Bu nedenle, düşük doz omega-3 yağ asitleri ile tedaviye başlamak için bir neden yoktur.[53]

2.2.4.2.9. Nikotinik asit (niasin)

1950'lerden beri kullanılan ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerini etkili bir şekilde yükselten lipit değiştirici bir tedavidir. Niasin ayrıca trigliserit (TG) seviyesini düşürür ve özellikle yüksek dozlarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesini önemli ölçüde azaltır. Klinik çalışma verileri, niasinin aterosklerotik koroner kalp hastalığı (KKH) olayları riskini azaltan ve KKH ve/veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda aterosklerotik ilerlemeyi azaltan terapötik bir ajan olduğunu desteklemektedir. Niasinin olumlu lipid etkileri on yıllardır bilinmesine rağmen, niasinin kan basıncını da olumlu yönde düşürebileceği daha az bilinmektedir. [54]

2.2.4.2.10. Kolesteril Ester Transfer Protein İnhibitörleri

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerinden TG ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partiküllerinden ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinden kolesteril esterlerin değişiminden sorumludur. Bu değişimin net etkisi, VLDL ve LDL partiküllerini kolesteril esterleri ile zenginleştirip TG'den arındırırken aynı anda HDL partiküllerini TG ile zenginleştirip kolesteril esterlerinden arındırmaktır.[55]

CETP inhibitörleri, kolesteril esterin HDL'den TG bakımından zengin lipoproteinlere transfer oranını azaltır. Bu durum, yavaşça katabolize olan daha büyük, kolesteril ester bakımından zengin HDL partiküllerinin oluşmasına ve sonuç olarak TG bakımından zengin ve apolipoprotein (apo) B içeren lipoproteinlerde, yani VLDL, LDL, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), şilomikronlar ve bunların kalıntılarında kolesterolün tükenmesine yol açar.[55]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Modeli

Araştırmamız tanımlayıcı kesitsel tipte bir anket çalışmasıdır. 15 Ekim- 15 Aralık 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın evrenini, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran dislipidemi tanılı hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil olan 119'u kadın, 81'i erkek olmak üzere toplamda 200 kişi katılmıştır. Örneklem seçilmemiş olup tüm katılımcılara ulaşılmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Dislipidemi tanılı olmak

-18 yaşından büyük olmak

-Gönüllü olmak

Dahil edilmeme kriterileri ise:

-Dislipidemi tanısı olmayan hastalar

-Zihinsel engeli olan hastalar

-Herhangi bir engel nedeni ile iletişim kuramayan hastalar

3.2. Araştırmanın Uygulama Şekli ve Verilerin Toplanması

Çalışmamız, Kocaeli üniversitesi tıp fakültesi dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine başvuran dislipidemi tanılı hastalarla görüşülerek, gönüllü olmaları durumunda yüz yüze veri toplama anket formu doldurularak yapılmıştır. Veri toplama anket formu toplamda 4 bölüm ve 30 sorudan oluşmaktadır. Gönüllü bilgilendirme formu ve çalışmamıza katılım onayı sonrasında ilk bölümde 9 sorudan oluşan sosyodemografik özellikleri, ikinci bölümde bireylerin dislipidemi ilgili bilgi durumlarını belirlemek amacıyla Kocaeli Üniversitesi Aile Hekimliği A.D. tarafından hazırlanmış 12 sorudan oluşan dislipidemi bilgi düzeyi formu yer almaktadır. Son bölümde ise 9 sorudan oluşan hastanın tanı aldıktan

sonraki süreçte nasıl bir tedavi başlandığı, yaşam tarzı değişikliğine uyumunu sorgulayan sorular mevcuttur.

Sosyodemografik özellikler formunda katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve eğitimini içeren soruların yanı sıra “Hangi hastalıklar sizde mevcut?”, “Kalp damar hastalığından dolayı hiç operasyon geçirdiniz mi?” Sigara içiyor musunuz?” soruları yer almaktadır. Kişisel bilgi formunun bu soruları bireylerin mevcut hastalıklarının ve geçirdiği operasyonların dislipidemi açısından risk oluşturup oluşturmadığı ve bu durumların bilgi düzeylerine etkisinin belirlenmesi amacıyla sorulmuştur.

İkinci bölümde ise dislipidemi bilgi düzeyi formu başlığı altında dislipideminin tanımı, nedenleri, semptomları gibi genel dislipidemi bilgisinin yanı sıra dislipideminin komplikasyonları, dislipideminin diğer kronik hastalıklarla olan ilişkisi, dislipideminin önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili bilgilerin sorgulandığı evet- hayır ve bilmiyorum seçeneklerinin bulunduğu cevaplardan biri verilecek şekilde oluşturulan 12 önerme bulunmaktadır.

Bilgi sorularının hazırlanmasında mevcut literatürden faydalanılmasının yanı sıra, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Dislipidemi Tanı ve Tedavi 2021 kılavuzundan destek alınmıştır. Değerlendirmede doğru bilinen her madde için 1 puan, yanlış bilinen her madde için 0 puan verilmiştir. Çalışmamıza katılım sağlayıp anket sorularını cevaplayan tüm bireylere anket sonunda dislipidemi hakkında nedenleri, komplikasyonları ve tedavi yaklaşımlarından sözel olarak bahsedildi.

Son bölümde ise hastanın tanı aldıktan sonraki süreçte ilaç tedavisinin başlanıp başlanılmadığı, başlandıysa tedaviye uyumu, devamlılığı; yaşam tarzı değişikliği önerilerinin varlığı ve bu önerileri uyumları, uyum sağlanamadı ise gerekçelerini sorgulayan sorular mevcuttur.

3.3.Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik

değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

3.4.Etik Onay

Tarih : 07/09/2023 Karar No: KÜ GOKAEK-2023/14.08 Proje No: 2023/242

7 Eylül 2023 tarihinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan

GOKAEK-2023/14.08 karar numarası proje no: 2023/242 ile etik onay alınmıştır. Çalışma için gerekli izinler Kocaeli Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Bölüm Başkanlığından alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 119'u (%59,5) kadın ve 89'u(%40,5) erkek olmak üzere toplam 200 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 58,43 (±12,086 SS) yıldır. Katılımcıların boy ortalaması 165 cm (25 per: 157,00, 75 per:171,75), vücut ağırlığı ortalaması 85 kg (25 per:74, 75 per:97) ve beden kitle indeksi (BKİ) değeri ortalaması 31,60 kg/m² (25 per:27,95, 75 per:35,98'dir. Katılımcıların BKİ değerleri incelendiğinde %11'nin 18-24,9 kg/m2 aralığında (normal) olduğu, %27'sinin 25-29,9 kg/m2 aralığında (fazla kilolu) olduğu, %33,5'inin 30-34,9 kg/m2 aralığında (1.derece obez) olduğu, %14'ünün 35-39,9 kg/m2 (2.derece obez) %14,5'inin ise 40 kg/m2'nin üzerinde (morbid obez) olduğu görülmüştür.

Tablo-3: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

	Kişi Sayısı (n)	**Oran (%)**
Cinsiyet		
Kadın	119	59,5
Erkek	81	40,5
Toplam	200	100
BKİ		
18,5-24,9 (Normal)	22	11
25-29,9 (Fazla Kilolu)	54	27
30-34,9 (1.Derece Obez)	67	33,5
35-39,9 (2.Derece Obez)	28	14
≥40 (Morbid Obez)	29	14,5
Toplam	200	100

Çalışmamıza katılan bireylere eğitim durumunu sorgulayan ‘’ Öğrenim durumunuz nedir?’’ sorusunda 22 kişi (%11) okur yazar değilim, 96 kişi (%48) ilköğretim mezunu, 38 kişi (%19) lise mezunu ve 44 kişi de (%22) üniversite mezunuyum şeklinde cevaplamıştır.

Tablo-4: Katılımcıların Eğitim Durumu

	Kişi Sayısı(n)	**Oran (%)**
Okur yazar değilim	22	11
İlköğretim	96	48
Lise	38	19
Üniversite	44	22
Toplam	200	100

Katılımcılarımıza sorduğumuz ‘’ Aşağıdaki hastalıklardan hangisi sizde mevcuttur?’’ sorusunu birden fazla seçeneği işaretleyebilecekleri şekilde hazırlanmış olup bilgilendirilmesi yapılmıştır. Verilen cevaplarda 51 kişide (%25,5) atardamarlarda plak oluşumu, 12 kişide (%6) kalp yetmezliği, 188 kişide (%94) Tip 2 Diabetus Mellitus, 14 kişide (%7) kronik böbrek yetmezliği ve son olarak da 126 kişide (%63) hipertansiyonun mevcut olduğu belirtilmiştir.

Tablo-5: Katılımcıların Mevcut Hastalıkları

	Kişi Sayısı(n)	Oran (%)
Atardamarlarda Plak Oluşumu	51	25,5
Kalp Yetmezliği	12	6
tiDiyabet	188	94
Kronik Böbrek Yetmezliği	14	7
Hipertansiyon	126	63

Katılımcılarda sigara kullanım durumunu sorgulayan'' Sigara içiyor musunuz? '' sorusuna 48 kişi (%24) "Evet, kullanıyorum'' şeklinde cevap verirken 152 kişi(%76) bıraktığını ya da hiç kullanmadığını belirtmiştir.

Tablo-6: Katılımcıların Sigara Kullanım Durumu

	Kişi sayısı(n)	Oran (%)
Sigara Kullananlar	48	24
Sigara Kullanmayanlar/Bırakanlar	152	76

Katılımcıların dislipidemi hakkında farkındalık ve bilgi düzeyi formuna verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde, her doğru yanıt 1 puan, her yanlış yanıt 0 puan olacak şekilde toplam 12 sorunun en az 1'ine doğru yanıt vererek en düşük 1 puan, en fazla 12'sine doğru yanıt vererek en yüksek 12 puan aldıkları görüldü. Ortalama dislipidemi bilgi düzeyi puanı 8,1; ortanca bilgi puanı 8 (25 per;7; 75 per;10) olarak bulundu. Katılımcılardan %54,5'i 8 puan ve altında alırken %45,5'i ortalama puanın üstünde almıştır. Aşağıdaki tabloda bilgi düzeyini ölçen sorulara doğru cevapları veren bireylerin sayısı ve oranı bulunmaktadır.

Tablo-7: Katılımcıların Farkındalık ve Bilgi Düzeyi

		Kişi Sayısı(n)	Oran (%)
1	Aşağıdakilerden hangisi iyi kolesteroldür? **(HDL)**	34	17
2	Aşağıdakilerden hangisi kötü kolesteroldür? **(LDL)**	33	16,5
3	Kolesterol yüksekliği olan hastaların bu hastalıkla ilgili deri bulgusu olabilir mi? **(EVET)**	64	32
4	Kolesterol yüksekliği olan hastaların bu hastalıkla ilgili göz bulgusu olabilir mi? **(EVET)**	79	39,5
5	Kolesterol yüksekliği olan hastaların kalp damar hastalık riski artar mı? **(EVET)**	167	83,5
6	Sigara içmek kolesterol değerlerini olumsuz etkiler mi? **(EVET)**	163	81,5
7	Alkol kullanmak kolesterol değerlerini olumsuz etkiler mi? **(EVET)**	165	82,5

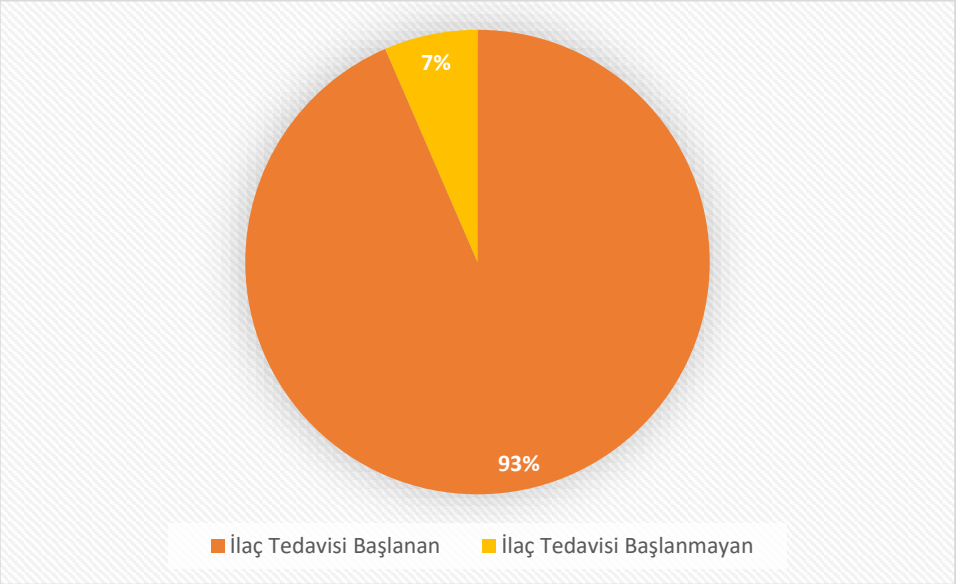
8	Egzersiz yapmak kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi? **(EVET)**	185	92,5
9	Kilo vermek kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi? **(EVET)**	185	92,5
10	Diyet yapmak kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi? **(EVET)**	186	93
11	Aşağıdaki besinlerden hangisi kolesterol değerlerinin dengelenmesinde faydalı olabilir? **(BALIK)**	199	99,5
12	Herhangi bir şikayeti olmayan, kalp hastalığı olmayan ya da kalp hastalığı riski bulunmayan kişiler 20 yaşından itibaren 5 yılda bir kolesterol yüksekliği açısından araştırılmalı mı? **(EVET)**	179	89,5

Katılımcılardan 199 kişi (%99,5) "Aşağıdaki besinlerden hangisi kolesterol değerlerinin dengelenmesinde faydalı olabilir?" sorusuna doğru cevap vererek en çok bu soru doğru yanıtı almıştır. Katılımcılardan 33 kişi (%16,5) " Aşağıdakilerden hangisi kötü kolesteroldür? " sorusunu doğru yanıtlayarak bilgi düzeyini sorgulayan sorulardan en az doğru yanıtı bu soru almıştır.

Dislipidemi tanısı alan katılımcılarımızdan tanı aldıktan sonra 187 kişi (%93,5) ilaç tedavisi başlandığını belirtirken 13 kişi(%6,5) ilaç tedavisi başlanmadığını belirtmiştir.

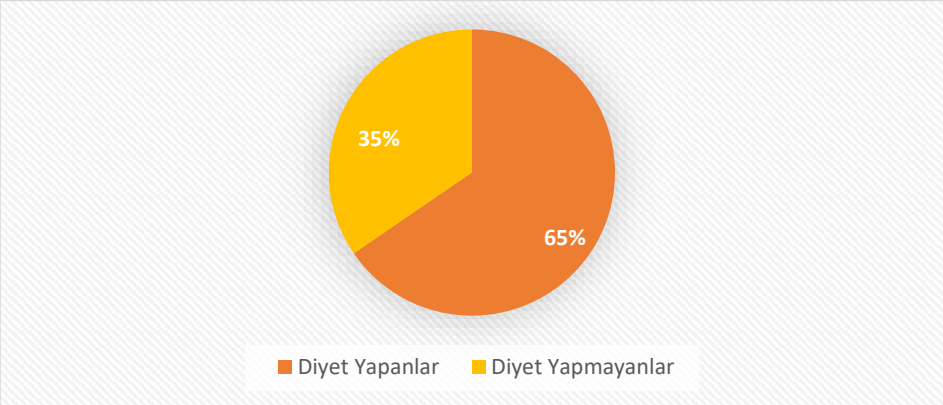
İlaç tedavisi başlanan hastalardan 20 kişi (%55,6) tedaviye başlayan hekimin önerisi ile ilaç tedavisini bırakırken 3 kişi (%8,3) diyet ve egzersizin yeterli geleceğini diğer 3 kişi (%8,3) de bir yakınının tavsiyesi üzerine tedaviyi sonlandırmıştır.

Şekil-1: Tanı Aldıktan Sonra İlaç Tedavisi Başlanma Oranları



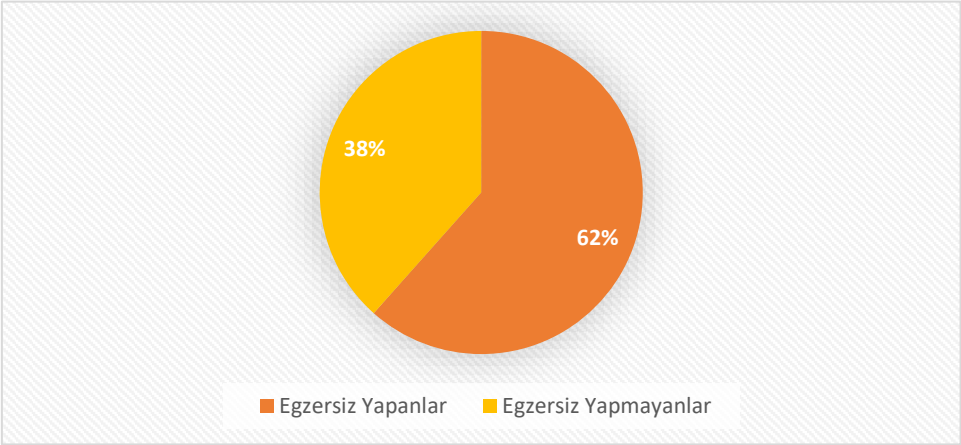
Katılımcılarımıza tanı sonrasında yaşam tarzı değişikliği maksatlı diyet önerisinde ise 126 kişi (%65,4) diyet tavsiyesine uyarken 66 kişi (%34,5) ise diyet yapmamıştır. Diyet yapmayan hastalardan 62 kişi (%93,9) diyet yapmalarının kendileri için zor olduğunu belirtmiştir.

Şekil-2: Diyet Önerisinde Bulunulan Hastaların Diyete Uyumu



Dislipidemi tanısı alan katılımcılarımıza egzersiz sorusunu yönelttiğimizde ise 117 kişi (%61,6) egzersiz yapmaya çalıştığını söylerken 73 kişi (%38,4) egzersiz yapmadığını belirtmiştir. Egzersiz yapmayan hastaların tamamı egzersiz yapmanın kendileri için zor olduğunu belirtmiştir.

Şekil-3: Egzersiz Önerisinde Bulunulan Hastaların Egzersiz Uyumu



5. TARTIŞMA

Dislipidemi, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipitlerin dengesizliğidir. Bu durum diyet, tütüne maruz kalma veya genetik nedenlerden kaynaklanabilir ve ciddi komplikasyonlarla kardiyovasküler hastalığa yol açabilir.

Çeşitli sağlık davranışları lipid seviyelerini etkileyebilir ve artırabilir. Örnekler arasında tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, beslenme ve obezite yer almaktadır. Özellikle, beslenme risk faktörleri arasında yetersiz meyve, kuruyemiş/tohum, sebze tüketimi veya yüksek doymuş yağ tüketimi yer almaktadır.

Dislipidemi ailesel bozukluklara da bağlı olabilir. Otozomal dominant mutasyonlar, LDL reseptörlerinde ailesel hiperkolesterolemi vakalarının çoğuna neden olur ve bu da LDL-C seviyelerinde yükselmeye neden olur. Kolesterol yolundaki diğer mutasyonlar tanımlanmıştır ancak daha az yaygındır.[1]

Çalışmamız,15.10.2023 ve 15.12.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran dislipidemi tanılı hastalarla yapılmıştır.

Çalışmamıza 119'u (%59,5) kadın ve 89'u(%40,5) erkek olmak üzere toplam 200 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 58,43 (±12,086 SS) yıldır. Rusya'da 2014 ve 2015 yılları arasında yaklaşık 1 yıl süren CEPHEUS II çalışması, lipid düşürücü ilaçlar alan orta ile çok yüksek KV riske sahip hastaların prospektif, çok merkezli, girişimsel olmayan bir araştırmasıdır. Bu çalışmada katılımcıların %53.1'i erkek %46.9 u kadındır.[56]

Mısır'da 2014-2015 yıllarında yapılan CEPHEUS II çalışması lipid düşürücü farmakolojik tedavi gören hastalar üzerinde yürütülen açık etiketli, gözlemsel, girişimsel olmayan, çok merkezli, tek ziyaretin olduğu kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya katılan 1127 katılımcı dahil olmuş olup 896 veri analiz edilmiştir. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 53,9±10,7 yıl olarak belirtilmiştir.[57] Bizim çalışmamızda ise katılımcıların yaş ortalaması 58,43(±12,086 SS) yıldır.

Mısır'da yapılan CEPHEUS II çalışmasında katılımcıların %75'inden fazla hasta iyi ve kötü kolesterolün farkındaydı. Bizim çalışmamızda katılımcıların % 17'si iyi kolesterol %16,5'i kötü kolesterolü sorgulayan soruları doğru yanıtlanmıştır.[57]

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği polikliniklerinde, Ekim 2014-Şubat 2015 tarihleri arasında gözlemsel, tanımlayıcı şekilde yürütülen,'' Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili?'' çalışmaya katılan bireylerin %22,4 ü okur yazar değil, ilköğretim mezunu olan bireylerin oranı %24,8, lise mezunu katılımcıların oranı %22,4 ve üniversite mezunu bireylerin oranı ise %30,4 olarak bulunmuştur.[58] Bizim çalışmamızda ise okur yazar olmayan katılımcı oranı %11, ilköğretim mezunu olan katılımcı oranı %48, lise mezunu olanların oranı %19 ve üniversite mezunu olanların oranı ise %22'dir.

2016-2018 yılları arasında yapılan EPHESUS çalışması ulusal, gözlemsel, çok merkezli, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmaya katılan bireylerin%7'sinde KBH, %69,3'ünde HT ve %46,7'sinde DM olduğu bulunmuştur.[59] Bizim çalışmamızda ise katılımcıların %7'sinde KBH,%63'ünde HT ve %94'ünde DM olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada katılımcılardan sigara kullananların oranı %25,2 iken bizim çalışmamızda sigara kullanım oranı %24 olmakla benzer şekildedir.

2017 yılında kesitsel ve gözlemsel bir çalışma olan 12 Avrupa ülkesinden hastalara ait verilerle yapılan EURIKA çalışmasında katılımcıların %49,2'sinin en az bir tane lipid düşürücü tedavi aldığı sonucuna ulaşılmış.[60] Bizim çalışmamızda ise katılımcıların %93,5'ine ilaç tedavisi başlandığı görülmüştür. Bu noktada bizim çalışmamızda ilaç tedavisinin EURIKA çalışmasına göre daha yüksek oranda başlandığını görmekteyiz.

İlaç tedavisine başlanan hastaların %78,6'sı ilaçlarını düzenli kullandığını ifade ederken %2,1'i kullandığını ancak düzenli olmadığını belirtti. %19,3'ü de ilaç tedavisini bıraktığını belirtti. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği polikliniklerinde, Ekim 2014-Şubat 2015 tarihleri arasında gözlemsel, tanımlayıcı şekilde yürütülen,''Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili?'' çalışmaya katılan bireylerin %54,1'i son 5 yıl içinde tedavilerini bırakmıştır.[58]

İlaç tedavisini bırakan hastaların sebepleri sorgulandığında ise %55,6'sı tedaviye başlayan hekimin önerisi ile bıraktığını ifade ediyor. Kalan hastaların ise%8,3'ü diyet ve egzersiz yapmanın daha etkili olacağını düşündüğünü,%2,8'i yan etki gelişmesi sebebi ile,%2,8'i ilaçların faydalı olacağına inanmadığı için,%5,6'sı medyada bazı sağlık profesyonellerinin bu tarz ilaçların zararlı ve gereksiz olduğunu söylemesi sebebi ile, %8,3'ü bir yakınının tavsiyesi üzerine ,%5,6'sı çok ilaç kullandığı için ,%2,8'i ilaç raporu çıkarmanın zor olması ve kalan %2,8 'i de ilaç yazdırmanın kendilerine zor gelmesi sebebi ile bıraktıklarını belirttiler. Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili?'' çalışmada ise hastaların bırakmasının en sık belirtilen nedenleri kolesterol düşürücü ilaçlar ile bazı doktorların medyadaki olumsuz görüşleri %52,9, bir doktorun tavsiyesi üzerine %34,3 ve diyet ve egzersizin yeterli olacağını düşünmeleri ise %18,6'dır.[58]

Yine kesitsel ve çok merkezli 2022 haziranda Kahraman ve arkadaşlarının yaptığı "Stabil Koroner Arter Hastalarında Statin Tedavi Uyumu ve Tedavi Bırakma Nedenlerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmada hekim önerisi ile ilacı bırakanlar 214 kişi(%42,4), televizyon programları sebebi ile bırakanlar 121 kişi (%24), hasta komşu ve akrabalarının önerisi ile bırakan 11 kişi(%2,1) olarak bulunmuştur.[61]

Hiperkolesterolemi tanısı ile izlenen statin kullanmakta olan hastalarda statin tedavisinin kesilmesi ile ilişkili hasta özellikleri ve sorumlu faktörlerin belirlenmesi amacı ile yapılan STAY müdahalesiz gözlemsel çalışmada, statin tedavisinin %74 oranda hastaların kendi kendine ilacı bırakma kararı doğrultusunda gerçekleştiği saptanmıştır. Tedavi bırakma ve ilaç dışı alternatif tedavilere yönelme kararının daha yüksek eğitim düzeyine sahip hastalarca daha sıklıkla alındığı görülmüştür. Statin tedavisinin en sık kardiyologlar tarafından başlatıldığı ve TV programlarında statin hakkında özellikle ilacın yaşamı tehdit etmeyen yan etkilerine yönelik yapılan olumsuz haberlerin yanı sıra, hastaların hiperkolesterolemi ve ilgili riskleri konusunda yeterli bilgi düzeyinden yoksun olmalarının statin tedavisinin bırakılmasında öne çıkan sorumlu faktörler olduğu anlaşılmaktadır.[62]

2017 yılında yapılan EURIKA çalışmasında katılımcıların %19,8'i egzersiz yapmaz iken [60], bizim çalışmamızda kendilerine egzersiz yapmaları önerilen katılımcıların %38,4'ünün egzersiz yapmadığı ve oranın EURIKA çalışmasına kıyasla düşük kaldığı görülmektedir.

Devin M. Mann ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı “Birincil korunma için statinlere bağlılığın belirleyicileri” isimli çalışmada, başlangıçta, hastaların %79'u sağlık durumlarını değiştirmeyi denemeyi tercih etmiştir. Statin tedavisine başlamadan önce diyet yapmak istediklerini ancak sadece yarısına böyle bir fırsat verildiği görülmüş. Bu nedenle, statin alanlar hastaların %39'u önce diyeti denemeyi tercih ederdi. Diyet kontrolü denemesi yapılanların yarısı 1 aydan az deneme süresi verildiğini, %7'si 1 ila 3 ay arasında, %18'i 3 ila 6 ay, %7'si 6-12 ay ve %19'u bir yıldan fazla süre verildiğini belirtmekte. Neredeyse yarısı (%43) denemek için yeterli zamanları olmadığını düşünmektedir. Ek olarak, hastaların %70'i diyetin kolesterol yüksekliğini tedavi edebileceğini düşünüyor ve 6. ayda çoğunluk (%55) son 3 ay içinde diyetlerindeki yağ oranını düşürdüklerini belirtmişlerdir. % 54'ü ilaç tedavisine başladığını bildirmiştir, çünkü doktorları buna ihtiyaç duyduklarını söyledi (kolesterollerini düşürmek dışında bir açıklama olmadan), %30’u doktor onlara diyet kontrol girişimlerinin yeterince iyi çalışmadığını ve %17'si de diğer nedenlerden dolayı ilaç tedavisine başlandığı belirtilmiş.[63] Bizim çalışmamızda tanı aldıktan sonra hastaların %93,5’ine ilaç tedavisi başlandığı görülmüş. Yine doktorlar tarafından hastaların %96’sına diyet önerisinde bulunduğu belirtilmiş.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğine başvuran dislipidemi tanılı hastaların dislipidemi hakkında bilgi ve farkındalık düzeylerini öğrenip, kendilerine düzenlenen ve önerilen tedavi planına ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumunu araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde değerlendirebiliriz:

- Katılımcılarımızın %69'u <65 yaş, %31'i ≥65 yaşındadır. Ve bu katılımcılarımızda bilgi düzeyi ortalama puanını baz aldığımızda <65 yaş bireylerin daha yüksek puan aldığını görmekteyiz.

- Katılımcılardan %59,5'i kadın iken %40,5'i erkektir. Bilgi düzeyi ortalama puana baktığımızda cinsiyet ile bilgi düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

- Eğitim durumu ile bilgi düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde eğitim seviyesi arttıkça bilgi düzeyinin anlamlı derecede arttığını görüyoruz.

- Katılımcıların %94'ünde diabetes mellitus, %63'ünde hipertansiyon vardır.

- Bilgi ve farkındalık düzeylerini sorgulayan soruların neticesinde katılımcıların %54,5'i 8 puan ve altında alırken %45,5'i ortalama puanın üstünde aldığı görülmüştür

- Katılımcılarımız dislipidemi tanısı aldıktan sonra %93,5'ine ilaç tedavisi başlanmış.

- İlaç tedavisi başlanan katılımcılarımızın daha sonraki süreçte ilaç bırakma nedenlerine baktığımızda en sık nedenin %55,6 oranla tedaviye başlayan hekimin önerisi ile ilaç tedavisini sonlandırılmış olduğu sonucuna ulaştık.

- Katılımcılarımıza tanı aldıktan sonra hekimlerin çoğunluğu tarafından yaşam tarzı değişikliği önerildiği görülmektedir.

- Diyet yapması önerilen katılımcılarımızın %65,4'ü diyet yapmaya çalıştığını belirtirken, egzersiz önerilen bireylerin de %61,6'sının egzersiz tavsiyesine uymaya çalıştığı sonucuna ulaştık.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

- Özellikle 65 yaş üstü bireylerde kişilerin eğitim durumu göz önünde bulundurularak dislipidemi hakkında daha fazla bilgilendirmeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

- Dislipidemi ele alınırken hekim olarak başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere diğer kronik hastalıkları da göz önüne alarak bütüncül olarak yaklaşmalı ve değerlendirmeliyiz.

- Hekimlerin genellikle yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunduğu ve hastaların buna sağlamaya çalıştıkları görülse de hastaların tamamına ulaşmayı hedefleyen stratejiler geliştirilmeli.

- Diyet ve egzersiz önerisine rağmen bunu yapamayan hastaların açıklaması çoğunlukla uygulamanın zor olmasıydı. Bu noktada hastaların uyumunu arttıran, destekleyici uygulamalar için diyetisyen ve diğer sağlık profesyonellerinden destek alınmalı.

- Dislipideminin yaygınlığını göz önünde bulundurursak bu konuda ülkemizde daha fazla ve daha kapsamlı araştırmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Tüm dünyada ölümlerin önemli ve başta gelen sebeplerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Dislipidemi, özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olmasının yanında diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklara da eşlik etmektedir. Toplumumuzda oldukça yaygın olan dislipidemi birçok hastalığa eşlik etmesi ve kronik hastalıklar için risk faktörü olmasından ötürü halk sağlığı açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu çalışmada daha önceden dislipidemi tanısı almış bireylerin dislipidemi hakkında bilgi düzeylerinin belirlenmesi, tedavi planlarına ve yaşam tarzı değişikliği önerilerine uyumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmamız tanımlayıcı kesitsel tipte bir anket çalışmasıdır. 15 Ekim- 15 Aralık 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın evrenini, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran dislipidemi tanılı hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil olan 119'u kadın, 81'i erkek olmak üzere toplamda 200 kişi katılmıştır. Örneklem seçilmemiş olup tüm katılımcılara ulaşılmaya çalışılmıştır. Elde edilen veriler SPSS istatistik programı kullanılarak tanımlayıcı istatistik ve grafik analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 119'u (%59,5) kadın ve 89'u(%40,5) erkek olmak üzere toplam 200 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 58,43 (±12,086 SS) yıldır. Katılımcıların dislipidemi hakkında farkındalık ve bilgi düzeyi formuna verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde, her doğru yanıt 1 puan, her yanlış yanıt 0 puan olacak şekilde toplam 12 sorunun en az 1'ine doğru yanıt vererek en düşük 1 puan, en fazla 12'sine doğru yanıt vererek en yüksek 12 puan aldıkları görüldü. Ortalama dislipidemi bilgi düzeyi puanı 8,1; ortanca bilgi puanı 8 (25 per;7; 75 per;10) olarak bulundu. Katılımcılardan %54,5'i 8 puan ve altında alırken %45,5'i ortalama puanın üstünde almıştır. Katılımcılardan ilaç tedavisi başlanan hastaların %55,6'sı tedaviyi başlayan hekimin önerisi ile tedaviyi bıraktığı görüldü. Yaşam tarzı değişikliği önerisinde bulunan hastaların yarısından fazlası önerilere uymaya çalıştığı gözlendi.

Sonuç: Sonuçlara bakıldığında dislipidemi tanılı hastaların çoğunluğunun farkındalık ve bilgi düzeylerinin yeterli düzeyde olmadığı, konu hakkında daha fazla bilgilendirilmeye ve eğitime ihtiyaç duyduğu anlaşılmaktadır. Hastaların hekimlerinin başladıkları tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine uymaya çalıştıkları görülse de bu konuda daha fazla hastaya ulaşmamız gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: dislipidemi, hiperlipidemi, dislipidemi tedavisi

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are one of the leading and important causes of death worldwide. Dyslipidaemia is an important risk factor especially for atherosclerotic cardiovascular diseases and accompanies diseases such as diabetes and metabolic syndrome. Dyslipidaemia, which is quite common in our society, is a condition that needs attention in terms of public health because it accompanies many diseases and is a risk factor for chronic diseases. In this study, it was aimed to determine the level of knowledge about dyslipidaemia in individuals previously diagnosed with dyslipidaemia and to determine their compliance with treatment plans and lifestyle change recommendations.

Method: Our study is a descriptive cross-sectional survey study. It was conducted between 15 October and 15 December 2023. The population of the study consisted of patients diagnosed with dyslipidaemia who applied to the Internal Medicine and Endocrinology Polyclinics of Kocaeli University Faculty of Medicine Research Hospital. A total of 200 people, 119 women and 81 men, participated in the study on a voluntary basis. The sample was not selected and all participants were tried to be reached. The data obtained were evaluated by descriptive statistics and graphical analysis using SPSS statistical programme.

Results:

A total of 200 people, 119 (59.5%) women and 89 (40.5%) men, participated in our study. The mean age of the participants was 58.43 years (±12.086 SD). When the responses of the participants to the awareness and knowledge level form about dyslipidaemia were evaluated, it was seen that they received the lowest 1 point by answering at least 1 of the 12 questions correctly and the highest 12 points by answering the maximum 12 questions correctly, with each correct answer being 1 point and each incorrect answer being 0 points. The mean dyslipidaemia knowledge score was 8.1 and the median knowledge score was 8 (25 per;7; 75 per;10). While 54.5% of the participants scored 8 points or less, 45.5% scored above the average score. Among the participants, 55.6% of the patients who started drug treatment stopped the treatment with the recommendation of the physician who started the treatment. It was observed that more than half of the patients who were recommended lifestyle changes tried to comply with the recommendations.

Conclusion: When the results are analysed, it is understood that the majority of patients diagnosed with dyslipidaemia have insufficient awareness and knowledge levels and need more information and education on the subject. Although it is observed that patients try to comply with the treatment and lifestyle changes initiated by their physicians, we need to reach more patients in this regard.

Key words: dyslipidaemia, hyperlipidaemia, dyslipidaemia treatment

EKLER

EK-1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından Alınan Yazılı İzin Belgesi

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - 0262 303 74 63, gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Dislipidemi Tanılı Hastaların Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri ile Tedavi Planı ve Yaşam Tarzı Değişikliklerine Uyumu
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Aile Hekimliği
	Araştırma Merkez(ler)i	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
	Destekleyici	
	Araştırmanın Türü	
	Araştırmanın Tipi	
Karar ve Dayanak	**Tarih : 07/09/2023**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2023/14.08** — **Proje No: 2023/242**

Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan,

☒ Uygun bulunmuştur.
☐ Uygun bulunmamıştır.
☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma		İmza
Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN Başkan	Acil Tıp	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Cem CERİT Başkan Yardımcısı	Psikiyatri	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yusufhan YAZIR Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Evren DEMİRSOY Üye	Dermatoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Çiğdem VURAL Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	09.02.2021/KOGOEK01.6	1/1

EK-2 Çalışmada Kullanılan Anket Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Değerli katılımcı;

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda yürüttüğüm "Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Dislipidemi Tanılı Hastaların Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri ile Tedavi Planı ve Yaşam Tarzı Değişikliklerine Uyumu" isimli tez çalışmam; Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğine başvuran dislipidemi tanılı bireylerin dislipidemi hakkındaki farkındalık durumu ve bilgi düzeyinin saptanması ile tedavi planı ve yaşam tarzına uyumlarının saptanması hedeflenmiş olup, dislipidemi tanısı olan bireylerde dislipidemi açısından farkındalık kazanılmasına katkı sağlamak, bilgi düzeyinin arttırılması ile tedavi planı ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumlarının arttırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmak size herhangi bir risk doğurmayacak ancak mevcut durumu aydınlatmaya katkıda bulunmuş ve öz farkındalığınızı arttırmış olacaksınız.

Bu form bir bölümü sizinle ilgili genel bilgiler olmak üzere toplamda 4 bölüm ve 30 sorudan oluşmakta ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürmektedir. Bu form aracılığıyla elde edilecek veriler gizli kalacaktır ve sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Araştırmaya katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi araştırmaya katıldıktan sonra istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek olup, katılmanızdan dolayı da size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Aşağıdaki onay kutucuğunu işaretlediğinizde, gönüllü olarak araştırmaya katıldığınızı onaylamış olacaksınız. Çalışmaya katkılarınızdan dolayı şimdiden teşekkür ederiz.

Bu araştırmayla ilgili herhangi bir soru veya geri dönüş bildirmek amacıyla aşağıda yer alan e-posta adreslerinden bize ulaşabilirsiniz.

Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur:

Dr. Leman Kenanoğlu Doygun:

- Onaylıyorum

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ DAHİLİYE VE ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİSLİPİDEMİ TANILI HASTALARIN BİLGİ VE FARKINDALIK DÜZEYLERİ İLE TEDAVİ PLANI VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİNE UYUMU

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

1) YAŞ:

2) CİNSİYET:

3) BOY:

4) KİLO:

5) Öğrenim durumunuz nedir?

a) Okur yazar değilim

b) İlköğretim

c) Lise

d) Üniversite

6) Medeni durumunuz nedir?

a) Evli **b)** Bekar

7) Aşağıdaki hastalıklardan hangisi sizde mevcut?

a) Atardamarlarda plak oluşumu

b) Kalp yetmezliği

c) Diyabet

d) Kronik böbrek yetmezliği

e) Hipertansiyon

8) Kalp damar hastalığından dolayı hiç operasyon geçirdiniz mi?

a) Evet **b)** Hayır

9) Sigara içiyor musunuz?

a) Evet **b)** Hayır / Bıraktım

FARKINDALIK ve BİLGİ DÜZEYİ

1) Aşağıdakilerden hangisi iyi kolesteroldür?

a) HDL-K **b)**LDL-K **c)** Trigliserit **d)** Hepsi **e)** Bilmiyorum

2) Aşağıdakilerden hangisi kötü kolesteroldür?

a) HDL-K **b)**LDL-K **c)** Trigliserit **d)** Hepsi **e)** Bilmiyorum

3) Kolesterol yüksekliği olan hastaların bu hastalıkla ilgili deri bulgusu olabilir mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

4) Kolesterol yüksekliği olan hastaların bu hastalıkla ilgili gözlerinde bulgu olabilir mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

5) Kolesterol yüksekliği olan hastaların kalp damar hastalık riski artar mı?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

6) Sigara içmek kolesterol değerlerini olumsuz etkiler mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

7) Alkol kullanmak kolesterol değerlerini olumsuz etkiler mi?

a)Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

8) Egzersiz yapmak kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

9) Kilo vermek kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

10) Diyet yapmak kolesterol değerlerini olumlu etkiler mi?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

11) Aşağıdaki besinlerden hangisi kolesterol değerlerinin dengelenmesinde faydalı olabilir?

a) Margarin **b)** Salam **c)** Kızartılmış yiyecekler **d)** Balık

12) Herhangi bir şikayeti olmayan, kalp hastalığı olmayan ya da kalp hastalığı riski bulunmayan kişiler 20 yaşından itibaren 5 yılda bir kolesterol yüksekliği açısından araştırılmalı mı?

a) Evet **b)** Hayır **c)** Bilmiyorum

TEDAVİ PLANI VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİNE UYUM

1) Kolesterol yüksekliği tanısı aldıktan sonra size ilaç başlandı mı? (Cevabınız **"EVET"** ise 2. Soruya devam edin)

a) Evet **b)** Hayır

2) İlaç tedavisi başlandı ise devam ediyor musunuz? (Cevabınız **"BIRAKTIM**" ise 3. Soruya devam edin)

a) Evet, düzenli kullanıyorum

b) Evet, kullanıyorum ama düzenli değil

c) Bıraktım

d) İlaç tedavisi başlanmadı

3) İlaç bırakma sebebiniz nedir? (Birden fazla sebebi işaretleyebilirsiniz)

a) Tedaviye başlayan doktorumun önerisi ile bıraktım (Bu seçeneği işaretlediyseniz diğerlerini işaretlemeyin)

b) İlaç kullanmak istemedim

c) Diyet ve egzersiz yapmak daha etkili olur diye düşündüm

d) Yan etki gelişti

e) Faydası olacağına inanmadım

f) Medyada bazı sağlık profesyonellerinin bu tarz ilaçların zararlı ve gereksiz olduğunu söyledi

g) Kolesterol değerlerim iyileşince kendim bıraktım

h) Bir yakınımın tavsiyesi üzerine bıraktım

i) Çok ilaç kullanıyorum

j) İlaç raporu çıkartmak sorun oluyor

k) İlacı yazdırmak zor oluyor

4) Kolesterol yüksekliği tanısı aldıktan sonra doktorunuz diyet yapmanızı önerdi mi?

a) Evet **b)** Hayır

5) Cevabınız **"EVET"** ise diyet yaptınız mı? (Cevabınız **"HAYIR"** ise 6.soruya devam edin)

a) Evet **b)** Hayır

6) Diyet yapmama sebebiniz nedir?

a) Diyet yapmanın faydalı olacağına inanmadım

b) Diyet yapmak zor geldi

c) Diyetisyene ulaşma imkanım yok

d) İlaçların yeterli olacağını düşündüm

7) Kolesterol yüksekliği tanısı aldıktan sonra doktorunuz egzersiz yapmanızı önerdi mi?

a) Evet **b)** Hayır

8) Cevabınız "EVET" ise egzersiz yaptınız mı? (Cevabınız **"HAYIR"** ise 9.soruya devam edin)

a) Evet **b)** Hayır

9) Egzersiz yapmama sebebiniz nedir?

a) Egzersizin faydalı olacağına inanmıyorum

b) Egzersiz yapmak zor oluyor

c) İlaçların yeterli olacağını düşündüm

KAYNAKÇA

1. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed February 28, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/

2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

3. Kayıkçıoğlu M. Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: prevelance of dislipidemias and lipid Data. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol*. Published online 2018. doi:10.5543/tkda.2018.23450

4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı*. Vol 988.; 2015.

5. Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *2020*.

6. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2021;33:3-9. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.008

7. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984;25(12):1277-1294. doi:10.1016/S0022-2275(20)34443-6

8. Kjeldsen EW, Nordestgaard LT, Frikke-Schmidt R. HDL Cholesterol and Non-Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4547. doi:10.3390/ijms22094547

9. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Camejo G. Proteomics of Apolipoproteins and Associated Proteins From Plasma High-Density Lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):156-163. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179317

10. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*. 2004;255(2):188-205. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x

11. Hisamatsu T. Apolipoprotein A2 Isoforms: New Insight into the Risk of Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(5):469-470. doi:10.5551/jat.ED150

12. Wang F, Kohan AB, Lo CM, Liu M, Howles P, Tso P. Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism. *J Lipid Res*. 2015;56(8):1403-1418. doi:10.1194/jlr.R052753

13. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. *Gene*. 2016;592(1):193-199. doi:10.1016/j.gene.2016.07.070

14. Morita S ya. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(1):1-24. doi:10.1248/bpb.b15-00716

15. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000. Accessed November 20, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/

16. Meyers NL, Wang L, Small DM. Apolipoprotein C-I binds more strongly to phospholipid/triolein/water than triolein/water interfaces: a possible model for inhibiting cholesterol ester transfer protein activity and triacylglycerol-rich lipoprotein uptake. *Biochemistry*. 2012;51(6):1238-1248. doi:10.1021/bi2015212

17. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. 2017;267:49-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025

18. Ooi EMM, Barrett PHR, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci*. 2008;114(10):611-624. doi:10.1042/CS20070308

19. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis*. 2014;72:3-12. doi:10.1016/j.nbd.2014.08.025

20. Moon JH, Kim K, Choi SH. Lipoprotein Lipase: Is It a Magic Target for the Treatment of Hypertriglyceridemia. *Endocrinol Metab*. 2022;37(4):575-586. doi:10.3803/EnM.2022.402

21. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1429-1433. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.050

22. Paradis ME, Lamarche B. Endothelial lipase: Its role in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006;22:31B-34B. doi:10.1016/S0828-282X(06)70984-9

23. Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, Franceschini G, Calabresi L. Role of LCAT in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):119-127. doi:10.5551/jat.32854

24. Zanoni P, Velagapudi S, Yalcinkaya M, Rohrer L, von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2018;275:273-295. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.881

25. Ulices Alvirde-García. Dislipidemias e hipertensión arterial.2016:56-62.

26. Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, Valdes AM, Spector TD, Menni C. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics*. 2018;50(2):117-126. doi:10.1152/physiolgenomics.00053.2017

27. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. TÜRKİYE KALP ve DAMAR HASTALIKLARI ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI. Published online 2015.

28. Poda Mehveş. Kalıtsal Dislipidemi Fenotipleri ve Genetik İlişkiler Üzerine Derleme. Published online 2011:14-19.

29. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011

30. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2021;43(4):611-653. doi:10.1210/endrev/bnab037

31. Dyslipidemia: Symptoms and Treatment. LIMARP. Published May 16, 2023. Accessed October 1, 2023. https://www.limarp.com/en/dyslipidemia-symptoms-treatment/

32. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2018;24(8):756-763. doi:10.4158/EP-2018-0157

33. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 17(1):75. doi:10.5334/gh.1154

34. Dewan P, Grover C. Familial hypercholestrolemia: clinical examination holds the key! *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(3):209-212. doi:10.5114/pedm.2021.107714

35. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial Combined Hyperlipidemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed December 19, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592399/

36. Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci AMS*. 2019;16(5):993-1003. doi:10.5114/aoms.2019.86972

37. Javvaji A, Can AS, Sharma S. Dysbetalipoproteinemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed December 23, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567738/

38. Francisco AR, Gonçalves I, Veiga F, Pedro MM, Pinto FJ, Brito D. Hypertriglyceridemia: Is there a role for prophylactic apheresis? A case report. *Braz J Nephrol*. 2016;38:366-369. doi:10.5935/0101-2800.20160056

39. Bülbül S., Alpcan A., Barkay O. Çocuklarda Lipit Metabolizma Bozuklukları İçinde Hipokolesteroleminin Önemi. *TAF Prev Med Bull*. 2010;9(3):255-262.

40. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed January 3, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447/

41. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res*. 2003;44(5):878-883. doi:10.1194/jlr.R300002-JLR200

42. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Chylomicron Retention Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed January 10, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578949/

43. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147

44. Özçakar N, Sezgin Y. Management Of Dyslipidemia. *J Turk Fam Physician*. Published online June 18, 2011:35-40.

45. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):723-771. doi:10.3904/kjim.2019.188

46. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Gaha L, Douki W, Najjar MF. Association between cigarette smoking and dyslipidemia. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2013;28(4):195-200. doi:10.1016/j.immbio.2013.03.004

47. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-387. doi:10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x

48. Patel KK, Sehgal VS, Kashfi K. Molecular targets of statins and their potential side effects: Not all the glitter is gold. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174906. doi:10.1016/j.ejphar.2022.174906

49. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2177-2186. doi:10.2147/DDDT.S332352

50. Shukla AK, Mehani R. Safety and efficacy of alirocumab: A meta analysis of 12 randomized controlled trials. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(7):2249-2257. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_406_19

51. Parham JS. Mipomersen and its use in Familial Hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):127-131. doi:10.1080/14656566.2018.1550071

52. Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):213-221. doi:10.4093/dmj.2020.0001

53. G. Parhofer K, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Ärztebl Int*. 2019;116(49):825-832. doi:10.3238/arztebl.2019.0825

54. Bays HE, Rader DJ. Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure? *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):151-159. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01934.x

55. Nelson AJ, Sniderman AD, Ditmarsch M, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition Reduces Major Adverse Cardiovascular Events by Lowering Apolipoprotein B Levels. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9417. doi:10.3390/ijms23169417

56. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):158. doi:10.1186/s12933-017-0641-4

57. Reda A, Etman A, Abdel-Rahim A, Farag N, Sanad O, Salamah S. Centralized Pan-Middle East Survey on the Under-Treatment of Hypercholesterolemia: Results from the CEPHEUS II Study in Egypt. *Cardiol Ther*. 2017;6(1):105-120. doi:10.1007/s40119-017-0089-3

58. Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili? | TRDizin. Accessed March 4, 2024. https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/210523/statin-tedavisinde-hasta-uyumu-medya-ne-kadar-etkili

59. Doğan V, Başaran Ö, Özlek B, et al. Evaluation of perceptions, knowledge and compliance with guidelines in real-life practice: A survey on the under-treatment of hypercholesterolemia. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2019;47(7):599-608. doi:10.5543/tkda.2019.39293

60. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:160. doi:10.1186/s12872-017-0591-5

61. Güler S, Ersoy İ, Öğütveren MM, et al. Stabil Koroner Arter Hastalarında Statin Tedavi Uyumu ve Tedavi Bırakma Nedenlerinin Değerlendirilmesi. *MN Kardiyol*. 2023;30(1):14-19.

62. Fak AS, Delibaşi T, Bayram F, et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study). *Türk Kardiyol Derneği Arş*. 2016;44(1):53-64.

63. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):311-316. doi:10.1007/s10557-007-6040-4