

## Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastaların uzun dönem izlemi: Bir üniversite hastanesi lipit polikliniğinin 13 yıllık deneyimi

### Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic

Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Dr. Erkan Kısmalı,<sup>#</sup> Dr. Levent Can, Dr. Serdar Payzin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir;

<sup>#</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Ailevi hiperkolesterolemi (AH), erken ateroskleroza yol açan aşırı yüksek kolesterol düzeyleri ile karakterize genetik bir hastalıktır. Homozigot AH (HoAH) bulunan olgularda çocukluk döneminden itibaren kardiyovasküler olaylar gelişebilmektedir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda izlenen erişkin yaştaki HoAH'lı hastalarla olan uzun dönem klinik deneyim sunulmuştur.

**Çalışma planı:** Çalışmaya 2000-2013 yılları arasında izlenen HoAH'lı 17 hasta (11 kadın, 6 erkek) alındı. Hastalara ait tüm veriler (klinik özellikler, aile öyküsü, lipit düzeyleri, tedavileri, lipit aferezi, izlemde gelişen kardiyovasküler olaylar, komplikasyonlar vb) geriye dönük olarak hasta dosya kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Kliniğimize başvuru sırasında yaş ortalaması 31±10 yıl ve ilk tanı yaşı 25±14 idi. Olguların tanı konulduğunda ortalama kolesterol değerleri 625±136 mg/dl idi, tanı sırasında en sık başvuru yakınmaları deri bulguları (%41) ve iskemi ile ilgili yakınmalarıydı. Üç (%18) olgu ise aile öyküsü nedeniyle tarama yapılırken saptandı. Olguların %65'i akraba evliliği çocuğuydu. Ksantom sıklığı %59 olup aort kapak patolojisi %59, karotis plakları %47 ve koroner arter hastalığı %59 olguda saptandı. Tüm olgularda lipit aferezi endikasyonu bulunmasına rağmen tedavinin reddedilmesinden dolayı 10 olguda uygulanabilmişti. Afereze başlama yaşı 27±12 idi (10-42 yaş). Aferez tedavisine uyum %60'tı. Düzenli aferezle deri bulguları kaybolmasına rağmen hastaların hepsinde karotis aterosklerozunda ve aort patolojisinde ilerleme saptandı. Ortalama 43±42 aylık izlemde dört olgu hayatını kaybetti (ortalama yaş 25±5).

**Sonuç:** HoAH'lı hastalara tanı geç konmaktadır. Aferez tedavisine geç başlandığı için ateroskleroz ve aort darlığı ilerlemektedir. Bu hastalıkla ilgili hekim farkındalığı ve halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

#### ABSTRACT

**Objectives:** Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disease characterized with extremely high levels of cholesterol leading to premature atherosclerosis. In homozygous individuals (HoFH) cardiovascular events could develop in childhood. In this article, long-term clinical experience with adult HoFH patients who are followed in Department of Cardiology, Ege University Faculty of Medicine is presented.

**Study design:** Seventeen HoFH patients (11 females, 6 males) who are being followed between the years 2000-2013 were included. All data including clinical characteristics, family history, lipid levels, treatment, lipid-apheresis, cardiovascular events, complications were obtained retrospectively from patient chart records.

**Results:** Mean age was 31±10 years at admission to our clinic. First diagnosis age was 25±14. At diagnosis, mean cholesterol level was 625±136 mg/dl. Admission complaints were dermatologic (41%) and ischemic symptoms (41%). A total of 3 patients (18%) were diagnosed during family screening. 65% of the patients' parents had consanguineous marriage. Xanthomas was present in 59%, aortic valve pathology in 59%, and carotid artery plaques in 47%. Coronary artery disease was documented in 59%. Though all patients had indication for apheresis, 10 patients received apheresis due to high refusal rate. Age at the first apheresis was 27±12 (minimum 10-maximum 42) and adherence to apheresis was 60%. With 2 years regular apheresis skin depositions were vanished, however carotid atherosclerosis and aortic pathology progressed. During the 43±42 months follow-up, 4 patients died (mean age: 25±5).

**Conclusion:** Diagnosis is late in HoAH. Due to the delayed treatment of lipid apheresis, atherosclerosis and aortic stenosis progress in these patients. The awareness of the physicians and knowledge of the public is warranted.

Geliş tarihi: 12.01.2014 Kabul tarihi: 18.03.2014

Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu. Gediz Caddesi, 11/2, Bornova, 35040 İzmir.

Tel: +90 232 - 374 62 78 e-posta: meral.kayikcioglu@ege.edu.tr

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği



**A**ilevi hiperkolesterolemi (AH), genetik olarak karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin olmaması veya işlevsel yetersizliği sonucu gelişen bir metabolik bozukluktur.<sup>[1-4]</sup> Serum kolesterol dü-

zeylerinin aşırı yüksekliği sonucunda deri, tendonlar ve arter duvarında kolesterol birikimi ile seyreder ve erken yaşta ciddi kardiyovasküler (KV) olaylara yol açar. Kolesterol birikimi özellikle damarların proksimal kısmında yoğunudur. Bu nedenle koroner arterlerde osteal darlıklar ve aort kapağında birikime bağlı darlık gelişmesi, hastalığın tipik özelliğidir. Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalıkta, heterozigot olgularda kan kolesterol düzeyi 250-500 mg/dl arasında olup, erkeklerde 30-50 yaş döneminde kadınlarda ise 40-60 yaş döneminde KV olaylar gelişmektedir.<sup>[5]</sup> Homozigotlarda ise kan kolesterolü çok daha yüksek (500-1000 mg/dl) düzeydedir ve erken çocukluk döneminden itibaren ciddi ateroskleroz başlamaktadır.<sup>[3,4]</sup> Bu hastalarda LDL reseptörleri olmadığından veya işlev göremediğinden antilipit ilaçlar yetersiz kalmaktadırlar. Homozigot hastalar, erken yaşta LDL aferezi veya karaciğer nakli yapılmazsa 30 yaşına varmadan KV hastalıklarla kaybedilmektedirler.<sup>[6]</sup>

Homozigot AH (HoAH) sıklığı genellikle milyonda bir olarak bildirilmektedir.<sup>[1-7]</sup> Heterozigot AH (HeAH) sıklığı ise genel popülasyonda 500'de 1 olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda bazı ülkelerde özellikle kapalı toplumlarda AH, çok daha sık saptanmaktadır.<sup>[8-13]</sup> En yüksek AH prevalansının Güney Afrika'da (HeAH sıklığı 70'te 1) olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Fransız Kanadalılarda ise 270'te 1 kişinin HeAH olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[12]</sup> Lübnan'da HoAH prevalansı 10.000'de 1 gibi daha yüksek orandadır.<sup>[13]</sup> Türkiye'de ise, HoAH, sıklığı bilinmemektedir, ancak akraba evliliğinin yaygınlığı göz önüne alınırsa tahminlerden yüksek olması beklenmelidir. Ülkemizden homozigot hastalarla ilgili deneyim en fazla iki-üç olguluk çalışma sunumları şeklinde olup uzun dönem prognoz hakkında bir veri yoktur.<sup>[14-23]</sup> Sadece, birkaç deneyimli merkezin -ki bu olgular pediatrik yaş grubuna aittir- 5-10 olguluk kısa dönem aferez sonuçları yayımlanmıştır.<sup>[24-27]</sup> Erişkin dönemde özellikle de uzun dönem izleme ait veri bulunmamaktadır.

#### Kısaltmalar:

AD	Aort darlığı
AH	Ailevi hiperkolesterolemi
HeAH	Heterozigot AH
HoAH	Homozigot AH
KAH	Koroner arter hastalığı
KV	Kardiyovasküler
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
PCSK-9	Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin-9
USG	Ultrasonografi

Bu yazıda, bir üniversite hastanesi bünyesinde hizmet veren lipit polikliniğinde izlenen erişkin HoAH'li hastalarla olan uzun dönem klinik deneyim sonuçları paylaşıldı. Aynı zamanda HoAH için önerilen güncel yaklaşım gözden geçirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2000-2013 yıllarında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı lipit polikliniğinde HoAH tanısı ile izlenen olguların hasta dosyalarının geriye dönük taraması ile gerçekleştirildi. 1996'da kurulan lipit polikliniğimizde AH'li hastaların üç-altı ayda bir lipit profilleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilerek tedavileri düzenlenmektedir. AH tanısı konan her hastaya ateroskleroz açısından rutin tarama yapılmaktadır. Bu tarama, EKG, ekokardiyografi, karotis ve vertebral arter Doppler ultrasonografi (USG), renal arterler ve klinik bulguların varlığına göre diğer arterlerin USG görüntülemesini kapsamaktadır. Tüm bu görüntüleme yöntemleri ilgili güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda standart yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Lipit polikliniğinde tüm hastalara göz dibi bakışı ve efor testi rutin olarak yapılmaktadır. Saptanan bulgulara göre altı ay veya yılda bir bu incelemeler yinelenmektedir. AH'li hasta izleminde önerilen aşil tendonu kalınlığı ölçümü<sup>[28]</sup> 2012'den beri rutin olarak gerçekleştirilmektedir. Aşil kalınlığının >6 mm olması ksantom olarak kabul edilmektedir.<sup>[28]</sup> Bu çalışmada, hasta dosyalarında yer alan AH'nin klinik bulguları ve rutin izleminde değerlendirilen parametreler kullanıldı. Hastaların ilk tanı yaşı, tanıdaki başvuru nedeni, lipit polikliniğine ilk başvuru zamanı ve nedeni, ayrıntılı aile öyküsü (KV hastalık, hiperlipidemi, ksantom varlığı, akraba evliliği), KV hastalık varlığı, koroner dışı arterlerde ateroskleroz varlığı, aort kapağında kolesterol birikimine bağlı darlık (AD) varlığı vb veriler kaydedildi. Ayrıca, gereğinde yapılan tüm ileri görüntüleme inceleme sonuçları (koroner anjiyografi, tomografi, manyetik rezonans vb) hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların dosyalarına işlenmiş tüm lipit ölçüm sonuçları, afereze giren hastaların seans öncesi ve sonrası lipit düzeyleri ile aferez komplikasyonları da değerlendirildi. Elde edilen değişkenler, sürekli ise ortalama±standart sapma şeklinde, süreksiz ise yüzde olarak ifade edilmiştir.

Homozigot AH tanısı, hastaların izole total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin yüksekliği, aile-

**Tablo 1. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için Simon Broome kriterleri**

Kesin AH tanısı için		
-	Hastada ya da birinci veya ikinci derece akrabasında, kolesterol konsantrasyonlarının belirtilen düzeyde olmasını ve tendon ksantomalarının varlığını,	
ya da		
-	Genetik olarak LDL-R, Apo-B veya PCSK-9 mutasyonunun saptanmış olmasını gerektirir.	
Olası AH tanısı için		
-	Kolesterol konsantrasyonlarının belirtilen düzeyde olmasını ve aşağıdakilerden en az birinin varlığını gerektirir:	
-	İkinci derece bir akrabada 50 yaş öncesi ME öyküsü veya birinci derece bir akrabada 60 yaş öncesi ME öyküsü	
-	Birinci veya ikinci derece erişkin akrabada kolesterol düzeyinin >7.5 mmol/l (16 yaş öncesi ise >6.7 mmol/l)	
Tanımlayıcı kolesterol kriterleri		
	Total kolesterol	LDL-kolesterol
Çocuk / Genç	>6.7 mmol/l (260 mg/dl)	>4.0 mmol/l (155 mg/dl)
Erişkin	>7.5 mmol/l (290 mg/dl)	>4.9 mmol/l (190 mg/dl)
Apo-B: Apolipoprotein B; AH: Ailevi hiperkolesterolemi; LDL-R: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü; PCSK-9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9; ME: Miyokart enfarktüsü.		

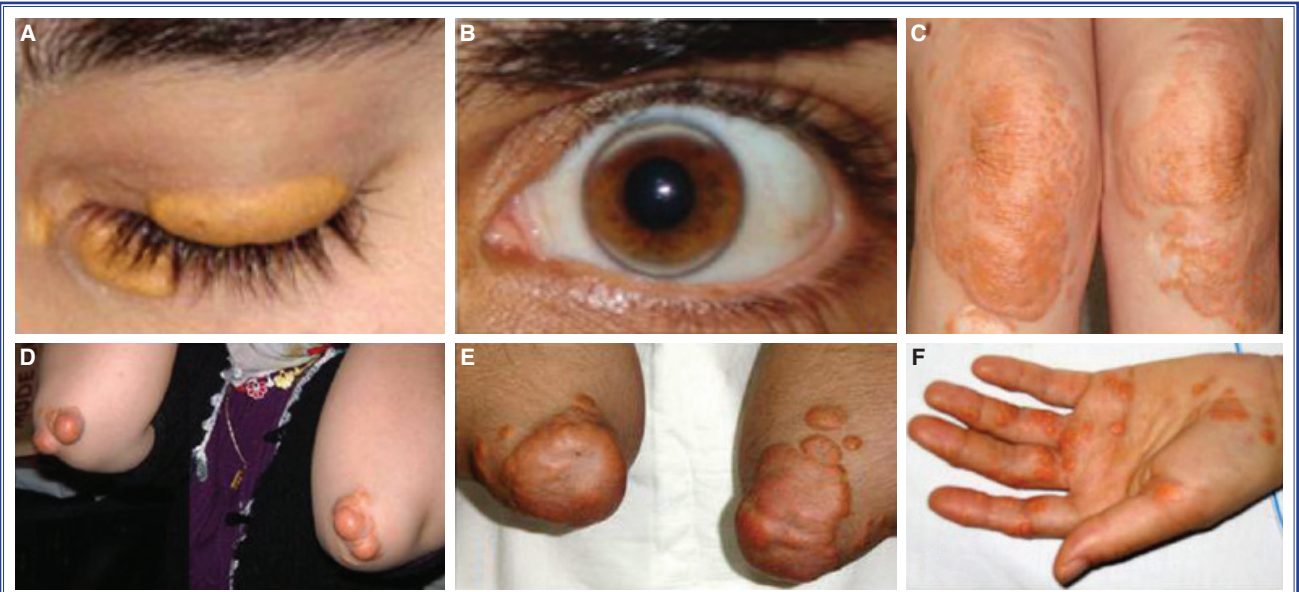
vi erken koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü ve deri ve/veya tendonlarda tipik lipit birikimlerinin varlığını değerlendiren standart 'Simon Broome Tanı' kriterlerine uygun şekilde konmuştur (Tablo 1).<sup>[29]</sup> Aferez tedavisi endikasyonu ise tedavinin başlandığı dönemdeki kılavuzlara uygun olarak LDL-kolesterol düzeyinin >500 mg/dl (>300 mg/dl veya HDL-dışı kolesterolün >330 mg/dL) olması şeklinde benimsenmiştir.<sup>[30-31]</sup> Serum lipit düzeyleri hastanemizde dönemsel değişiklikler göstermekle birlikte oto-analizörlerde standart yöntemlerle ölçülmektedir. LDL düzeyleri ise hem Freidewald formülü hem de şüphe durumunda direkt yöntemle ölçülmektedir. Ultrasonografik karotis değerlendirmesi için 4-9 MHz geniş frekans aralığında çalışan lineer prob ile ölçüm yapılarak >%69 darlık oranı, plak içinde kalsifikasyon, türbülant akım varlığı ve internal karotis arterden elde edilen pik sistolik hızın >230 cm/sn olması ciddi darlık olarak rapor edilmektedir. Karotis intima medya kalınlığı >1.0 mm ise kalınlaşmış olarak kabul edilmektedir.

## BULGULAR

Tablo 2'de 17 HoAH'li olgunun (11 kadın, 6 erkek) klinik özellikleri özetlenmiştir. Başvuru sırasında yaş ortalaması: 31±10 (17-44 yaş) idi. İlk tanı yaşı 25±14 yıl olup, olguların sadece 5'ine tanı, çocuk yaşlarda iken konmuştur. Olguların tanı konulan dönemdeki başvuru yakınmaları ise 7 (%41) olguda deri bulguları ve 7 olguda (%41) iskemi ile ilgili yakın-

malarıdır. Üç (%18) olguda ise aile öyküsü nedeniyle tarama yapılırken hiperkolesterolemi saptanmıştır. Olgularımızda saptanan lipit birikimlerine ait örnekler Şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların hepsi ilk olarak dermatoloji hekimlerine başvurmuş ve hiçbiri bu ilk başvuruları sırasında kolesterol düzeyleri açısından sorgulanmamış veya kan lipit düzeyi ölçümü önerilmemiştir, yani AH tanısı akla gelmemiştir. Hatta bazı hastaların ksantelezmalarını cerrahi olarak aldıkları ama işlemi yapan hekimlerin kolesterol yüksekliği konusunda hastaları uyardığı öğrenilmiştir.

Bu 17 olguluk çalışmada akraba evliliği oranı %65 idi. Tüm olguların aile öyküsünde yaygın erken KAH mevcuttu. AH'nin klinik bulguları değerlendirildiğinde 10 (%59) olguda ksantom görüldü. Ksantomlar, çocukluk dönemlerinde klinik bulguları başlayan olgularda daha yaygın ve belirgindi. Tüm olgularda aşil tendonu kalınlığında artış saptandı. Aşil tendonu kalınlığı ultrasonografik olarak ölçülen 9 hastada ort 9.4±2.6 mm (6 mm-13.2 mm) idi. USG'de kalınlaşmış Aşil tendonu Şekil 2'de görülmektedir. Aort kapak patolojisi, 10 (%59) olguda görüldü. Bunlardan 2'sinde ciddi AD, 4'ünde orta AD, 4'ünde hafif AD ve 1 olguda çıkan aortada dilatasyon mevcuttu. Ciddi AD olan her iki olguda da supravalyüler bölgede ikinci bir daralma saptandı (ekokardiyografi, manyetik rezonans ve anjiyografi ile). Olguların ortalama karotis intima medya kalınlığı 1.85±0.83 mm (0.9 mm-3.1 mm) idi. Sekiz (%47) olguda karotis arter plakları



**Şekil 1.** Olgulardaki kolesterol birikimlerinden örnekler görülüyor. (A) Göz kapaklarında tipik ksantelezma (Olgu 1). (B) Korneada arkus lipemia (Olgu 2). (C) Diz ekleminde ekstansör yüzde deride birikim (Olgu 3). (D) Dirseklerde ekstansör yüzde kolesterol birikimi (Olgu 16). (E) Dirsekte ekstansör yüzde kolesterol birikimi (Olgu 1). (F) Avuç içinde yaygın kolesterol birikimi (Olgu 15).

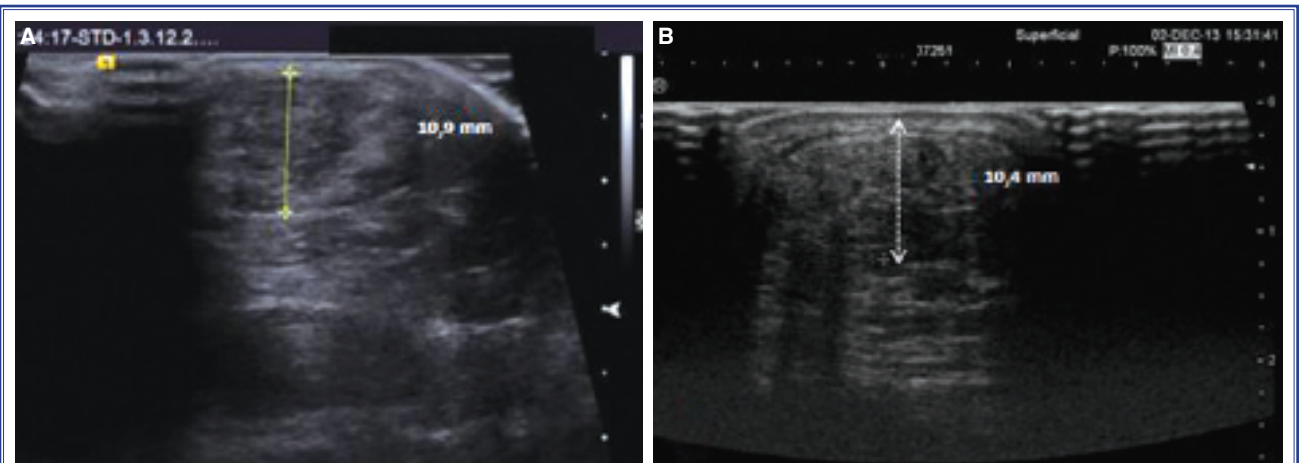
belirgindi, 3 olguda ciddi darlık saptandı. İki olgumuzun karotis arterine ait ultrasonografik değerlendirme Şekil 3'te görülüyor. KAH ise 10 (%59) olguda vardı. Olguların ayrıntılı KAH öyküleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Olguların lipit değerleri Tablo 4'de görülmektedir. Olguların hepsinde tip II-a dislipidemi mevcuttu. Tanı sırasında ortalama total kolesterol değerleri  $625 \pm 136$  (447-836) mg/dl ve LDL-kolesterol düzeyleri  $509 \pm 121$  (359-747) mg/dl ölçüldü. Olguların

hepsine maksimal doz statin (atorvastatin 80 mg/g veya rosuvastatin 40 mg/g) ve ezetimibe 10 mg/g verildi.

#### Aferez tedavisi

Tüm olgularda aferez endikasyonu mevcuttu. Üç olguya daha önce aferez tedavisi uygulanmıştı (Olgu 2, 3 ve 4), ancak bunların ikisi ulaşım sorunları ve tedaviden sıkılmalarından dolayı tedaviyi bırakmışlardı (Olgu 2 ve 3).



**Şekil 2.** Transvers kesitten alınmış ultrasonografik görüntüde lipit birikimine bağlı inhomojen ekojenitede ve kalınlaşmış Aşil tendonu görülüyor. (A) Olgu 7'ye ait Aşil kalınlığı 10.9 mm, (B) Olgu 5'e ait Aşil tendonu kalınlığı 10.4 mm.

**Tablo 2. Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarının klinik özellikleri**

Hasta No	Cinsiyet	Tanı yaşı	Tanıda başvuru yaşı	Tanıda nedeni	Klinikimize ilk başvuru yaşı	Akraba evliliği	Tanıda TK (mg/dL)	KAH	Kapak hastalığı	Karotis	Ksantom	Aşil tendonu Kalınlığı (mm)	Aferez	Son durum
1 (SG)	Kadın	6	Anjina	18	Var	824	Var	Orta AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Başlandı	Öldü	
2 (AK)	Erkek	10	Ksantom	21	Yok	768	Var	Ciddi AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Başlandı (önceden 5 yıl girmiş, sonra bırakmış) - 3. yıl tekrar bıraktı	Öldü	
3 (ŞE)	Kadın	5	Ksantom	22	Var	656	Var	Ciddi AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Başlandı (önceden 6 ay girmiş, sonra bırakmış)	Öldü	
4 (EA)	Kadın	10	Anjina	17	Var	759	Var	Orta AD	Plaklı	Dizde	10	Devam edildi (8 yıldır düzenli)	Düzenli aferez	
5 (OK)	Erkek	4	Ksantom	22	Var	700	Var	Orta AD	Plaklı	Yaygın	12	Başlandı	Düzenli aferez	
6 (MK)	Kadın	39	Anjina	41	Var	764	Var	Yok	Ciddi darlık	Yok	13,2	Başlandı	Düzenli aferez	
7 (EŞ)	Kadın	41	Tarama	42	Yok	600	Yok	Yok	İMK artmış	Yok	11	Başlandı	Düzenli aferez	
8 (ET)*	Kadın	26	Ksantom	29	Var	466	Yok	Hafif AD	Ciddi darlık	Yaygın	11	Başlandı - 5. seanstan sonra bıraktı	Tedaviyi bıraktı	
9 (MST)*	Erkek	20	Ksantom	40	Var	492	Yok	Hafif AD	Ciddi darlık	Yaygın	Ölçülmedi	Başlandı- ilk seanstan sonra bıraktı	Tedaviyi bıraktı	
10 (VT)**	Kadın	42	Tarama	42	Yok	527	Yok	Yok	Normal	Yok	8	Başlandı - ilk yılın sonunda bıraktı	Yeni antilipit ajan kullanıyor	
11 (NY)**	Kadın	41	Tarama	41	Yok	499	Yok	Yok	Normal	Yok	6	Reddetti	Yeni antilipit ajan kullanıyor	
12 (ŞM)**	Erkek	32	Anjina	35	Yok	447	Var	Yok	Normal	Yok	Ölçülmedi	Reddetti	Yeni antilipit ajan kullanıyor	
13 (HM)**	Erkek	41	Anjina	44	Yok	456	Var	Yok	Normal	Yok	6	Reddetti	Yeni antilipit ajan kullanıyor	
14 (YA)	Erkek	38	Anjina	42	Var	515	Var	Asendan aorta dilate	Normal	Yok	8	Reddetti	Yeni antilipit ajan kullanıyor	
15 (OK)	Kadın	29	Anjina	29	Var	605	Var	Hafif AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Kabul etti, ama başlanamadı	Öldü	
16 (KB)	Kadın	22	Ksantom	18	Var	836	?	Orta AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Kabul etti, ama SG olamadığı için başlanamadı	İzlemi yok	
17 (RK)	Kadın	24	Ksantom	22	Var	702	?	Hafif AD	Plaklı	Yaygın	Ölçülmedi	Reddetti	İzlemi yok	

TK: Total kolesterol; AD: Aort darlığı; KAH: Koroner arter hastalığı; İMK: İntima medya kalınlığı; SG: Sosyal güvenlik.

\*8-9 no'lu olgular amca-yeğen, \*\*10 ve 11 no'lu olgular kardeş ve \*\*\*12 ve 13 no'lu olgular kardeştir.

**Tablo 3. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının ayrıntılı koroner arter hastalığı öyküsü**

Hasta No	Cinsiyet	Tanı yaşı	Tanıda başvuru nedeni	KAH	KAH saptanma yaşı	KAH öyküsü	Son durum
1 (SG)	Kadın	6	Anjina	Var	8	Anjinal yakınma sonucunda 8 yaşında sağ koroner artere PTKA olmuş, İzlemede ciddi anjina yakınması nedeniyle 3 damar hastalığı saptandı ve KABG önerildi	Öldü (KABG operasyonunda öldü)
2 (AK)	Erkek	10	Ksantom	Var	11	11 yaşında 3 damar hastalığı nedeniyle KABG önerilmiş, ama ailesi red etmiş.	Öldü (Kalp yetersizliği ile)
3 (ŞE)	Kadın	5	Ksantom	Var	15	Ciddi anjina yakınması iki damar osteal lezyon nedeniyle aynı yıl KABG olmuş. İzlemede anjina yakınması oldu.	Öldü (Kalp yetersizliği ile)
4 (EA)	Kadın	10	Anjina	Var	10	Ciddi anjina yakınması ile efor testi pozitifliği Aynı yıl ciddi 3 damar osteal lezyonla KABG uygulanmış.	Düzenli aferez
5 (OK)	Erkek	4	Ksantom	Var	19	19 yaşında ME geçirmesi üzerine 2 damar osteal lezyona KABG uygulanmış	Düzenli aferez
6 (MK)	Kadın	39	Anjina	Var	28	2 kez ME geçirmiş, ve 2 kez 3'lü KABG operasyonu olmuş. Anjina yakınması halen devam etmekte.	Düzenli aferez
7 (EŞ)	Kadın	41	Tarama	Yok		–	Düzenli aferez
8 (ET)*	Kadın	26	Ksantom	Yok		–	Tedaviyi bıraktı
9 (MST)*	Erkek	20	Ksantom	Yok		–	Tedaviyi bıraktı
10 (VT)**	Kadın	42	Tarama	Yok		–	Yeni antilipit ajan kullanıyor
11 (NY)**	Kadın	41	Tarama	Yok		–	Yeni antilipit ajan kullanıyor
12 (ŞM)**	Erkek	32	Anjina	Var	29	29 yaşında ME sonrası sağ ve sol koronerlere stent uygulanmış, 3 kez restenoz gelişmiş	Yeni antilipit ajan kullanıyor
13 (HM)**	Erkek	41	Anjina	Var	34	34 yaşında ME sonrası sağ ve sol koronerlere stent uygulanmış, Restenoz yok	Yeni antilipit ajan kullanıyor
14 (YA)	Erkek	38	Anjina	Var	35	Anjinal yakınma var, koroner anjiyografide tüm damarlarında %30-40 darlık yaratan plaklar mevcut	Yeni antilipit ajan kullanıyor
15 (OK)	Kadın	29	Anjina	Var	29	29 yaşında ön yüz ME sonrası öldü	Öldü
16 (KB)	Kadın	22	Ksantom	Bilinmiyor		?	İzlemi yok
17 (RK)	Kadın	24	Ksantom	Bilinmiyor		?	İzlemi yok

KAH: Koroner arter hastalığı; PTKA: Perkütan koroner anjiyoplasti; KABG: Koroner arter baypas greftleme; ME: Miyokart enfarktüsü.

Tek bir hasta 8 yıldır düzenli aferez tedavisi altında idi (Olgu 4). Yeni aferez tedavisi başlanması önerilen toplam 14 hastadan biri, tedavi için kurumun malzeme satın almasını beklerken KV nedenle hayatını kaybetti (Olgu 15). Bir hastada ise sosyal güvenliği olmadığı için tedavi başlanamadı (Olgu 16). Bu hastaya daha sonra ulaşılmadı. Bir hasta, baştan kabul etmesine rağmen ilk seans aferez tedavisine başlarken

vazgeçti ve bir daha gelmedi (Olgu 17). Dört hasta ise aferez tedavisini reddederek ilaç tedavisi istedi (Olgu 11, 12, 13 ve 14). Bu hastalar daha sonra çok merkezli bir klinik araştırma için uygulanan mipomersen tedavisi için onam verdiler. Geri kalan 7 hastaya aferez tedavisi başlandı. Ayrıca öykülerinde aferez olan iki hastaya da aferez tedavisi yeniden başlandı (Olgu 2 ve 3).

**Tablo 4. Hastaların lipit düzeyleri**

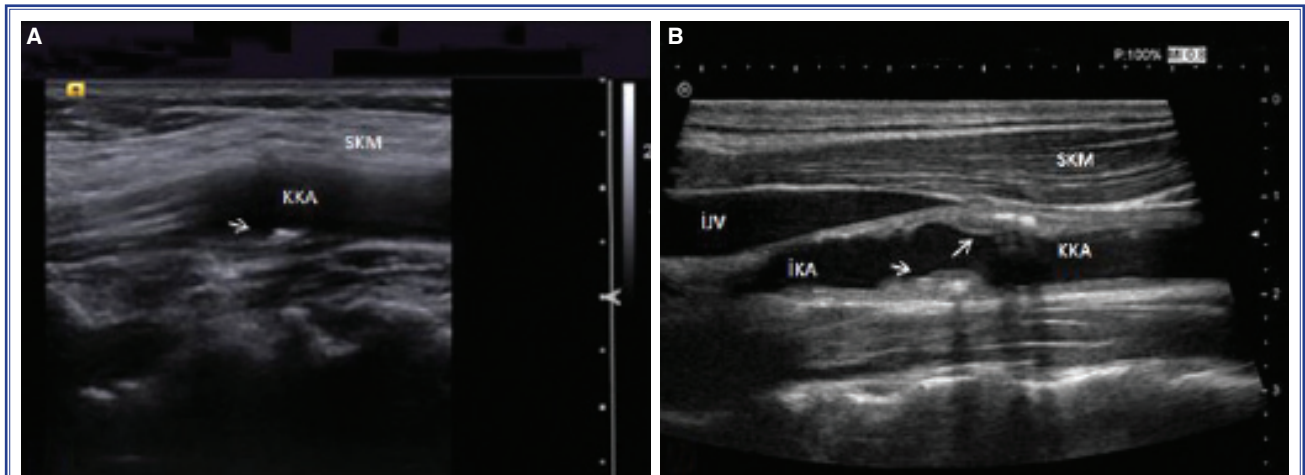
	Lipit düzeyleri			
	İlk tanıda	Statin+Ezetimibe sonrası	Son aferez seansı giriş*	Son aferez seansı çıkış*
Total kolesterol (mg/dl)	625±136	523±198	436±92	190±56
Trigliserit (mg/dl)	123±41	109±67	118±59	62±20
HDL-kolesterol (mg/dl)	55±13	49±16	46±10	37±12
LDL-kolesterol (mg/dl)	509±121	436±151	364±82	142±56
Apolipoprotein-A1 (mg/dl)	111±28	–	–	–
Apolipoprotein-B (mg/dl)	267±92	–	–	–
Lipoprotein A (mg/dl)	56±48	–	–	–

\*Sadece afereze giren hastaların verilerini içermektedir.

Toplam 9 hastaya aferez başlanmış oldu. Bir olgu ilk seanstan sonra dayanamayacağını belirterek (Olgu 9) tedaviyi reddetti ve yoğun çabaya rağmen tekrar ikna edilemedi. Bir olgu (Olgu 8) ise beşinci seanstan sonra benzer yakınmalarla dayanamayacağını ve küçük çocuklarından dolayı düzenli gelmesinin zor olduğunu belirterek tedaviden vazgeçti. Bir olgu (Olgu 10) ise birinci yılın sonunda tayininin uzak bir kasabaya çıkması nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı, ancak bu olgu daha sonra çok merkezli klinik araştırma için uygulanan mipomersen tedavisi için onam verdi.

Aferez sırasında en sık karşılaşılan sorunlar, seanslar sırasında gelişen hipotansiyon ve senkop idi.

Anemi, aferez alan hastaların hepsinde vardı, 3 olguda transfüzyon, diğerlerinde ise replasman tedavisi uygulandı. Bir olguda iki kez kateter enfeksiyonu gelişti. Olguların biri hariç hepsinde kronik ve invaziv bir tedavi olarak afereze karşı bıkkınlık mevcuttu. Bu hastaların psikiyatri konsültasyonlarında hepsine majör depresyon tanısı konmuştu. Aferez tedavisine 1 yıldan uzun düzenli devam eden tüm olguların Doppler izleminde karotis plaklarının ilerlediği görülmüştür (Olgu 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 10). Diğer yandan, aferez uygulanan olgularda tedavinin ilk yılından itibaren deride lipit birikimlerinin azaldığı ikinci yılda ise ksantomların belirgin gerilediği görülmüştür (Şekil 4).



**Şekil 3.** Karotisin ultrasonografik değerlendirmesinde (A) ana karotis arterde (KKA) minör kalsifik plak (Olgu 7). (B) KKA ve internal karotis arter (İKA) duvarları diffüz kalınlaşmış, lümeni daraltan kalsifik plaklar görülüyor (Olgu 5). SKM: Sternokleidomastoit kas; İJV: İnternal jugüler ven.



Aferez uygulanan hastaların izlem değerlendirilmesinde; 10 hastanın 3'ü hayatını kaybetti (Olgu 1, 2 ve 3), 4'ü aferezi bırakmış (Olgu 2, 8, 9 ve 10) ve halen 4 hasta (Olgu 4, 5, 6 ve 7) bu işleme devam etmektedir. Aferez tedavisine uyum 10 olguda %60'dır. Devam edenlerden birinde (Olgu 4), öğrenci olması nedeniyle derslerinde aksama sıkıntısı ve küçük yaşta beri devam eden aferez tedavisinden duyduğu bıkkınlık ve depresyon sorunu vardır. On yaşında koroner baypas olan bu olgunun sekizinci yılında yapılan koroner BT anjiyografisinde safen greftlerden birinin tıkanıp saptanmıştır. Afereze devam eden ikinci hasta (Olgu 5), 19 yaşında koroner baypas ameliyatı olmuş, halen iki yıldır merkezimizde tedavi görmektedir. Bu olgu, hem yaşadığı yerin uzaklığı hem de son dönemde hastanemizde uzayan satın alma sürecinin tedavisini aksatmasından dolayı sıkıntılıdır. Tedaviye devam eden iki kadın olgudan birine (Olgu 6) iki kez genç yaşta koroner baypas yapılmış olup afereze bağlı anemi ve hipotansiyon problemleri mevcuttur. Son olgu (Olgu 7) ise aferez işlemi yapılırken fistülde debi sorunu yaşamaktadır.

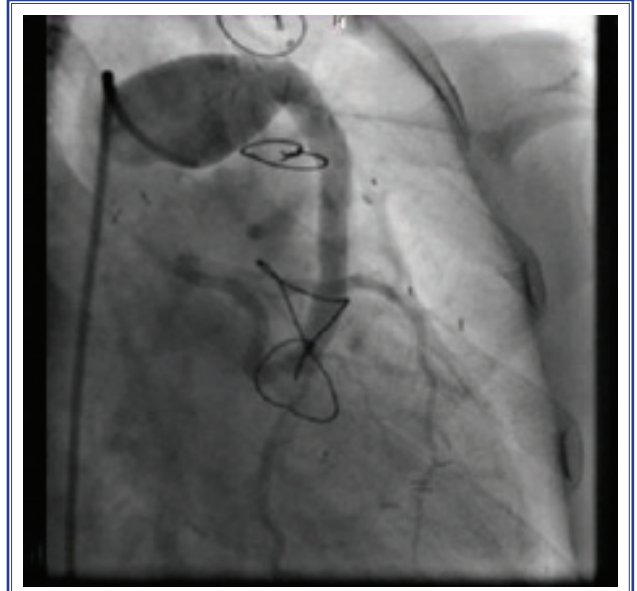
### İzlemde KV olaylar

Ortalama  $48 \pm 42$  aylık (2-144 ay) izlemde, iki hasta izlemde kayboldu ve dört hasta hayatını kaybetti. Ölen olgulardan biri ilk kez kliniğimize akut miyokart enfarktüsü ile başvurmuş, yapılan koroner anjiyografide ciddi osteal lezyon saptanmıştı. Aferez tedavisi önerilen bu olgu, tedavi için beklerken ölmüştür (Olgu 15). Diğer ölen üç olgu da aferez grubundandır. Bunlardan ilkinde (Olgu 1), dirençli koroner iskemisi ve AD nedeniyle cerrahi uygulanmış ancak operasyonda kaybedilmiştir. İkinci olgu (Olgu 2) 3.5 yıl düzenli aferezdense sonra hastanemizde aferez yönteminin değişmesinden sonra aferez tedavisini reddetmiş ve ilerleyen kalp yetersizliği ile ölmüştür. Olgu 3 ise 4.5 yıllık düzenli aferez sonrasında hastanemizde aferez setlerinin satın almasındaki uzama nedeniyle başvurduğu başka bir merkezde kapak cerrahisi olmuş ardından da birkaç ay sonra kalp yetersizliği ile ölmüştür. Ölen hastaların yaş ortalaması  $25 \pm 5$ 'dir (18-29 yaş). İzlemde diğer olgularda anjinal yakınmalar olmakla birlikte başka ciddi KV olay görülmemiştir.



Hastalığın doğal yapısı ve bu hastalarda hayat kurtarıcı olan aferez işleminin daha iyi anlatılabilmesi bir olgunun öykü ve klinik gidişi biraz daha ayrıntılı aktarılmıştır.

Kırsal kesimden gelen, birinci derece akraba evliliği çocuğu olan olgunun (ŞE, Olgu 3) ailesi ilk kez beş yaşında iken ksantomlarını fark etmiş. Gerek dermatoloji uzmanı gerekse birinci basamak hekimlerinin muayeneleri sırasında herhangi bir lipit metabolizma bozukluğundan bahsedilmemiş, lipit düzeyleri ölçülmemiş ve aile öyküsü sorgulanmamıştı. Çocuğu ailenin adını hatırlamadığı bazı ilaçlar kısa süreli verilmiş, tedaviden sonuç alamayan ve bu şişliklerin zararsız olduğunu düşünen aile bir daha bu nedenle çocuğu her hangi bir sağlık kuruluşuna götürmemişti. On yıl sonra 15 yaşında iken ciddi anjinal yakınma nedeniyle sevk edildiği Üniversite hastanesinde ciddi KAH ve AD saptanarak koroner baypas cerrahisi (ikili greft: sirkumfleks artere sefen ven grefti ve sol inen koroner artere sol internal mamariya arteri grefti) uygulanmış. Burada ilk kez ölçülen lipit düzeylerinin çok yüksek olması nedeniyle atorvastatin 20 mg ve yanıt alınmadığı için LDL aferezi tedavisine (iki haftada bir) başlanmış. Hasta tedaviyi altı ay sürdürebilmiş, aile aferez merkezinin uzak olması ve çocuğun tedaviden sıkılması gibi nedenlerle kasabalarına dönerek tedaviyi kesmiş. Bunu izleyen yedi yıl boyunca birinci basamak hekimi tarafından izlenmiş. Son olarak 2008’de 22 yaşında anjina tarzında yakınmaların başlaması üzere kliniğimiz lipit polikliniğine başvuran olguya aldığı atorvastatin (80 mg/gün) tedavisine ezetimibe (10 mg/gün) eklendi ve haftalık LDL aferezi tedavisi başlandı. Yapılan incelemelerde AD (ort. gradiyent 54/28 mmHg) ve orta pulmoner darlık saptandı. Anjina yakınmaları nedeniyle çekilen koroner anjiyografide baypas greftlerinin açık olduğu ancak safen greftinde anastomoz yerinde ciddi anevrizmatik dilatasyon bulunduğu görüldü (Şekil 5). Damar cerrahisi ile konsültasyon yapılan olgunun aortunun hipoplastik olduğu ve tekrar cerrahi girişim için uygun olmadığı düşünüldü. Olgu, 2008-2012 süresince düzenli olarak LDL aferezine hastanemizde devam etti. Bu süre zarfında ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadı, ancak AD ilerledi. Aferezin ve hiperlipidemin yol açtığı derin anemi giderilmeye çalışıldı. Olgunun aferez öncesi ve tedavinin ikinci yılında küçülen ksantomları Şekil 4’de görülmekte. Ayrıca, olgunun sürekli depresif yakınmaları vardı ve psikiyatri majör depresyon tanısı ile tedavi başladı. 2012’de uygula-



**Şekil 5.** Koroner anjiyogramda baypas greftlerinin açık olduğu ancak safen greftinde ağızlaştırma yerinde ciddi anevrizmatik dilatasyon görülüyor (Olgu 3).

nan aferez yönteminin hastanemizde değiştirilmesi ve malzeme temini sırasında yaşanan problemlerin uzaması nedeniyle olgu başka bir merkezde aferez olmayı tercih etti. Bu merkezde AD cerrahisi uygulanan olgu, cerrahiden kısa bir süre sonra ilerleyici kalp yetersizliği ile 27 yaşında iken kaybedilmiş.

## TARTIŞMA

Ailevi hiperkolesterolemi, LDL-reseptör geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan plazma kolesterol düzeylerinin çok yüksek olması ve erken aterosklerozla karakterize bir hastalıktır.<sup>[1-4]</sup> LDL-reseptörü, hepatositlerin yüzeyinde yer alan ve LDL partiküllerinin yüzeyindeki apolipoprotein B (ApoB)-100 proteinine bağlanan ve bu şekilde LDL-ligand-reseptör kompleksini oluşturarak internalize eden bir glikoproteindir.<sup>[32]</sup> AH’ye yol açan çok sayıda (>1700) LDL-reseptör mutasyonu tanımlanmıştır.<sup>[1,2,9]</sup> Farklı mutasyonlardan dolayı AH’li hastaların plazma kolesterol düzeyleri değişkenlik göstermektedir.<sup>[7,33]</sup> Buna göre LDL-reseptör aktivitesi çok düşük ise (<%2) hem kolesterol düzeyi çok yükselmekte (genellikle 800-1000 mg/dl), hem de klinik tablo çok küçük yaşlarda lipit birikimleri ile kendini göstermektedir. “Reseptör negatif” olarak sınıflandırılan bu hastalarda statin vb lipit düşürücü tedavi yarar sağlamamaktadır. LDL-reseptör aktivitesi, %2 ila %25 arasında olan hasta-

lar ise “Reseptör-defektif” olarak sınıflandırılırlar. Bu grupta klinik tablonun belirginleşmesi yirmili yaşları hatta mutasyona göre 30’lu yaşları bulabilir. Bu hastalarda statinlere yanıt biraz daha iyi olabilir. Homozigot hasta popülasyonumuzun klinik tablosunu değerlendirdiğimizde bulguların ilk beş olguda çocukluk çağında daha ağır bir şekilde ortaya çıkışının, diğer olgularda ise 30’lu yaşlarda ancak başlamasının nedeni, altta yatan genetik mutasyonun LDL-reseptör aktivite düzeyini farklı etkilemesidir. Ayrıca, Apo-B<sup>[34,35]</sup> ve pro-protein konvertaz subtilisin/keksin-9 (PCSK-9) gen<sup>[35]</sup> mutasyonları da AH’ye yol açabilmektedir. Tüm bu mutasyonlardan kaynaklanan klinik fenotip değişkendir; örneğin Apo-B mutasyonları üçü arasında şiddeti en az olanıdır. Bizim çalışmamızda DNA-sekans analizi yapılamamıştır. HoAH tanısı klinik ve bazı hastalarda bilinen mutasyonlara bakılarak konmuştur. Tüm hastalara genetik analiz yapılamaması tanıda yetersizlik olarak kabul edilmemelidir; çünkü AH kesin tanısı klinik olarak mümkün olan bir genetik hastalıktır.<sup>[3,4]</sup>

Homozigot AH’nin tipik özelliği başta deri olmak üzere dokularda kolesterol birikimidir. Bu birikimler korneal arkus, göz kapaklarında ksantelezmalar ve deri ve/veya tendonlarda ksantomlar şeklindedir (Şekil 1). HoAH’de derideki lipit birikimleri çok erken yaşlarda başlayabilmektedir ve sıklıkla hastalığın öncü bulgusudur. Bu nedenle de bizim hastalarımızda olduğu gibi ilk başvuru genellikle dermatologlara veya göz hekimlerine yapılmaktadır. Korneal arkus, 50 yaş öncesi AH için önemli bir bulgudur ve %30 oranında görülür.<sup>[3,4,28]</sup> Ksantomlar özellikle ekstansör tendonları etkiler, dirsekler, Aşil tendonu ile ellerde ve bası gören yerlerde belirgindir. Olgularımızın da 10 tanesinde çocukluk döneminde beliren ve giderek yaygınlaşan ksantomlar mevcut iken diğer olgularda ksantom görülmemiştir. Genetik olarak AH tanısı kesin olan olgularda %20-30 ksantom olmayabilir.<sup>[36]</sup> Ksantom saptanmayan olgularda Aşil tendonun kalınlaşması (>6 mm) da ksantom olarak kabul edilmektedir.<sup>[28]</sup> Aşil tendonu kalınlığı, ölçülen olguların hepsinde artmıştır.

Homozigot AH’de damarlarda kolesterol birikimini sonucunda ateroskleroz çok hızlanmıştır. Lipitler özellikle damarların proksimal bölgelerinde birikme eğilimindedir. Aort kökündeki birikim sonucunda valvüler ve supralvalvüler AD gelişir. Hasta popülasyonumuzda klinik tablosu 20 yaş öncesi belirginleşen

olguların hepsinde, AD ve ciddi osteal KAH mevcuttu. Genetik mutasyonun tipi, LDL-reseptör aktivite derecesi ile ilişkili olarak aterosklerozun yaygınlığını ve başlama yaşını etkilemektedir. Bu hastalarımızda gözlemlediğimiz önemli bir bulgu; AD olan olgularda düzenli aferez tedavisine rağmen darlıkta ekokardiyografik ve klinik düzelme olamadığı gibi ilerleme saptanması idi. Bu durum büyük olasılıkla hastalarımızda afereze geç yaşta başlanılmasından kaynaklanmaktadır. Nitekim, homozigot hastalarda AD’nin engellenebilmesi için afereze çok erken yaşlarda (<6-7 yaş) başlanması önerilmektedir.<sup>[28,30,37]</sup> Bizim olgularımızın ne yazık ki hepsine aferez 10 yaş sonrası başlanmıştır.

Olguların hepsinde karotis intima medya kalınlığı belirgin artmıştır ve kalsifik plaklar saptanmıştır. LDL aferezi yapılan olgularda da izlemde ultrasonografik olarak karotis lezyonlarının ilerlediği görülmüştür. Literatürde de düzenli lipit aferezine giren hastaların %25’inde KV hastalıkta ilerleme veya yeniden gelişme bildirilmektedir.<sup>[38]</sup> Üstelik bu durum bazal kolesterol değerlerine göre aferez ile %45-55 azalma sağlanmasına rağmen görülmektedir. Esasen, aferez HoAH’li hastalar için en önemli tedavi konumundadır. LDL aferezi ile ksantomlarda küçülme (Şekil 4), KV olaylarda azalma, endotel fonksiyonlarında düzelme ve enflamatuvar belirteçlerde azalma gösterilmiştir.<sup>[39,40]</sup> Aferezin tüm bu olumlu etkilerine rağmen aterosklerotik sürecin ilerlemesinin bir açıklaması da elde edilen lipit düşüşünün süregelen olmamasıdır. Esasen, aferez yapılan hastalarda hedef LDL-kolesterol düzeyinin kaç olmasının gerektiğini belirleyici bir çalışma yapılamamıştır. İlgili kılavuzlar aferez seansı başına en az >%50 LDL-kolesterol düşüşü sağlanmasını önermektedir.<sup>[31-41]</sup> Hastalarımızda genellikle seans başına düşüşler %50-55 düzeyindedir. Örneğin bir seansa 400 mg/dl LDL-kolesterol ile giren hasta için seans sonu LDL-kolesterol düzeyinin 190-200 mg/dl olması demektir. Ancak, bu değer hemen işlem sonrası düzeydir ve Apo-B sentezinin aynı hızda devam etmesinden dolayı ilerleyen günlerde hızla eski düzeyine yükselmektedir.<sup>[42]</sup>

Aferez açısından hasta grubumuzda dikkat çeken bir özellik ise tedaviyi reddetme ve başladıktan sonra bırakma oranlarının yüksek oluşudur. Gerek işlemin invazif olması gerekse kronik ve zaman alıcı bir tedavi olması hastalarda bıkkınlık ve uyumsuzluğa yol açmaktadır. Afereze çocukluk ve ergenlik döneminde

başlanması tedaviye uyumsuzluk için önemli bir nedendir. Aile, okul ve iş yaşantısının sekteye uğraması tedaviye uyumsuzluğu artırmaktadır. Süreğen bir hastalık olması ve aferez tedavisinin özellikleri sonucu neredeyse tüm olgularda gelişen depresif duygu durumu da hastaların uyum sorununu tetiklemektedir. Ayrıca aferez işlemi için malzeme satın alma dönemlerinde ihaleler uzayabilmekte ve birkaç ayı bulan aferezsiz dönemler yaşanabilmektedir. Tüm bu faktörler, aferez tedavisinden beklenen yararları olumsuz etkileyebilmektedir.

Görüldüğü gibi, lipit aferezi HoAH için hayat kurtarıcı olmasına rağmen, gerçek yaşamda kolay ve uyum sağlanabilir bir tedavi değildir, sık sık kesintiye uğramaktadır. Nitekim, daha süreğen ve etkin lipit düşüşü sağlayacak hem de daha kolay uygulanabilir yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. Özellikle Apo-B düşüşü sağlayan yeni ajanlar umut vaat etmektedir. Bu amaçla üç grup ilaç geliştirilme aşamasından klinik kullanıma geçmiştir. Bunlar, LDL reseptörünün yıkımını önleyen PCSK-9 inhibitörleri, Apo-B sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (mipomersen) ve Apo-B'nin çok düşük dansiteli lipoprotein ve şilomikronlara aktarılmasını engelleyen mikrozomal trigliserit transfer protein inhibitorü lomitapide'dir.<sup>[43]</sup> Mipomersen ve lomitapide ilaçlarının, HoAH'de kullanımını FDA, 2012 yılında onaylanmıştır.

Olgu çalışmamızda mortalite oranı %26.6'dır (4/15, izlemi bilinmeyen iki hasta dışlanmıştır). Ölüm nedenleri iki olguda aort darlığına bağlı operasyon, birinde ciddi aort darlığına bağlı kalp yetersizliği ve sonucunda akut koroner sendromdur. Ama bütün bunların altında bu hastalarda tanının geç konması, geç tedavi ve hekimlerin yanlış yönlendirmeleri yatmaktadır. Aslında hasta çalışmamızdan çıkarılacak en önemli sonuç, tanıda geç kalındığıdır. Çocukluk çağında beliren ksantomlar ve yoğun aile öykülerine rağmen tanı hep geç konmuştur. Özellikle de birinci basamak hekimlerinin bu konuda farkındalık düzeyinin yetersiz olduğu ortadadır.

Geç tanının önlenmesinin tek yolu aile taraması olarak kabul edilmektedir.<sup>[3,4]</sup> Olgularımızdan ise sadece üçüne aile taraması sırasında tanı konmuştur. Aile taraması ile özellikle çocukluk döneminde bu hastaların yakalanması ve erken tedavi alma şansı söz konusudur. AH'li olgular çocukluk çağından itibaren yüksek kolesterol düzeylerine maruz kaldıklarından benzer lipit düzeylerine sahip genetik olmayan lipit

bozukluğu bulunan olgulara oranla çok yüksek risk taşımaktadırlar. Erken tedavi ile hem homozigot hem de heterozigotlarda yaşam süresi belirgin uzamaktadır. İngiltere, Hollanda ve Lübnan vb ülkelerde 'cascade' tarama adıyla gerçekleştirilen yöntemde bir hastaya AH tanısı konulunca tüm birinci ve ikinci derece akrabalarında lipit düzeyi ölçümleri ile AH varlığı araştırılmaktadır.<sup>[44]</sup> Bu yöntemde gereğinde genetik test de kullanılabilir. Hollanda, 'cascade' tarama ile ülke çapında sadece bir yılda tedavi altındaki AH'li hasta sayısını %39'dan %93'e çıkarmıştır.<sup>[45]</sup> Bu çok önemli bir başarıdır çünkü, AH için genetik harita çıkarmış ülkelerde bile AH'li olguların sadece %15'ine tanı konulabilmektedir.<sup>[3,4]</sup>

Ülkemizden AH verileri, bir iki aferez merkezine ait homozigot hasta çalışması ile genellikle izlem bilgisi içermeyen bireysel olgu sunumlarından ibarettir. Sadece 36 olguluk (20 homozigot, 16 heterozigot) genetik LDL reseptörü sekans analizi çalışması mevcut olup hiç izlem çalışması yoktur.<sup>[46]</sup> Bu çalışma, ülkemizden erişkin döneme ulaşan HoAH'nin uzun dönem klinik gidişini gösteren ilk olgu çalışmasıdır. Geriye dönük yapılması da gerçek klinik yaklaşımı yansıtmayı sağlamıştır. Öte yandan bir üniversite hastanesi lipit polikliniğinin deneyimini içerdiğinden standart yaklaşıma göre daha bilinçli ve kapsamlı olması olasıdır.

Sonuç olarak, HoAH, erken yaşta tüm vücutta ve damarlarda kolesterol birikimi ile giden KV olaylara bağlı mortalitesi yüksek bir patolojidir. İnsidansı yüksek olan AH, tanısı klinik olarak konabilen ve tedavi edilebilir genetik bir hastalıktır. AH'de doğuştan itibaren yüksek kolesterole maruz kalma söz konusudur. Tanı ne kadar erken konursa, erken tedavi ile hayatta kalım o kadar artacaktır. Bunun içinde ülkemizde AH farkındalığının artırılması gerekmektedir. Birinci basamak hekimlerinin, çocuk ve gençlerde kolesterol yüksekliği konusunda bilinçlendirilmesi önemli bir adım olacaktır. AH'li hastaların sık başvurduğu dermatoloji hekimleri de bu kapsamda yer almalıdır. Halkımıza da AH'nin yaygın ve ölümcül bir hastalık olduğu ve kolesterolün zararlarının bu hastalarda çocukluk yaşlarında başladığı farkındalığı kazandırılmalıdır. Bütün bunların başarılabilmesi için AH ulusal tanı-tedavi politikasının geliştirilmesi gerekmektedir.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795-803. [CrossRef](#)
2. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214-25. [CrossRef](#)
3. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl):9-17. [CrossRef](#)
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:133-40. [CrossRef](#)
5. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-32. [CrossRef](#)
6. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-43. [CrossRef](#)
7. Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome* 2006;49:1343-50. [CrossRef](#)
8. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl):9-17. [CrossRef](#)
9. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:1-18. [CrossRef](#)
10. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev* 2004;25:49-68.
11. Steyn K, Weight MJ, Dando BR, Christopher KJ, Rossouw JE. The use of low density lipoprotein receptor activity of lymphocytes to determine the prevalence of familial hypercholesterolaemia in a rural South African community. *J Med Genet* 1989;26:32-6. [CrossRef](#)
12. Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1987;317:734-7. [CrossRef](#)
13. Lehrman MA, Schneider WJ, Brown MS, Davis CG, Elhamer A, Russell DW, et al. The Lebanese allele at the low density lipoprotein receptor locus. Nonsense mutation produces truncated receptor that is retained in endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1987;262:401-10.
14. Oğuz E, Ayık F, Mecidov M, Atay Y. Homozigot ailesel Hiperkoesterolemili onüç yaşındaki hastada koroner arter hastalığı ve supravavüler aort darlığının cerrahi tedavisi. *Koşuyolu Kalp Dergisi* 2011;14:89-92.
15. Balta Ş, Balta İ, Demirkol S, Yeşil FG. Hypoplastic aorta in a patient with familial hypercholesterolemia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:E 46.
16. Bilal MS, Aydemir NA, Cine N, Celebi A, Kaplan M. Triple coronary bypass in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *Heart Surg Forum* 2005;8:E351-3. [CrossRef](#)
17. Dagistan E, Canan A, Kızıldağ B, Barut AY. Multiple tendon xanthomas in patient with heterozygous familial hypercholesterolaemia: sonographic and MRI findings. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
18. Bayrakci US, Besbas N, Ozcebe O, Coskun T, Akgul E, Kutluk T, et al. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by direct adsorption of lipoprotein apheresis: first experience in two hypercholesterolemic children. *Ther Apher Dial* 2005;9:469-72. [CrossRef](#)
19. Tok M, Güvener M, Cekirge S, Paşaoğlu I. Symptomatic bilateral carotid artery stenoses 7 years after coronary artery bypass surgery in a young patient with familial hypercholesterolemia. *Vasa* 2008;37:87-9. [CrossRef](#)
20. Gülcan O, Yıldırım SV, Türköz R. Off-pump coronary bypass in a child with familial hypercholesterolemia: premature atherosclerosis of the ascending aorta. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:368-9.
21. Bozbeyoğlu E, Nurkalem Z, Erdem A, Karacı AR. Supravavular aortic stenosis secondary to severe lipid accumulation in the ascending aorta in a patient with uncontrolled familial hyperlipidemia. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011;39:524. [CrossRef](#)
22. Kaya H, Ertaş F, Atılğan ZA, Demirtaş S, Çalışkan A. Ostial coronary stenosis and severe aortic stenosis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 2012;42:580-1.
23. Ertorer ME, Guvenc B, Haydardedeoğlu B, Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial* 2008;12:396-400. [CrossRef](#)
24. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2009;13:121-8. [CrossRef](#)
25. Eminoglu TF, Yenicesu I, Tümer L, Okur I, Dilsiz G, Hasanoglu A. Lipid apheresis applications in childhood: experience in the University Hospital of Gazi. *Transfus Apher Sci* 2008;39:235-40. [CrossRef](#)
26. Küçükçongar A, Yenicesu I, Tümer L, Kasapkara CS, Ezgü FS, Paşaoğlu O, et al. Apheresis-inducible cytokine pattern change in children with homozygous familial hypercholester-

- olemia. *Transfus Apher Sci* 2013;48:391-6. [CrossRef](#)
27. Gülle S, Bak M, Serdaroglu E, Can D, Karabay O. Low-density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration) via arteriovenous fistula performed in children with familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2010;14:87-92. [CrossRef](#)
  28. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1043-60.
  29. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893-6. [CrossRef](#)
  30. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Terapötik Aferez Rehberi 2013, s. 63-5. <http://www.saglik.gov.tr/DAGM/dosya/1-76699/h/ulusalteson.pdf>.
  31. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177. [CrossRef](#)
  32. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1985;228:815-22. [CrossRef](#)
  33. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:656-65. [CrossRef](#)
  34. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:6919-23. [CrossRef](#)
  35. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009;30:520-9. [CrossRef](#)
  36. Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:146-51. [CrossRef](#)
  37. Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:487-91. [CrossRef](#)
  38. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010;208:317-21. [CrossRef](#)
  39. Kayıkcıoğlu M. Uzman Yanıtları: Ailesel hiperkolesterolemide aferez tedavisi kimlere önerilmelidir? *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:182.
  40. Richter WO, Donner MG, Höfling B, Schwandt P. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998;47:863-8. [CrossRef](#)
  41. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:133-40. [CrossRef](#)
  42. Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006;189:31-8. [CrossRef](#)
  43. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71. [CrossRef](#)
  44. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr* 2011;3:RRN1238. [CrossRef](#)
  45. Umans-Eckenhuis MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357:165-8. [CrossRef](#)
  46. Sözen MM, Whittall R, Oner C, Tokatli A, Kalkanoglu HS, Dursun A, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis* 2005;180:63-71. [CrossRef](#)

**Anahtar sözcükler:** Ailevi hiperkolesterolemi; apolipoprotein-B-100/genetik; hastalığa genetik yatkınlık; hiperlipoproteinemi type II/epidemioloji; koroner arter hastalığı; ksantoma; lipid aferezi.

**Key words:** Familial hypercholesterolemia; apolipoprotein B-100/genetics; genetic predisposition to disease; hyperlipoproteinemia type II/epidemiology; coronary artery disease; xanthoma; lipid apheresis.