

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi

Homozygous familial hypercholesterolemia

Dr. Meral Kayıkçoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet- Ailevi hiperkolesterolemi (AH), LDL reseptörlerinin defektif olması sonucu gelişen aşırı yüksek kolesterol düzeyleri, deri ve dokularda kolesterol birikimi ve erken aterosklerozla karakterize genetik bir hastalıktır. Doğumdan itibaren aorta da dahil olmak üzere tüm damarlar yüksek lipit düzeylerine maruz kaldığından; homozigot olgularda (HoAH) çocukluk çağlarından itibaren kardiyovasküler (KV) olaylar ve aort darlığı gelişebilmektedir. LDL reseptörlerinin yetersizliği nedeniyle statin vb antilipid ajanlara yanıt veremeyen bu olgularda halen tek tedavi seçeneği LDL aferezidir. Ancak, 10 yaş öncesi afereze başlanan ve düzenli devam eden olgularda başta aort darlığı olmak üzere KV olaylar engellenebilmektedir. Türkiye’de akraba evliliklerinin yaygınlığı (%21.2) göz önüne alındığında AH sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak HoAH’nin sıklığı bilinmemektedir ve uzun dönem prognozuna dair sınırlı veri vardır. Eldeki sınırlı veriler de aferez uygulanan HoAH olgularında bile mortalite ve morbiditenin yüksek olduğunu göstermektedir. Bunda en büyük etken tanının geç konması ve buna bağlı tedavide geç kalınmasıdır. Halbuki, HoAH’de aterosklerotik sürecin önlenmesi ve uzun dönem hayatta kalımın sağlanması için en önemli nokta erken tanıdır. Üstelik AH, fizik bakı, aile öyküsünü içeren iyi bir anamnez ve lipit düzeylerinin değerlendirilmesi ile tanısı klinik olarak kolaylıkla konulabilen genetik bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi için hekimlerin HoAH farkındalığının artırılması gerekmektedir. Özellikle birinci basamak hekimlerinin, çocuklarda ve gençlerde kolesterol yüksekliği konusunda bilinçlendirilmesi önemli bir adım olacaktır. Halkın AH’nin yaygın ve yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olduğunu ve yüksek kolesterol düzeylerinin çocukluktan itibaren zararlarının başladığını farkına varması gerekmektedir. Tüm bu hedeflerin başarılabilmesi için de Ulusal AH tanı ve tedavi politikasının geliştirilmesi gerekmektedir.

Erken yaşlarda gelişen miyokart enfarktüslerinin önemli bir nedeni olan ailevi hiperkolesterolemi (AH), genetik olarak karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin olmaması

Summary- Familial hypercholesterolemia (FH) is genetic disease characterized with extremely high levels of cholesterol leading to cholesterol deposition in skin and tissues and premature atherosclerosis due to defective LDL receptors. In homozygous individuals (HoFH) premature cardiovascular (CV) events and aortic stenosis could develop at very early ages due to the exposure of the vessels including aorta to high lipid levels since birth. Patients with HoFH do not respond to conventional antilipid agents including statins due to defective LDL receptors. Therefore, LDL apheresis is still the only choice of treatment in HoFH. However, in order to prevent both the development of CV events and aortic stenosis, regular apheresis should be initiated before the age of 10 years. With the knowledge of the 21.2% consanguineous marriages in Turkey, it could be suggested that the prevalence of FH is high in our country. However, the frequency of HoFH in Turkey is not known and there is limited data on prognosis in long term studies. This limited data denotes an extremely high mortality and morbidity in patients with HoFH. The main problem in these patients is late diagnosis leading to a delayed treatment. However, early diagnosis is the key factor for the prevention of premature atherosclerosis and for ensuring long-term survival in HoFH. Moreover, FH is a genetic disease that could be easily diagnosed with a detailed family history, physical examination, and assessment of lipid levels. In order to commence early diagnosis and early treatment, awareness of the physicians should be increased. Particularly raising the awareness among primary care physicians regarding high cholesterol levels in children and adolescents would be a substantial step. Public should realize that FH is a common disease with high mortality, and that the harms of high cholesterol begin in childhood. In order to achieve all these goals, National policy for the diagnosis and management of FH is warranted.

(veya işlevsel yetersizliği) sonucu gelişen bir metabolik bozukluktur.^[1-4] Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalığın tanımlayıcı özelliği, serum kolesterol düzeylerinin aşırı yüksekliği ve buna bağlı gelişen

deri, tendonlar ve arteriyel duvarda kolesterol birikimi ile erken yaşta ciddi kardiyovasküler (KV) olayların görülmesidir. Damarların özellikle proksimal bölümlerinde biriken kolesterol, koroner arterlerde ciddi osteal darlıklara ve aort darlığına yol açar. 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.^[5] Homozigot AH (HoAH)'de ise kan kolesterolü çok daha yüksek (500-1000 mg/dl) düzeylerde ve erken çocukluk döneminden itibaren ciddi ateroskleroz başlamaktadır.^[3,4] HoAH'de LDL reseptörleri (LDL-R) mevcut olmadığından veya işlev göremediğinden, statin vb ilaçlarla yeterli LDL-kolesterol (LDL-K) düşüşü sağlanamamaktadır. Homozigot hastalar, erken yaştan itibaren etkin bir LDL düşüşü sağlanamazsa 30'lu yaşlara varamadan KV hastalıklarla kaybedilmektedirler.^[6]

Epidemioloji

AH, en sık görülen genetik hastalıktır. Klasik bilgilere göre HoAH sıklığı genellikle milyonda bir, heterozigot AH (HeAH) sıklığı ise genel popülasyonda 500'de 1'dir.^[1-7] Ancak son yıllarda bazı ülkelerde özellikle kapalı toplumlarda AH, çok daha sık saptanmaktadır.^[8-13] En yüksek AH prevalansının Güney Afrika'da (HeAH sıklığı 70'te 1) olduğu bildirilmiştir.^[11] Quebec'te Fransız Kanadalılarında ise 270'te 1 kişinin HeAH, 275.000'de 1 kişinin HoAH olduğu tahmin edilmektedir.^[12] Lübnan'da HoAH prevalansı 10.000'de 1 gibi daha yüksek orandadır.^[13] Öte yandan kapalı bir toplum olmayan Hollanda'da genel popülasyonun taranması ile HeAH sıklığı yaklaşık 200 kişide bir olarak saptanmıştır.^[14] Buna göre HoAH'nin 160.000 ila 300.000 kişi de bir kişiyi etkilediği hesaplanmaktadır.^[15] Türkiye'de ise HoAH, sıklığı bilinmemektedir, ancak akraba evliliğinin yaygınlığı göz önüne alınırsa tahminlerden yüksek olması beklenmelidir.^[16] Kabaca bir tahminle taşıyıcılık oranı 1/100 ila 1/300 arasında beklenebilir.

Genetik

AH, LDL-R'nin işlevleri düzenleyen LDL-R, apolipoprotein B (Apo B), pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) veya nadiren LDL-R adaptör protein 1 (LDLRAP 1) proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir.^[9] Çok daha nadiren de sterol ve lipoprotein yollarını ilgilendiren genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Top-

lumsal değişim göstermekle birlikte olguların %70-90'ından LDL-R mutasyonları sorumludur. LDL-R, hepatositlerin yüzeyinde yer alan ve LDL partiküllerinin yüzeyindeki Apo B-100 proteinine bağlanan ve bu şekilde LDL-ligand-

Kısaltmalar:

AH	Ailevi hiperkolesterolemi
EÜTF	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
KV	Kardiyovasküler
HoAH	Homozigot AH
LDL-R	LDL reseptörleri
LDL-K	LDL-kolesterol
HeAH	Heterozigot AH
Apo B	Apolipoprotein B
PCSK9	Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9
LDLRAP 1	LDL-R adaptör protein 1
MTTP	Mikrozomal trigliserit transfer protein
KETP	Kolesterol ester transfer proteini

reseptör kompleksini oluşturarak internalize eden bir glikoproteindir.^[17] AH'ye yol açan çok sayıda (>1700) LDL-R mutasyonu tanımlanmıştır.^[1,2,9] Farklı mutasyonlardan dolayı AH hastalarının plazma kolesterol düzeyleri değişkenlik göstermektedir.^[7,18] Buna göre LDL-R 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-R aktivitesi, %2 ila %25 arasında olan hastalar ise "**Reseptör-defektif**" olarak sınıflandırılırlar. Bu grupta klinik tablo daha geç (yirmili yaşlar hatta mutasyona göre 30'lu yaşlar) belirginleşmektedir. Bu hastalarda statinlere yanıt biraz daha iyi olabilir.

Apo B mutasyonuna bağlı hiperkolesterolemi, diğer mutasyonlar arasında şiddeti en az olanıdır. Ailevi Defektif Apo B ("Familial Defective Apo B") olarak isimlendirilen, Apo B mutasyonuna bağlı hiperkolesterolemide LDL-R, LDL partiküllerine bağlanamaz ve plazma LDL-K düzeyleri yükselir.^[19] En sık görülen Apo B gen mutasyonu Arg3500Gln mutasyonudur ve özellikle Kuzey Avrupa toplumlarında yaygın olup AH'nin %5-10'nu oluşturur. Türkiye'de bugüne dek yapılan çalışmalarda Apo B mutasyonu saptanmamıştır.^[20]

PCSK9 geninde fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlar, hücre içine alınan LDL-R'nin hücre yüzeyine dönmelerini engelleyerek hiperkolesterolemiye neden olurlar.^[21] Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte AH'li olgularda <%1-3 oranda bildirilmektedir.

Klinik olarak HoAH olarak tanımlanan olgularda farklı genotipler söz konusu olabilir. Gerçek homo-

zigotlarda aynı genin iki alelinde de aynı mutasyon mevcuttur. Bu durum akraba evliliklerinde daha sık rastlanmaktadır. Anne ve babadan aktarılan mutant genler aynıdır. Ancak daha sık oranda aynı genin farklı allellerindeki mutasyonların birlikteliğine rastlanır. Birleşik (“compound”) heterozigot olarak tanımlanan bu olgularda anne ve babadan aktarılan mutant gendeki mutasyon farklıdır. Çift (“double”) heterozigotlarda ise LDL-R işlevini etkileyen 2 farklı gen de mutasyon vardır.^[15] Örneğin hem LDL-R de hem de PCSK9 mutasyonunu bir arada taşımaktadır. Çift veya birleşik heterozigotlarda klinik homozigot hastalarla benzerdir. Bu nedenle bu hastalara yaklaşım HoAH ile aynıdır.

Türkiye’de AH sık olmasına rağmen bugüne dek yapılmış genetik araştırma sayısı çok yetersizdir.^[16] Sözen ve ark’nın Hacettepe Üniversitesi Çocuk kliniğinde AH tanısı alan 36 olgulu (20 homozigot, 16 heterozigot) serisinin genetik LDL-R sekans analizi, bu alanda ülkemizde yapılmış tek çalışmadır.^[22] Türkiye genelini yansıtmamakla birlikte LDL-R’de en sık (%21) W556R mutasyonu saptanmıştır.

Tanı

HoAH, genetik bir hastalık olmakla birlikte tanı, tek başına klinik kriterlerle konabilmektedir.^[3,4] Genetik testler, HoAH için kesin bir tanı sağlayabilirken, bazı hastalarda (%18) ileri moleküler gen taramalarına rağmen sorumlu mutasyonlar saptanamayabilir. Genetik testler çok pahalı olmalarının yanında bu hastalarda KV olay gelişimi doğrudan LDL-K düzeyi ile ilişkili olduğundan prognostik amaçla da uygulanmaları gereksizdir.^[15,16]

HoAH tanısı klasik olarak, plazma LDL-K düzeylerinin antilipit tedavi almayan hastada >500 mg / dL (tedavi alan hastada \geq 300 mg / dL) olması ve 10 yaşından önce deri veya tendon ksantomlarının varlığı ya da her iki ebeveynde HeAH ile tutarlı yüksek LDL-K seviyelerinin varlığı ile konmaktadır (Tablo 1). Ancak son yıllarda yapılan tarama çalışmalarında, genetik olarak HoAH tanısı kesinleşmiş olgularda, gerek tedavi altında gerek tedavisiz çok daha düşük LDL-K düzeyleriyle karşılaşılmıştır. Çoğul antilipit ajan kullanımı ile LDL-K düzeyleri 150 mg/dL’ye kadar düşen olgular söz konusudur. Aslında bu durum altta yatan genetik hatanın, LDL-R işlevlerini ne oranda etkilediğine bağlıdır. LDL-R işlevleri, kısmen korunmuş olgular, tedaviye daha iyi yanıt verebilirler.

Tablo 1. Homozigot ailesel hiperkolesteroleminin tanı kriterleri^[15]

1. LDL reseptörü, apolipoprotein B, PCSK9 ve/veya LDLRAP 1 gen bölgelerini içeren iki mutant alleldeki değişikliklerin genetik testlerle teyit edilmesi.
veya
2. Tedavi altında olmayanlarda LDL-K \geq 13 mmol/L (500 mg/dl) ve/veya tedavi altında LDL-K \geq 8 mmol/L (300mg/dl)* şeklinde lipit ölçüm sonuçları ile birlikte:
 - 10 yaş öncesi deri veya tendon ksantomları varlığı
veya
 - Her iki ebeveynde tedavi edilmemiş heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi düşündürülen LDL-K değerlerinin varlığı

* Bu LDL-K düzeyleri sadece belirleyicidir. Özellikle çocuk ve ya tedavi gören erişkinlerde daha düşük LDL-K değerleri Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemiyi dışlamaz.

Görüldüğü gibi, HoAH tanısının halen kesin kriterleri yoktur. Farklı tarama çalışmalarından geliştirilen ve daha ziyade heterozigot hastaları saptamaya yönelik kriterler daha düşük kolesterol düzeylerine sahip HoAH hastalarında işe yarayabilir. Bu kriterler içinde yaygın olarak kabul görenler “MEDPED”, “Dutch Lipid Clinic Network” ve “Simon Broome Registry” kriterleridir.^[4,23-24] MEDPED tanımlamasında sadece kolesterol düzeyleri tanı kriteri olarak kullanılırken, diğer ikisi, total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin yüksekliği, ailevi erken koroner arter hastalığı öyküsü ve deri ve/veya tendonlarda tipik lipit birikimlerinin varlığını değerlendirmektedir.^[16,25]

HoAH’de erken tanı hayati önem taşımaktadır. Özellikle erken çocuklukta lipit düzeylerinde düşüş sağlanabilirse sağ kalım anlamlı şekilde uzamaktadır. Nitekim, homozigot hastalarda aort darlığının engellenmesi için afereze çok erken yaşlarda (<6-7 yaş) başlanması önerilmektedir.^[15,16,26,27] Daha geç başlanan olgularda aort kökünde tetiklenmiş olan kalsifikasyon, inflamasyon, fibrozis ve aterosklerozun ilerlemesi durdurulamamaktadır. Maalesef ki, ülkemizde bu hastalarda tanıda geç kalınmaktadır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kardiyoloji Anabilim Dalı Lipit polikliniğinin HoAH serisinde, semptomların ilk başlama yaşı 10 ± 6 (2-18 yaş) iken ilk tanı yaşı 25 ± 14 (10-42 yaş) olup ortalama tanı gecikme süresi 15 yıldır (4-27 yıl).^[16] Üstelik olguların tanı konduk-



Şekil 1. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgularında kolesterol birikimlerinden örnekler görülüyor. (A) Göz kapaklarında tipik ksantelezma (18 yaşında olgu), (B) Dirseklerde ekstansör yüzde kolesterol birikimi, (C) El sırtında ve parmaklarda ekstansör tendonlarda ksantomlar ve el sırtında deride yoğun kolesterol birikimi, (D) Dirsek ekstansör yüzde dev ksantom, (E) Korneada Arkus lipemia (2 yıldır lipit afrezi tedavisi gören 19 yaşındaki olgu).

tan sonra uzman lipit merkezine yönlendirilme süresi de ortalama 5 yıldır.^[16] Onyeddi olguluk bu seride 1. veya 2. dekatta gelişen tipik deri bulguları nedeniyle hastaların hepsinde ilk başvuru birinci basamak hekimleri ve dermatologlara olmuş ve yoğun aile öykülerine rağmen hiperkolesteroleminin akla gelmediği görülmüştür. Tanının bu denli gecikmesinde esas neden, birinci basamak hekimlerinin AH konusunda farkındalık düzeyinin yetersizliğidir.^[16]

Aslında geç tanı tüm dünyada önemli bir sorundur ve geç tanının önlenmesinin yegâne yolu, aile taraması olarak kabul edilmektedir.^[3,4] Aile taraması ile özellikle çocukluk döneminde bu hastaların yakalanması ve erken tedavi alma şansı söz konusudur. Erken tedavi ile hem homozigot hem de heterozigotlarda yaşam süresi belirgin uzamaktadır. İngiltere, Hollanda ve Lübnan vb ülkelerde ‘cascade’ tarama adıyla gerçekleştirilen yöntemde bir hasta, AH tanısı alınca tüm birinci ve ikinci derece akrabalarında lipit düzeyi ölçümleri ile AH varlığı araştırılmaktadır.^[28] Bu yöntemde gereğinde genetik test de kullanılabilir. Hollanda, ‘cascade’ tarama ile ülke çapında sadece bir yılda tedavi altındaki AH hastası sayısını %39’dan %93’e çıkarmıştır.^[29] Bu çok önemli bir başarıdır çünkü, AH için genetik harita çıkarmış ülkelerde bile AH olgularının sadece %15’i tanı almaktadır.^[3,4]

Deri bulguları:

Korneal arkus, ksantelezma, ksantom

HoAH’de aşırı yükselen serum kolesterolü, deri ve tendonlarda birikerek hastalığın tipik bulgularını oluşturur. Bu birikimler korneal arkus, göz kapaklarında ksantelezmalar ve deri ve/veya tendonlarda ksantomalar şeklinde olabilir. Şekil 1’de HoAH olgularında lipit birikimlerine örnekler görülmektedir.

HoAH’de derideki lipit birikimleri çok erken yaşlarda başlayabilmektedir ve sıklıkla hastalığın öncü bulgusudur. Bu nedenle de ilk başvuru genellikle dermatologlara veya göz hekimlerine yapılmaktadır.^[16]

Elli yaş öncesi korneal arkus gelişmesi, AH’yi akla getirmelidir ve %30 oranında görülür.^[3,4,30] Ksantomalar özellikle ekstansör tendonları etkiler, dirsekler, Aşil tendonu ile ellerde ve bası gören yerlerde belirgindir. Genetik olarak HoAH kesin olan olgularda %20-30 ksantoma olmayabilir.^[31] Ksantoma saptanmayan olgularda aşil tendonunun kalınlaşması (>6 mm) da ksantom olarak kabul edilmektedir.^[30] Tendon ve eklemlerdeki kolesterol birikimleri bazı olgularda tendinit ve eklem ağrısına neden olabilir, hatta hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına yol açtığından cerrahi olarak çıkarılmaları gerekebilir.

Kardiyovasküler etkilenim ve klinik gidiş

Doğuştan itibaren yüksek kolesterole maruziyetin HoAH’deki en kötü ve kaçınılmaz sonucu hızlanmış aterosklerozdur. Bu hastalarda gelişen KV olaylar doğrudan serum kolesterol düzeyi ile ilişkilidir.^[15,16] Lipitler, damarların proksimal ve bifurkasyon bölgelerinde birikme eğilimi gösterirler. Koroner arterlerde ciddi osteal darlıklar gelişmesi, HoAH için tipiktir. Birinci dekattan itibaren beliren koroner tutulum, erken mortalitenin başlıca nedenidir. Ancak, karotis, ilio femoral arterler ve renal arterlerde de ciddi aterosklerotik darlıklar gelişebilmektedir.

HoAH’de en önemli ve tipik lipit birikimlerinden biri de aortada görülür. Aort kökündeki birikim sonucunda valvüler ve supravavüler aort darlığı gelişir. Reseptör defektif olgularda daha erken yaşta ve daha ciddi derecede seyredebilir. Bu hastalarda aort darlığına bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği

gelişebilmektedir. Daha hafif olgularda darlık gelişme de asendan aortada anevrizmatik dilatasyona yol açabilir. Ayrıca, pulmoner ostiyumda birikime bağlı pulmoner darlık veya valvüler birikime bağlı ciddi mitral yetersizliği gelişebilir.^[15,16] Kapak hastalıkları nedeniyle endokardit riski de bu hastalarda artmıştır.

Genetik mutasyonun tipi, LDL-R aktivite derecesi ile ilişkili olarak aterosklerozun yaygınlığını ve başlama yaşını etkilemektedir. Reseptör defektif hastalarda aterosklerotik KV olaylar, ilk dekatta bile gelişebilmektedir. Doğuştan itibaren yüksek kolesterol düzey-

lerine maruz kalan bu hastaların, tedaviye başlanmadığı takdirde 3. dekada ulaşmaları çok nadirdir. Öte yandan tedavi edilen olgularda etkin LDL-K düşüşü sağlansa bile tedaviye geç başlanması durumunda aort darlığının ilerlemesi durdurulamamaktadır.^[15,16]

Aterosklerotik hastalığın saptamasına yönelik tarama ve izlem

Erken aterosklerotik KV hastalık riski çok yüksek olduğundan HoAH tanısı alan her olgu, subklinik aortik tutulum ve koroner arter hastalığı açısından araş-

Tablo 2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Lipit polikliniğinde uygulanan homozigot ailevi hiperkolesterolemi izlem ve tarama^[16] şeması görülmektedir.

	Tanıda	İzlemde	Açıklama
Öykü	+	+	3 ayda bir ay fizik bakı tekrarı
Fizik bakı			
Aile öyküsü (erken KV olay, ksantom, ksantalezma, akraba evliliği varlığı vb.)	+	-	Aile öyküsünü aldıktan sonra mümkünse tüm aile bireylerinin lipit profili ve klinik değerlendirmesi yapılıyor (aile taraması).
Lipit profili (Toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, Lipoprotein a)	±	±	Tam lipit profili 3 ayda bir izlenirken, LDL dışında lipit anormallığı olmayanlarda, her aferez seansı giriş ve çıkış T. Kolesterol ve LDL-K
Biyokimya analizleri	+	+	Bazalde CRP, KCFT, BFT, Albümin, KŞ, Elektrolitler, TSH, Hemogram bakısı. İzlemde TSH hariç tümü 3 ayda bir tekrarlanıyor. Aferez giriş-çıkış Ca ⁺² , Hemogram, Albümin bakılıyor.
KV risk faktörlerinin taranması ve hastanın eğitimi (aile dahil)	+	+	İzlemde 3 ayda bir
EKG	+	+	İzlemde 3 ayda bir
Ekokardiyografi	+	+	Kapak etkilenimine göre 6-12 ayda bir
Karotis Doppler USG	+	+	Yılda bir
Renal arter Doppler USG	+	±	Yılda bir (sorunsuz hastada 2 yılda bir)
Göz dibi bakısı	+	+	Yılda bir
Efor testi	+	±	Semptom yoksa 6 ayda bir
Aşil tendonun kalınlığının ölçülmesi (ultrasonografi veya röntgen)	+	±	Yılda bir
Koroner BT anjiyografi	±	±	Rutin değil, hastanın kliniğine göre değişken
Koroner anjiyografi	-	-	Rutin değil, hastanın kliniğine göre değişken
Kardiyak MR görüntüleme	±	±	Kapak tutulumu varsa bazalde rutin yapılıyor, İzlemde tekrarına hastanın kliniğine göre karar veriliyor.

CRP: C-reaktif protein; KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri; BFT: Böbrek fonksiyon testleri; KŞ: Kan şekeri; TSH: Troit stimulan hormon; BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Manyetik rezonans.

tırılmalıdır. İzlemede ise yıllık kalp ve aortanın ekokardiyografik incelemesi önerilmektedir.^[15,16] İlk tanı anında asemptomatik bile olsa hastalarda koronerlerin invazif olmayan bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografik değerlendirilmesi ve hastalığın şiddetine göre de bu tetkikin 5 yılda bir yinelenmesi önerilmektedir.^[15] Tabii burada radyasyona maruziyet özellikle de hastaların genç yaşı göz önüne alındığında önemli bir sorundur. Bu vakalarda en az 64 tercihan 320 tarayıcı (detektör) veya çift kaynaklı tarayıcı ("scanner") ile vücut ağırlığına göre uyarlanmış en düşük radyasyon dozu verilmeye çalışılmalıdır.^[32] Hastanın yaşı (çocuğun yaşı) olarak veriyorsa stress testi de iskemiyi saptamada önemlidir.^[15] Aortanın aterosklerotik yükü, manyetik rezonans görüntüleme veya transözefajiyal ekokardiyografi ile de değerlendirilebilir.^[33]

Konvansiyonel koroner anjiyografi klinik iskemik semptomları veya kapak disfonksiyonu olanlarda ve

invazif olmayan kardiyak değerlendirme sonuçlarında koroner ciddi birikimden şüphelenilen olgularda yapılmalıdır. HoAH'de ostial darlık riski yüksekliği nedeni ile invazif anjiyografi sırasında dikkatli olunması gereklidir. Bu nedenle de homozigot hastalarla deneyimli invazif kardiyologlar tarafından gerçekleştirilmelidir.^[15]

Geç tanı alan hastalarda koroner revaskülarizasyon ve aort kapak replasmanı sıklıkla gerekmektedir. Ancak, cerrahi mortalite bu hastalarda yüksektir. Özellikle aort kökündeki aterosklerotik plak ve ciddi kalsifikasyon sonucu gelişen "porselen aorta" durumu geç tanı alan olgularda siktir ve cerrahi olarak aort kökünün değişimini gerektirebilir. Bu hastaların da yine HoAH'de deneyimli kardiyak cerrahlar tarafından ameliyat edilmesi gerekmektedir.^[34]

İzlemede, aferez vb tedavilerle etkin LDL-K düşüşü sağlansa bile hem afereze hem de hastalığın do-



Şekil 2. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgularında çeşitli görüntüleme yöntemleri ile belirlenen aterosklerotik lipid birikimleri ve klinik sonuçları görülüyor: **(A)** Doppler ekokardiyografide ciddi aort darlığını gösteren akım trasesi (sistolik aortik gradient 88 mmHg), **(B)** Karotisin ultrasonografik değerlendirmesinde ana karotis arter (KKA) ve internal karotis arter (IKA) duvarları diffüz kalınlaşmış, lümeni daraltan kalsifik plaklar görülüyor (3 yıldır düzenli aferez tedavisi alan 22 yaşındaki olgu) SKM: Sternoklaidomastoid kas, İJV: İnternal Jugüler Ven. **(C)** Sol ventrikül çıkış yoluna ait SSFP ("steady-state free precession") sekans görüntüde sistol esnasında aort kapağı düzeyinde stenoza bağlı jet akım (beyaz ok) ve aort kapak yaprakçıklarında kalınlaşma izlenmekte, **(D)** Koroner anjiyogramda sağ koroner arter ostiumunda orta derece darlık yaratan plak (3 yıldır düzenli afereze giren 28 yaşındaki olgu), **(E)** Manyetik rezonans görüntülemede desendan torasik aorta seviyesinde, sol ana pulmoner arter düzeyinden başlayan ve superior mezenterik arter orifisi seviyesine dek devam eden diseksiyon flebi ve asendan aortadan itibaren duvar çeperinde yaygın lipid birikimleri izleniyor.



Şekil 3. (A) Dört yıldır düzenli afereze giren 21 yaşındaki homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgusuna ait kalınlaşmış Aşil tendonu; **(B)** Transvers kesitten alınmış ultrasonografik görüntüde lipit birikimine bağlı inhomojen ekojenitede ve kalınlaşmış Aşil tendonu görülüyor. Aşil tendonu kalınlığı 10.4 mm (normal değeri <6 mm).

ğası gereği KV yapılarıdaki lipit birikimlerine bağlı komplikasyonlar sıklıkla gelişebilmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü HoAH tanısı alan hastaların izlem ve tedavilerinin AH konusunda deneyimli lipidolog ve kardiyolog içeren bir ekip tarafından gerçekleştirilmesi önemle vurgulanmaktadır.^[15] Tablo 2’de EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Lipit polikliniğinde uyguladığımız HoAH izlem ve tarama şeması görülmektedir.^[16] Buna göre HoAH tanısı alan her hasta ateroskleroz açısından EKG, ekokardiyografi, karotis ve vertebral arter Doppler Ultrasonografi, renal arterler ve klinik bulguların varlığına göre diğer arterlerin ultrasonografik görüntülemesi ile taranmaktadır. Şekil 2’de HoAH olgularının vasküler aterosklerotik bulguları görülüyor. Tüm hastalara göz dibi bakışı ve efor testi rutin olarak yapılmaktadır. Saptanan bulgulara göre 6 ay veya yılda bir bu tetkikler yinelenmektedir. Serum lipit ölçümleri, afereze giren hastalarda her seans öncesi ve sonrası, girmeyen hastalarda 3 ayda bir tekrarlanmaktadır. Ayrıca tedavinin etkinliği açısından yıllık aşil tendonu kalınlığı ölçümü (radyografi veya USG ile)^[30] yapılmaktadır (Şekil 3). KV tutulumu belirlemeye yönelik ileri tetkikler (koroner anjiyografi, tomografi, manyetik rezonans vb) ise hastanın klinik durumu ve yaşı göz önüne alınarak gerçekleştirilmektedir. Radyasyona maruziyet nedeniyle tomografi ve anjiyografi bazalde ve izlemde rutin olarak kullanılmamaktadır.

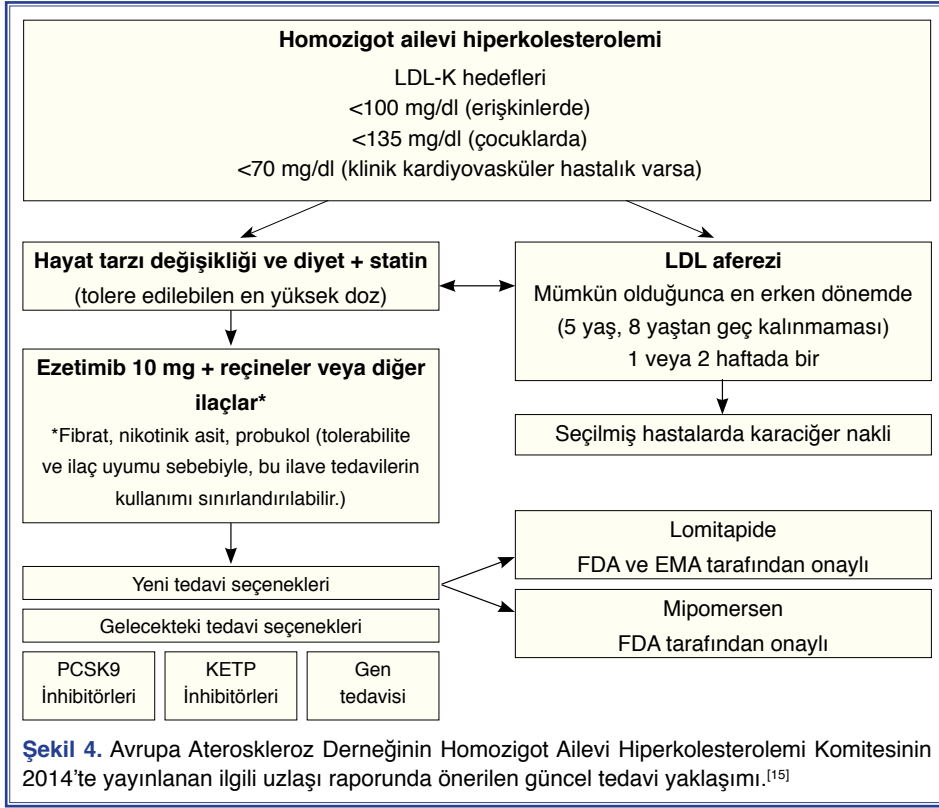
HoAH’de Tedavi

HoAH’de hastalığın ağırlığını belirleyen, LDL-R sayısıdır. Bu nedenle homozigot hastalarda statin vb

antilipit ajanlarla hedef LDL-K düzeylerine ulaşılması neredeyse imkansızdır. Dolaşımdaki aterojenik Apo B içeren lipoproteinlerin mekanik olarak temizlenmesi temeline dayanan aferez tedavisi, halen HoAH’de en etkin yöntemdir. Tabi ki hiperkolesteroleminin standart tedavisi olan doymuş yağdan fakir, kolesterol kısıtlı bir diyet bu hastalara da uygulanmalıdır. Ancak, LDL-K düzeylerine bu diyetin etkisi çok sınırlıdır. Diyetle beraber tüm risk faktörlerine yönelik yaşam tarzı değişikliği mutlaka her yaştaki HoAH hastasına benimsetilmelidir. Fiziksel aktivite önerilirken aort darlığının ve koroner osteal lezyonların ciddiyetine dikkat edilmelidir.^[15]

a. İlaç tedavisi

Antilipit tedavi (statinler), bu hastalarda LDL-K düzeylerini hedef değerlere düşürmeye yetmese de KV olay gelişimini önlemeleri veya ertelemeleri nedeniyle tanı konur konmaz tolere edilebilen en yüksek dozda başlanmalıdır. Statinler, reseptör negatif HoAH’de bile tedavinin önemli bir parçasıdır.^[35] Alta yatan genetik duruma bağlı olarak statinlere yanıt değişmekle birlikte hastaların çoğunda en fazla %10-25 civarında LDL-K düşüşü sağlayabilirler.^[36] Tedavinin ikinci basamağı statin tedavisine kolesterol emilim inhibitörü ezetimibe (10 mg/gün) eklemektir.^[15,37] Bu da ilave olarak LDL-K düzeylerinde %15 azalma sağlayacaktır. Antilipit tedavi dışında asemptomatik olsalar da bu hastalarda asetil salisilik asit kullanılması, KV olayları önlemede önerilmektedir.^[15] Şekil 4’te Avrupa Ateroskleroz Derneğinin HoAH Komitesinin



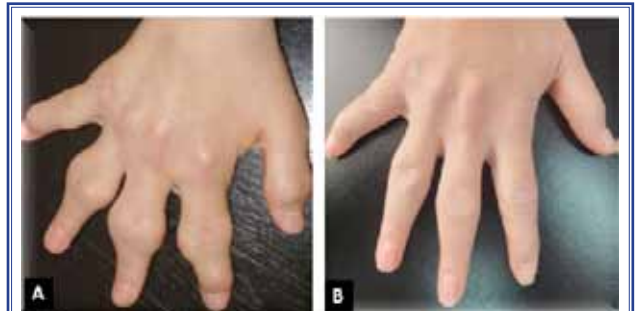
2014'te yayınlanan ilgili uzlaşma raporunda önerilen güncel tedavi yaklaşımı görülmektedir.^[15]

b. Aferez tedavisi

İlk kez 1975'te plazmaferezle başlayan lipidlerin kandan uzaklaştırılması (ayıklanması) yöntemi, günümüze dek geçen sürede geliştirilen aferez teknikleri ile HoAH'de temel tedavi halini almıştır. Yeni aferez yöntemlerinde seçicilik oldukça yüksektir, HDL-kolesterol ve diğer esansiyel plazma proteinleri etkilenmeden sadece en yüksek aterojenik riske sahip Apo B-100 içeren lipoproteinler kandan uzaklaştırılmaktadır.^[38] Son yıllarda geliştirilmiş olan tam kan kullanılarak plazmadan LDL uzaklaştırması, halen en etkin yöntem olarak bildirilmektedir.^[27,38]

LDL aferezi uygulamalarında, hastanın LDL-K düzeyi ve tıbbi tedaviye yanıt durumu endikasyonu belirleyen faktörlerdir.^[27,38,39] Ülkemizde LDL aferezi uygulama esasları "Terapötik Aferez Merkezleri Yönetmeliği ve Ulusal Terapötik Aferez Kılavuzu" kapsamında ele alınmıştır.^[26] Bu kılavuza göre dünya genelinde kullanılan çeşitli hasta dahil etme kriterlerinden herhangi biri aferez tedavisi için endikasyon olarak benimsenebilir.

HoAH'de aferez tedavisi ile 2-4 yıl içinde ksantomların tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (Şekil 5).^[15,16] Bu hastalarda aferez tedavisinin, temel ve uzun süreli amacı, genel olarak hastayı KV olaylardan korumaktır.^[38] Randomize çalışma verileri olmamakla birlikte LDL aferezi ile anti aterojenik, anti trombojenik ve anti enflamatuvar etkilerle KV olayların



Şekil 5. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgusunda; (A) Aferez tedavisine başlamadan önce el tendonlarında ksantomlar izleniyor (22 yaşında iken), (B) iki yıl düzenli aferez sonrası parmaklardaki tendon ksantomlarının belirgin gerilediği görülüyor (24 yaşında). Düzenli aferez sonucunda tendon ksantomları gerilemesine rağmen olgu, 27 yaşında hiperkolesteroleminin aterosklerotik komplikasyonları ile kaybedildi.

önlendiği veya ertelendiği kabul görmektedir.^[26,27,38,39] LDL aferezinin, ilerleyici ateroskleroz, aortik fibrozis ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir.^[38] Ancak bu olumlu etkilerin sağlanabilmesi için tedaviye çok erken yaşlarda başlanması gerekmektedir. Ulusal Terapötik Aferez Kılavuzunda özellikle homozigot hastalarda oluşabilecek aort darlığının engellenmesi için küçük yaşlarda tedaviye başlanması (6-7 yaşlarında) önerilmektedir.^[26] Nitekim, EÜTF Kardiyoloji-lipit polikliniğinin HoAH serisinde düzenli ve etkin aferez tedavisine rağmen tüm olgularda aort darlığı derecesinin ekokardiyografik ve klinik olarak ilerlediği görülmüş ve bu hastalarda esas sorunun aferez tedavisine başlama yaşının geç olması olarak yorumlanmıştır.^[16]

Aferez tedavisinin teknik özelliği; sağlanan LDL düşüşünün süreğen olmamasıdır. İşlem sonrası LDL-K hızla yükselmeye başlamakta ve hastadan hastaya değişmekle birlikte birkaç gün içinde eski düzeyine dönmektedir. Hastanın kullandığı antilipit ilaçlar da bu süreci etkilemektedir. Bu nedenle homozigot hastalarda genelde haftada bir aferez tedavisi önerilir.^[38] İşlemin sıklığı ve her bir işlemin uygulama süresi, hastanın uyumu, hastalığın ağırlık derecesi (klinik ve laboratuvar) ve ilerleyici KV hastalık durumu göz önüne alınarak belirlenmelidir.

LDL aferezi yönteminin başarılı kabul edilmesi için akut dönemde LDL-K'de yaklaşık %60 düşme sağlanmalıdır.^[15,16,26,38] Ancak kısa süre sonra LDL-K değerlerinde tekrar artma olacağından sadece aferez seansına giriş çıkış LDL-K düzeylerini değerlendirmek tedavinin etkinliğini belirlemede yetersiz olacaktır. Bu amaçla zaman-LDL değişimini gösteren çeşitli formüller geliştirilmiştir.^[38] Güncel Ulusal Terapötik Aferez Rehberinde, tedavinin hedefi "zaman ortalamalı kolesterol düzeyini %45-55, LDL-K ve lipoprotein A düzeyini %40-60 azaltmak" olarak belirlenmiştir.^[26,38] Tedaviye süresiz olarak devam edilmesi ve belirtilen zaman-ortalamalı kolesterol ve LDL-K düzeyleri düşürülerek hedef düzey korunacak şekilde işlem sıklığının ayarlanması (genelde 1-2 haftada bir) önerilmektedir.^[26]

Literatürde düzenli lipit aferezine giren hastaların %25'inde KV hastalıkta ilerleme veya yeniden gelişme bildirilmektedir.^[40] Üstelik bu durum bazal kolesterol değerlerine göre aferez ile %45-60 azalma sağlanmasına rağmen görülmektedir. Bu durum, afe-

rezle sağlanan lipit düşüşünün süreğen olmamasına bağlanmaktadır.^[16] EÜTF erişkin HoAH serimizde 13 yıllık izlemde aferez yapılan olgularda karotis lezyonları ilerlemiştir.^[16]

HoAH'de temel tedavi haline gelmesine rağmen aferez, pahalı, zor ulaşılabilir, zaman alıcı ve invazif bir yöntem olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Afereze bağlı sıklıkla bildirilen yan etkiler, işlem sırasında gelişen hipotansiyon, karın ağrısı, bulantı, hipokalsemi, demir eksikliği anemisi ve alerjik reaksiyonlardır.^[15,16] HoAH hastalarında afereze ilgili önemli bir sorun da tedaviyi reddetme ve başladıktan sonra bırakma oranlarının yüksek oluşudur. EÜTF erişkin aferez serisinde tedaviye devam oranı %60'dır.^[16] Gerek işlemin invazif olması gerekse kronik ve zaman alıcı bir tedavi olması hastalarda bıkkınlık ve uyumsuzluğa yol açmaktadır. 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.

c. HoAH tedavisinde yeni ajanlar

Görüldüğü gibi, lipit aferezi HoAH için hayat kurtarıcı olmasına rağmen, gerçek yaşamda kolay ve uyum sağlanabilir bir tedavi değildir. Nitekim, daha süreğen ve etkin lipit düşüşü sağlayacak hem de daha kolay uygulanabilir yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır.^[16] Özellikle Apo B düşüşü sağlayan yeni ajanlar umut vaat etmektedir. Bu amaçla 3 grup ilaç geliştirilme aşamasından klinik kullanıma geçmiştir. Bunlar, LDL-R yıkımını önleyen PCSK9 inhibitörleri, Apo B sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (mipomersen) ve Apo-B'nin çok düşük dansiteli lipoprotein ve şilomikronlara aktarılması engelleyen mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) inhibitörü lomitapidedir.^[41] HoAH'de mipomersen ve lomitapide kullanımı FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır.

Lomitapide, bağırsak ve karaciğerde, MTP'i inhibe ederek trigliserid ve fosfolipitlerin şilomikron ve lipoproteinlere (VLDL) aktarılmasına engel olur. Oral olarak kullanılan bu ajan, HoAH hastalarında 26 haftalık kullanımı süresinde standart tedaviye ilave olarak LDL-K ve Apo B düzeylerini %50 ve lipoprotein (a) düzeylerini %15 oranında düşürmüştür.^[42] Ayrıca LDL aferezi uygulanan hastalara lomitapide eklenme-

si, yine 26 haftalık süreçte %34 olguda aferez ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmış veya aferez sıklıklarının azaltılabildiğini sağlamıştır.^[42] Lomitapide, bağırsakta da etkili olduğundan yan etki olarak ciddi diyare ve gaz yakınmasına neden olabilir. Bunu önlemek için hastaların çok sıkı, yağdan fakir (toplam enerjinin < %20'si yağdan olacak şekilde) diyet yapmaları gerekmektedir. Tedavi ile beraber mutlaka yağda eriyen vitamin takviyesi kullanılmalıdır. İlacın beklenen bir yan etkisi de karaciğerde yağ birikimidir. Çalışmalarda 26 haftada karaciğerde yağ miktarında %9, 78 haftada ise %8 artış bildirilmiştir.^[42] Lomitapide bağlı gelişen karaciğer yağlanması, kronik kullanımla ilişkilidir ve geri dönüşlüdür. Bu etki aslında Apo B'yi azaltan tüm yeni antilipit ajanlarla gelişmesi beklenen bir etkidir.

Mipomersen, HoAH'de kullanıma giren diğer bir yeni ajandır. İkinci jenerasyon "Antisense oligo nükleotid" olup haftada bir derialtına enjeksiyonla uygulanmaktadır. Mipomersen, Apo B'yi sentezleten mesajcı RNA'ya bağlanarak ribozomal Apo B sentezine engel olur. HoAH'de standart tedaviye eklenmesi ile 26. haftada plazma LDL-K ve Apo B düzeylerinde %25-36 azalma, lipoprotein (a) düzeyinde ise %30 azalma elde edilmiştir.^[43] Renal atılımı olmaması, karaciğerde metabolizma olmaması nedeniyle ilaç etkileşimine maruz kalmadığı düşünülmektedir. En sık yan etkileri, enjeksiyon yerinde kızarıklık (%70-84'e kadar), grip benzeri semptomlar (ilk günlerde ve plasebo ile benzer oranda) ve karaciğer fonksiyonlarında yükselmedir. Olgularda %10 karaciğer yağlanması bildirilmektedir. Uzun dönem karaciğerdeki yağlanmanın sonuçları bilinmemektedir, ancak bu tüm Apo B sentezini engelleyen ilaçların ortak bir özelliğidir.

PCSK9 inhibitörleri, LDL-R'nin yıkımını önleyerek antihiperlipidemik etki gösterirler. Heterozigot hastalarda en çok gelecek vaat eden ajan grubu olarak görülmektedirler. PCSK9'u hedefleyen monoklonal antikor yöntemiyle yapılan PCSK9 inhibisyonu ile standart tedavi alan HeFH hastalarında, ilave %65 plazma LDL-K düzeyi düşüşü sağlanmıştır.^[44-45] HoAH'de bu ajanların kullanımına dair yeterli çalışma yoktur, ancak etki mekanizmalarından ötürü reseptör defektif veya PCSK9'da işlev artıran bir mutasyona sahip HoAH olgularında yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.^[15] Nitekim, reseptör defektif HoAH hastalarında, evolokumab (AMG 145, 420 mg deri altından her 2 hafta bir enjeksiyon) ile LDL-K

düzeylerinde %26-%31 azalma elde edilmiştir.^[46-47] Bu ajanlar, HoAH hastaları için gelecekte olası tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.^[15]

Kolesterol ester transfer proteini (KETP) inhibitörleri de HoAH hastaları için gelecekte olası tedavi seçenekleri arasındadır.^[15] Bu ajanlar, HDL düzeylerini artırmanın yanında Apo B içeren lipoproteinlerin klirensini artırarak LDL-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde anlamlı azalma sağlarlar. HoAH'de statin tedavisine eklenmelerinin yararlı sonucu tek bir çalışmada bildirilmiştir.^[48]

Gen replasman tedavisi, gen mutasyonuna bağlı bir hastalık olan HoAH'de yararlı olabilir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir.^[49]

Türkiye'de HoAH

Ülkemizde HoAH ile ilgili çok az sayıda çalışma olup, toplumumuzdaki sıklığı, bu hastalara yaklaşım, tedavinin etkinliği, sağkalım düzeyi vb bilinmemektedir.^[16] Yayınlar, bir iki aferez merkezine ait homozigot hasta serisi ile genellikle izlem bilgisi içermeyen bireysel olgu sunumlarından ibarettir.^[50-58] Genellikle kısa dönem başarılı aferez ve koroner cerrahi sonuçlarını bildiren bu olgu sunumları incelendiğinde çoğunluğunda AH tanısının geç olduğu ve afereze geç başlandığı görülmektedir. HoAH'de tek uzun izlem çalışması, EÜTF Kardiyoloji-Lipit polikliniğinin 13 yıllık izlemine içermektedir.^[16] Erişkin 17 olgudan oluşan bu seride, mortalite oranı %26,6'dır. Bir lipit polikliniğinin HoAH'de bilinçli yaklaşımı ile elde edilen bu oranın ülke genelindeki standart yaklaşım ortamında çok daha yükseleceği aşikardır. Üstelik bu serideki mortalitenin esas sorumlusu bu hastalarda tanının geç konması, geç tedavi ve hekimlerin yanlış yönlendirmeleri olarak yorumlanmıştır. Halbuki, HoAH'de, aterosklerotik sürecin önlenmesi ve uzun dönem hayatta kalımın sağlanması için en önemli nokta erken tanıdır. Üstelik AH, fizik bakı, ayrıntılı anamnez (aile öyküsü) ve lipit düzeylerinin değerlendirilmesi ile tanısı rahatlıkla klinik olarak konabilen ve tedavi edilebilir genetik bir hastalıktır. Erken tanı için hekimlerin AH farkındalığının artırılması gerekmektedir. Özellikle birinci basamak hekimlerinin, çocuk ve gençlerde kolesterol yüksekliği konusunda bilinçlendirilmesi önemli bir adım olacaktır. Halkımıza da AH'nin yaygın ve ölümcül bir hastalık olduğu ve kolesterolün zararlarının bu hastalarda çocukluk yaşlarında başladığı farkındalığı kazandırılmalıdır. Bütün

bunların başarılabilmesi için, Ulusal AH tanı ve tedavi politikasının geliştirilmesi gerekmektedir.

Dr. M. Kayıkçoğlu, Agerion, Amgen ve Sanofi-Genzyme firmalarının ilgili antilipit ajanlarla yürüttüğü çalışmalarda araştırmacıdır.

Kaynaklar

- Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795-803. [CrossRef](#)
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214-25. [CrossRef](#)
- 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):S9-17. [CrossRef](#)
- 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](#)
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-32. [CrossRef](#)
- 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](#)
- Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome/National Research Council Canada = Génome/Conseil national de recherches Canada*. 2006;46:1343-50
- 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](#)
- 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](#)
- Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev* 2004;25:49-68.
- 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 Genetics* 1989;26:32-6. [CrossRef](#)
- 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](#)
- Lehrman MA, Schneider WJ, Brown MS, Davis CG, Elhammer 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.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2014 Feb 28. (In press). [CrossRef](#)
- Cuchel M, Bruckert HN, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014 21;35:2146-57
- Kayıkçoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:599-611.
- Sudhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russel DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shard with different proteins. *Science* 1985;228:815-22. [CrossRef](#)
- Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:656-65. [CrossRef](#)
- 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. *ProcNatlAcadSci USA* 1987;84:6919-23. [CrossRef](#)
- Eroğlu Z, Selvi N, Kosova B, Biray C, Kumral E, Topçuoğlu N, et al. Absence of apolipoprotein B-3500 mutation in Turkish patients with coronary and cerebrovascular atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:7-9.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):172-7. [CrossRef](#)
- 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](#)
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Lepert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-6. [CrossRef](#)
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893-6. [CrossRef](#)
- Sinan ÜY, Sansoy V. Ailevi Hiperkolesterolemi: Epidemiyolo-

- loji, genetik, tanı ve tarama. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42 (Suppl. 2):1-9.
26. TC Sağlık Bakanlığı, Ulusal Terapötik Aferez Rehberi 2013, sf:63-65. <http://www.saglik.gov.tr/DAGM/dosya/1-76699/h/ulusalteson.pdf>
 27. Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:487-91. [CrossRef](#)
 28. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia. *PLoS Curr* 2011 May 23;3:RRN1238. doi: 10.1371/currents.RRN1238. [CrossRef](#)
 29. Umans-Eckenhuisen 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](#)
 30. 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.
 31. 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](#)
 32. Siripornpitak S, Pornkul R, Khowsathit P, Layangool T, Promphan W, Pongpanich B. Cardiac CT angiography in children with congenital heart disease. *Eur J Radiol* 2013;82:1067-82. [CrossRef](#)
 33. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:509-18. [CrossRef](#)
 34. Grenon SM, Lachapelle K, Marcil M, Omeroglu A, Genest J, de Varennes B. Surgical strategies for severe calcification of the aorta (porcelain aorta) in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2007;23:1159-61.
 35. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7. [CrossRef](#)
 36. Pisciotto L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006;188:398-405.
 37. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75. [CrossRef](#)
 38. Çoker M. Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde LDL aferezi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42(Suppl.2):32-46.
 39. Kayıkçıoğlu M. Uzman Yanıtları: Ailesel hiperkolesterolemide aferez tedavisi kimlere önerilmelidir? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41:182.
 40. 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](#)
 41. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71. [CrossRef](#)
 42. Cuchel M, Meagher E, Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with HoFH: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
 43. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006. [CrossRef](#)
 44. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:2408-17. [CrossRef](#)
 45. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36. [CrossRef](#)
 46. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013;128:2113-20. [CrossRef](#)
 47. Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): Results of the randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2014;235:e12 [Abstract]. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.004. [CrossRef](#)
 48. Raal FJ, Marais AD, Gagne C, Gaudet D, Viljoen J, Hemphill L, et al. Torcetrapib/atorvastatin substantially raises HDL-C and markedly lowers LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Suppl* 2007;8:204. (Abstract P023-764).
 49. Kassim SH, Li H, Bell P, Somanathan S, Lagor W, Jacobs F, et al. Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther* 2013;24:19-26. [CrossRef](#)
 50. Emrah Oğuz, Fatih Ayık, Mirali Mecidov, Yüksel Atay. Homozigot ailesel hiperkolesterolemili onüç yaşındaki hastada koroner arter hastalığı ve supravavüler aort darlığının cerrahi tedavisi. *Koşuyolu Kalp Dergisi* 2011;14:89-92.

51. Balta S, Balta I, Demirkol S, Yeşil FG. Hypoplastic aorta in a patient with familial hypercholesterolemia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013 Nov 25. doi:10.5152/akd.2013.4891. [CrossRef](#)
52. 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](#)
53. 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](#)
54. 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.
55. Bozbeyoğlu E, Nurkalem Z, Erdem A, Karacı AR. Supraaortik aortik stenosis secondary to severe lipid accumulation in the ascending aorta in a patient with uncontrolled familial hyperlipidemia. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:524. [CrossRef](#)
56. Eminoglu TF, Yenicesu I, Tumer 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](#)
57. Küçükçongar A, Yenicesu I, Tümer L, Kasapkara CS, Ezgü FS, Paşaoğlu O, et al. Apheresis-inducible cytokine pattern change in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Transfus Apher Sci* 2013;48:391-6. [CrossRef](#)
58. 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](#)