



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ ÇOCUK
HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem ABDİKAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ ÇOCUK
HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem ABDİKAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tefvik KARAGÖZ**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Pediatric eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT'e ve diğer hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Tefik KARAGÖZ'e

Tezimin tüm aşamalarında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. H. Hakan AYKAN, sayın Prof. Dr. Ali DÜZOVA, sayın Doç. Dr. İlker ERTUĞRUL ve sayın Uzm. Dr. Ercan AYZAZ'a,

Birlikte çalıştığımız dönemde verdikleri destekle tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Başasistanlık sürecinde ve tüm pediatri asistanlık döneminde hem tez hem hekimlik açısından kendilerinden çok şey öğrendiğim, bana her anlamda destek olan Dr. Merve ERDEM ve Dr. Kübra CEBECİ'ye,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her konuda yol gösteren ve destekleyen canım aileme,

Tıp hayatım, başasistanlık ve tez sürecimde her zaman yanımda ve bana destek olan, hayatımı daha anlamlı kılan canım hayat arkadaşım Dr. Sinem ASKER'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Görkem ABDİKAN

ÖZET

Abdikan, G., Ailesel Hiperkolesterolemili Çocuk Hastaların Kardiyovasküler Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Ailesel hiperkolesterolemi otozomal dominant kalıtılan yaygın bir durumdur. Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünü kodlayan gende, apolipoprotein B geninde veya PCSK9 proteinini kodlayan genlerin üçünden birinde olan bir mutasyon ailesel hiperkolesterolemiye neden olur. Bu mutasyonlar yaşam boyu LDL kolesterol seviyesinde yüksekliğe ve erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalıklara neden olur. Tedavi edilmediği takdirde heterozigot hastalarda, mutasyonları taşımayanlara göre erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık riskinde önemli derecede artış görülür. Çalışmamızda hastanemizde takip edilen çocuk yaş grubundaki ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastaların kardiyovasküler durumunun yaş, kolesterol düzeyleri ve risk faktörleri ile olan ilişkilerinin kendi içinde karşılaştırılması ile literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır. Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ailesel hiperkolesterolemi tanısıyla takipli 5-18 yaş arasında, total ve LDL kolesterol düzeyleri 95 persentil üzeri olan 32 hasta ile aynı demografik özelliklere sahip total ve LDL kolesterol düzeyleri normal olan 35 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubu birbirleriyle EKO, EKG, efor testi ve karotis USG ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde 3 hastada orta derece mitral yetmezlik, 3 hastada aort yetmezliği, 2 hastada aort darlığı ve 1 hastada aort darlığı ve yetmezliği birlikte olduğu gözlemlendi. Homozigot hastaların interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları, sol ventrikül içi hacimleri ve sol ventrikül kütle indeksleri (sırasıyla $99\pm 25,65$ ve $70,96\pm 18,12$ g/m² p=0,015) heterozigot hastalarına göre daha yüksek bulundu. Kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastalar karşılaştırıldığında, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların aort STB çapı ölçümlerinin (sırasıyla $16,47\pm 2,58$ ve $19,65\pm 3,20$ mm p=0,030) anlamlı derecede daha düşük, İVKZ ölçümlerinin ise (sırasıyla $75,60\pm 3,65$ ve

70,14±9,72 ms p=0,024) anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlemlendi. Homozigot AH hastalarının tüm global longitüdünel strain ölçümleri heterozigot hastalara göre daha düşük bulundu, ancak yalnız GLPS-LAX ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla %15,70±2,40 ve %20,31±3,26 p=0,028). 2 hastada eksentrik hipertrofi, 3 hastada konsentrik remodelling tespit edildi. 27 hastanın ventrikül geometrisi normaldi. Homozigot AH tanılı 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde ve heterozigot AH tanılı 24 hastanın 3 (%12,5)'ünde efor testi, hedef kalp hızına ulaşlamadan bitkinlik nedeniyle sonlandırıldı. Karotis USG ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu EKG verileri açısından karşılaştırılarak değerlendirildiğinde hasta grubun P dalga dispersiyonu, PR dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Hasta grubun QTc süresi ölçümleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundu (sırasıyla 416,96±22,12 ve 406,35±17,28 ms p=0,023). Sonuç olarak; ailesel hiperkolesterolemi, kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olan bir durumdur. AH taraması ile bu hastaların erken tespit edilmesi ve sıkı kan LDL kolesterolü kontrolüne erken başlanması, kardiyovasküler sonuçlarını olumlu yönde etkileyecektir. Bu hastalar kardiyoloji takibinde olmalıdır ve EKO ile strain ölçümleri rutin yapılmalıdır. Böylece subklinik fonksiyon bozuklukları daha erken tespit edilebilir.

Anahtar kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, ateroskleroz, ekokardiyografi, strain.

ABSTRACT

Abdikan, G., Cardiovascular Assessment of Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatric Specialization Thesis, Ankara, 2020. Familial hypercholesterolemia is a common autosomal dominant inherited condition. A mutation in the gene encoding the low density lipoprotein receptor, the apolipoprotein B gene, or one of three genes encoding the PCSK9 protein causes familial hypercholesterolemia. These mutations cause lifelong high levels of LDL cholesterol and early onset cardiovascular diseases. If left untreated, heterozygous patients have a significantly increased risk of early onset cardiovascular disease compared to those who do not have the mutations. In our study, it is aimed to contribute to the literature by comparing the cardiovascular status of patients with familial hypercholesterolemia in the pediatric age group followed up in our hospital with age, cholesterol levels and risk factors. In our study, 32 patients between the ages of 5-18 who were followed-up with the diagnosis of familial hypercholesterolemia in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Metabolism and Nutrition, and Division of Pediatric Cardiology, with total and LDL cholesterol levels above 95th percentile and 35 healthy control group with similar demographic characteristics and normal total and LDL cholesterol levels were included. When the patient group was compared with each other by ECHO, ECG, exercise test and carotid USG, it was observed that 3 patients had moderate mitral regurgitation, 3 patients had aortic regurgitation, 2 patients had aortic stenosis, and 1 patient had aortic stenosis and insufficiency. Interventricular septum and left ventricular posterior wall thickness, left ventricular volume, and left ventricular mass index (99 ± 25.65 and 70.96 ± 18.12 g / m², respectively, $p = 0.015$) in homozygous patients were found to be higher than heterozygous patients. When patients with a blood LDL cholesterol level below 200 mg / dL and those with 200 mg / dL and above were compared, the aortic STJ diameter measurements of patients with high LDL cholesterol levels (16.47 ± 2.58 and 19.65 ± 3 , respectively, 20 mm $p = 0.030$), and IVCT measurements (75.60 ± 3.65 and 70.14 ± 9.72 ms,

respectively, $p = 0.024$) were significantly longer. All global longitudinal strain measurements of homozygous FH patients were found to be lower than heterozygous patients, but only a statistically significant difference was found in GLPS-LAX measurement ($15.70 \pm 2.40\%$ and $20.31 \pm 3.26\%$, respectively, $p = 0.028$). Eccentric hypertrophy was detected in 2 patients and concentric remodeling in 3 patients. Ventricular geometry of 27 patients was normal. Exercise test was terminated due to exhaustion before reaching the target heart rate in 2 (28.6%) of 7 patients with homozygous FH and in 3 (12.5%) of 24 patients with heterozygous FH. There was no significant difference between carotid USG measurements. When the patient group and the healthy control group were compared in terms of ECG data, it was found that the P wave dispersion, PR dispersion and QT dispersion measurements of the patient group were significantly higher than the control group. QTc time measurements of the patient group were also significantly longer than the control group (416.96 ± 22.12 and 406.35 ± 17.28 ms, respectively, $p = 0.023$). As a result; familial hypercholesterolemia is a condition that has adverse effects on the cardiovascular system. Early detection of these patients with FH screening and early initiation of strict blood LDL cholesterol control will positively affect cardiovascular results. These patients should be under cardiology follow-up and ECHO and strain measurements should be done routinely. Thus, subclinical dysfunctions can be detected earlier.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, echocardiography, strain

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Lipit ve Lipoprotein Metabolizması	4
2.1.1. Lipit Çeşitleri ve Biyokimyasal Özellikleri	4
2.1.2 Lipoprotein Metabolizması	8
2.1.2.1 Lipoproteinlerin Yapısal Özellikleri	8
2.1.2.2. Apolipoproteinler	10
2.1.2.3 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)	15
2.1.2.4. Lipoprotein Metabolizmasında Yer Alan Enzimler	16
2.1.2.5. Lipoprotein Metabolizmasını Kontrol Eden Reseptörler	19
2.2. Hiperlipidemiler	21
2.2.1. Hiperkolesterolemiler	22
2.2.1.1. Ailesel Hiperkolesterolemi	22
2.2.1.2. Ailesel Defektif ApoB100	27
2.2.1.3. Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi	27
2.2.1.4. Sitosterolemi	27
2.2.1.5. Poligenik Hiperkolesterolemi	28
2.2.2. Hipertrigliseridemi ile Birlikte Hiperkolesterolemi	28
2.2.2.1. Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH)	28
2.2.2.2. Ailesel Disbetalipoproteinemi (Tip 3	29
Hiperlipoproteinemi)	
2.2.3. Hipertrigliseridemiler	30
2.2.3.1. Ailesel Şilomikronemi (Tip 1 Hiperlipidemi)	31
2.2.3.2. Ailesel Hipertrigliseridemi (Tip 4 Hiperlipidemi)	31

2.2.3.3. Hepatik Lipaz Eksikliği	32
2.2.4. Kolesterol Taraması	32
2.2.5. Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	33
2.2.6. Hiperkolesteroleminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	33
2.2.6.1. Ateroskleroz	34
2.2.6.2. Hiperkolesterolemik Valvülopati	36
2.3. Hiperkolesterolemi Hastalarının Kardiyovasküler Değerlendirmesi İçin Kullanılan Yöntemler	37
2.3.1. Elektrokardiyografi	37
2.3.2. Ekokardiyografi	40
2.3.3. Strain Ekokardiyografi	43
2.3.4. Efor Testi (Egzersiz EKG Testi)	49
2.3.5. Karotis Arter Ultrasonografisi	51
2.3.6. Nabız Dalga Hızı Ölçümü	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Katılımcıların Seçimi	56
3.2. Etik Kurul Onayı	56
3.3. Ekokardiyografi Verilerinin Toplanması	57
3.4. Elektrokardiyografi Verilerinin Toplanması	59
3.5. Efor Testi Verilerinin Toplanması	59
3.6. Karotis USG Verilerinin Toplanması	59
3.7. Nabız Dalga Hızı ve Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	60
Verilerinin Toplanması	
3.8. İstatistiksel Analiz	61
4. BULGULAR	62
4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri	62
4.2. Hastaların Ekokardiyografi Verilerinin Değerlendirilmesi	65
4.3. Katılımcıların Elektrokardiyografi Verilerinin Değerlendirilmesi	74
4.4. Katılımcıların Efor Testi Verilerinin Değerlendirilmesi	76
4.5. Katılımcıların Karotis USG Verilerinin Değerlendirilmesi	78

4.6. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastaların ABPM ve Nabız Dalga Hızı Ölçümlerinin Değerlendirmesi	79
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
7. KAYNAKLAR	95
8. EKLER	110
EK 1. Veri Toplama Formu	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPM	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
ADBL	: Ailesel disbetalipoproteinemi
AH	: Ailesel hiperkolesterolemi
AHTG	: Ailesel hipertrigliseridemi
AKH	: Ailesel kombine hiperlipidemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
Apo	: Apolipoprotein
AST	: Aspartat aminotransferaz
bbNDH	: Brakial-bilek nabız dalga hızı
BUN	: Kan üre azotu
CCA	: <i>A. carotis communis</i>
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CW	: <i>Continuous wave</i> -Devamlı dalga
DKB	: Diastolik kan basıncı
ECG	: <i>Electrocardiography</i>
ECHO	: <i>Echocardiography</i>
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EKVH	: Erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık
FH	: <i>Familial hypercholesterolemia</i>
GLPS	: Global longitüdünel tepe strain
GLPS-A2C	: Global longitüdünel tepe strain, apikal 2 boşluk
GLPS-A4C	: Global longitüdünel tepe strain, apikal 4 boşluk
GLPS-LAX	: Global longitüdünel tepe strain uzun eksen
GLPS-AVG	: Global longitüdünel tepe strain ortalama
GLS	: Global longitüdünel strain
GRS	: Global radial strain
GSS	: Global sirkumferensiyel strain
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG-KoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA

İMT	: İntima-media kalınlığı
IVCT	: <i>Isovolumetric contraction time</i>
İVKZ	: İzovolümetrik kasılma zamanı
İVSDKd	: İnterventriküler septum duvarı diastolik kalınlığı
İVSDKs	: İnterventriküler septum duvarı sistolik kalınlığı
İVRZ	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KF	: Kısalma fraksiyonu
kfNDH	: Karotis-femoral nabız dalga hızı
LCAT	: Lesitin kolesterol açıltransferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-C	: LDL kolesterolü
LDLR	: LDL reseptörü
LPL	: Lipoprotein lipaz
LRP1	: LDL reseptörü ilişkili protein 1
LS	: Longitudinal strain.
MAP	: Ortalama arter basıncı
MAPSE	: Mitral halka düzleminin sistolik yer değiştirmesi
MVA	: Mitral kapak akımı A dalgası hızı
MVE	: Mitral kapak akımı E dalgası hızı
MV E/A	: Mitral kapak E dalga hızının A dalgası hızına oranı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NDH	: Nabız dalga hızı
PCSK9	: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
PW	: <i>Pulse wave</i> -Nabız dalga
RDK	: Rölatif duvar kalınlığı
SaV	: Sağ ventrikül
SH	: Strain Hızı
SKB	: Sistolik kan basıncı
SoV	: Sol ventrikül
SoVDÇ	: Sol ventrikül diastol sonu çapı
SoVEF	: Sol ventrikül efeksiyon fraksiyonu

SoVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SoVKİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
SoVPDKd	: Sol ventrikül posterior duvarı diastolik kalınlığı
SoVPDKs	: Sol ventrikül posterior duvarı sistolik kalınlığı
SoVSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
STB	: Sinotübüler bileşke
STJ	: <i>Sinotubular junction</i>
TAPSE	: Triküspit halka düzleminin sistolik yer değiştirmesi
TG	: Trigliserit
TY	: Triküspit yetmezlik
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle endeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kolesterolün yapısı	5
Şekil 2.2. Kolesterol sentezi	6
Şekil 2.3. Trigliseridin yapısı	7
Şekil 2.4. Fosfolipitin yapısı	8
Şekil 2.5. LDL ve LDL reseptörünün hücre içine alınması	16
Şekil 2.6. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastada ksantomun görünümü	24
Şekil 2.7. Korneal arkus	24
Şekil 2.8. Normal bir EKG'de görülen dalgalar ve aralıklar	38
Şekil 2.9. Sol ventrikül hipertrofisi	39
Şekil 2.10. DI, DII, V5 ve V6'da ST segmenti depresyonu ve aVR'de ST segmenti elevasyonu	40
Şekil 2.11. EKO'da uzun aks, kısa aks ve dört odacık görüntüleri	41
Şekil 2.12. Sol ventrikül M-modu ölçümleri.	42
Şekil 2.13. Kalsifik aort stenozu	43
Şekil 2.14. İki boyutlu strain ölçümü için hedef tahtası grafiği	44
Şekil 2.15. İskemide sistolik uzama ve sistol sonu kısalma	46
Şekil 2.16. Akut miyokard infarktı olan bir hastada doku Doppler görüntüleme ile miyokard straini.	47
Şekil 2.17. Anterior miyokard infarktı geçiren bir hastada strain görüntüleme	48
Şekil 2.18. Ana karotis arter USG	52
Şekil 2.19. Normal ve aterosklerotik karotid arterler	52
Şekil 2.20. Erkek ve kız çocuklarında yaşa göre karotis IMT değerlerini gösteren persentil eğrileri	53
Şekil 2.21. Nabız dalga hızı ölçümü	55
Şekil 4.1. Hasta grubun total kolesterol grafiği	63
Şekil 4.2. Hasta grubun LDL grafiği	64
Şekil 4.3. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların İVSDKd ve İVSDKs grafikleri	65

Şekil 4.4. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların SoVDÇ ve SoVSÇ grafikleri	66
Şekil 4.5. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların GLPS-AVG (%) grafiği	68
Şekil 4.6. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların RDK anatomik sınıflama grafiği	72
Şekil 4.7. Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastaların RDK anatomik sınıflama grafiği	73
Şekil 4.8. Homozigot ve heterozigot AH hastalarının efor testi sonuçları	77
Şekil 4.9. Hasta grubun kan LDL düzeyine göre efor testi sonuçları	78

TABLULAR

Tablo 2.1. İnsan Plazma Lipoproteinlerinin Başlıca Sınıflaması	10
Tablo 2.2. Başlıca Apolipoproteinler	11
Tablo 2.3. Çocuklarda ve Ergenlerde Total Kolesterol ve LDL Konsantrasyonlarının Eşik Değerleri	21
Tablo 2.4. 5-19 Yaş Arası Lipit ve Lipoprotein Dağılımları	22
Tablo 2.5. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanısı İçin Simon Broome Kriterleri	26
Tablo 2.6. Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	33
Tablo 2.7. Yaşa Göre Normal Ortalama SoV Strain Değerleri	45
Tablo 2.8. Modifiye Bruce Protokolü	50
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri	62
Tablo 4.2. Hasta grubun boy, vücut ağırlığı, kan basıncı ve kan düzeyleri	62
Tablo 4.3. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol ve LDL değerleri	64
Tablo 4.4. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKO sonuçları	66
Tablo 4.5. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların strain ölçümleri	68
Tablo 4.6. AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre EKO sonuçları	69
Tablo 4.7. Hastaların kan LDL düzeylerine göre strain sonuçları	71
Tablo 4.8. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların RDK anatomik sınıflaması	72
Tablo 4.9. AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre RDK anatomik sınıflaması	73
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarının EKG sonuçları	74
Tablo 4.11. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKG ölçümleri	75
Tablo 4.12. Hastaların kan LDL düzeylerine göre EKG ölçümleri	76

Tablo 4.13. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların karotis USG ölçümleri	78
Tablo 4.14. Hastaların kan LDL düzeylerine göre karotis USG ölçümleri	79
Tablo 4.15. Hastaların nabız dalga hızı ölçümü değerleri	80
Tablo 4.16. ABPM 24 saatlik verileri	81
Tablo 4.17. ABPM 08.00-20.00 saatleri arasındaki veriler	82
Tablo 4.18. ABPM 00.00-06.00 saatleri arasındaki veriler	83

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel hiperkolesterolemi (AH) otozomal dominant kalıtılan yaygın bir durumdur. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünü kodlayan gende (LDLR), LDL partikülündeki majör protein komponenti olan apolipoprotein B (APOB) geninde veya LDL'nin hücrenel döngüsünde, LDL reseptörünün yıkılmasında yer alan PCSK9 proteinini kodlayan genlerin üçünden birinde olan bir mutasyon ailesel hiperkolesterolemiye neden olur. Bu mutasyonlar bozulmuş LDL metabolizmasına ve bu nedenle yaşam boyu LDL kolesterol (LDL-C) seviyesindeki yükseklığe ve erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalıklara (EKVH) neden olur. Tedavi edilmediği takdirde heterozigot hastalarda, mutasyonları taşımayanlara göre EKVH riskinde önemli derecede artış görülür. Tedavi edilmeyen homozigot hastalar 20 yaşından önce EKVH geliştirirken genellikle 30 yaşından önce kaybedilirler. Heterozigot AH'nin prevalansı 1/500 olarak tahmin edilirken son yapılan çalışmalarda 1/200-300 arasında olduğu, 30 milyondan fazla insanın etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir (1-4).

AH'nin tanısı klinik olarak ve moleküler genetik testler ile koyulabilir. Heterozigot AH'nin klinik tanısı; kanda total ve LDL kolesterol yükseklıği olmasının yanında ailede erken yaşta hiperkolesterolemi öyküsü veya ailesel hiperkolesterolemi tanısı olması, hastada veya aile üyelerinde EKVH olması, ektravasküler dokularda anormal kolesterol birikimi ile ilişkili tendon ksantomlarının olması bulgularından birinin daha eklenmesiyle konulur. Homozigot AH'nin klinik tanısı ise tedavi edilmemiş LDL kolesterolün >500 mg/dL'nin üzeri veya tedavi edilmiş LDL kolesterolün >300 mg/dL'nin üzerinde olmasının yanı sıra 10 yaşından önce kütanöz veya tendon ksantomlarının olması, her iki ebeveynde heterozigot AH ile tutarlı yüksek LDL-C seviyelerinin olması ile konulur. Bununla birlikte, özellikle çok küçük çocuklarda homozigot AH'li bazı kişilerde tedavi edilmemiş LDL-C seviyelerinin <500 mg/dL görülebildiğini ve tanıyı daha da netleştirmek için genetik testlerin yapılması gerektiğini belirtmek önemlidir. Genetik tanıda ise LDLR, APOB ve PCSK9 genlerinde nedensel mutasyonlar tanımlanarak AH'nin kesin bir teşhisi konulabilir (5).

AH hastalarında doğumdan itibaren kolesterol yüksekliği mevcuttur ve erken aterosklerotik lezyonlar ile ilişkilidir. LDL-C düzeyinin düşürülmesi ve subklinik aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlatılması hedeflenmelidir. Yapılan çalışmalarda kolesterol taraması için optimal yaşın 2-10 yaş arası olduğu bildirilmiştir (6, 7). 2 yaşından önce düşük kolesterolü diyet uygulamasının mantıksız olduğu veya 8-10 yaşından önce statin verilmesi hakkında güvenli bilgi olmadığı bilinmekle birlikte erken tarama ve erken tedavinin hastaya fayda sağlayacağı bilinmektedir. Eğer total veya LDL kolesterolü yüksekse hastaya sekonder hiperkolesterolemi açısından diğer biyokimyasal değerlendirmeler, aile taraması ve genetik test yapılmalıdır. Riskli bulunan hastalarda 8-10 yaş üzerine statin tedavisi verilmesi önerilmektedir (7). Erken tanı ve statinler ve diğer LDL-C düşürücü tedaviler hayatta kalmayı arttırmasına rağmen AH'nin tanı ve tedavisinde halen gecikilmekte ve zayıf tedavi edilmektedir (8).

Hiperlipidemili hastalardaki endotel hasarını ve arteriyel sertleşmeyi göstermek için nabız dalga hızı (pulse wave velocity-PWV) sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Nabız dalga hızı, arteriyel nabzın damar duvarı boyunca hareketinin hızı olarak tanımlanır ve arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları tanımlamada önemli rol oynar. Arteriyel elastisite ile ters ilişkilidir. Nabız dalga hızı aorta boyunca belli bir aralıkla ayrılmış bir çift arter boyunca (femoral ve sağ ana karotid arterler) transkütanöz yerleştirilmiş iki ultrason veya basınca duyarlı iletme sistemleri kullanılarak, uzaklığın nabız iletim zamanına bölünmesiyle hesaplanır. Arteriyel sertleşme ile arttığı bilinmektedir (9, 10).

Aterosklerozun erken bulgularından biri arteriyel duvarda hipertrofidir. Artmış intima-media kalınlığı arteriyel duvardaki değişikliği gösteren invazif olmayan belirteçlerden biridir (11). Karotis intima-media kalınlığı ölçümü ile karotid arterin intimasındaki ateroskleroz gelişimi ve media tabakasında hipertrofi olup olmaması tespit edilerek, arterin morfolojisinin değerlendirilmesi sağlanır. Hiperlipidemili hastalarda kalınlık artışı beklenir. İnceleme ultrasonografinin B moduyla yapılır (12, 13).

Yapılan çalışmalarda hiperkolesteroleminin kalpte oksidatif strese neden olup kardiyomiyositlerin hücre zarlarını etkileyerek hücrelerin kasılma fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (14-16). Ekokardiyografi ile strain ölçümleri yapılarak normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalpte dahi erken subklinik miyokardiyal disfonksiyonlar belirlenebilir ve bu da bize erken evre tanı imknı sağlar. Erken subklinik belirtilerin klinik önemi olabilir; çünkü tedavi ile hastalık sürecini geri çevirmek sürecin erken evrelerinde mümkün olabilir (17). Hiperkolesterolemi tanılı hastalarda aort darlığı riskinin önemli oranda arttığı bilinmektedir (18).

Literatüre bakıldığında AH'li hastaların kardiyovasküler durumu ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun erişkin yaş grubunda yapılmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hastanemizde takip edilen ocuk yaş grubundaki AH'li hastaların kardiyovasküler durumunun yaş, kolesterol düzeyleri ve risk faktörleri ile olan ilişkilerinin kendi içinde karşılaştırılması ile literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipit ve Lipoprotein Metabolizması

Lipitlerin, ortak ve tanımlayıcı kimyasal özelliği suda çözünmemeleridir. Lipitlerin biyolojik özellikleri de kimyasal özellikleri kadar farklıdır. Yağ birçok organizmada önemli enerji deposu, fosfolipitler ve steroller de biyolojik membranların majör yapısal elementleridir. Az miktarlarda olmasına rağmen diğer lipitler; enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık absorbe eden pigmentler, proteinler için hidrofobik çapalar, membran proteinlerinin katlanmasına yardımcı olan *şaperonlar*, sindirim yolu için emülsifiye edici maddeler, hormonlar ve hücre içi mesaj iletiler olarak önemli rol oynar.

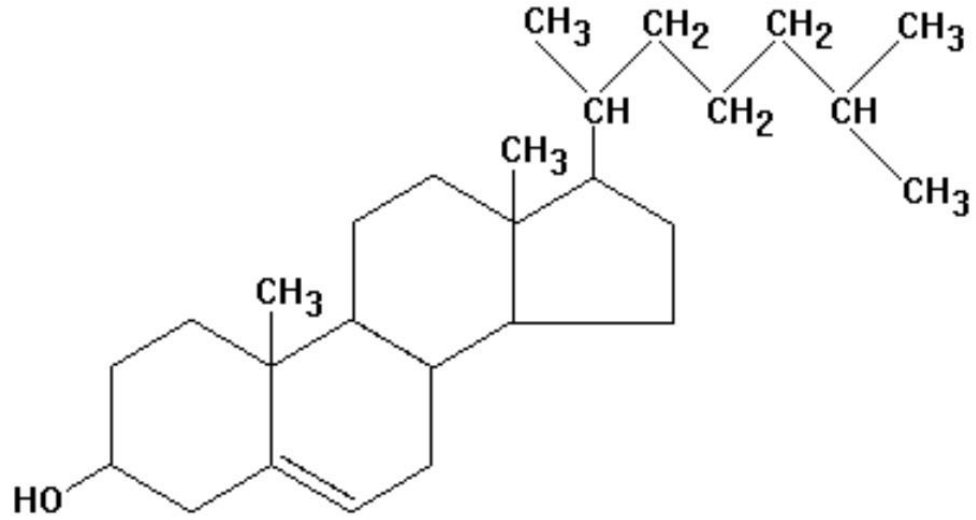
2.1.1. Lipit Çeşitleri ve Biyokimyasal Özellikleri

- **Yağ asitleri**

Yağ asitleri, hidrokarbon zincirleri 4-36 karbon uzunluğunda olan karboksilik asitlerdir. Bazı yağ asitlerinde, bu zincir dallanmamıştır ve tamamen doymuştur (çift bağ içermez); diğerlerinde zincir bir veya birden fazla çift bağ içerir. Birkaçı üç karbon halkası, hidroksil grupları veya metil grubu dalları içerir (19).

- **Steroller**

Steroller, birçok ökaryotik hücre membranında bulunan yapısal lipitlerdir. Karakteristik özellikleri üçü altı karbonlu ve biri beş karbonlu olan dört halkadan oluşan steroid çekirdeğidir (Şekil 2.1). Kolesterol, hayvan dokularındaki önemli steroldür. Bir polar baş grubu (C-3'te hidroksil grubu) ve bir polar olmayan hidrokarbon gövde (steroid çekirdeği ve C-17'de hidrokarbon yan zincir) ile amfipatik bir moleküldür. Membran içeriklerinden biri olmasına ek olarak, özgül biyolojik aktiviteleri olan steroid hormonlar, safra asitleri gibi birçok ürünün ham maddesidir (19).



Şekil 2.1. Kolesterolün yapısı.

Vücut kolesterolünün yarısından biraz fazlası vücutta sentezlenir, kalanı diyetle sağlanır. Çekirdekli hücrelerin hepsi endoplazmik retikulum ve sitoplazmada kolesterol sentezi yapabilir. İnsanlardaki toplam sentezin yaklaşık %10'u karaciğer ve bağırsaktan sağlanır. Kolesteroldeki tüm karbon atomlarının kaynağı asetil-Koenzim A (Asetil-KoA)'dır. Kolesterolün asetil KoA'dan sentezi beş basamakta olur (Şekil 2.2):

1) Asetil-KoA'dan mevalonat sentezi

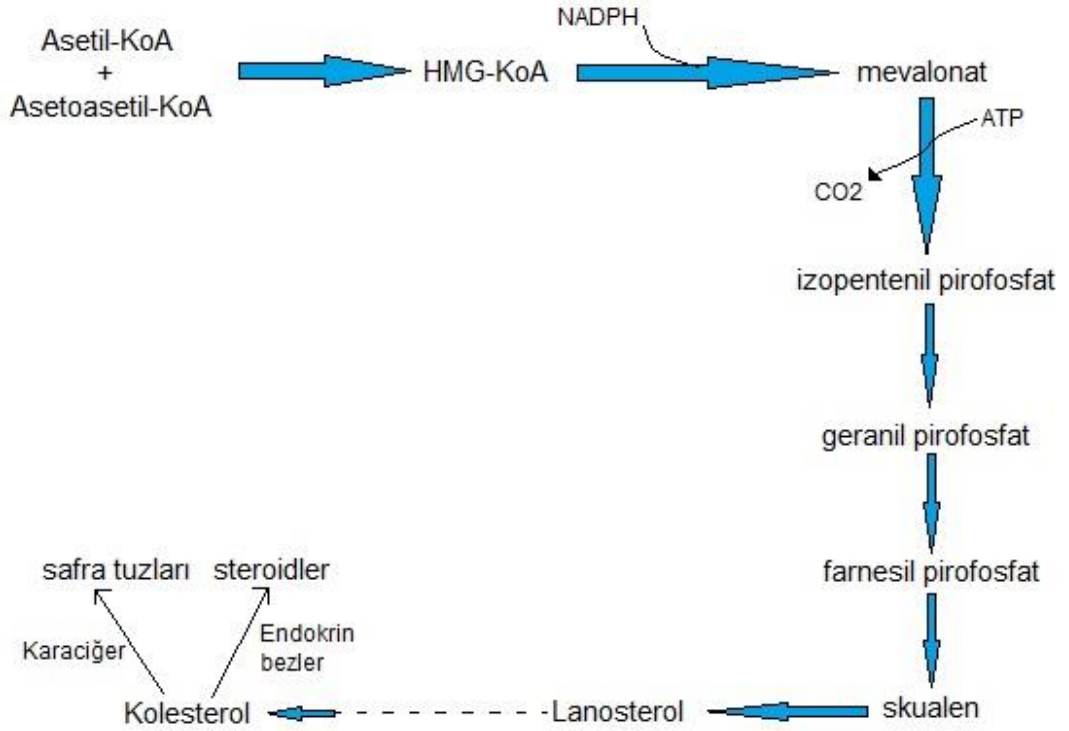
- Bu aşamanın son reaksiyonu, HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril KoA) redüktaz enziminin katalizlediği, HMG-KoA'nın mevalonata indirgenmesidir. Bu son aşama, kolesterol sentez yolağının ve HMG-KoA redüktaz inhibitörleri olup kolesterol düşürücü ilaçların en etkili sınıfı statinlerin etki alanı olan ana düzenleyici aşamadır.

2) Mevalonattan izoprenoid birimlerinin üretilmesi.

3) Altı izoprenoid biriminin sıkışmasıyla skualen oluşumu.

4) Skualenin halkalaşmasıyla ana steroid olan lanosterol üretimi.

5) Lanosterolden kolesterol üretimi.



Şekil 2.2. Kolesterol sentezi

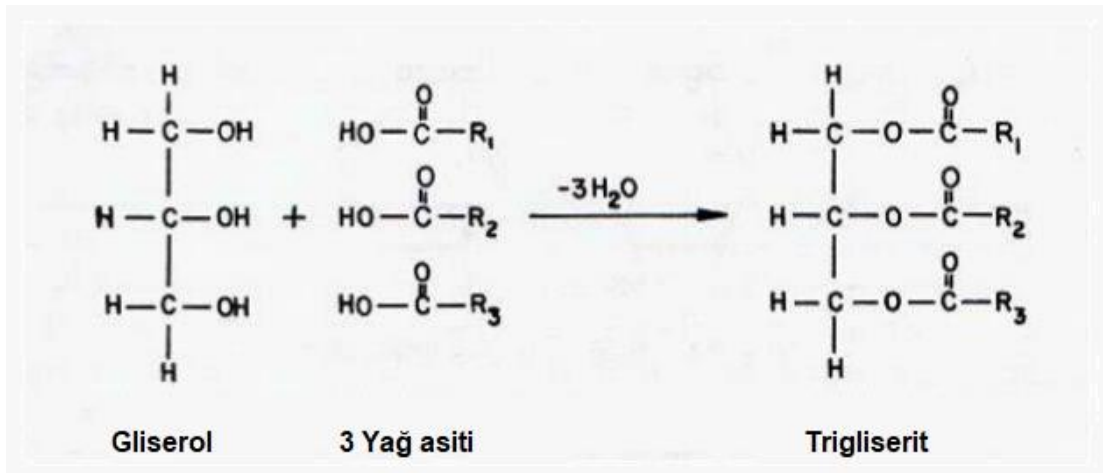
Kolesterol vücuttan esterlenmemiş formu ile ya da karaciğerde safra asitlerine dönüşerek safra ile atılır. Safra asitlerinin çoğu enterohepatik dolaşım ile karaciğere döner. Primer ve sekonder safra asitlerinin neredeyse tamamı ileumdan absorbe edilir ve %98-99'u portal dolaşım ile karaciğere geri döner. Buna enterohepatik dolaşım denir. Safra tuzlarının sadece küçük bir bölümü absorpsiyondan kaçır ve gaita ile atılır (20).

• Kompleks Lipitler

✓ Trigliseritler (Triaçilgliseroller)

Yağ asitlerinden yapılan en basit lipitler trigliseritlerdir. Triaçilgliseroller veya nötral yağlar olarak da isimlendirilir. Trigliseritler, bir gliserol ile her biri ester bağı yapan üç yağ asitinden oluşur (Şekil 2.2). Gliserolün polar hidrosilleri ve yağ

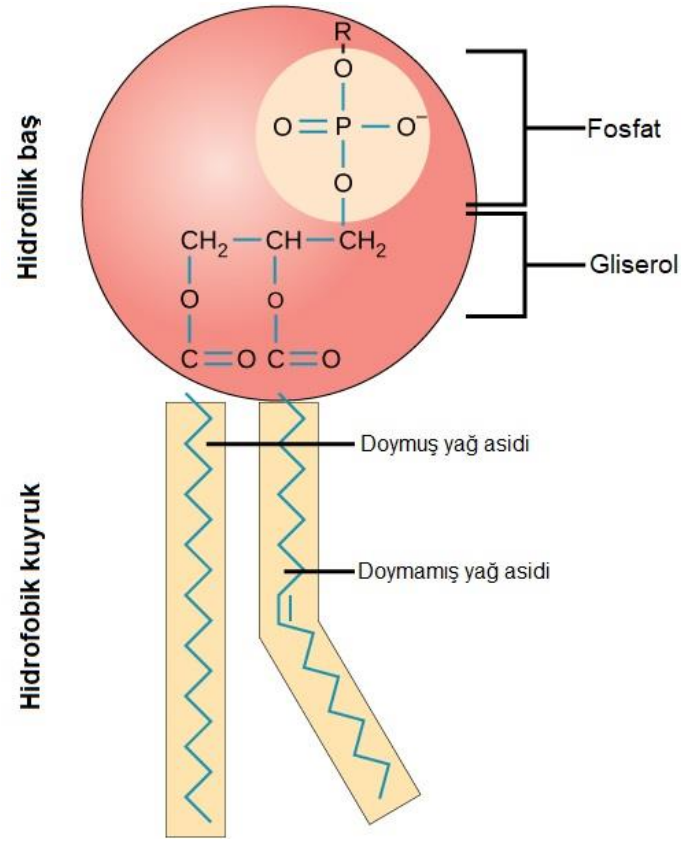
asitlerinin polar karboksilleri birbirleri ile ester bağı yaptığından, triaçilgliseroller polar olmayan, hidrofobik moleküllerdir ve suda çözünmezler. Birçok ökaryotik hücrede enerji deposu olarak kullanılırlar. Omurgalılarda adipositler veya yağ hücreleri büyük miktarda yağ depolarlar. Adipositler, depolanan trigliseritlerin hidrolizini katalizleyen lipazları içerirler; lipazlar da böylece enerjiye ihtiyaç duyulan bölgelere ulaştırılmak üzere yağ asitlerini salarlar.



Şekil 2.3. Trigliseridin yapısı

✓ Fosfolipitler

Fosfolipitler, iki yağ asidinin gliserolün birinci ve ikinci karbonlarına ester bağı ile bağlanması ve üçüncü karbona fosfodiester bağı aracılığıyla polar veya yüklü bir grubun bağlanmasıyla oluşan membran lipidleridir (Şekil 2.3). Fosfolipitler, ana madde olan fosfotidik asidin türevleri olarak baş grubundaki polar alkole göre isimlendirilir. Bu maddelerde baş grubu gliserole bir fosfodiester bağı ile bağlanır. Fosfat grubu nötral pH'ta negatif yük taşır. Polar alkol negatif, nötr ya da pozitif yüklü olabilir. Bu yükler membranın yüzey özelliklerine büyük ölçüde katkıda bulunur. (19)



Şekil 2.4. Fosfolipitin yapısı

2.1.2 Lipoprotein Metabolizması

Kolesterol ve kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipitler gibi aslında suda çözünmezler, ancak köken aldıkları dokudan depolanacağı ya da kullanılacağı dokulara taşınmalıdır. Taşınmalarını kolaylaştırmak için kanda plazma lipoproteinleri şeklinde taşınırlar.

2.1.2.1 Lipoproteinlerin Yapısal Özellikleri

Lipoproteinler, apolipoproteinler denen özgül taşıyıcı proteinlerin ve fosfolipitler, kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliseritlerin çeşitli kombinasyonlarının oluşturduğu makromoleküler yapılardır (19). Lipoproteinler öncül lipoproteinlerin metabolik değişiklikleri ile üretilerek veya hücresel lipitler ve ekzojen lipoproteinler ya da apolipoproteinlerden hücre

zarında oluşturularak karaciğerde ve bağırsaklarda sentezlenir. Dolaşımda lipoproteinler çok dinamiktir; lipit yapıları enzimatik reaksiyonlarına girer, lipit ve çözünebilen apolipoproteinlerin transferi olur veya yapısal değişikliklere cevaben apolipoproteinlerinde yapısal değişiklikler olur. Sonunda reseptör aracılı endositoz ve diğer mekanizmalar ile karaciğer, böbrek ve çevresel dokulara alınarak katabolize edilir (21).

Lipoproteinlerin yapısı, metabolizması ve reseptör etkileşimleri apolipoprotein kapılarına göre belirlense de lipoproteinlerin en yaygın sınıflaması yoğunluklarını veya agaroz jel elektroforezindeki hareketliliğini temel alır. Şilomikron, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) sınıflaması protein ve lipit içeriğinin birbirine oranına dayanır (Tablo 2.1).

Lipoprotein sınıflarının başlıca özellikleri apolipoprotein ve lipit içeriklerine bağlıdır. Şilomikronlar, diyetle alınan trigliseritlerin çeşitli dokulara taşınması için bağırsaklarda sentezlenir. VLDL, endojen trigliseritlerin dışarı atılımı için karaciğerde sentezlenir. LDL dolaşımdaki VLDL'nin metabolik dönüşümünden oluşturulur. LDL'nin fonksiyonu periferel dokulara ve karaciğere kolesterol taşımaktır. HDL karaciğerde ve bağırsaklarda sentezlenir veya dolaşımdaki diğer lipoproteinlerin metabolik dönüşümü ile oluşturulur. HDL hücrelerdeki fazla kolesterolü uzaklaştırır, metabolizması ve atılımı için karaciğere ve steroidojenik dokulara taşır.

Tablo 2.1. İnsan Plazma Lipoproteinlerinin Başlıca Sınıflaması (22)

Lipoprotein	Yoğunluk (g/mL)	Köken	Başlıca lipitler	Başlıca Apolipoproteinler	Boyut
Şilomikron	<0,95	Bağırsak	%85 Trigliserit	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	100- 500
Şilomikron kalıntısı	<1,006	Şilomikronlardan oluşur.	%60 Trigliserit %20 Kolesterol	B48, E	80- 125
VLDL	<1,006	Karaciğer	%55 Trigliserit %20 Kolesterol	B100, E, CI, CII, CIII	30-80
IDL	1,006- 1,019	VLDL'den oluşur	%35 Kolesterol %25 Trigliserit	B100, E	25-35
LDL	1,019- 1,063	IDL'den oluşur.	%60 Kolesterol %5 Trigliserit	B100	18-25
HDL	1,063- 1,21	Karaciğer, bağırsak, plazma	%25 Fosfolipit %20 Kolesterol %5 Trigliserit	AI, AII, CI, CII, CIII, E	5-12
Lp(a)	1,05-1,09	Karaciğer	%60 Kolesterol %5 Trigliserit	B100, apo(a)	30

2.1.2.2. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, organlar arasında trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterlerinin taşınmasından sorumlu kanda lipit bağlayan proteinlerdir. Apolipoproteinler, lipoprotein parçalarını oluşturmak için lipitlerle kombine olurlar (19).

Başlıca apolipoproteinler Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Başlıca Apolipoproteinler (22)

Apolipoprotein	Molekül (kDa)	Ağırlığı	Sentez yeri	Fonksiyonları
AI	29		Karaciğer, bağırsak	Yapısal protein (HDL) LCAT için kofaktör Kolesterolün geri taşınmasında önemli rol ABCA-I ve SR-BI için ligand
AII	17		Karaciğer	Reseptörlere apoE bağlanmasını inhibe eder. Hepatik lipazı aktive eder. LCAT'ı inhibe eder.
AIV	45		Bağırsak	Potansiyel doyumluk faktörü LCAT'ı aktive eder. Bağırsaktan lipit sekresyonunu kolaylaştırır.
AV	39		Karaciğer	LPL ile ilişkili lipolizin aktivatörü Hepatik VLDL sentezini inhibe edebilir.
B100	500		Karaciğer	Yapısal protein (VLDL, LDL) LDL reseptörü için ligand.
B48	200		Bağırsak	Yapısal protein (şilomikron)
CI	6.6		Karaciğer	Kalıntının reseptöre bağlanmasını düzenler. LCAT'ı aktive eder.
CII	8.9		Karaciğer	LPL için kofaktördür.
CIII	8.8		Karaciğer	Kalıntının reseptöre bağlanmasını düzenler. LPL'yi inhibe eder.
E	34		Karaciğer, beyin, testisler, dalak	LDL ve kalıntı reseptörleri için ligand. Lokal lipit dağıtımı. Geriye dönük kolesterol taşınması (apoE ile birlikte HDL)
apo(A)	400-800		Karaciğer	Tromboz ve fibrinolizi düzenler.

Apolipoproteinlerin lipoprotein metabolizmasını düzenledikleri ve lipoproteinlerin lipit metabolizmasındaki özgün rollerini belirledikleri bilinmektedir. Bilinen önemli bir fonksiyonları lipitlerin dokular arasında taşınma ve dağıtımını sağlamalarıdır. Lipitlerin özgün hücrelere taşınması, özgül apoproteinlerin hücre yüzeyindeki lipoprotein reseptörleri tarafından tanınmasını içerir. Apolipoproteinler B ve E'nin, apoE reseptörleri olan karaciğer ve ekstrahepatik dokularla olan ilişkisi gösterilmiştir. Bu reseptörler apoB-100 ve apoE içeren lipoproteinlerin alınmasını ve plazmadaki seviyelerini düzenler. Buna ek olarak membran biyosentezinde ve steroid üretiminde prekürsör olarak kullanılmak üzere kolesterolün hücreler arasındaki dağıtımından sorumludur.

Özgül apolipoproteinlerin ikincil fonksiyonu lipid metabolizmasındaki enzimlerin kofaktörü olarak çalışmalarıdır. Şilomikronların ve VLDL trigliseritlerinin hidrolizini katalizleyen lipoprotein lipaz apoC-II'nin varlığına ihtiyaç duyar. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) reaksiyonu apoA-I ile aktive edilir. Diğer apolipoproteinler de kofaktör aktivitesine bir derece sahiptir (23).

✓ **Apolipoproteinler AI, AII, AIV ve AV**

ApoAI HDL'deki en çok bulunan apolipoproteindir. Karaciğerde ve bağırsakta sentezlenir, lesitinden kolesterolün serbest hidroksil grubuna yağ asidi transfer ederek kolesterol ester üreten LCAT enzimini aktive eder. HDL partiküllerinin olgunlaşması apoAI içeren sonradan serbest kolesterol edinen lipitten fakir diskler olarak başlar. HDL'nin içindeki kolesterolün LCAT aktivitesi ile kolesterol esterine dönüşmesi küresel şekilde genişlemeye neden olur. ApoAI çevresel dokulardan kolesterolün dışarı atılmasını düzenler, bu geriye dönük kolesterol taşınmasının önemli bir basamağıdır. ApoAI'deki genetik mutasyonlar düşük HDL seviyelerine ve korneal opasitelere neden olur. ApoAI antiaterojenik bir protein olarak bilinir; ama düşük düzeyde apoAI'e neden olan genetik bozukluklar her zaman koroner arter hastalığı ile ilişkili değildir.

ApoAII bazı HDL partiküllerinde apoAI ile birlikte bulunur. Çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve HDL metabolizmasında ve LCAT'ın inhibisyonunda yer alan hepatik lipazın aktivasyonunda görev alır.

ApoAIV bağırsaktan köken alır ve salgılanması yağdan zengin yemekle indüklenir. Farelerde yiyecek alımını etkiler, ancak insanlarda bilgi mevcut değildir.

ApoAV 11. Kromozomdaki apoAI/CIII/AIV/AV gen kümesinde apoIV genine yakın bir lokusta kodlanır. Karaciğerde üretilir ve VLDL ile ilişkili olarak dolaşımda düşük konsantrasyonlardadır. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin LPL ile hidrolizinde yer alır. İnsanlarda homozigot mutasyonları hiperşilomikronemi ve pankreatit riskini artırır (22).

✓ **Apolipoprotein B**

ApoB100 ve apoB48 olarak iki formu vardır, bunlar tek bir genle kodlanır. RNA editlemeyi içeren eşsiz bir mekanizma bu iki forma translasyona izin verir.

ApoB48 şilomikronların oluşturulması için önemlidir. Her şilomikronda bir veya iki adet apoB48 molekülü mevcuttur ve bunlar partiküle yapısal destek sağlar. ApoB100'ün COOH- ucu apoB48'de mevcut değildir, bu LDL reseptörüyle ilişki kurmayı sağlar. Böylece apoB48 bağırsak kaynaklı lipoproteinlerin temizlenmesinde rol almaz.

ApoB100 karaciğerden köken alır, VLDL partiküllerinin oluşumunu koordine etmek için lipitlerle ilişki halindedir. Dolaşımdaki aterosjenik lipoproteinlerin seviyelerini etkileyen VLDL'nin oluşturulması ve dışa atılması apoB geninin transkripsiyonel kontrolü ile belirlenmez, apoB proteininin lipit ile stabilizasyonunu içeren bir mekanizma ile belirlenir. Artmış VLDL üretimi ve lipitin artmış kullanımı, obezite ve diyabette görülen dislipidemiden sorumludur. Her VLDL partikülünde apoB100'ün bir kopyası vardır ve VLDL, IDL ve sonrasında LDL'ye metabolize olduğunda da bu devam eder. Bu yüzden plazmadaki apoB100'ün ölçümü partikül sayısını yansıtır ve apoB'nin

yüksek seviyeleri kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. İnsanlarda nadiren görülen abetalipoproteinemi, apoB'nin tümden yokluğundan kaynaklanır. Bu hastalığa sahip hastaların, muhtemelen vitamin E eksikliğinin yansıması olarak, ağır nörolojik bozuklukları mevcuttur (22).

ApoB100 proteininin 3500 aminoasit rezidüsündeki bir mutasyon LDL reseptörüne bağlanmayı sağlayan molekülün COOH- terminal bölgesi içinde bozukluğa neden olur. Ailesel defektif apoB100 denilen bu hastalığın bireyleri ailesel hiperlipidemiye ve yüksek LDL kolesterolüne sahiptir (24).

✓ **Apolipoproteinler CI, CII ve CIII**

Bu küçük apolipoproteinler genomda iki farklı lokasyonda yer alan lokuslardan kodlanır. ApoCI ve apoCII 19. kromozomda apoE geninin yakınlarında, apoCIII geni ise 11. kromozomda apoAI/CIII/AIV/AV kümesinin bir parçasıdır. ApoC'ler lipoprotein partikülleri arasında serbestçe değiştirilir ve trigliserit metabolizmasında önemlidir; çünkü varlıkları apoE'nin lipoprotein reseptörleri ile tanınmasını etkiler veya lipoproteinlerden apoE'yi çıkartır. ApoCII'nin fonksiyonu ise LPL enzimi için kofaktör olmasıdır. İnsanlarda apoCII mutasyonları, LPL eksikliğine benzer şekilde ağır trigliseridemiye neden olur. ApoCII seviyeleri birçok dislipidemide yükselir ve birçok lipit düşürücü ilaç apoCIII seviyelerini düşürür (22). Düşük apoCIII seviyelerine neden olan apoCIII genindeki bir mutasyon, iyi bir lipit profiline ve daha az ateroskleroz ile ilişkilidir. ApoCIII'yi hedefleyen tedaviler klinik fayda sağlayabilir (25). Ailesel şilomikronemi sendromuna bağlı çok yüksek trigliseritleri olan hastalarda, apoCIII mRNA'nın inhibisyonu trigliserit seviyelerinin önemli ölçüde düşmesini sağlamıştır (26).

✓ **Apolipoprotein E**

Apolipoprotein E ekspresyonu karaciğerde en yüksektir, beyinde ikincidir. Beyinde astrositler ve mikroglial hücreler apoE sentezler. Yaralanmış nöronlar tarafından da üretilebilir. ApoE plazmada LDL haricindeki bütün

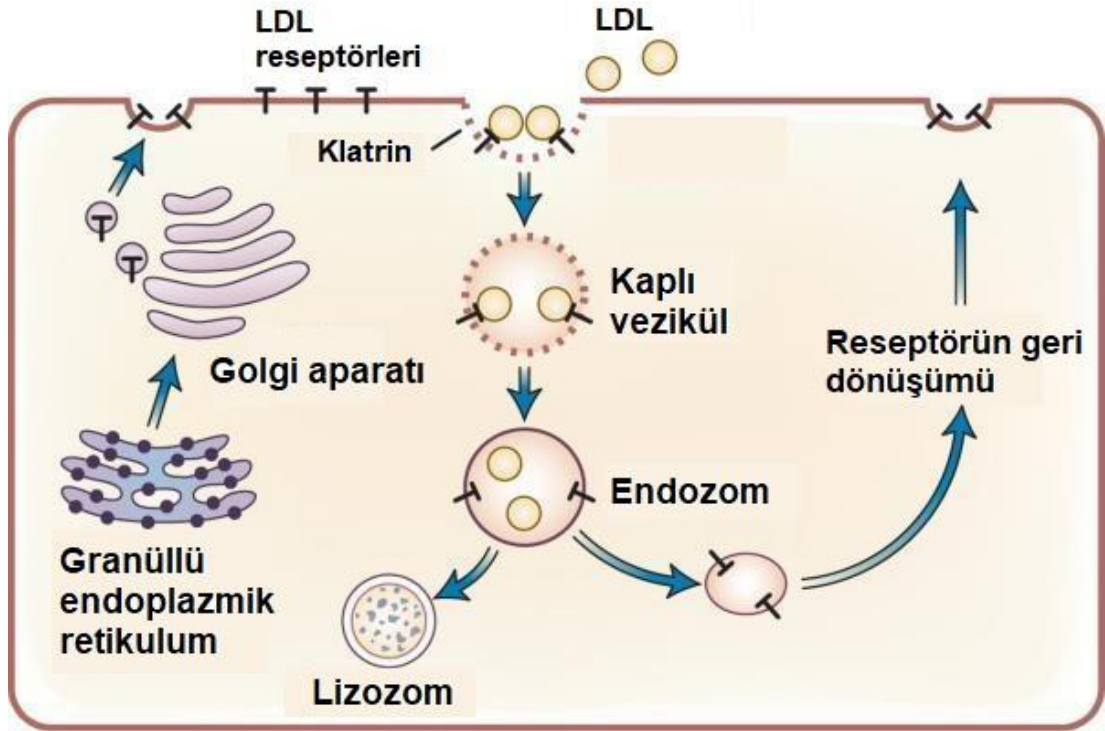
lipoproteinlerin içinde yer alır. Ana fonksiyonu plazma lipoproteinlerinin temizlenmesini düzenleyen iki ana reseptörün, LDL reseptörü ve LDL reseptörü ilişkili protein (şilomikron kalıntı reseptörü olarak da bilinen, LRP1), interaksiyonunu sağlamaktır. Bu yüzden apoE, yemekten sonra bağırsak kaynaklı lipoproteinlerin temizlenmesi ve LDL'ye dönüştükten sonra VLDL ve IDL partiküllerinin temizlenmesinden primer sorumludur (22).

2.1.2.3 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

LDL, yüksek sterol ihtiyacı olan dokulara kolesterol sağlamaktan sorumlu, insanlarda kolesterolün başlıca taşıyıcılarıdır (27). LDL partikülleri özellikle apoB100 ile paketlenmiş kolesterol esterlerinden oluşur. Hücreler LDL'yi LDL reseptörü ile içeri alırlar. LDL partikülleri bir apoB molekülü içerirler. ApoB'nin rezidü 3500 bölgesi LDL reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. LDL reseptörü hücre zarında kltrin proteininden zengin bir bölgede bulunur. Reseptöre bağlandıktan sonra kltrin polimerize olur ve reseptörüne bağlanmış şekildeki LDL, hücre zarından bir parça ve kltrin içeren endozomlar oluşur. İçeri alınan bu partikül hidrolitik enzimler içeren lizozomlar ile füzyon olur, serbest kolesterol salınır ve apoB yıkılır. LDL reseptörü ligandını bırakır ve hücre zarına geri döner (Şekil 2.5). Şaperon proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) hepatositlerden salgılanır, otokatalitik parçalanmaya gider ve LDL reseptörüne bağlanır. LDL'nin normal geri döngüsünü engeller (28). PCSK9'daki fonksiyon kazanma mutasyonları otozomal dominant hiperkolesterolemiye neden olurken, fonksiyon kaybı mutasyonları LDL reseptörlerini artırır ve LDL kolesterolünü düşürür (29).

LDL ayrıca aterojenik plak formasyonuna neden olduğu net olarak bilinen lipoproteinlerdir (27). Dolaşımdaki LDL seviyeleri yüksek miktarda doymuş yağ ve kolesterol tüketen bireylerde yükselir (30). LDL seviyeleri, LDL reseptörünü (ailesel hiperkolesterolemi, PCSK9 mutasyonları, otozomal resesif hiperkolesterolemi) veya LDL'nin apoproteini olan apoB'nin yapısını

etkileyen genetik bozukluklarda veya LDL metabolizmasını etkileyen poligenik bozuklukları olanlarda da yükselir (31).



Şekil 2.5. LDL ve LDL reseptörünün hücre içine alınması

2.1.2.4. Lipoprotein Metabolizmasında Yer Alan Enzimler

- **Lipoprotein Lipaz**

Kas ve yağ gibi çevresel dokulara ulaştırılan lipidlerin çoğu lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile olur. LPL plazma trigliseritlerinin temizlenmesi için hız kısıtlayan basamaktır, HDL üretimi için gereklidir ve çevresel dokuların yağ asitlerine ulaşımı için dolaşımdaki trigliseritten zengin lipoproteinlerin içindeki trigliseritleri hidroliz eder (22). Bu lipid akışının çoğu insülin ile kontrol edilir; insülin yağdaki LPL'yi artırır, kastaki LPL'yi azaltır. Egzersiz zıt etkilidir, metabolik ihtiyaçları karşılamak için yeterli enerjiyi sağlar (32). LPL aktivitesi bir koenzim varlığına ihtiyaç duyar ve bu da primer olarak VLDL ve HDL'nin bir parçası olarak dolaşımda yer alan apoCII'dir. Buna ek olarak LPL'nin endotel

hücrelerin luminal yüzeyi ile ilişkisi bir glikozilfosfolinositole bağlı HDL bağlama proteini 1 (GP1HBP1) ile sağlanır (22).

- **Hepatik Lipaz**

Hepatik lipaz bir miktar trigliserit lipaz aktivitesi olan bir fosfolipazdır. Hepatositlerde sentezlenir; ama çoğunlukla karaciğerdeki endotel hücrelerinde, Disse aralığında bulunur. Daha çok karaciğer dışındaki dokularda bulunan LPL'nin aksine, hepatik lipaz merkezi olarak lipoprotein metabolizmasını kontrol eder. Fonksiyonları IDL'nin LDL'ye dönüşümü, HDL2'nin HDL3'e dönüşümü ve şilomikron kalıntılarının alımını kolaylaştırmak için son metabolizmasıdır. LPL'nin aksine hepatik lipaz apoCII gibi bir kofaktöre ihtiyaç duymaz, ama her iki enzim de heparin enjeksiyonu ile endotelial yerlerinden ayrılır (postheparin lipaz aktivitesi). Hepatik lipazın yüksek seviyeleri HDL konsantrasyonlarını azaltır, ama LPL'nin yüksek seviyeleri HDL'yi artırır (22).

- **Endotelial Lipaz**

Evrimsel olarak hepatik lipaz ve LPL ile ilişkili olan endotelial lipaz neredeyse hiç trigliserit lipaz aktivitesi olmayan bir fosfolipazdır. Embryonik endotel hücrelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilir; olgunlaşma süresince ekspresyonu azalır. Yetişkinlerde ekspresyonu endotel hücreleri, tiroid, akciğer, karaciğer, plasenta ve gonadlarda en yüksektir. Endotelial lipaz aortada eksprese edilir, ateroskleroz ile yükselebilir. Endotelial lipaz ateroskleroz riskini etkilemez (22). İnsanlarda fonksiyon kaybı mutasyonları artmış HDL ile ilişkilidir (33).

- **Protein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9**

PCSK9, reseptör ile etkileşip lizozomun hedefi haline getirerek LDL reseptörünün yıkımına neden olan bir proteazdır. Reseptör yıkımı için PCSK9'un katalitik aktivitesine ihtiyaç yoktur. Ekspresyonu en çok karaciğer, bağırsak ve böbrekte gerçekleşir. PCSK9'un lipit metabolizmasında önemi gendeki missense mutasyonların hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığı

ile ilişkili olmasıdır (22, 34). Farelerde PCSK9'un fazla ekspresyonu LDL reseptör proteinini azaltır. İnsanda PCSK9'un fonksiyon kaybı mutasyonları düşük LDL konsantrasyonları ve vasküler hastalık riskinde azalmış risk ile ilişkilidir (29, 35). PCSK9'a karşı antikolar insanlarda tedavi için kullanışlıdır (22).

- **Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A**

Fosfolipitlerin sn2 pozisyonundaki ester bağlarını hidrolize eden fosfolipazlardır. Bunun sonucu olarak yağ asitlerinin ve lizofosfotidilkolinin salınması inflamasyonu indükleyebilir. Membran fosfolipitleri birçok fosfolipazın substratıdır (22). Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) hem LDL hem HDL lipoproteinlerine bağlanır ve koroner arter hastalığı için bir biyolojik bir belirteçtir (36). İnsanlarda bu enzimin inhibisyonu aterosklerotik plakların lipid içeriğinin genişlemesini azaltır (37); ancak kardiyovasküler sonucu değiştirmez (38).

- **Kolesteril Ester Transfer Protein**

Kolesteril ester transfer protein (CETP) iki sınıf nötral lipidler olan kolesterol esterleri ve trigliseritler arasında değişimi sağlar. HDL kolesterol esterleri VLDL, IDL ve şilomikron kalıntılarına transfer edilir; VLDL, IDL ve kalıntılardaki trigliseritler de HDL'ye transfer edilir. İnsanlar ve diğer primatlar CETP aktivitesine sahiptir, kolesterol esterlerinin HDL'den apoB içeren lipoproteinlere transferi sonuçta kolesterol yüklerinin çoğunun LDL tarafından taşınmasına neden olur ve bunun da ateroskleroz ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Kemirgenler ve köpeklerin CETP aktivitesi yoktur, kolesterollerinin çoğu HDL ile taşınır. LDL düşüktür ve bu hayvanlar ateroskleroza dirençlidir. Bu gözlemler CETP aktivitesini inhibe etmenin insanlarda ateroskleroz tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (22). Klinik deneylerde farklı inhibitörler HDL kolesterolü arttırmış ve LDL kolesterolü düşürmüştür; fakat mortaliteyi de arttırmışlardır (39). Selektif olarak artmış HDL'nin kardiyovasküler olaylara etkisi yoktur (40) ve azalmış olaylar muhtemelen azalmış LDL kolesterole bağlıdır (41).

- **Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz (LCAT)**

LCAT primer olarak karaciğerden sentezlenir, plazmada HDL partikülleriyle ve daha az miktarda LDL partikülleriyle ilişkili olarak bulunur. LCAT birkaç apolipoprotein tarafından aktive edilir (apoAI ve diğerleri), fosfolipid lesitini (fosfatidilkolin) ve serbest kolesterolü, lizolesitin (lizofosfatidilkolin) ve kolesterol esteri üretmekte substrat olarak kullanır. Lipoproteinlerdeki kolesterol esterlerinin çoğu LCAT aktivitesinden sağlanır. LCAT'taki nadir insan mutasyonları düşük HDL seviyeleri ile sonuçlanır (22). LCAT'ın aterosklerozdaki rolü kesin değildir ve bazı raporlar fonksiyon kaybı olan LCAT mutasyonları olan insanlarda ateroskleroz riskinde artma görülmemektedir (42).

2.1.2.5. Lipoprotein Metabolizmasını Kontrol Eden Reseptörler

- ❖ **LDL Reseptörü Gen Ailesi**

LDL reseptörü ailesinin en az on üyesi vardır; LDL reseptörü ve LDL reseptörü ilişkili protein 1 (LRP1) sistemik lipit metabolizması için iki en önemli üyedir. LDL reseptörü apoB100 ve apoE'yi tanır, ama LRP1 sadece apoE'yi tanır. Diğer aile üyeleri (aynı yapısal homolojiyi paylaşanlar) VLDL reseptörü, apolipoprotein E reseptörü 2 (apoER2 veya LRP8), LRP4, LRP1B ve megalindir (LRP2, gp330 veya majör Heymann nefriti antijeni olarak da bilinir.). Üç aile üyesi diğerlerinin bazı yapısal özelliklerinden yoksundur. Bunlar sortilin ilişkili reseptör L1'dir (LR11/SORL1).

- **LDL reseptörü**

LDL reseptörü, birçok hücrede eksprese edilen 160 kDa ağırlığında büyük bir glikoproteindir. ApoB100 ve apoE'yi tanıdığı için LDL, şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL'nin alımında yer alır. Birçok HDL partikülünde apoE yoktur, bu yüzden bu reseptörle veya LRP ile etkileşmez.

LDL reseptörünün sitoplazmik parçası uyarlayıcı proteinlerin bağlandığı yerdir, bu da reseptörlerin kaplı çukurlarda kümelenmesine neden olur. Kaplı çukurlar, kltrin protein komplekslerinin varlığı ile karakterize özelleşmiş hücre yüzeyi bölgeleridir. LDL reseptörleri lipoproteinlere bağlandığında kaplı çukurlara göç eder ve kltrin bu kompleksi içeri doğru katlanan bir bölgeye yönlendirir ve bir endozom oluşur. Endozomlar asidik olur, lipoprotein LDL reseptöründen ayrılır. Serbest kalan reseptör hücre yüzeyine geri döner. Lipoproteinler lizozomlarda yıkılır. Kolesterol, Niemann-Pick C1 ve C2 (NPC1 ve NPC2) proteinlerinin etkisiyle lizozomun dışına çıkarılır. Bu proteinler, hücre içi kolesterol birikimi ile karakterize Niemann-Pick tip C hastalığında mutasyona uğramıştır. Çözünür haldeki NPC2, lizozomda lipoprotein hidrolizinden sonra kolesterole bağlanır, yapısal ve düzenleyici fonksiyonlar için kullanılacak olan kolesterolü hücreye salması için membran ilişkili NPC1'e taşır. Kolesterolün önemli bir düzenleyici etkisi de LDL reseptör ekspresyonunu kontrol etmesidir. Hücre içi kolesterol konsantrasyonu bazı düzenleyici proteinler ile algılanır ve LDL reseptörü ekspresyonu buna göre düzenlenir (22).

▪ **LDL Reseptörü İlişkili Protein 1 (LRP1)**

ApoE reseptörü veya şilomikron kalıntısı reseptörü olarak da bilinen LRP1; birçok ligand bağlayıcı bölümü olan dört LDL reseptörü içeren büyük bir moleküldür. LRP1 ekprese eden başlıca hücreler hepatositler, nöronlar ve plasental sinsityotrofoblastlardır. Birçok farklı ligand LRP1'e bağlanır ve besin akışı ve sinyal iletimine katılır. Bu ligandlar; amiloid prekürsör proteini (İşlem görerek Alzheimer hastalığının plaklarındaki amiloid- β 'yi oluşturur.), bakteriyel yan ürünler, doku plazminojen aktivatörü (beyin iskemisi durumunda LRP1 ile etkileşerek inflamasyona neden olur.), plazminojen aktivatör inhibitörleri ve α 2-makroglobulindir (matriks metalloproteinazları inaktive ederek inflamasyona katkıda bulunur.).

LRP1 apoE'ye bağlanır ancak apoB100'e bağlanmaz. Bu yüzden şilomikron kalıntıları ve IDL (VLDL kalıntıları) gibi başlıca apoE içeren lipoproteinlerin metabolizmasını düzenler. LRP1 ve lipoproteinlerin arasındaki

etkileşim, LDL ve LDL reseptörü arasındakinden daha komplekstir. LRP1 bağlanması için çoklu apoE molekülleri gerekir ve bu etkileşim lipoproteinin hücre yüzeyindeki proteoglikanlara bağlanmasına ihtiyaç duyar. ApoE içeren lipoproteinlerin diğer parçaları da bağlanma sürecini kolaylaştırır. Şilomikronları ve VLDL partiküllerini metabolize eden LPL, yağ asitlerinin salınmasını sağladıktan sonra partiküllere ve endotelin diğer bölümlerine bağlanır. Lipoprotein bağlı LPL molekülleri ve hepatik lipazın, kalıntıların karaciğer tarafından alınmasını kolaylaştırmak için LRP1 ile etkileştiği düşünülmektedir (22).

2.2. Hiperlipidemiler

Çocuklarda ve ergenlerde total kolesterol ve LDL konsantrasyonlarının eşik değerleri Tablo 2.3'te, lipit ve lipoprotein dağılımları (5-19 yaş) Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Çocuklarda ve Ergenlerde Total Kolesterol ve LDL Konsantrasyonlarının Eşik Değerleri (43)

Kategori	Persentil	Total Kolesterol, mg/dL	LDL, mg/dL
Normal	<75p	<170	<110
Sınırdaki Yüksek	75p-95p	170-199	110-129
Yüksek	>95p	>200	>130

Tablo 2.4. 5-19 Yaş Arası Lipit ve Lipoprotein Dağılımları (43)

	Erkek			Kadın		
	5-9	10-14	15-19	5-9	10-14	15-19
Total kolesterol, mg/dL						
50. persentil	153	161	152	164	159	157
75. persentil	168	173	168	177	171	176
90. persentil	183	191	183	189	191	198
95. persentil	186	201	191	197	205	208
Trigliserit, mg/dL						
50. persentil	48	58	68	57	68	64
75. persentil	58	74	88	74	85	85
90. persentil	70	94	125	103	104	112
95. persentil	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dL						
50. persentil	90	94	93	98	94	93
75. persentil	103	109	109	115	110	110
90. persentil	117	123	123	125	126	129
95. persentil	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dL						
5. persentil	38	37	30	36	37	35
10. persentil	43	40	34	38	40	38
25. persentil	49	46	39	48	45	43
50. persentil	55	55	46	52	52	51

2.2.1. Hiperkolesterolemiler

2.2.1.1. Ailesel Hiperkolesterolemi

Ailesel hiperkolesterolemi (AH); çarpıcı şekilde yüksek LDL kolesterolü, erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık ve tendon ksantomları ile karakterize tek genli otozomal dominant bir hastalıktır. Geçmişte AH, LDL reseptörü aktivitesinde bozukluk olarak değerlendirilirdi. Bu lipoprotein anormalisinin etiolojisi ayrıca apoB ve PCSK9 genlerindeki bozuklukları da

kapsamaktadır. Tanımlanan 1200 mutasyonun bazıları, LDL reseptörü sentezinde yetmezliğe (reseptör negatif), ve diğerleri ise lipoprotein-reseptör arayüzünde bağlanma ve serbest bırakmada bozukluğa neden olmaktadır. Reseptör negatif mutasyonlar, reseptör bozukluğuna neden olan mutasyonlara göre daha ağır fenotiple sonuçlanır (44).

- **Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi**

Homozigot AH hastaları iki anormal LDL reseptörü geni taşırlar ve bu da 500-1200 mg/dL arasındaki bir aralıkta belirgin yükselmiş plazma kolesterolü seviyelerine neden olur. Trigliserit seviyeleri normal ya da hafif yükselir ve HDL seviyeleri bir miktar düşer (44). Bu durum 1.000.000 insanda bir görülür (6). Reseptör negatif hastalarda normal LDL reseptörü aktivitesinin %2'lerde olduğu görülürken, reseptör bozukluğu olanlarda ise normal aktivitenin %25'lerde olduğu ve prognozun daha iyi olduğu bilinmektedir.

Prognoz özgül LDL reseptörü bozukluğuna bağlı olmadan kötüdür. Çocuklukta aort kökü ve koroner arterlerde ağır ateroskleroz görülmektedir. Bu çocuklarda genellikle ksantomlar gelişir ve bu Aşil tendonunda veya elin ekstensör tendonlarında kalınlaşmaya veya eller, dirsekler, dizler ve kalçalarda cilt lezyonlarına neden olur (Şekil 2.6). Korneal arkus görülebilir (Şekil 2.7). Aile hikayesi bilgi vericidir; çünkü erken başlangıçlı kalp hastalığı her iki ebeveynin akrabaları arasında sıktır.

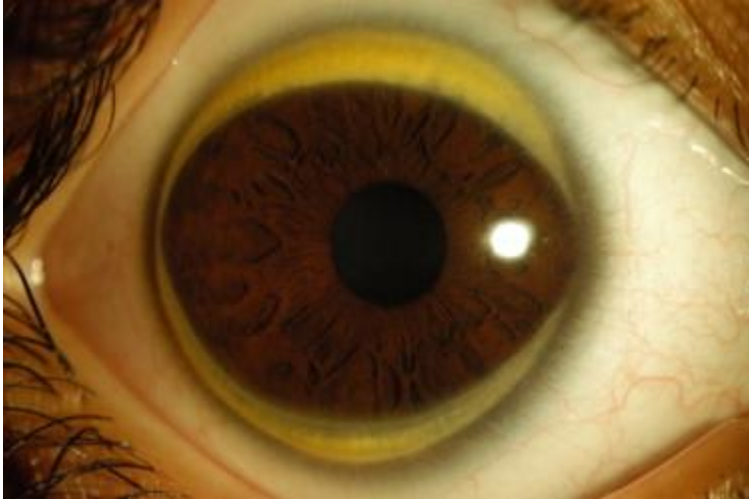
Tanı genetik olarak veya deri fibroblast kültüründe LDL reseptörü aktivitesi ölçülerek kanıtlanabilir.

Tedavi edilmemiş homozigot hastalar yetişkinliğe kadar nadiren sağ kalırlar. Koroner yetmezlik belirtileri ve ani ölüm yaygındır (44). Dolaşımdan LDL partiküllerini uzaklaştırmak için birçok çocukta LDL aferezi önerilir. Bu dolaşımdan LDL'yi uzaklaştırmak için çeşitli yöntemleri kullanan ekstrakorporeal bir tedavidir. LDL aferezinin klinik deneylerde aterosklerozun ilerleyişini önlediği ve yavaşlattığı gösterilmiştir (45). Karaciğer transplantasyonu aferezin bir seçenek olmadığı hastalarda LDL kolesterolü

seviyelerini düşürmede başarılıdır. Parsiyel ileal bypass da enterohepatik safra asidi dolaşımını bozarak çalışan ve nadiren uygulanan bir tekniktir (46).



Şekil 2.6. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastada ksantomun görünümü.



Şekil 2.7. Korneal arkus.

- **Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi**

Heterozigot AH, erişkinlerde akut koroner sendromlar ve ateroskleroz ile ilişkili en yaygın tek gen mutasyonlarıdır. Prevalansı dünyada 250 bireyde

birdir; fakat frekansı Fransız Kanadalıları, Afrikalılar ve Hıristiyan Lübnanlılar gibi popülasyonlarda daha yüksektir.

Heterozigot AH neredeyse tam geçişi olan ko-dominant bir durum olduğundan, etkilenen bireylerin birinci derece akrabalarının %50'sinde, ikinci derece akrabaların %25'inde hastalık oluşacaktır (44).

Heterozigot AH tanısı için klinik kriterleri karşılayan hastalarda genetik test yapılır (47). Aile öyküsü AH olasılığından şüphelenmek için çok önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) rehberleri, çocuklukta kolesterol için evrensel taramayı savunmaktadır (48). Genotipe göre fenotipte çeşitlilik olabildiğinden, genetik test yapılmasına ilgi artmaktadır.

LDL kolesterolün plazma düzeyi, heterozigot AH hastalarında tanının net konmasına izin vermez, fakat bir allelin olmaması veya fonksiyonunun bozuk olması nedeniyle değerler yaşa göre normalin genellikle iki katıdır. İyi tanımlanmış AH ailelerinde tanı LDL eşik değerlerine göre konulmaktadır. AH tanısında bilinen üç kriter sistemi vardır. Bunlar US MedPed programı, İngiltere'de Simon Broome kayıt grubu ve Hollanda Lipit Klinik Ağıdır.

MedPed kriterlerindeki total kolesterol eşikleri ABD ve Japonya'daki AH'lı bireylerin kolesterol seviyelerine göre belirlenmiştir (49). Utah'tan yapılan bir doğrulama kohortu, AH'lı hastaların birinci derece akrabaları için bu kriterlerin duyarlılığını %87 ve özgüllüğünü %98 olarak belirlemiştir (50).

Simon Broome kriterleri (Tablo 2.5), Oxford'daki AH hastalarının kayıtlarından, aile hikayesi, klinik bulgular (özellikle tendon ksantom), kolesterol konsantrasyonu ve DNA testleri kullanılarak hazırlanmıştır (51).

Hollanda Lipit Klinik Ağı kriterleri Simon Broome kriterlerine benzemektedir, ama en az bir klinik kriter ve yanında AH için moleküler DNA tanısına ihtiyaç duyar. MedPed'in aksine, Simon Broome ve Hollanda kriterleri bireyleri kesin veya olası AH olarak sınıflar. Üç klinik kriter sistemi erken

başlangıçlı koroner kalp hastalığı için aile öyküsünü sınıflamada farklı yaş eşikleri kullanır (49).

Tablo 2.5. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanısı İçin Simon Broome Kriterleri (51)

Kriter	Tanımlama
A	Total kolesterol konsantrasyonunun yetişkinlerde 290 mg/dL'nin üzeri, 16 yaşın altındaki çocuklarda 260 mg/dL'nin üzerinde olması ya da LDL kolesterol konsantrasyonunun yetişkinlerde 190 mg/dL'nin üzeri veya çocuklarda 155 mg/dL'nin üzerinde olması
B	Hastada veya birinci derece akrabasında tendon ksantomlarının olması
C	LDL reseptörü, ApoB100 veya PCSK9 mutasyonu için DNA temelli kanıt olması
D	İkinci derece akrabada 50 yaşından önce veya birinci derece akrabada 60 yaşından önce miyokard infarktüs öyküsü
E	Birinci veya ikinci derece akrabada 290 mg/dL'nin üzerine ya da çocuğunda veya 16 yaşından genç kardeşinde 260 mg/dL'nin üzerine yükselmiş total kolesterol konsantrasyonu öyküsü

Kesin tanı: A ve B kriterlerinin birlikte olması veya C kriterinin olması.

Muhtemel tanı: A ve D kriterlerinin birlikte olması veya A ve E kriterlerinin birlikte olması (51).

Çocuklarda çok yüksek kolesterol seviyeleri, yetişkin birinci ve ikinci derece akrabaların taranmasını gerektirir.

AH olan çocuklar için tedavi sıkı bir düşük yağlı diyetle başlar. Yalnızca diyet kan kolesterol seviyesini kabul edilebilen seviyelere (LDL kolesterol <130 mg/dL) getirmekte nadiren yeterlidir. Ezetimib gastrointestinal yoldan kolesterol absorpsiyonunu engeller ve yan etkileri azdır. Bilgiler ezetimibin total

kolesterolü 20-30 mg/dL kadar düşürdüğünü göstermektedir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (statinler) etkililiği ile AH'nin tedavi seçeneklerindedir. On yaşın üzerindeki çocuklarda, erişkinlerdekine benzer şekilde etkili olduğu ve yan etkilerinin erişkin popülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmadığı görülmüştür. Bir diğer ilaç sınıfı, LDL reseptörlerinin sayısını düşüren PCSK9'a karşı monoklonal antikolar olan PCSK9 inhibitörleridir. Bu ilaçlar LDL reseptörlerinin sayısını artırır ve plazma LDL kolesterolü seviyesinde önemli düşüş sağlar. PCSK9 inhibitörlerinin statinleri tolere edemeyen ya da statinlerin etkisiz olduğu yetişkinlerde kullanımı vardır, çocuklarda kullanımı deneyseldir (44).

2.2.1.2. Ailesel Defektif ApoB100

Ailesel defektif apoB100, heterozigot AH'dan ayrılması zor olan otozomal dominant bir durumdur. LDL kolesterol seviyeleri yükselir, trigliseritler normaldir, yetişkinler sıklıkla tendon ksantomları ve erken başlangıçlı koroner arter hastalığı geliştirir. Ailesel defektif apoB100, LDL reseptörünün ligandı olan apoB100'ün reseptöre bağlanma bölgesindeki mutasyondan kaynaklanır. Tahmin edilen frekansı Batı ülkelerinde 700 kişide birdir. Genellikle apoB100'ün 3500 pozisyonundaki glutaminin arjinin ile yer değiştirmesinde kaynaklanır ve bu da LDL reseptörünün LDL'ye bağlanma yeteneğini azaltır, böylece dolaşımdan atılmasını bozar. Özelleşmiş laboratuvar testleri ailesel defektif apoB100'ü AH'dan ayırabilir ancak tedavi aynı olduğundan bilimsel araştırmalar dışında gerekli değildir (44).

2.2.1.3. Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi

Bu nadir durum, karaciğerde LDL reseptörü ile yapılan endositozun bozukluğundan kaynaklanır. Klinik olarak homozigot ve heterozigot AH'deki seviyelere benzer ağır hiperkolesterolemi görülür. Sardinyalılarda daha çok görülür ve HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile tedaviye az miktarda cevap verir (44).

2.2.1.4. Sitosterolemi

Bitkisel sterollerinin bağırsaktan aşırı emilimi ile karakterize nadir otozomal resesif bir durumdur. İnce bağırsaktan bitkisel sterollerin emilmesini sınırlamakla ve emilen küçük miktarın safra kanalları ile dışarı atılımından sorumlu Adenozin trifosfat (ATP) bağlama kaseti taşıyıcı sistemdeki (ABCG5 veya ABCG8) mutasyonlar neden olur. Plazma kolesterol seviyeleri çok yükselebilir, tendon ksantomları ve erken başlangıçlı ateroskleroz ile sonuçlanabilir. Diğer özellikleri hemolitik anemi, makrotrombositopeni (büyük plateletler, az sayıda) ve kanamadır. Plazmada artmış sitosterol seviyeleri ile tanı konulur. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri etkili değildir, ama ezetimib gibi kolesterol emilim inhibitörleri ve safra asidi sekastranları etkilidir (52).

2.2.1.5. Poligenik Hiperkolesterolemi

Çocuklarda ve yetişkinlerde LDL kolesterolün primer yüksekliği sıklıkla poligeniktir yani birçok genin küçük etkileri çevresel faktörler (diyet) ile etkilenir. Plazma kolesterol seviyeleri bir miktar yükselir, trigliserit seviyeleri normaldir. Poligenik hiperkolesterolemi, aynı yaşam tarzını paylaşan ailelerde birlikte görülür, fakat tek genli lipoprotein bozukluklarında olduğu gibi tahmin edilebilir kalıtsal paternleri taşımaz. Poligenik hiperkolesterolemili çocukların tedavisi, azaltılmış total ve doymuş yağ tüketimi ve günde en az bir saat fiziksel aktivite şeklinde sağlıklı yaşam tarzı uygulamalarından ibarettir. Kolesterol düşürücü ilaçlara nadiren gerek olur.

2.2.2. Hipertrigliseridemi ile Birlikte Hiperkolesterolemi

2.2.2.1. Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH)

Plazma LDL kolesterolü ve trigliseritlerde orta derecede yükselme ve azalmış plazma HDL kolesterolü ile karakterize otozomal dominant bir durumdur. AKH, en yaygın primer lipit bozukluğudur, yaklaşık 200 insandan birini etkiler. Erken başlangıçlı kalp hastalığı için aile öyküsü tipik olarak pozitifdir. Tanısı en az iki birinci derece akrabada, üç dislipidemi çeşidinden birinin kanıtlanmasına ihtiyaç duyar.

- 1) Plazma LDL kolesterolünün 90. persentilden büyük olması
- 2) LDL kolesterolü ve trigliseritlerin 90. persentilden büyük olması
- 3) Trigliseritlerin 90. persentilden büyük olması

Bireyler bir fenotipten diğesine geçerler. Ksantomlar AKH'nin bir özelliği değildir. Yükselmiş plazma apoB seviyeleri ve artmış, küçük, yoğun LDL partikülleri tanıyı destekler.

AKH tanılı çocuklar ve yetişkinlerde eşlik eden adipozite, hipertansiyon ve hiperinsülinemi metabolik sendromun varlığını gösterir. Çocuklarda metabolik sendromun resmi tanımlaması yoktur. AKH'li hastalarda hiperkolesterolemi ve daha az kesinlikte hipertrigliserideminin, kardiyovasküler hastalık riski yarattığı varsayılır. Metabolik sendromun özellikleri değerlendirildiğinde artmış viseral adipozite belirgindir. Viseral adipozite yaşla birlikte artar ve çocuklardaki kalp hastalıkları ve diyabet için risk faktörü olarak önemi eldeki bilgilere göre sınırlıdır.

Bel çapının longitudinal ölçümü ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile belirlenen intraabdominal yağ varlığı araştırmalarda kullanılsa da vücut kitle endeksi (VKİ) pediatri kliniklerinde adipozitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Metabolik sendrom genetik ve çevre ilişkisinin dramatik gösterimidir. Genetik yatkınlık AKH'li bireylerde erken başlangıçlı kalp hastalıklarının açıklanmasında önemlidir. Yönetiminin en önemli aşaması yaşam tarzı değişikliğidir. Yağ, kolesterol ve işlenmiş şekerlerden fakir diyet ve günlük fiziksel aktivite önerilir. Plazma trigliserit seviyeleri genellikle diyet kısıtlamasına çok iyi cevap verir. Kan kolesterol seviyeleri %10-15 azalabilir, fakat LDL kolesterolü 160 mg/dL'nin üzerindeyse ilaç tedavisi düşünölmelidir (44).

2.2.2.2. Ailesel Disbetalipoproteinemi (Tip 3 Hiperlipoproteinemi)

Ailesel disbetalipoproteinemi (ADBL), apoE geninde mutasyonlardan kaynaklanır ve çevresel etkilerle (örn. yüksek yağlı, yüksek kalorili diyet, aşırı alkol alımı) karışık tip hiperlipidemi ile sonuçlanır. Hastalarda artmış plazma kolesterolü ve trigliseritler bir miktar yüksektir. Bu nadir hastalık yaklaşık 10.000 insanda bir görülür. ApoE, karaciğer yüzey reseptörlerine bağlanarak şilomikron ve VLDL kalıntılarının dolaşımdan temizlenmesini sağlar.

Polimorfik bir gen olan ApoE toplumda 3 izoform şeklinde bulunur. Bunlar Apo E2, E3 ve E4'tür. E4 toplumun büyük çoğunluğunda bulunan normal olarak kabul edilen izoformdur. E2 izoformu, düşük LDL reseptör afinitesiyle ilişkilidir. Toplumda %1 oranında görülen homozigot apoE2 izoformu ailesel disbetalipoproteinemide en sık görülen mutasyondur. Genel prevalansı 1/10.000 olan hastalığın apoE2 homozigotlarda %1-10 arasında görülmesi bu tablonun ortaya çıkabilmesi için, kalıntıların temizlenmesini etkileyecek ikincil nedenlerin etkili olduğunu göstermektedir. Bu ikincil nedenler; obezite, diyabet, alkol tüketimi gibi lipoprotein aşırı üretimine neden olanlar veya hipotiroidi gibi klerensi bozan nedenler olabilmektedir. ApoE4/E4 homozigot olan bireyler geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve demans açısından risk altındadır.

ADBL hastalarının çoğunun yetişkinlikte ksantomları olur. Ateroskleroz, sıklıkla periferik damar hastalığı olarak 40-50'li yaşlarda oluşur.

ADBL'nin tanısı kalıntı lipoproteinleri içeren geniş bir beta bandı gösteren lipoprotein elektroforezi ile konur. VLDL'nin ultrasantrifüj ile direkt ölçümü özelleşmiş lipit laboratuvarlarında yapılabilir. VLDL/total trigliserit oranının 0,3'ten büyük olması tanıyı destekler. ApoE2 homozigotluğu için APOE genotiplemesi yapılabilir, ayırıcı fiziksel bulguların varlığında tanıyı doğrulamaktadır.

ADBL için farmakolojik tedavi yetişkinlerde belirti veren ateroskleroza azaltmak için gereklidir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, nikotinik asit ve fibratlar etkilidir (44).

2.2.3. Hipertrigliseridemiler

Trigliseritten zengin lipoproteinlerin ailesel bozuklukları, Frederickson sınıflama sisteminin hem yaygın hem de nadir türlerini kapsar. Bunlar ailesel şilomikronemi (tip 1), ailesel hipertrigliseridemi (tip 4) ve daha ağır kombine hipertrigliseridemi ve şilomikronemi (tip 5)'dir. Hepatik lipaz eksikliği de benzer kombine hiperlipidemi ile sonuçlanır.

2.2.3.1. Ailesel Şilomikronemi (Tip 1 Hiperlipidemi)

Ailesel hiperkolesterolemiye benzer şekilde görülen bu nadir tek gen bozukluğu apoB içeren lipoproteinlerin temizlenmesini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır. Lipoprotein lipazın veya LPL'nin yaptığı lipolizi kolaylaştıran kofaktörü apoCII'nin eksikliği veya yokluğu trigliseritten zengin plazma şilomikronlarında ağır yükseklığe neden olur. HDL kolesterolü seviyeleri de düşer. Bu partiküllerin temizliği oldukça gecikir, böylece plazma uzun açlıktan sonra bile bulanık görülür. LPL eksikliğinden kaynaklı şilomikronemi, trigliseritte bir miktar yükselmeye neden olur, ama apoCII'nin eksik olduğu veya yokluğu durumunda durum böyle değildir. İki durum da nüfusun bir milyonda birinde görülen sıklıkta otozomal resesif durumlardır. Hastalık genellikle çocuklukta akut pankreatit ile ortaya çıkar. Kollarda, dizlerde ve kalçalarda ksantomlar görülebilir ve hepatosplenomegali olabilir. Tanı trigliserit lipolitik aktivite değerlendirmesi ile konur. Şilomikroneminin tedavisi ise ağır yağ kısıtlaması ve yağda çözünen vitamin desteğidir (44).

2.2.3.2. Ailesel Hipertrigliseridemi (Tip 4 Hiperlipidemi)

Ailesel hipertrigliseridemi (AHTG) yaklaşık 500 bireyde bir görülen etiyolojisi bilinmeyen otozomal dominant bir bozukluktur. Plazma trigliseritlerinin 90. persentilin üzerine (250-1000 mg/dL) yükselmesi, plazma kolesterolünde hafif yükselme ve düşük HDL ile karakterizedir. AKH'ye karşıt

olarak AHTG yüksek ölçüde aterojenik olarak düşünülmez. Büyük olasılıkla VLDL'nin bozulmuş yıkımı veya daha az sıklıkla bu lipoprotein sınıfının fazla üretiminden kaynaklanır.

Artmış şilomikron seviyeleri ve VLDL partikülleri ile karakterize daha ağır hipertrigliseridemi (Frederickson tip 5) ile nadiren karşılaşılabılır. Trigliserit seviyeleri sıklıkla 1000 mg/dL'nin üzerindedir. Hastalık çocuklarda nadiren görülür. Şilomikronemiye (Frederickson tip 1) zıt olarak LPL veya apoCII eksikliği yoktur. Bu hastalar sıklıkla yetişkinlikte ksantomlar geliştirir, ama tip 4 hipertrigliseridemi bireylerinde olmaz. Akut pankreatit sonrası tanı almış hastalar vardır. Diğer hipertrigliseridemilerde olduğu gibi aşırı alkol tüketimi ve östrojen tedavisi hastalığı alevlendirebilir.

Çocuklarda hipertrigliserideminin tedavisinde, diyetten yağ, şeker ve karbonhidrat kısıtlamasına ve egzersize rağmen kalıcı olan 1000 mg/dL'nin üzerinde seviyeler olmadıkça nadiren ilaçlara ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda amaç pankreatit ataklarını önlemektir. Hipertrigliseridemisi olan yetişkinlerde fibratların ve niasinin yaygın kullanımı çocuklarda önerilmemektedir. Ağır hipertrigliseridemilerin tedavisinde diyetle ek olarak balık yağı önerilebilir (44).

2.2.3.3. Hepatik Lipaz Eksikliği

Hepatik lipaz eksikliği hem plazma kolesterolünde hem trigliseritlerde yükselmeye neden olan çok nadir otozomal resesif bir durumdur. Hepatik lipaz VLDL kalıntıları ve IDL'deki trigliseritleri ve fosfolipitleri hidrolize eder, LDL'ye dönüşümlerini engeller. HDL kolesterol seviyeleri yükselme eğilimindedir. Heparinize plazmada hepatic lipaz aktivitesi ölçülerek laboratuvar doğrulaması sağlanır (44).

2.2.4. Kolesterol Taraması

Ulusal Lipid Kurumu (NLA)'nun AH'de uzman bir komitesi 9-11 yaşlar arasında yüksek kolesterol için evrensel tarama önermektedir (53). Bu, aile öyküsünde yüksek kolesterol veya erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı olan iki yaşın üzerindeki çocuklarda yapılmalıdır. Tarama hayatın erken

döneminde önerilmektedir, çünkü genç yetişkinler yüksek kolesterole hayat boyu maruziyeti önlemede önemlidir. Çocukluktaki lipit seviyeleri, yetişkin kolesterol konsantrasyonlarının kuvvetli öngörücüsüdür. Lipit ve lipoprotein seviyeleri iki yaş civarında yükseldiğinden iki yaşın altında tarama önerilmemektedir (49).

2.2.5. Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (44)

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Başlama dozu
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (statinler)	-Kolesterol ve VLDL sentezini azaltır. -Hepatik LDL reseptörlerini artırır.	Artmış LDL	Her gece uyku zamanı 5-80 mg
Safra asidi sekastranları	Safra atılımını artırır.	Artmış LDL	
-Kolestiramin			-Günlük 4-32 g
-Kolestipol			-Günlük 5-40 g
Nikotinik asit	Hepatik VLDL sentezini azaltır.	Artmış LDL Artmış TG	Günde 3 kez 100-2000 mg
Fibrik asit türevleri	-LPL'yi artırır. -VLDL'yi azaltır.	Artmış TG	Günde 2 kez 600 mg
Gemfibrozil			
Balık yağları	VLDL üretimini azaltır.	Artmış TG	Günlük 3-10 g
Kolesterol emilim inhibitörleri	Kolesterolün bağırsaktan emilimini azaltır.	Artmış LDL	
Ezetimib			Günlük 10 mg

2.2.6. Hiperkolesteroleminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hiperkolesteroleminin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri temelde ateroskleroz ve aort valvülpatisidir. AH'de ölümün en sık nedenleri ağır koroner arter aterosklerozu ve aort darlığıdır (54). Bunlara ek olarak Lin ve arkadaşlarının kolesterolden zengin beslendirilmiş tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek kolesterolün tavşanlarda kardiyomiyositlerde bulunan connexin 43 proteini ekspresyonunu azaltarak kalp kontraktilitesini azalttığı tespit edilmiştir (16). Di Salvo ve arkadaşlarının ortalama yaşı 11 ± 3 ve kan LDL kolesterol düzeyleri 176 ± 32 olan 45 heterozigot AH tanılı hastayı, kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, AH'li çocuklarda sol ventrikül (SoV) duvarının daha kalın ve SoV kütlelerinin artmış olduğu, SoV'nin longitudinal ve sirkumferensiyel miyokardiyal şekil değiştirmesinin önemli miktarda azaldığı ve buna kompensatuar olarak radial miyokardiyal şekil değiştirmenin arttığı bulunmuştur (17). Liu ve arkadaşlarının kolesterolden zengin diyetle beslenen tavşanları, standart beslenen tavşanlar ile karşılaştıkları bir çalışmada, kolesterolü yüksek tavşanların daha uzun QTc aralıklarına, daha fazla QTc dispersiyonlarına, daha uzun aksiyon potansiyeli süresine ve artmış repolarizasyon heterojenliğine sahip oldukları bulunmuştur (55).

2.2.6.1. Ateroskleroz

Arteriyel damarlara ilerleyici hasar ile giden, koroner kan akımını bozabilen ve miyokardiyal iskemi ve infarksiyona neden olabilen bir süreçtir. Ateroskleroz, yüksek kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, sigara dumanına maruziyet, obezite, genetik (pozitif aile öyküsü) ve diyabet gibi kardiyak risk faktörleri ile bağlantılıdır. Lipoproteinler, inflamatuvar hücreler ve bağ dokusundan oluşan aterosklerotik plakların oluşumu arterlerin parsiyal ya da tüm blokajına neden olabilir. Plaklar ruptüre olabilir, dolayısıyla tromboza ve arteriyel tıkanmaya neden olarak miyokard infarksiyonu, iskemik inme ve periferik arter hastalığına neden olabilir. Tekrarlayan ateroskleroz kaynaklı iskemik ataklar, dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Miyokard infarksiyonlarının yaklaşık %90'ı, inmelerin %60'ı, kalp yetmezliğinin çoğu ve tüm demans nedenlerinin yaklaşık üçte biri aterosklerozdan kaynaklanır (56). Ateroskleroz ilişkili kardiyovasküler hastalık (KVH), Sahraaltı Afrika haricinde dünyanın bütün bölgelerinde ölümün en sık nedenidir (57).

➤ **Aterosklerotik Lezyonlar**

Yaygın intimal kalınlaşma, gebeliğin 36. haftasında dahi koroner arterlerin ateroskleroza yatkın alanlarında tanımlanmıştır. Yağlı çizgilenmenin kendisi iyi huylu olsa da klinik olarak anlamlı geç lezyonların öncülüdür. İlerlemiş lezyonlar veya fibröz plaklar, histolojik olarak ekstrasellüler lipit ve fibröz bağ doku ile karakterizedir. Bu fibroateromlar, yüzey endotel hücrelerin erozyonu, fibröz başlığın ruptürü, kalsiyum nodülün erozyonu ve plak içi kanama ile klinik sonuçları tetiklemeye yatkındır. Plaklar sağlamlık açısından farklılık gösterir. Yumuşak ve kırılğan veya yoğun sklerotik ve kalsifik olabilir. Bazıları fibröz başlık oluşturur, ama diğerleri dar bir gevşek bağ doku alanı ile veya sadece endotel ile kaplıdır.

Nekrotik merkez, biçimsiz lipit ve kolesterol kristalleri içeren, plağın derin merkezini oluşturur. Düz kas ve inflamatuvar hücreler nekrotik merkezin yakınlarında bulunur.

Fibröz kapak, kollajene bitişik farklı seviyelerde düz kas hücreleri ve bazal membranı içerir. Bu hücreler, proliferasyon yeteneği azalmış ve yaşlanmış hücrelerdir. Bununla birlikte ruptüre olmuş plağın fibröz başlığı çoğunlukla makrofaj kökenli köpük hücreleri ile doldurulur ve bu aktif inflamasyon ve ruptüre olmaya yatkınlığın belirtecidir (58).

➤ **Aterosklerozun Patofizyolojisi**

LDL, arterlerin iç duvarında (intima) biriktiği zaman oksitlenir, bu da inflamasyonu başlatan kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınmasına, monositlerin bölgeye gelerek makrofajlara dönüşmesine neden olur.

Makrofajlar kolesterolü biriktirir ve kolesterol yüklü köpük hücreleri olurlar. Diğer makrofajlar, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1, proinflamatuvar eikozanoidler, oksijen ve azot serbest radikalleri ve protrombotik faktörler gibi proinflamatuvar maddeler üretirler.

➤ **Plak Aktivasyonu, Tromboz ve İnfarksiyon**

Aterosklerotik süreç tipik olarak aylarca, yıllarca sessiz kalabilir ve hiç klinik bulgu vermeyebilir. Bununla beraber eğer plak ruptüre olursa arterin trombozuna ve tıkanmasına neden olabilir. Açıkta kalan yüzeylerde oluşan platelet agregatları, düz kas hücreleri ve makrofajların ürettiği doku faktörünün de etkisiyle fibrin ağı ile stabilize edilir. Aterotrombüs hızlıca büyür ve lümeni dakikalar içinde doldurabilir, iskemi ve infarksiyona neden olabilir. Makrofajlar tarafından üretilen matriks metalloproteinazlar ve sistein proteinazlar, plak ruptürü alanında bulunur ve ruptürde yer alırlar; fakat lezyonların içeriği ve boyutu üzerindeki etkileri karmaşıktır (56).

2.2.6.2. Hiperkolesterolemik Valvülopati

Homozigot AH nedeniyle kaybedilen hastaların otopsi bulguları incelendiğinde aort kökü ve aort kapağının hiperkolesterolemiden ağır biçimde etkilendiği görülmüştür. Bu çalışma, aort kapağı fonksiyon bozukluğunun, aterosklerozun en önemli klinik özelliği olduğunu göstermiştir. Aort kapağı fonksiyon bozukluğu heterozigot AH hastalarında da sıklıkla gözlenir. Bu ilişkiye rağmen, yüksek serum kolesterolünün neden aort kökünde birikmeye meyilli olduğu henüz açıklanamamıştır. Yaşa bağlı dejeneratif kalsifik aort stenozunun temelinde yatan nedenin de bu birikimin olduğu bilinmektedir. Dejeneratif kalsifik aort stenozunun hayatı tehdit eden komplikasyonları olabilir ve aort kapak replasmanının da en sık nedenidir.

Homozigot AH ile ilişkili aort kapağı fonksiyon bozuklukları, insan kalp kapağı replasmanının başarı ile yapıldığı 1960 yılına kadar tedavi edilemiyordu

ve ölümcüldü (54). 1965'te Stanley ve arkadaşları supravalvüler aort stenozu olan homozigot bir hastada başarılı cerrahi tedaviyi ilk kez bildirmişlerdir (59).

Hiperkolesterolemik valvülopati öncelikle sol taraflı kapakları, özellikle aort kapağını etkiler. İlk klinik bulgu kapakçıkların kalınlaşmasıdır; genellikle bunu, aort halkasında bir genişleme olmadan santral aort yetmezliği izler. Lipit birikimi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, üç kapakçıkta kalınlaşma ve uyumsuzluğa neden olur. Sonrasında kapakçıkların azalan esnekliği hemodinamik stenotik değişiklikler ve hafif-orta yetmezlik ile sonuçlanır. Birkaç yıl içinde artmış transvalvüler basınç gradienti sol ventrikül hipertrofisine neden olur (54).

Fahed ve arkadaşlarının 2017'de ortalama yaşı 26, ortalama LDL düzeyleri 447 mg/dL olan homozigot AH tanılı 33 hasta üzerinde ekokardiyografi ile yaptıkları bir çalışmada; 21 hastada aort veya mitral kapakta valvülopati olduğu, 7 hastanın önemli mitral yetmezliği olduğu gösterilmiştir (60).

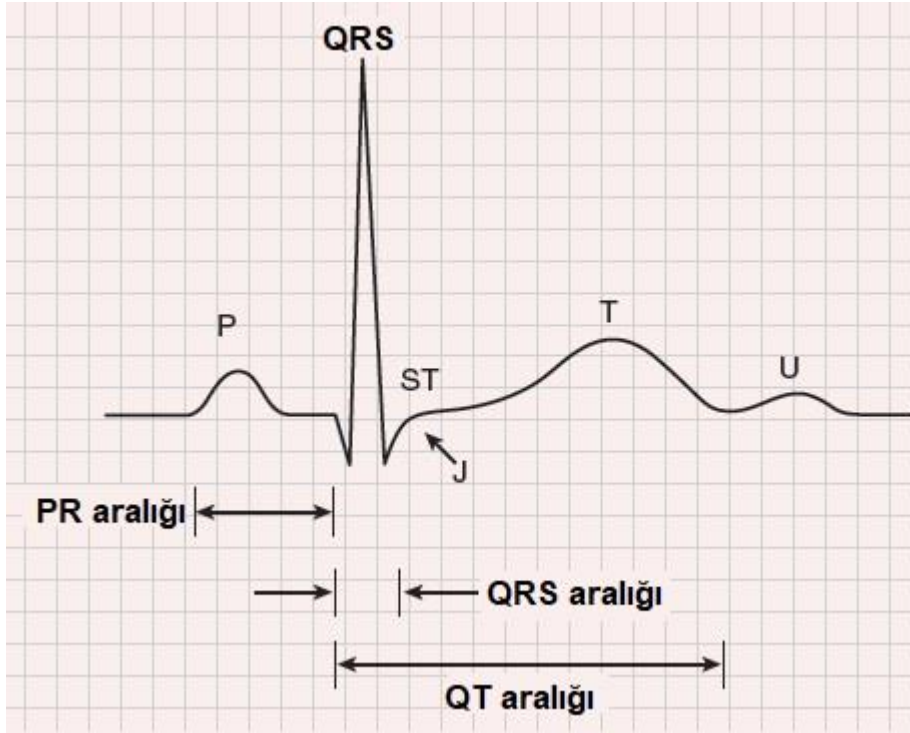
Bazı homozigot AH'den daha sık fakat daha hafif hiperkolesterolemisi olan heterozigot AH hastalarında da cerrahi replasmanı gerektirecek aort stenozu olabilir. Bu vakalarda yüksek kan basıncı ve/veya sigara maruziyeti aort valvüler fonksiyon bozukluğunu alevlendirebilir. Aort stenozu olan ancak AH olmayan hastalarda serum kolesterol seviyesinin aort valvüler disfonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (61).

2.3. Hiperkolesterolemi Hastalarının Kardiyovasküler Değerlendirmesi İçin Kullanılan Yöntemler

2.3.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kompleks fizyolojik ve teknolojik işlemlerin bir sonucudur. Hücre membranı içerisinde ve hücreler arası iyon akımların oluşturmuş oldukları elektriksel aktivite/alan ekstremite ve gövdede özgül bölgelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla algılanır, amplifiye edilir, filtre

edilir ve dijitalize edilerek EKG kaydı üretilir. Normal bir EKG'de görülen dalgalar ve aralıklar Şekil 2.8'de gösterilmiştir (62).



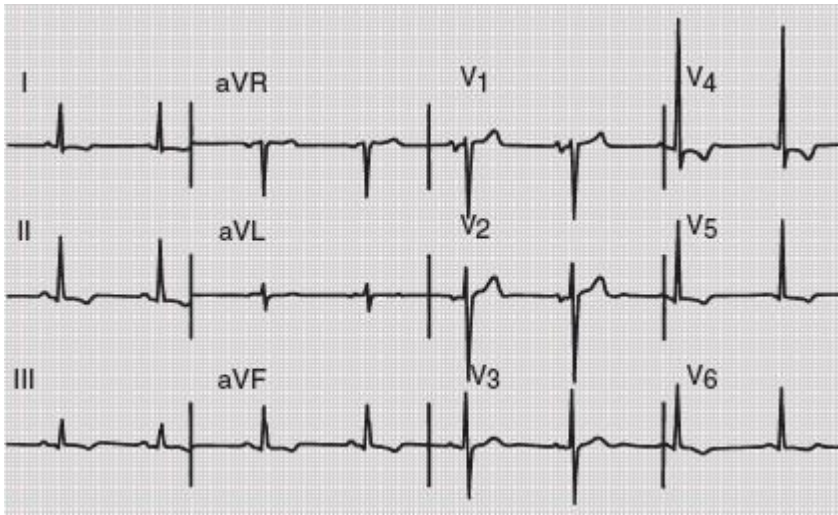
Şekil 2.8. Normal bir EKG'de görülen dalgalar ve aralıklar (62).

Ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastalarda tarama ve takipte mutlaka EKG uygulanması gerekir (63). AH tanılı hastalarda sıklıkla görülebilen EKG değişiklikleri ST-T değişiklikleri ve sol ventrikül hipertrofisidir (64).

Sol ventrikül hipertrofisi (SoVH), QRS kompleksinde, ST segmentinde ve T dalgasında değişikliklere neden olur. QRS değişiklikleri, artmış QRS amplitüdüleri, sıklıkla uzamış QRS süreleri, sol aks deviasyonu, R dalgasında çentiklenme veya bulanıklaşma ve ventrikül içi iletim bozukluklarını çağrıştıran paternler görülür. En karakteristik bulgu QRS kompleksinin artmış amplitüdüdür. Sol ventrikülü gören derivasyonlarda (DI, aVL, V5 ve V6) R dalgaları amplitüdü daha büyük ve aksi yöndeki derivasyonlarda ise (V1 ve V2) S dalgaları normalden daha derindir (Şekil 2.9). ST segmenti normal olabilir ya da R dalga amplitüdü artmış derivasyonlarda bir miktar yükselebilir. Bununla birlikte birçok hastada DI, DII, aVL ve V5-V6 derivasyonlarında ST

segmenti depresedir ve ters dönmüş T dalgası takip eder. Bu durumda deprese ST segmenti tipik olarak ya düzdür ya da deprese olmuş bir J noktasından aşağı doğru meyillenir ve T dalgası asimetric olarak ters dönmüştür. Bu SoVH ilişkili repolarizasyon değişiklikleri genellikle QRS değişiklikleri olan hastalarda görülür, ancak yalnız da olabilir. Ek anormaliler QT intervalinde uzama ve sol atrium anormalisi bulgularıdır. Bu EKG özellikleri hipertansiyon gibi sol ventrikül basınç yükü nedeniyle oluşan SoVH'de en tipiktir.

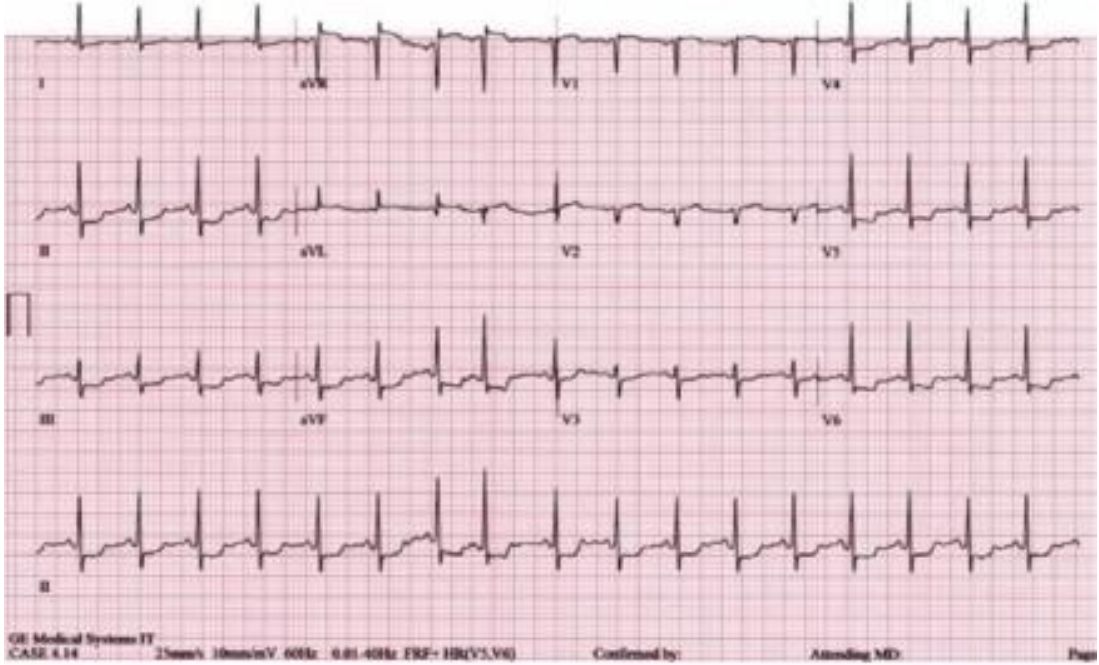
Sol ventrikül hipertrofisi tanısında yaygın olarak kullanılan Sokolow-Lyon kriterlerine göre SoVH tanısı için $SV1+RV5$ toplamının 3,5 mV'dan fazla olması ve $RaVL$ 'nin 1,1 mV'dan fazla olması gerekir (62).



Şekil 2.9. Sol ventrikül hipertrofisi (62).

Normal durumlarda, ST segmenti genellikle izoelektriktir, çünkü neredeyse bütün sağlıklı miyokard hücreleri, ventrikül aksiyon potansiyelinin plato fazı sırasında aynı potansiyeldedir. Bununla birlikte iskemi olması miyokard hücrelerinin elektriksel özelliklerini etkiler. İskemi, subendokardiuma sınırlandığında (yaklaşık olarak ventrikül duvarının iç yarısı), genel ST vektörü tipik olarak iç ventrikül katına ve ventrikül boşluğuna doğru kayar ve üstündeki uçlarda ST segmenti depresyonu, aVR'de ST segmenti elevasyonu oluşur (Şekil 2.10). Bu subendokardiyal iskemi paterni, koroner iskeminin tipik

bulgusudur. Bununla birlikte bu değişiklikler her zaman görülmez, ağır iskemi hatta infarktta bile ST-T'de hafif değişiklik veya değişikliğin olmaması görülebilir (62).



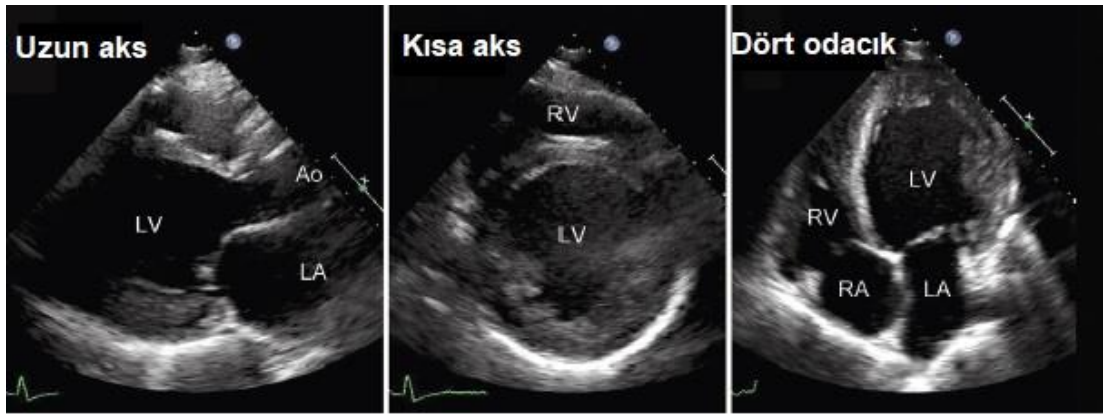
Şekil 2.10. DI, DII, V5 ve V6'da ST segmenti depresyonu ve aVR'de ST segmenti elevasyonu (65).

2.3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) bilinen veya şüpheli kalp hastalığı olan hastalarda kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinik standarttır. Görüntüler ultrasonun akustik arayüzlerden (örn. sol ventrikül içerisindeki kan ve miyokard arasındaki sınır) yansımaları temelinde oluşturulur. Ultrason kemik ve hava ile kuvvetle azalır, ekokardiyografi de ultrasonun kalbe geçebildiği ancak kostalar ve akciğerlerden uzak olduğu akustik pencerelemelere dayanır.

Transtoraksik görüntülemeye hastaya kardiyak yapıları göğüs duvarına yakın olacak şekilde pozisyon verilir ve genellikle sol lateral dekübit pozisyonudur. Standart akustik pencereler, parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal çentiktir (66).

Parasternal pencereden görüntü düzlemi bir uzman tarafından uzun ve kısa aks görüntüleri sağlamak için manüel olarak ayarlanır. Standart kardiyak görüntüleme düzlemleri, kalbin akslarına görece olarak hizalanır. Uzun aks kalp apeksi ve aort kapağının ortasını içeren düzlemdir. Kısa aks görüntüleri, uzun aksa diktir. Standart görüntü düzlemleri kalp tabanı (aort kapağı seviyesi), mitral kapak ve midventriküler seviyelerdir. Apikal pencereden prob, birbirinden 60 derece açılı üç görüntü sağlamak için çevrilir; dört odacıklı, iki odacıklı ve uzun aks görüntüleri oluşur (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. EKO'da uzun aks, kısa aks ve dört odacık görüntüleri. Ao: aorta, LA: sol atrium, LV: sol ventrikül, RA: sağ atrium, RV: sağ ventrikül (66).

EKO üç boyutlu ve iki boyutlu kayıtlardan kesin kalp boyutları sağlar. Bu ölçümler tipik olarak sol ventriküler diastol sonu ve sistol sonu odacık çapı ve duvar kalınlığı, sol atrial çap ve volüm ve aortik sinüs çapıdır. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EF), diastol sonu ve sistol sonu ventriküler hacimleri (EDV ve ESV) kullanılarak bulunur. $EF = (EDV - ESV) / EDV$ olarak hesaplanır (Şekil 2.12).

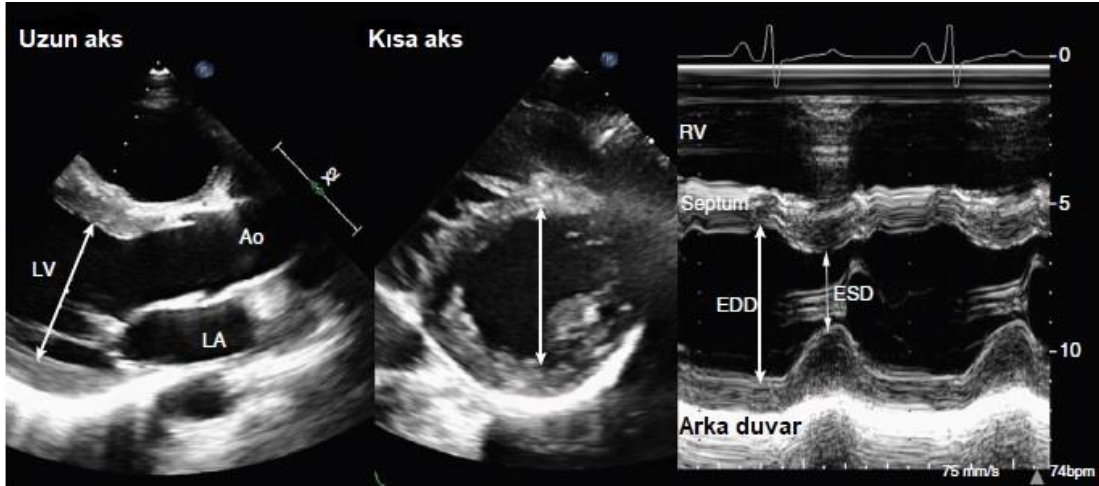
Kırmızı kan hücrelerinden geri yansıyan ultrason enerjisi, kan proba doğru aktığında yüksek frekansa, probtan uzaklaştığında düşük frekansa kayar. Bu Doppler kaymasının büyüklüğü kan akışının hızını gösterir.

PW Doppler, özgül bir intrakardiyak bölgede yüksek çözünürlüklü akım hızı ölçümünü sağlar, genellikle normal intrakardiyak akım hızlarını (yaklaşık 1 m/s) kaydetmekte kullanılır. CW Doppler, yüksek hızların ölçümünü sağlar.

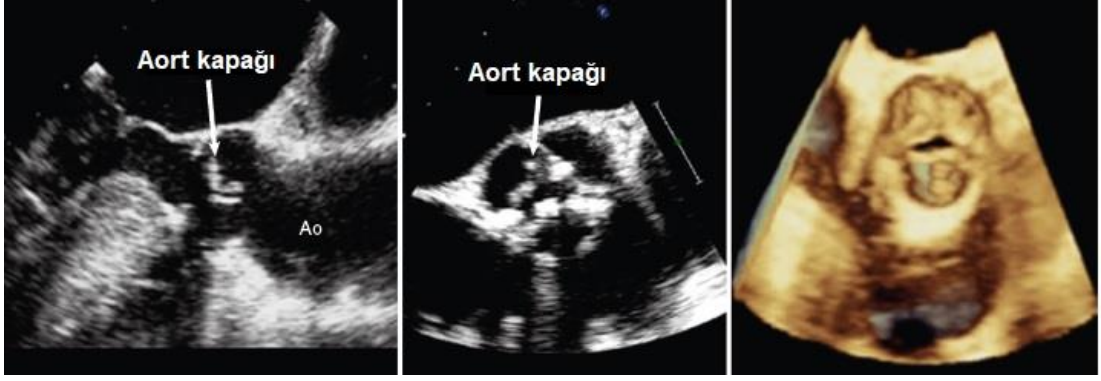
Stenotik veya yetmezliği olan kapaklarda kan akım hızları 5-6 m/s kadar yüksektir ve CW Doppler görüntülemesine ihtiyaç duyar. Renkli Doppler, PW Doppler'in farklı bir türüdür, akım hızı iki boyutlu veya üç boyutlu görüntü olarak, yönü ve hızı belirtmek için renk skalası kullanılarak gösterilir. Avantajı intrakardiyak akım paternlerinin görsel olarak gösterilmesidir. Dezavantajı ise düşük çözünürlüklü olmasıdır.

Doku-Doppler, miyokard duvarının hareket hızını kaydetmekte Doppler ilkelerini kullanır. Mitral halkanın bitişindeki miyokardın doku Doppler kayıtları, diastolik ventriküler fonksiyonları değerlendirmede kullanılır. *Speckle tracking strain* görüntüleme miyokardiyal mekaniklerin doğrudan değerlendirilmesini sağlar.

Standart EKO çalışması antegrad akım hızlarının (transmitral ve transaortik) PW Doppler ile ölçülmesi ve kapak yetmezliğinin CW ve renkli Doppler yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Diğer Doppler ölçümleri özgül klinik endikasyona bağlıdır (66).



Şekil 2.12. Sol ventrikül M-modu ölçümleri. Ao: aorta, EDD: Diastol sonu çap, ESD: Sistol sonu çap, LA: sol atrium, LV: sol ventrikül, RV: sağ ventrikül (67).



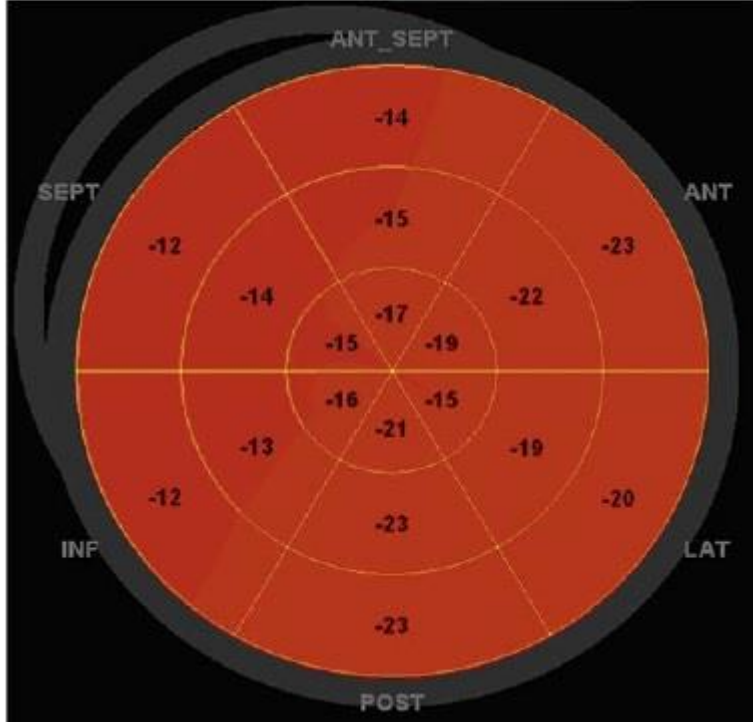
Şekil 2.13. Kalsifik aort stenozu. Ao: aorta (68).

2.3.3. Strain Ekokardiyografi

Kalp, mekanik bir organdır, sistolde ve diastolde döngüsel olarak şekli değişir. *Strain*, dokunun şekil değiştirmesinin ölçümüdür. Bir objenin orijinal uzunluğuna göre uzunluğunun değişimidir (örn. Orijinal boyutun yarısına küçülme %50 straindir.) Strain hızı (SH) bu şekil değişiminin (uzunluk değişimi) hızıdır (69). Kısalma negatif değer alır, ama gerilme ve uzama pozitif değer alır (70).

Miyokardiyal şekil değişimi üç boyutlu bir fenomen olsa da EKO temelli değerlendirme yöntemleri genellikle longitudinal, sirkumferensiyel ve radial düzlemlerinin bir veya birden fazlasının değerlendirilmesi ile sınırlıdır (69).

Nokta izleme "*Speckle-tracking*" yönteminde; sistem, noktalar denilen miyokard içindeki özgün akustik paternleri izler. Bu noktalar zamanla birlikte izlenebilir ve noktanın yer değiştirmesi doku hızını ve straini hesaplamada kullanılabilir. Bu yöntem Doppler ilkesine dayanmadığı için görece açıdan bağımsızdır. Nokta izleme otomatize edilebildiğinden, bu teknik strainin yarı otomatik ölçümlerine izin verir, longitudinal segmental strain için hedef tahtası grafiği oluşturulabilir (Şekil 2.14) (69).



Şekil 2.14. İki boyutlu strain ölçümü için hedef tahtası grafiği (69).

Yaygın olarak ölçülen strain parametreleri sistolik ve diastolik SH'ler ve sistolik strain'dir. Zirve sistolik SH, klinik kardiyolojide lokal kasılma fonksiyonunu ölçmeye en yakın parametredir. Hacimden görece bağımsız ve straine göre basınçtan daha az bağımsızdır. Buna karşın, zirve sistolik strain hacim bağımlıdır ve kasılma fonksiyonunu SH kadar iyi yansıtamaz.

Sirkumferensiyel ve radial strain değerleri, mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesinde standart parasternal kısa aks görüntülerden sağlanır. Longitudinal strain apikal iki, apikal üç ve apikal dört odacık görüntülerden hesaplanır. Kalp döngüsündeki sistolün sonu zamanını tanımlamak için aort kapağının kapanması alınır. Eksik tahmin etmeden kaçınmak için sirkumferensiyel ve radial atrain analizlerini yaparken sirküler sol ventrikül (SoV) görüntülerini almak, longitudinal strain analizlerini yaparken kısa apikal odacık görüntülerinden kaçınmak önemlidir. Global longitudinal strain (GLS) tüm segmentlerin ortalaması olarak hesaplanır ve global SoV fonksiyonunun ölçümünde yaygın olarak kullanılır. Normal GLS değeri sağlıklı insanlarda %18 ve %25 arası olarak bildirilmiştir (69). Levy ve arkadaşlarının 2016'daki

metaanaliz çalışmasında çocuklarda SoV strain ölçümlerinin referans değerleri bildirilmiştir (Tablo 2.7) (71).

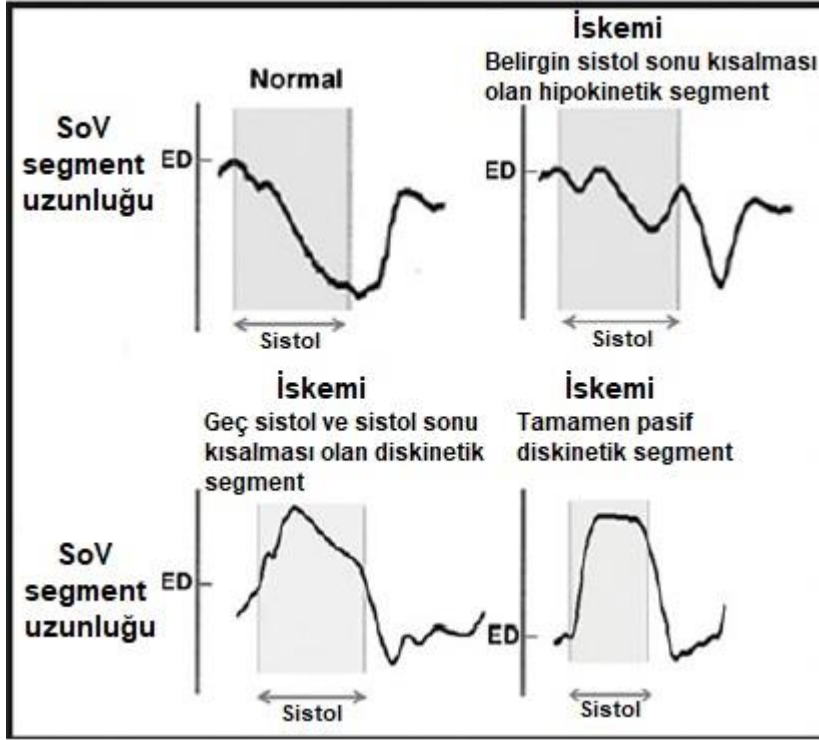
Tablo 2.7. Yaşa Göre Normal Ortalama SoV Strain Değerleri (71)

Yaş dağılımı	Ort. GLS (%)	Ort. LS, dört odacık	Ort. GSS	Ort. GRS
0-1	-18,7 (-20,8'den -16,7'ye)	-19,4 (-22,2'den -16,6'ya)	Yok	Yok
2-9	-21,7 (-23,0'dan -20,5'e)	-21,0(-21,8'den -20,2'ye)	-24,5 (-27,2'den -21,7'ye)	48,0 (33,3'ten 62,8'e)
10-13	-20,0 (-20,8'den -19,1'e)	-20,5 (-21,7'den -19,2'ye)	-21,9 (-26,5'ten -17,4'e)	43,7 (33,0'dan 54,5'e)
14-21	-19,9 (-20,6'den -19,2'ye)	-19,9 (-21,2'den -18,6'ya)	-16,4 (-23,3'ten -9,6'ya)	44,0 (41,6'dan 46,4'e)
Toplam	-20,2 (-20,8'den -19,6'ya)	-20,4 (-21,1'den -19,8'e)	-22,3 (-19,9'dan -24,6'ya)	45,2 (38,8'den 51,7'ye)

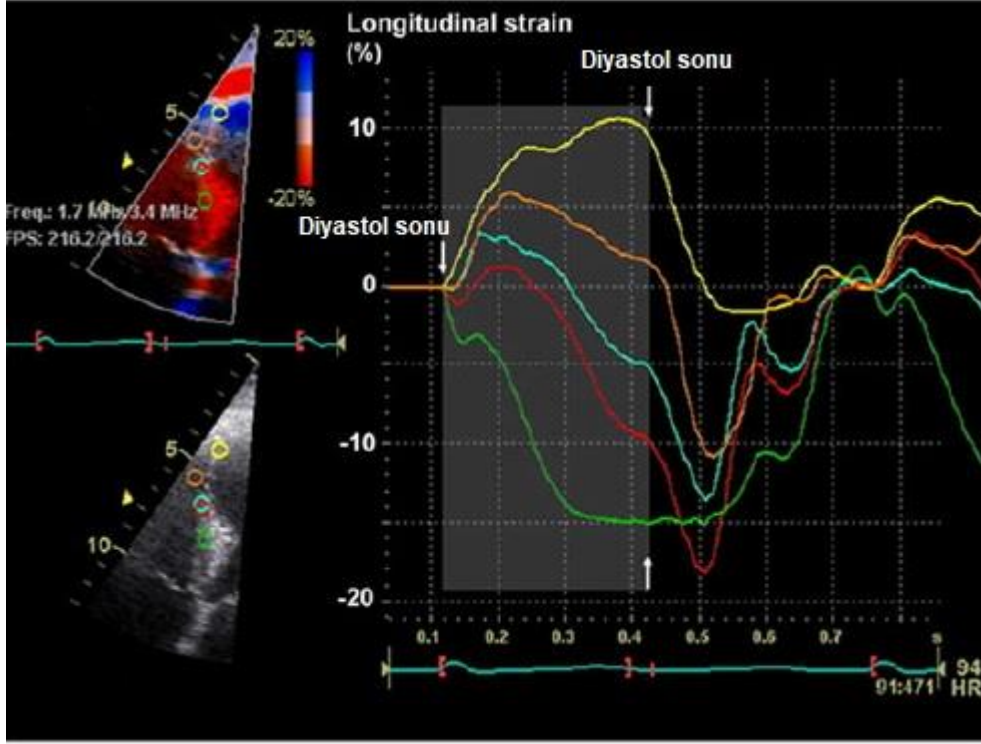
GLS: Global longitudinal strain, GRS: Global radial strain, GSS: Global sirkumferensiyel strain, LS: longitudinal strain.

Strain görüntüleme, zirve sistolik strainde azalmayı göstererek iskemi tanısı koymakta kullanılabilir, ama iskemik fonksiyon bozukluğunun karakteristik özellikleri olan sistolik uzama ve sistol sonu kısalmanın gösterilmesi de eşit derecede önemlidir (Şekiller 2.15 ve 2.16). Sistolik fonksiyonu ölçerken zirve strain değil sistol sonu strain kullanılmalıdır (72).

Akut miyokard infarktı geçiren bir hastanın SoV sistolik straini hedef tahtası grafiği olarak Şekil 2.17'de gösterilmiştir.

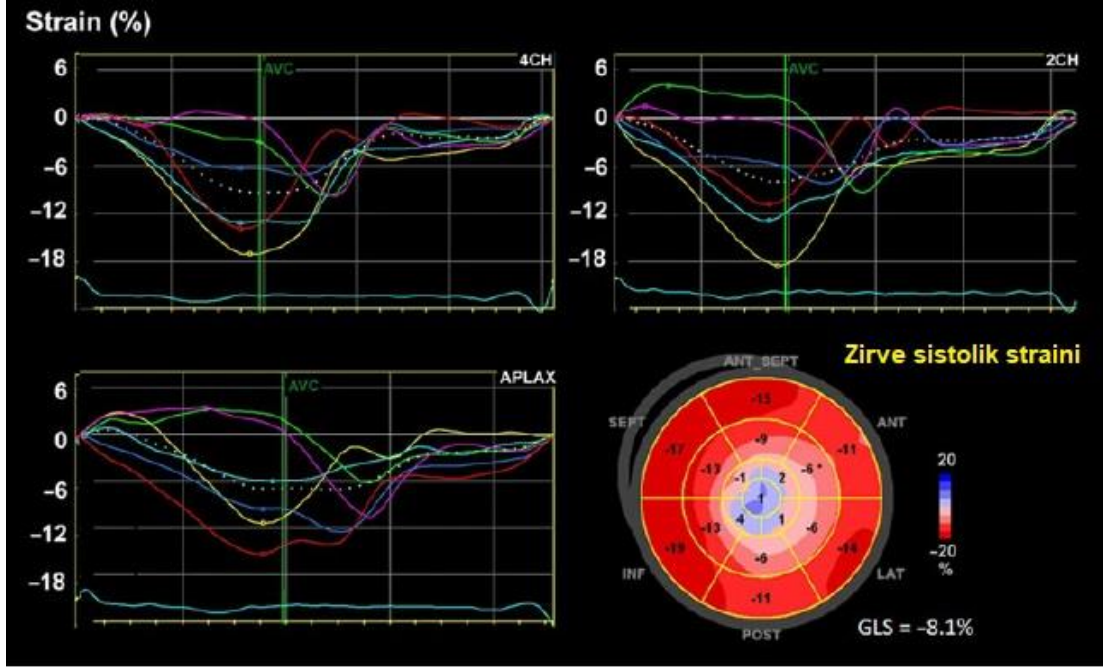


Şekil 2.15. İskemide sistolik uzama ve sistol sonu kısalma. Sol üst köşede normal kasılma. Sağ üst köşede koroner darlıkta alınan kayıt belirgin sistol sonu kısalma ile birlikte azalmış sistolik kısalmayı göstermektedir, bu da aktif kontraksiyonu ve yaşayan miyokardı göstermektedir. Alttaki iki kayıt koroner tıkanma sırasında diskineziyi göstermektedir. ED: diastol sonu (72).



Şekil 2.16. Akut miyokard infarktı olan bir hastada doku Doppler görüntüleme ile miyokard straini. Her çizginin rengi soldaki iki boyurlu görüntüdeki anatomik noktaları temsil etmektedir. Bu çizgiler Şekil 2.15'teki kayıtlara benzemektedir. Bu da EKO ile strainin miyokardın segmental kasılmasını yansıtabildiğini göstermektedir (72).

Strain görüntüleme kardiyomyopatileri ve subklinik SoV fonksiyon bozukluklarını göstermede de kullanılabilir. Kardiyomyopatinin erken evrelerinde strain görüntüleme tanısal değerlendirme ve prognozu belirlemede yardımcı olabilir. Kalp bozukluklarının bazılarında GLS'nin, kardiyovasküler sonucu tahmin etmede SoV efeksiyon fraksiyonuna (SoVEF) göre daha üstün olabilir. GLS'nin SoVEF'ye göre miyokard fonksiyon bozukluğunu tespit etmekte daha duyarlı olmasının nedeni, SoVEF'nin hipertrofisi olan ventriküllerde sistolik fonksiyonu değerlendirmede sınırlı yeteneği olmasıdır. Hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalarda sistolik fonksiyon belirgin düştüğü zaman SoVEF'nin normal hatta normalin üstünde olduğu iyi bilinmektedir (72).



Şekil 2.17. Anterior miyokard infarktı geçiren bir hastada strain görüntüleme. Her çizgi bir SoV segmentini temsil etmektedir. Apikal segmentler diskinetik (hedef tahtası grafiğinde mavi renk), diğer segmentler hipokinetik (72).

Strain görüntüleme yöntemi pek çok pediatrik ve konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Fallot tetralojisi hastalarında operasyon sonrası pulmoner yetmezliğin sağ ventrikül (SaV) üzerine etkisinin değerlendirilmesinde, kateter ile pulmoner kapak implantasyonu sonrası takipte, SoV'e kronik basınç yükü oluşturan aort stenozunda miyokard hasarını saptama ve kapağa müdahaleden fayda görecektir hasta seçiminde kullanılabilir (73). Fetal strain görüntülemenin ikizden ikize transfüzyon sendromunu değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmiştir. Rychik ve arkadaşlarının yaptığı bir fetal strain çalışmasında verici ikizde normale kıyaslandığında SoV sistolik strain hızında artma görülmüştür. Alıcı ikizde kontrollerle kıyaslandığında hem SoV hem SaV'de önemli derecede azalmış longitudinal strain, sistolik ve diastolik strain hızı bulunmuştur (74).

Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında da strain görüntüleme kullanılmaktadır. Saraçoğlu ve arkadaşlarının AH tanılı yetişkin hastaları kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları çalışmada, homozigot ve heterozigot

gruplarda kontrol gruplarına göre SoV ortalama longitüdünel strain (LS) ve ortalama sirkumferensiyel strain (SS) seviyelerinin önemli oranda düştüğü ve LDL kolesterol seviyeleri ile LS ve SS değerlerinde tüm AH hastaları için ters orantı olduğu gösterilmiştir (75). Leng ve arkadaşlarının heterozigot AH tanılı yetişkin hastalarda yaptıkları miyokardiyal katları strain EKO ile değerlendirdikleri çalışmada, heterozigot AH hastalarında endokard LS, miyokard LS ve endokard CS'de önemli oranda azalma görülmüştür. Straindeki azalmanın derecesi total kolesterol ve LDL kolesterol ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (76). Di Salvo ve arkadaşlarının ortalama yaşı 11 ± 3 , ortalama total kolesterolü 261 ± 36 mg/dL ve ortalama LDL kolesterolü 176 ± 32 mg/dL olan heterozigot AH tanılı 45 çocuk hastayı kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları çalışmada, her iki grupta SoVEF'leri benzer bulunmuştur. AH'li çocuklarda SoV'nin longitüdünel ve sirkumferensiyel miyokard şekil değişiminin kontrollere kıyasla önemli oranda azaldığı ancak radial şekil değiştirmenin arttığı bulunmuştur (17).

2.3.4. Efor Testi (Egzersiz EKG Testi)

Egzersiz EKG testi kardiyovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın testler arasındadır. Uygulaması ve değerlendirmesi kolay, güvenilir ve ucuz bir testtir. Egzersiz testi değişkenleri, özellikle klinik bilgiler ile kombine olarak kullanıldığında, ST segmentinin ötesinde önemli bilgiler verir ve tedaviyi yönlendirir. Yeni çıkan egzersiz EKG uygulamaları, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalığı, genetik kardiyovasküler durumlar, aritmiler ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler birçok durumun değerlendirilmesinde ve yönetiminde kullanışlıdır.

Yürüme bandı (*treadmill*) fizyolojik stresin en yaygın kullanılan formudur. Bisiklet sürme, ortopedik sorunlar gibi yürüme bandı kullanımını sınırlayan durumlarda kullanılabilir. En yaygın kullanılan yürüme bandı protokolleri Naughton, Bruce ve modifiye Bruce'tur (Tablo 2.8) (77).

Tablo 2.8. Modifiye Bruce Protokolü (78)

Evre	Hız (km/sa)	Eğim (%)	Süre (dk)	Toplam süre (dk)
0	2,7	0	3	3
0,5	2,7	5	3	6
1	2,7	10	3	9
2	4	12	3	12
3	5,4	14	3	15
4	6,7	15	3	18
5	8	15	2	21
6	8,8	15	3	24
7	9,6	15	3	27

Egzersiz süresince her evrenin son dakikasında veya en az 3 dakikada bir 12 derivasyonlu EKG kaydı alınır ve kan basıncı ölçülür. Egzersiz esnasında herhangi bir göğüs ağrısı değerlendirilmeli ve rapor edilmelidir. Egzersiz ilişkili anjina, koroner arter hastalığının varlığı ve ağırlığı hakkında ST segment çökmesine eşit veya daha büyük önemde bir klinik tahmin edicidir. Hasta dispne nedeniyle egzersizi tahmin edilenden daha erken sonlandırırorsa anjinanın eşlik edip etmediğinin dikkatli değerlendirilmesi gerekir (77).

✓ Kalp Hızı Cevapları

Egzersiz ile maksimum kalp hızı; egzersizin yoğunluğu, yeterliliği, ilaçların kalp hızına etkisi konusunda önemli bilgiler verir. Ulaşılabilen maksimum kalp hızı her hastaya özgüdür ve hastanın yaşına göre tahmin edilebilir. Kalbin metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde hızını arttıramamasına kronotropik yetmezlik (kronotropik inkompetans) denir. Kardiyak ve diğer nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak düşünülür.

Kalp hızı egzersiz süresince sempatik uyarının artması ve parasempatik uyarının azalması nedeniyle artar. Egzersiz durduğunda, normal koşullarda, süreç tersine döner. Buna kalp hızı iyileşmesi denir, anormal olduğu durumlar hem asemptomatik bireylerde hem bilinen kalp hastalığı olan hastalarda kalp ve kalp dışı nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkilidir (77).

✓ **ST Segment Değişiklikleri**

Yıllar boyu ST segmentinde değişiklik egzersiz EKG sonuçlarının analizinde ana faktördür. ST segment çökmesini değerlendirirken standartlara uymak gerekir. Genel kriter üç takip eden atımda yataydan 1 mm veya 0,1 mV ya da daha fazla depresyondur (77).

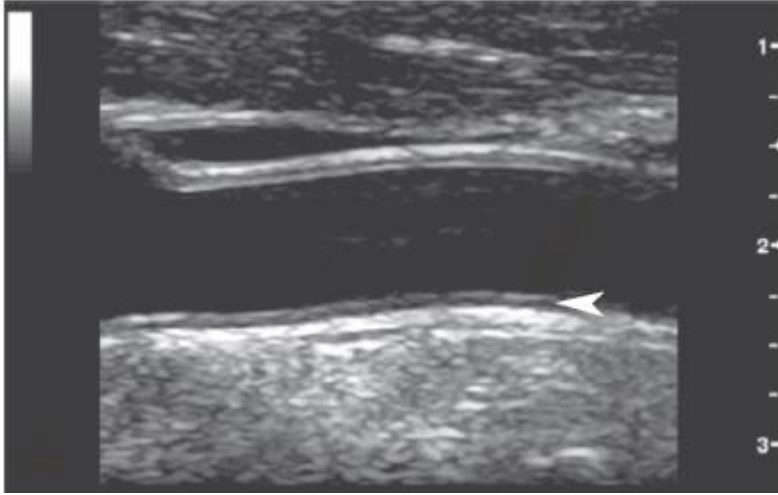
✓ **Kan Basıncı Cevapları**

Egzersiz kan basıncı, kalp hızında olduğu gibi sempatik ve parasempatik etkiler arasında dengeyi yansıtır. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki fark) iş yükü arttıkça artar. Egzersiz ilişkili sistolik hipotansiyon, egzersiz sırasında kan basıncının dinlenme sırasındakinin altına inmesidir. Diğer bir tanımlama başlangıç yükselmesini takiben 20 mmHg düşmesidir. Bu tanımların her ikisi de egzersiz testini sonlandırmak için kesin nedenlerdir. İlk tanım, kötü prognozun daha iyi tahmin edicisidir ve genellikle SoV fonksiyon bozukluğu ile birlikte çoklu koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (77).

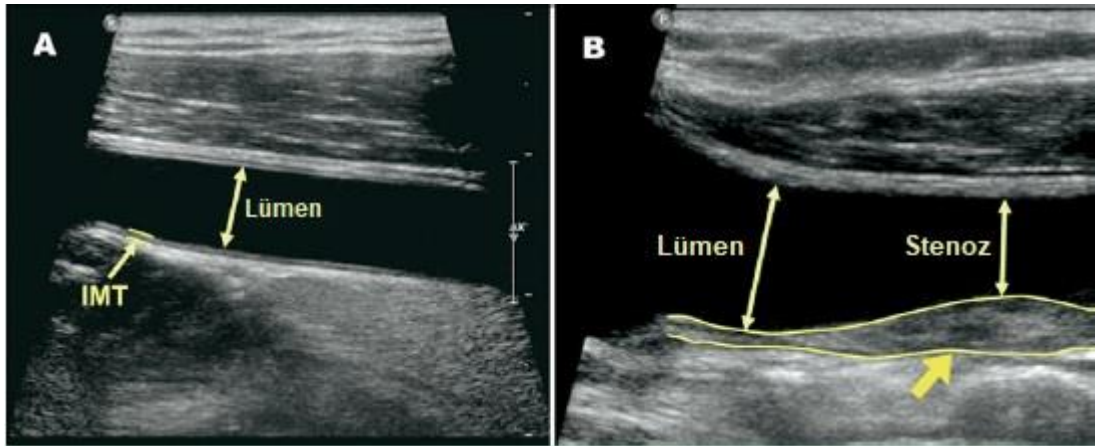
2.3.5. Karotis Arter Ultrasonografisi

Karotis arter duvarı; intima, media ve adventisya olmak üzere üç katmandan oluşur. İntima, lümeneye bitişik olan en içteki katmandır. İncedir ve endotel hücreleri ile kaplıdır. Media, orta katmandır. Elastik bir arter olan ana karotid arterde (*a. carotis communis*) elastik ve bağ dokudan zengindir, ama musküler bir arter olan internal karotid arterde bağ doku ile karışık olarak büyük oranda düz kas hücreleri bulunur. Bu ikisinin geçiş bölgesi olan karotid bulb plak oluşumuna açık bir alandır. Adventisya ise en dış katmandır. Fibroblastlar ve bağ dokudan oluşur. Üç tabaka B-mod ultrasonografi (USG) ile ayırt edilebilir. İntimanın kalınlığı tipik olarak 0,2 mm ve daha az olduğu için B-mod ile doğrudan ölçülemez ve intima-media arayüzü tutarlı bir şekilde görüntülenemez. İntima-media kalınlığının (IMT) histolojisi ve ultrason temelli ölçümleri arasında yakın ilişki mevcuttur.

Hastalık olmayan arterlerde intimal yansıma düz, ince ve adventisyal katmana paralel olmalıdır. İntima-lümen arayüzünün önemli dalgalanma ve kalınlaşmaları ateroskleroz nedenli ileri değişiklikleri gösterir (79).



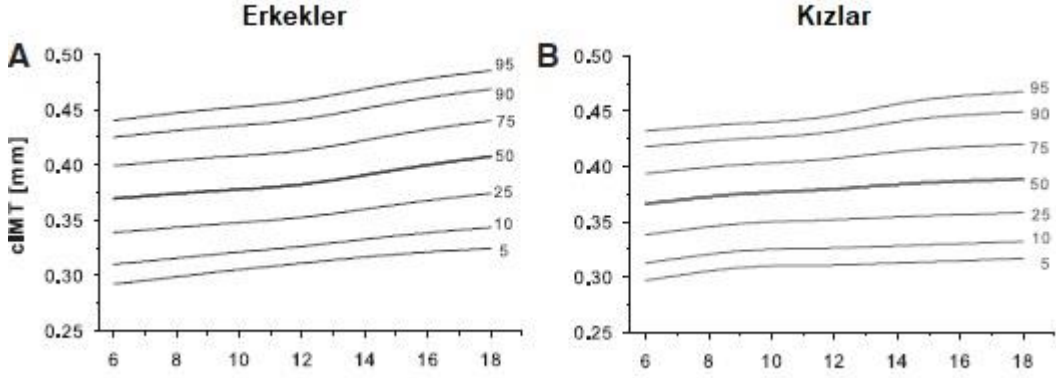
Şekil 2.18. Ana karotis arter USG. Ok ucu arterin mediasını göstermektedir (79).



Şekil 2.19. Normal (A) ve aterosklerotik (B) karotid arterler. A'daki iki paralel çizgi ile belirtilmiş kat intima-media kalınlığını, B'deki kalın sarı ok kalsifiye olmamış büyük bir plağı göstermektedir (80).

Karotis IMT obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan çocuklarda artar.

Karotis IMT'nin yaş, sistolik kan basıncı ve VKİ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Karotis IMT'nin yaşa göre persentil eğrileri Şekil 2.20'de gösterilmiştir.



Şekil 2.20. Erkek ve kız çocuklarında yaşa göre karotis IMT değerlerini gösteren persentil eğrileri (81).

Kusters ve arkadaşlarının ortalama yaşı $12,1 \pm 3,3$, ortalama LDL kolesterol değerleri 236 ± 49 mg/dL olan 196 heterozigot AH hastasını sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, AH tanılı hastaların karotis IMT değerleri kardeşlerine göre önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur. Sekiz yaşından önce önemli karotis IMT farkı olduğu gözlemlenmiştir (82). Dann ve arkadaşlarının homozigot AH tanılı ve aferez tedavisi öncesi ana karotis veya internal karotis arterlerinde aterom plakları olan 5 hastada yaptıkları karotis arter USG çalışmalarında LDL aferezi sonrası iki hastada aterom plaklarının tamamen kaybolduğu, bir hastada parsiyel iyileşmeye uğradığı, 4 hastanın karotis IMT değerlerinin normal aralıklara döndüğü gözlemlenmiştir (83).

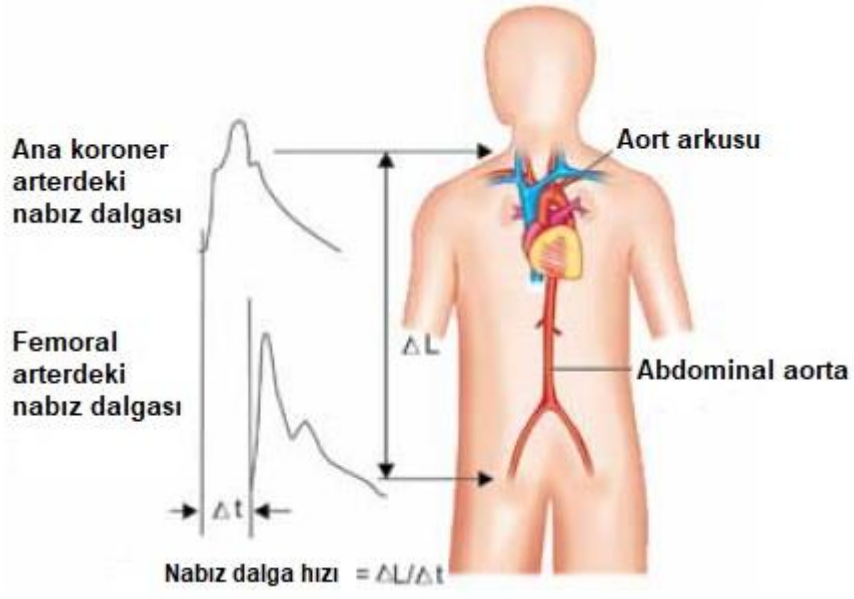
2.3.6. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Arter sertliğinin en yaygın kullanılan ölçümü nabız dalga hızıdır (*pulse wave velocity*, NDH). NDH, aorta ve büyük arterler boyunca arteriyal basınç dalgalarının hızının ölçümü olduğundan genellikle kaydedilen iki nokta arasındaki mesafenin basınç dalgası geçiş zamanına bölünmesiyle

hesaplanır. Arterdeki iki nokta arasındaki mesafe doğrudan ölçülebilir veya hastanın boyundan regresyon modeli kullanılarak tahmin edilebilir (84). Geçiş zamanını tahmin etmek için en yaygın kullanılan yöntem ayakta ayağa (*foot-to-foot*) yöntemidir (Şekil 2.21). Bu yöntem, iki nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman farkıdır. Hedef alınan iki artere göre karotis-femoral NDH (kfNDH) ve brakial-bilek (bbNDH) gibi birçok NDH ölçümü yapılabilir. Bu iki NDH klinik ve araştırma alanlarında en çok kullanılan NDH'lerdir. NDH ölçümü için arter nabız dalgaları aplanasyon tonometrisi, EKO ve kardiyak MRG kullanılarak sağlanabilir.

NDH sertleşmiş arterde daha hızlı olur ve NDH değeri yükselir. NDH'nin ölçümü basit, invazif olmayan, ucuz ve tekrarlanabilen bir yöntem olduğundan klinik olarak değerlidir. NDH ve koroner aterosklerozun ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (84). Koroner arter hastalığı ve kfNDH arasında kuvvetli doğru orantı olduğu bildirilmiştir (85). Hoffman ve arkadaşlarının invazif koroner anjiyografi yapılan 155 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek kfNDH ile koroner hastalığının varlığı ve ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (86).

Riggio ve arkadaşlarının ortalama yaşı $10,7 \pm 2,8$ olan, herhangi bir antihipertansif ve lipit düşürücü ilaç kullanmamış olan 18 AH ve 26 primer hiperkolesterolemi tanılı çocuk hastayı kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında; NDH'nin AH hastalarında, primer hiperkolesterolemi ve kontrol gruplarına göre önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (87).



Şekil 2.21. Nabız dalga hızı ölçümü (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların Seçimi

Bu çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ailesel hiperkolesterolemi tanısıyla takipli 5-18 yaş arasında; ekokardiyografik değerlendirme, efor testi ve nabız dalga hızı ölçümlerine kooperere olabilen, total ve LDL kolesterol düzeyleri 95 persentil üzeri olan (Total kolesterol ≥ 200 mg/dL, LDL kolesterolü ≥ 130 mg/dL) 32 hasta ile aynı demografik özelliklere sahip total ve LDL kolesterol düzeyleri normal olan 35 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Kolesterol yüksekliği sekonder sistemik hastalığa bağlı olan, ekokardiyografik değerlendirme, efor testi ve nabız dalga hızı ölçümlerine kooperere olamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı çocuklara ve ailelerine ayrı ayrı bilgilendirme formu verildi, formu okuduktan sonra yazılı onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, sistolik ve diastolik kan basıncı, hiperlipidemi tipi) ve takiplerine ait laboratuvar verileri (lipit profili, tam kan sayımı, karaciğer transaminazları ve böbrek fonksiyon belirteçleri) hasta dosyaları ve elektronik arşiv sistemi (Nucleus) üzerinden retrospektif olarak tarandı. Hasta grup hiperlipidemi tipine göre homozigot ile heterozigot AH, ayrıca kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17 Mart 2020 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Proje No: GO 20/182, Karar No: 2020/06-34).

3.3. Ekokardiyografi Verilerinin Toplanması

Hastalara rutin takiplerinde yapılmış olan iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi çalışmalarından; interventriküler septum duvarı sistolik ve diastolik kalınlığı, sol ventrikül sistolik ve diastolik çapı, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sol ventrikül kütlesi ve kütle indeksi, sol ventrikül posterior duvarı sistolik ve diastolik kalınlığı, rölatif duvar kalınlığı, aorta annülüs, aorta kökü, aorta sinotübüler bileşke ve çıkan aorta çapları, mitral kapak akımı E ve A dalgası hızı, mitral kapak E dalga hızının A dalgası hızına oranı, mitral ve triküspit halka düzleminin sistolik yer değiştirmesi (MAPSE ve TAPSE), izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanı (İVKZ ve İVRZ), triküspit yetmezlik peak hızı ölçümleri CardioPACS dijital kardiyoloji sistemi kayıtlarından incelendi ve kaydedildi.

Ekokardiyografik inceleme, 5 veya 6 MHz matriks transdüser probu olan Vivid E9 XD Clear (General Electric, Horten, Norway) cihazı kullanılarak yapıldı. Standart inceleme tüm hastalarda aynı Çocuk Kardiyoloji Uzmanı tarafından yapıldı.

Hastalar elektrokardiyografi ile monitörize edildikten sonra, ekokardiyografik görüntüler uygun ayarlar yapılarak, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal iki, dört ve üç boşluk pencereler kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, “*pulsed wave Doppler*” ve renkli *Doppler* teknikleri kullanıldı. Hastaların 2 boyutlu ve 3 boyutlu en az 2 kardiyak döngüyü içeren ekokardiyografik görüntü kayıtları kaydedildikten sonra tüm ölçümler çoklu frekans dönüştürücü, doku *Doppler* görüntüleme, “Strain, Strain rate” ve 2 boyutlu/3 boyutlu volümetrik hesaplama yazılımları ile donatılmış Vivid E9 XD Clear ekokardiyografi cihazının off-line EchoPAC yazılımı (GE healthcare, Millwaukee, USA) kullanılarak yapıldı.

İnterventriküler septal duvar kalınlıkları, sol ventrikül arka duvar boyutları, M-mod ekokardiyografik kısalma fraksiyonu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (ASE) belirlenmiş standartlarına göre yapıldı. Sol ventrikül kütlesi, Devereux ve

arkadaşları tarafından ASE kılavuzlarına göre verilen formül kullanılarak hesaplandı: LV kütlesi (g) = 0,81 [1,04 (İVSDKd+ SoVPDKd + SoVDÇ)³ - (SoVDÇ)³] + 0,6 (89). Sol ventrikül kitle indeksi (SoVKİ) sol ventrikül kütlesinin (gram cinsinden) hastanın vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edildi.

Sol ventrikül duvar kalınlığının, SoVDÇ'ye [(İVSDKd + SoVPDKd) / SoVDÇ] oranı olarak tanımlanan rölatif duvar kalınlığı (RDK) <0,41 veya ≥ 0,41 olarak sınıflandırıldı. SoVKİ <95. persentil ve RDK <0,41 olduğunda, SoV geometrisi normal kabul edildi. SoVKİ <95. persentil ve RDK ≥0,41 olduğunda konsentrik remodelling kabul edildi. Konsentrik hipertrofi, SoVKİ ≥95. persentil ve RDK ≥0,41 olduğunda kabul edildi. Eksentrik hipertrofi, SoVKİ ≥ 95. persentil ve RDK <0,41 olduğunda kabul edildi (90).

Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için apikal görüntü penceresinde mitral kapağın ucuna örnek volüm yerleştirildi. Hızların en yüksek olduğu bölgeden E ve A dalga hızı, E/A oranları kaydedildi. Aortik akışın sonu ile mitral akışın başlangıcı arasındaki süre ölçülerek izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRZ) bulundu. Mitral kapağın kapanması ile aorta kapağının açılması arasındaki süre ölçülerek izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) bulundu.

Parasternal uzun eksen M-mod ölçümlerinin z skorları hesaplanırken Kampmann ve arkadaşlarının çalışması temel alındı (91). Aorta kökü z skorları Gautier ve arkadaşlarının çalışmasına göre hesaplandı (92).

Daha önce GE EchoPac yazılım versiyonu 201'de (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kaydedilen görüntüler (apikal uzun eksen, apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk) üzerindeki endokardiyal ve epikardiyal sınırlar belirlenerek "Strain" ve "Strain Rate" ölçümleri otomatik olarak elde edildi. Sol ventrikülün apikal uzun eksen (GLPS-LAX), apikal 4 boşluk (GLPS-A4C), apikal 2 boşluk (GLPS-A2C) görüntülerine ait global longitudinal tepe strain (GLPS) ve ortalama GLPS (GLPS-AVG) değerleri kaydedildi. GLPS-AVG ölçümlerinin z skorları Dallaire ve arkadaşlarının çalışmasına göre hesaplandı (93).

3.4. Elektrokardiyografi Verilerinin Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarının 12 derivasyonlu EKG kayıtları Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde Çocuk Kardiyoloji Uzmanı tarafından değerlendirildi. Elektrokardiyografik değerlendirme CardiMax FX8322 (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan) cihazı ile 25 mm/s hızında ve 10 mm/mV amplitüdde elde edilen 12 derivasyonlu kayıt ile yapıldı. Kalp hızı, ritim, QRS kompleksi, P amplitüdü, P süresi, PR süresi, QT süresi ve Bazett'in formülüne göre düzeltilmiş QT süresi (QTc) ve bunların dispersiyonları, P ve R aksları, ST segmenti ve T dalgası değerlendirilerek, ölçümler ve yorumlar kaydedildi. Dispersiyonlar hesaplanırken 12 derivasyonda ölçülen maksimum değer minimum değerden farkı alındı.

3.5. Efor Testi Verilerinin Toplanması

Efor testi Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde yürüme bandı ile Modifiye Bruce Protokolü kullanılarak hiperlipidemili hastalarda rutin olarak yapılmaktadır. Efor testleri GE T2100-ST2 treadmill (GE healthcare, Wisconsin, USA) ile GE Case V6.73 yazılımı kullanılarak yapıldı. Efor testi sırasında sürekli kalp hızı ve EKG değişiklikleri takip edilerek kaydedilmektedir. Çalışma kapsamında hastaların efor testi verileri incelenerek efor kapasiteleri, kayda geçmiş ST-T değişiklikleri, anjina varlığı, efor sonlandırma nedenleri, efor ile kalp hızı ve tansiyon değişiklikleri parametreleri kaydedildi.

3.6. Karotis USG Verilerinin Toplanması

Karotis intima-media kalınlığı (cIMT) ölçümü, Radyoloji Anabilim Dalı'nda aynı Radyoloji Uzmanı tarafından yapıldı ve değerlendirildi. Araç ve ölçüm parametreleri ve diğer işlemler uluslararası radyoloji önerilerine göre standardize edildi (94). Bu çalışma için 7.5 mHZ linear-array transducer kullanıldı. *A. carotis communis*'de B-mod ile inceleme yapıldı. Her iki karotis arterden 5 ölçüm yapıldı, bu 5 ölçümün ortalaması, ölçüm yapılan karotis

arterin intima-media kalınlığı olarak kabul edildi. Ölçümlerin z skorları Doyon ve arkadaşlarının çalışmalarına göre hesaplandı (81).

3.7. Nabız Dalga Hızı ve Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Verilerinin Toplanması

Ölçümler aynı Çocuk Nefrolojisi Uzmanı tarafından yapıldı ve değerlendirildi. NDH ölçümleri 30° yükseltilmiş baş ve omuz kısmı ile sırtüstü pozisyonda en az 5 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra sessiz ve ılıman bir odada *ossilometrik Vicorder sistem (Skidmore Medical, Bristol, UK; Software Version 4.0)* kullanılarak yapıldı. Karotis ve femoral arterin nabız dalgalarını yakalamak için iki manşon yerleştirildi. Küçük boyun manşonu sağ *A. carotis communis*'in üzerine yerleştirildi. Femoral manşon kasıklara mümkün olduğunca yakın olarak sağ üst uyluğun etrafına yerleştirildi. Her iki manşon da otomatik olarak belirlenen değere şişirildikten sonra, en az 10 kalp atışı boyunca gerçek zamanlı olarak karotis ve femoral nabız dalgaları senkronize olarak kaydedildi. Ekrandaki dalgaların açık ve dik bir yükselen kısmı olduğunda ve benzer boyut ve şekildeyken ölçüm operatör tarafından durduruldu. Tüm ölçümler üç kez yapılarak ortalamaları alındı. Nabız dalgasının kat ettiği mesafeyi temsil eden karotis-femoral yol uzunluğu [(Suprasternal çentikten umbilikusa olan mesafe) + (Umbilikustan femoral kayıt bölgesine olan mesafe) - (Suprasternal çentikten karotis kayıt bölgesine olan mesafe)] bir mezür ile ölçülerek belirlendi. NDH, kayıt bölgeleri arasındaki deri boyunca yol uzunluğunun (L) analiz edilen segment boyunca arteriyel nabız dalgasının geçiş süresine (t) bölünmesiyle hesaplandı ($NDH = L / t$ ve m / sn). NDH ölçümlerinin karşılaştırılması için 1003 sağlıklı çocuktan elde edilen normal değerler kullanıldı (95).

ABPM ölçümü için Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda mevcut olan '*Spacelabs ABPM*' (Model no: 90207) cihazları kullanıldı. Ölçümler, olağan bir okul gününde, saat 08-22 arası 15-20 dakikada bir, saat 22-08 arası 30 dakikada bir olacak şekilde yapıldı. Hastanın bu dönem içindeki aktiviteleri kendisi veya anne-babası tarafından kayıt edildi. 24 saatlik, gündüz ve gece dönemlerinde sistolik, diastolik ve MAP (ortalama arter basıncı) düzeyleri

belirlendi. ABPM ölçümlerinin karşılaştırılması için 1141 sağlıklı Avrupalı çocuktan elde edilen normal değerler kullanıldı (96).

3.8. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme yapılırken kategorik değişkenler için yüzde (%) ve frekans; normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum ve çeyrekler arası dağılım aralığı değerleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı *Shapiro-Wilk* testi ile incelendi. Analiz kısmında gruplar birbirleriyle kıyaslanırken kategorik değişkenler için Ki-kare testi; normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (t testi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Bazı çapraz tablolarda bazı gözeneşlerde sıklık sayısı az olduğu için Fisher'in kesin testi kullanıldı. Varyansların homojenliği varsayımı *Levene* test istatistiği ile incelendi. Tüm testler için $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Belirtilen tüm istatistiksel testler "*SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)*" paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri

Çalışmamızda 32 ailesel hiperkolesterolemi tanılı hasta ve yaşça benzer değerlere sahip 35 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grupta 7 (%21,9) homozigot AH tanılı, 25 (%78,1) heterozigot AH tanılı hasta mevcuttur. Hasta grubun yaş aralığı 5-18, ortanca değeri 12 (çeyrekler arası dağılım aralığı 8,75); kontrol grubun yaş aralığı 7-17, ortanca değeri 12 (çeyrekler arası dağılım aralığı 6) idi. Hasta grup ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,930$). Hasta ve kontrol grubun genel özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hasta	Kontrol
Yaş	12 [8,75]	12 [6]
Cinsiyet		
Erkek	18 (%26,9)	20 (%29,9)
Kadın	14 (%20,9)	15 (%22,4)

Yaş değişkeni için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

Hasta grubun boy, vücut ağırlığı, sistolik ve diastolik kan basıncı; kan total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri; hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayıları; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu (BUN), kreatinin ve ürik asit düzeyleri hesaplandı. Sonuçlar tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta grubun boy, vücut ağırlığı, kan basıncı ve kan düzeyleri

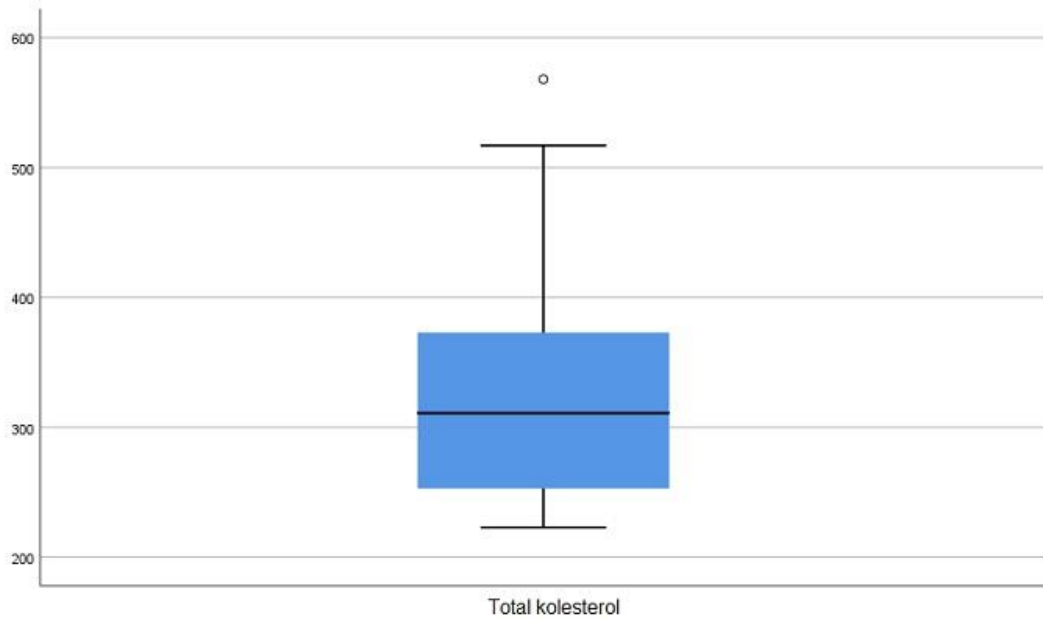
Boy (cm)	143,53±17,70	Diastolik kan basıncı (mmHg)	65,91±6,29
Vücut ağırlığı (kg)	41,81±18,14	Total Kolesterol (mg/dL)	311 [131]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100 [10]	LDL (mg/dL)	217 [100]

Tablo 4.2. Hasta grubun boy, vücut ağırlığı, kan basıncı ve kan düzeyleri (devam)

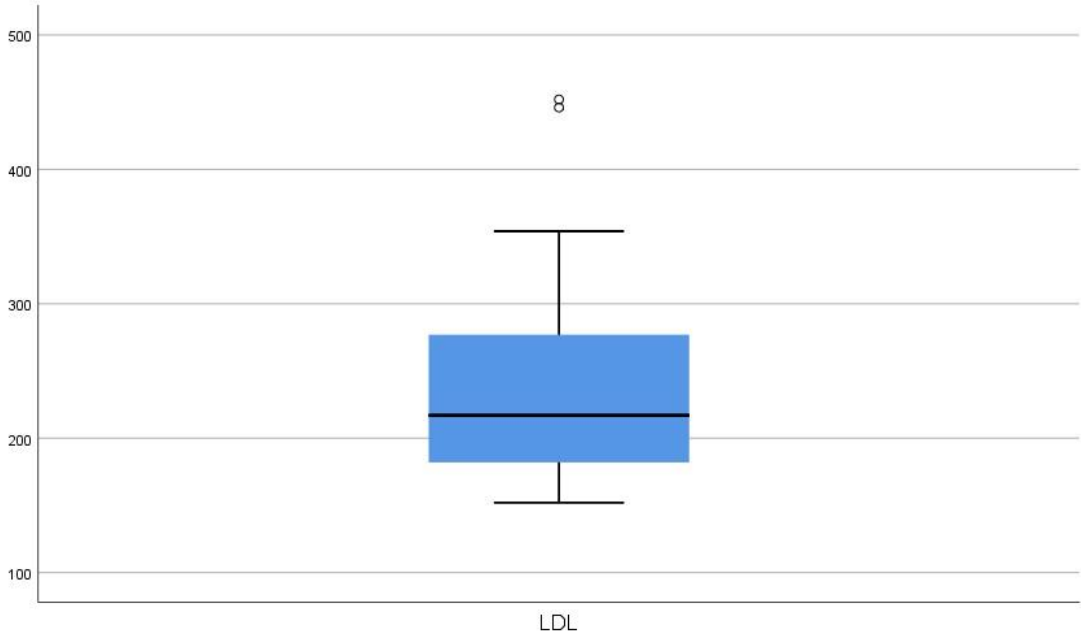
HDL (mg/dL)	56,73±12,36	ALT (U/L)	14 [5]
Trigliserit (mg/dL)	74,5 [38]	AST (U/L)	26,41±6,43
Hemoglobin (g/dL)	13,21±1,59	BUN (mg/dL)	12,25 [4,3]
Lökosit (x10³)	6,75±2,59	Kreatinin (mg/dL)	0,45 [0,3]
Trombosit (x10³)	271,23±61,73	Ürik asit (mg/dL)	3,89±0,96

Normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

Hastaların kan total kolesterol düzeyleri Şekil 4.1’de, LDL düzeyleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta grubun total kolesterol grafiği



Şekil 4.2. Hasta grubun LDL grafiği

Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol ve LDL değerleri tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol ve LDL değerleri

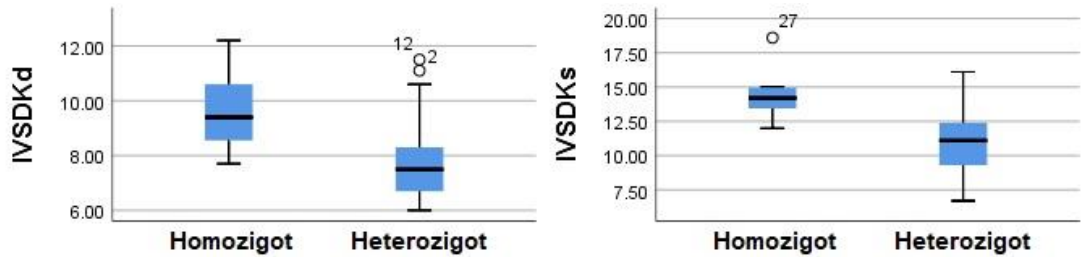
Ölçüm	Homozigot	Heterozigot
Yaş	16 [6]	10 [8,5]
Boy (cm)	158,43±16,78	144,94±20,28
Kilo (kg)	54,19±18,55	44,10±20,39
VKİ (kg/m ²)	20,86±3,75	19,77±4,72
Total kolesterol (mg/dL)	484±83,21	280,32±55,55
LDL (mg/dL)	365,29±85,71	200,68±45,65

Normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

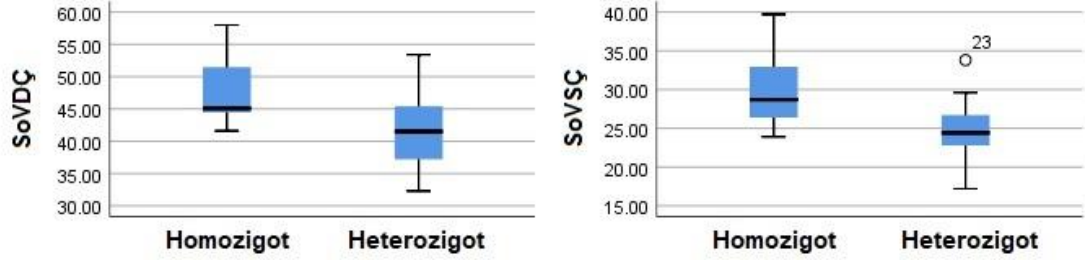
4.2. Hastaların Ekokardiyografi Verilerinin Değerlendirilmesi

Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKO sonuçları değerlendirildi. Homozigot AH tanılı 7 hastanın 3 (%42,9)'ünde mitral yetmezlik mevcuttu. Heterozigot AH tanılı hastalarda mitral yetmezlik gözlenmedi. Homozigot AH tanılı 7 hastanın 3 (%42,9)'ünde aort yetmezliği, heterozigot AH tanılı 25 hastanın 1 (%4)'inde aort yetmezliği görülmüş olup aradaki fark, istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,025$). Homozigot AH tanılı 2 hastada aort darlığı gözlemlendi, 1 hastada aort kapağı replasmanı yapıldığı öğrenildi.

Hastaların interventriküler septum duvarı diastolik kalınlığı (İVSDKd), interventriküler septum duvarı sistolik kalınlığı (İVSDKs), sol ventrikül diastol sonu çapı (SoVDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SoVSC), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), sol ventrikül (SoV) kütlesi, SoV kütle indeksi (SoVKİ), SoV posterior duvarı diastolik kalınlığı (SoVPDKd), SoV posterior duvarı sistolik kalınlığı (SoVPDKs), rölatif duvar kalınlığı, aorta annülüs, aorta kökü, aorta sinotübüler bileşke (STB) çapı, çıkan aorta, mitral kapak akımı E dalgası hızı (MVE), mitral kapak akımı A dalgası hızı (MVA), mitral kapak E dalga hızının A dalgası hızına oranı (MV E/A oranı), triküspit halka düzleminin sistolik yer değiştirmesi (TAPSE), izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRZ), triküspit yetmezlik (TY) peak hızı ölçümleri yapılmış ve bu değerlerin z skorları hesaplanmıştır. Hastaların EKO sonuçları tablo 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların İVSDKd ve İVSDKs grafikleri



Şekil 4.4. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların SoVDÇ ve SoVSÇ grafikleri

Tablo 4.4. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKO sonuçları

EKO ölçümü	Homozigot	Heterozigot	p
İVSDKd (mm)	9,4 [2,9]	7,5 [1,9]	0,015*
İVSDKd z skoru	1,86±1,22	1,11±1,61	0,224
İVSDKs (mm)	14,51±2,07	11,24±2,43	0,002*
İVSDKs z skoru	2,30±0,36	1,12±1,24	0,011*
SoVDÇ (mm)	45,1 [13,3]	41,5 [8,85]	0,038*
SoVDÇ z skoru	0,65±0,99	-0,23±0,89	0,048*
SoVSÇ (mm)	30,14±5,83	24,7±3,54	0,023*
SoVSÇ z skoru	0,80±0,89	-0,74±0,83	0,001*
EF (%)	67,42±6,70	71,52±5,14	0,122
KF (%)	37,71±5,02	40,52±4,48	0,135
SoV kütlesi (g)	111 [97]	87 [68]	0,013*
SoV kütle indeksi (g/m ²)			
SoVPDKd (mm)	8,25±1,86	6,95±1,73	0,175
SoVPDKd z skoru	0,53±1,16	0,07±1,14	0,447
SoVPDKs (mm)	14,2±3,00	12,47±2,18	0,153
SoVPDKs z skoru	1,15 [3,29]	0,44 [1,38]	0,532
Rölatif duvar kalınlığı	0,35±0,08	0,34±0,07	0,964

Tablo 4.4. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKO sonuçları (devam)

EKO ölçümü	Homozigot	Heterozigot	p
Aort annülüs (mm)	18 (16-19)	17 [1,65]	0,837
Aort annülüs z skoru	-0,38±0,18	-0,27±0,96	0,774
Aort kökü (mm)	24 (20-27)	21 [4,11]	0,575
Aort kökü z skoru	-1,12±0,51	-1,16±1,02	0,682
Aort STB (mm)	17,33±4,04	19,19±3,41	0,530
Aort STB z skoru	-2,40±1,97	-0,61±1,21	0,124
Çıkan aorta (mm)	20,67±3,51	20,71±2,87	0,840
Çıkan aorta z skoru	-0,46±0,64	0,17±0,99	0,365
LA/Ao oranı	1,19±0,27	1,16±0,10	0,487
MV E zirve hızı (m/s)	1,00±0,24	0,98±0,11	0,927
MV A zirve hızı (m/s)	0,82±0,33	0,58±0,09	0,181
MV E/A oranı	1,30±0,28	1,72±0,22	0,007*
İVRZ (ms)	73,4±7,54	71,24±8,92	0,500
İVKZ (ms)	75,0±6,67	69,52±8,92	0,227
TY zirve hızı (m/s)	2,48±0,22	2,33±0,24	0,280
SaV sistolik basıncı (mm Hg)	29,0±4,05	26,39±4,60	0,199
TAPSE (mm)	23,75 (22,9-24,6)	21 [2,1]	0,814
TAPSE z skoru	0,42± 0,37	0,02±1,67	1,000

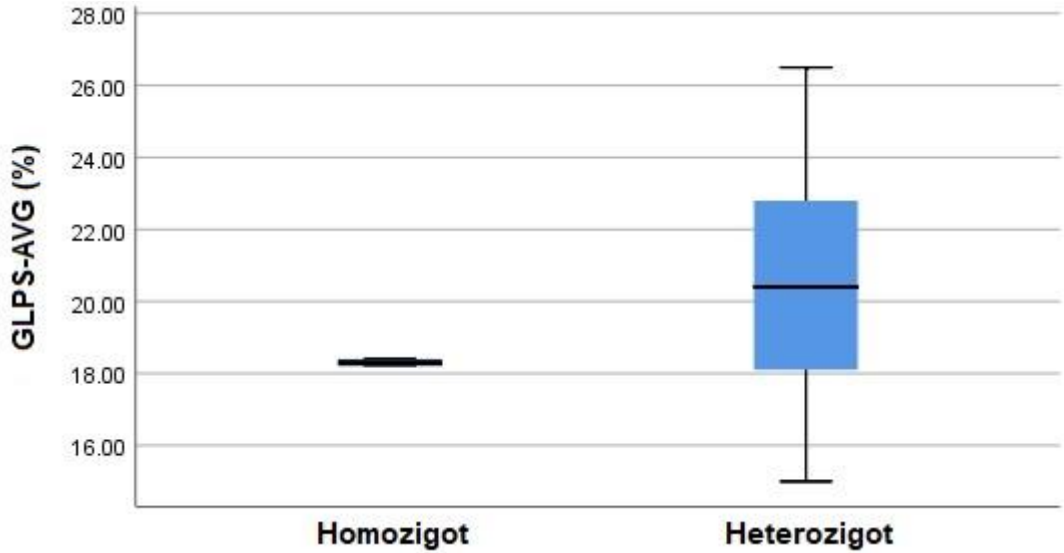
Normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

İVSDKd, İVSDKs, İVSDKs z skoru, SoVDÇ, SoVDÇ z skoru, SoVSÇ, SoVSÇ z skoru, SoV kütlesi, SoV kütle indeksi değerleri homozigot grupta heterozigot gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). Diğer EKO ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). MV E/A oranı homozigot grupta heterozigot gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,007$).

Hastaların global longitudinal strain-uzun eksen (GLPS-LAX), dört boşluk (GLPS-A4C), iki boşluk (GLPS-A2C), ortalama (GLPS-AVG) ve ortalamanın z skoru tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların strain ölçümleri

Strain ölçümü	Homozigot	Heterozigot	p
GLPS-LAX (%)	15,70±2,40	20,31±3,26	0,028*
GLPS-A4C (%)	19,35±1,91	20,34±4,10	0,365
GLPS-A2C (%)	18,50±1,70	20,78±3,52	0,194
GLPS-AVG (%)	18,3±0,14	20,48±3,24	0,068
GLPS-AVG z skoru	-1,02±0,24	0,09±1,86	0,126



Şekil 4.5. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların GLPS-AVG (%) grafiği

GLPS-LAX ölçümü homozigot grupta, heterozigot gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,028$). Homozigot

grubun diğer strain ölçümleri de heterozigot gruba göre düşük bulundu, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. ($p>0,05$).

AH tanılı hastalar kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olanlar ile 200 mg/dL ve üzeri olanlar olarak iki gruba ayrıldı. LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında 14 (%43,8) hasta, 200 mg/dL ve üzeri 18 hasta (%56,2) mevcuttu. Hasta grubun kan LDL düzeyi gruplarına göre EKO sonuçları tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre EKO sonuçları

EKO ölçümü	<200 mg/dL	≥200 mg/dL	p
İVSDKd (mm)	7,25 [2,08]	8,30 [2,75]	0,107
İVSDKd z skoru	0,83±1,32	1,64±1,71	0,157
İVSDKs (mm)	10,75±2,42	12,96±2,65	0,023*
İVSDKs z skoru	0,94±1,35	1,75±1,02	0,066
SoVDÇ (mm)	41,79±5,34	44,05±6,76	0,304
SoVDÇ z skoru	-0,30±0,85	0,12±1,06	0,187
SoVSÇ (mm)	25,51±3,73	26,35±5,46	0,666
SoVSÇ z skoru	-0,56±0,87	-0,26±1,22	0,491
EF (%)	69,5±5,42	71,24±5,93	0,331
KF (%)	38,92±4,80	40,47±4,62	0,304
SoV kütlesi (g)	90,36±33,92	121,12±59,52	0,095
SoV kütle indeksi (g/m ²)	69 [31]	76 [42]	0,045*
SoVPDKd (mm)	6,67±1,45	7,71±2,04	0,097
SoVPDKd z skoru	-0,20±1,18	0,48±1,04	0,069
SoVPDKs (mm)	12,08±1,81	13,51±2,76	0,095
SoVPDKs z skoru	0,24 [0,89]	1,15 [1,93]	0,100
Rölatif duvar kalınlığı	0,31 [0,09]	0,35 [0,05]	0,256

Tablo 4.6. AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre EKO sonuçları (devam)

EKO ölçümü	<200 mg/dL	≥200 mg/dL	p
Aort annülüs (mm)	17,31±2,15	17,03±2,79	0,794
Aort annülüs z skoru	-0,55±0,77	-0,11±0,85	0,219
Aort kökü (mm)	21,85±3,84	21,92±3,42	0,962
Aort kökü z skoru	-1,64±1,08	-1,17±0,70	0,236
Aort STB (mm)	19,65±3,20	16,47±2,58	0,030*
Aort STB z skoru	-0,63±1,16	-1,62±1,34	0,101
Çıkan aorta (mm)	20,4 [6,15]	21 [4]	0,463
Çıkan aorta z skoru	0,11±0,92	-0,10±1,00	0,672
LA/Ao oranı	1,17 [0,19]	1,15 [0,13]	0,905
MV E zirve hızı (m/s)	0,98±0,13	1,04±0,18	0,988
MV A zirve hızı (m/s)	0,56±0,10	0,64±0,13	0,186
MV E/A oranı	1,77±0,20	1,48±0,23	0,251
MAPSE (mm)	14,00±2,00	15,00±2,24	0,346
MAPSE z skoru	0,27±1,74	1,22±2,70	0,338
İVRZ (ms)	74,86± 7,60	72,60±7,23	0,243
İVKZ (ms)	70,14±9,72	75,60±3,65	0,024*
TY zirve hızı (m/s)	2,36±0,19	2,26±0,15	0,617
SaV sistolik basıncı (mm Hg)	26,71±3,64	25,00±1,87	0,757
TAPSE (mm)	20,22±1,63	22,57±2,73	0,518
TAPSE z skoru	-0,74 [3,03]	0,51 [2,50]	0,230

Normal dağılılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

İVSDKs değeri LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzeri olan grupta, 200 mg/dL'nin altında olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,023). Sol ventrikül kütle indeksi de LDL düzeyi 200 mg/dL ve

üzeri olan grupta, 200 mg/dL'nin altında olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,045$).

Aort STB değeri LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzeri olan grupta, 200 mg/dL'nin altında olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,030$). İVKZ değeri LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzeri olan grupta, 200 mg/dL'nin altında olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,024$). Diğer EKO ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre global longitudinal strain-uzun eksen (GLPS-LAX), dört boşluk (GLPS-A4C), iki boşluk (GLPS-A2C), ortalama (GLPS-AVG) ve ortalamanın z skoru değerleri tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların kan LDL düzeylerine göre strain sonuçları

EKO ölçümü	<200 mg/dL	≥200 mg/dL	p
GLPS-LAX (%)	19,30±2,75	20,41±4,18	0,291
GLPS-A4C (%)	19,68±3,17	21,03±4,23	0,363
GLPS-A2C (%)	20,08±2,84	20,61±4,00	0,696
GLPS-AVG (%)	19,64±2,32	20,75±3,49	0,350
GLPS-AVG z skoru	-0,17±1,44	0,23±2,03	0,560

İki grubun strain ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

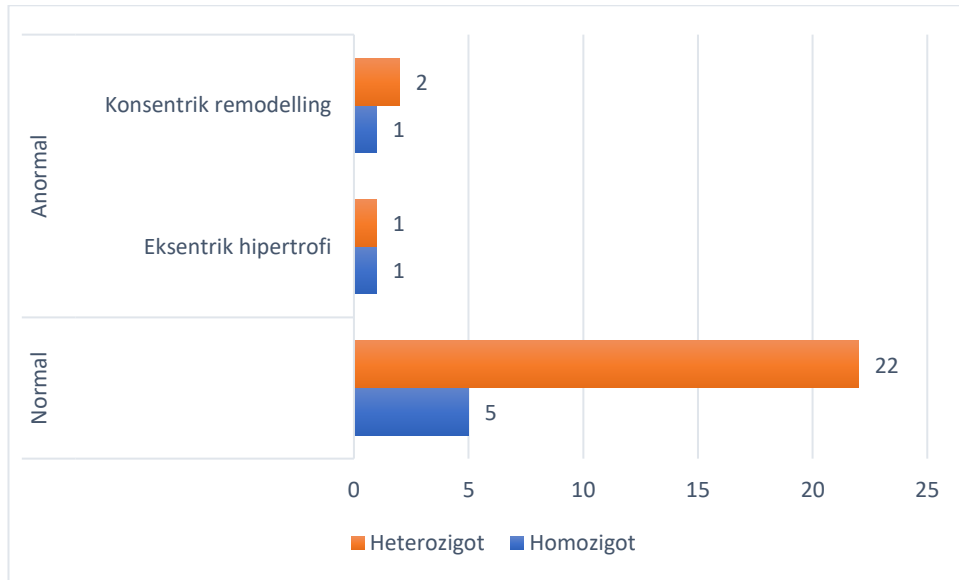
Hastalar rölatif duvar kalınlığı anatomik sınıflamasına göre değerlendirildi. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastalar RDK anatomik sınıflamasına göre tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların RDK anatomik sınıflaması

RDK anatomik sınıflaması	Homozigot	Heterozigot
Normal	5 (71,4)	22 (88)
Anormal	2 (28,6)	3 (12)
Eksentrik hipertrofi	1 (14,3)	1 (4)
Konsentrik remodelling	1 (14,3)	2 (8)

Parantez içerisinde yüzde (%) değerleri verilmiştir.

Homozigot ve heterozigot AH tanılı hasta grupları arasında RDK anatomik sınıflaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,296$).



Şekil 4.6. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların RDK anatomik sınıflama grafiği

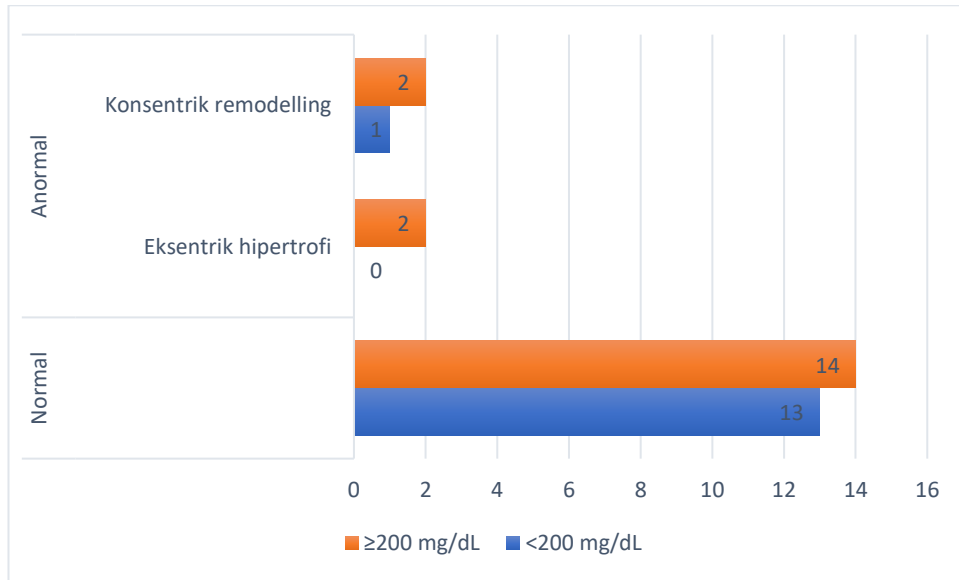
Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastalar RDK anatomik sınıflamasına göre tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. AH tanılı hastaların kan LDL düzeylerine göre RDK anatomik sınıflaması

RDK anatomik sınıflaması	<200 mg/dL	≥200 mg/dL
Normal	13 (92,9)	14 (77,8)
Anormal	1 (7,1)	4 (22,2)
Eksentrik hipertrofi	0 (0)	2 (11,1)
Konsentrik remodelling	1 (7,1)	2 (11,1)

Parantez içerisinde yüzde (%) değerleri verilmiştir.

Gruplar arasında RDK anatomik sınıflaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,613).



Şekil 4.7. Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastaların RDK anatomik sınıflama grafiği

4.3. Katılımcıların Elektrokardiyografi Verilerinin Değerlendirilmesi

AH tanılı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ölçümleri yapıldı ve birbirleriyle karşılaştırıldı. EKG ölçüm değerleri tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarının EKG sonuçları

EKG ölçümü	Hasta	Kontrol	p
PR süresi (ms)	126 [16]	123 [27]	0,797
PR dispersiyonu (ms)	20 [28]	8 [8]	0,000*
P aksı (derece)	47 [27]	43,5 [25]	0,788
P amplitüdü (µV)	73 [19]	81,5 [31]	0,369
P dispersiyonu (ms)	16 [16]	0 [20]	0,001*
P süresi (ms)	80,27±8,60	80,63±8,75	0,952
P maksimum (ms)	85,86±9,33	82,86±8,76	0,194
QRS süresi (ms)	78 [14]	77 [13]	0,217
QT süresi (ms)	356,52±20,33	354,65±23,86	0,589
QTc süresi (ms)	416,96±22,12	406,35±17,28	0,023*
R aksı (derece)	65 [34]	56 [32]	0,269
QT dispersiyonu (ms)	32 [24]	18 [14]	0,001*
QT maksimum (ms)	368 [32]	360 [25]	0,178
QT minimum (ms)	332 [32]	340 [28]	0,525

Normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

AH tanılı hasta grubunun PR dispersiyonu, P dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,01$). Yine AH tanılı hastaların QTc süreleri ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun ölçüldü ($p=0,023$).

Homozigot ve heterozigot AH tanılı hasta gruplarının EKG ölçümleri tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların EKG ölçümleri

EKG ölçümü	Homozigot	Heterozigot	p
PR süresi (ms)	138±21,40	123,09±13,66	0,532
PR dispersiyonu (ms)	12 [18]	24 [24]	0,026*
P aksı (derece)	58,2±5,63	38,18±20,06	0,026*
P amplitüdü (µV)	73 [51]	74 [21]	0,656
P dispersiyonu (ms)	20,8±10,35	18,36±11,16	0,641
P süresi (ms)	86,92±8,06	78,76±8,14	0,071
P maksimum (ms)	89,6±6,07	85,04±9,81	0,215
QRS süresi (ms)	78 [33]	80 [17]	0,859
QT süresi (ms)	352±20,35	357,55±20,66	1
QTc süresi (ms)	433,4±28,06	413,23±19,41	0,191
R aksı (derece)	72 [91]	64,5 [34]	0,721
QT dispersiyonu (ms)	34,8±17,07	32,27±12,92	0,824
QT maksimum (ms)	359,2±20,28	367,09±21,24	0,755
QT minimum (ms)	324,4±14,45	335±21,75	0,789

Normal dağılılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

Heterozigot hastaların PR dispersiyonları homozigot hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,026$). Homozigot hastaların P aksı değeri heterozigot hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,026$).

AH tanılı hastaların kan LDL düzeyi gruplarına göre EKG sonuçları tablo 4.12'de gösterilmiştir. Grupların EKG ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$).

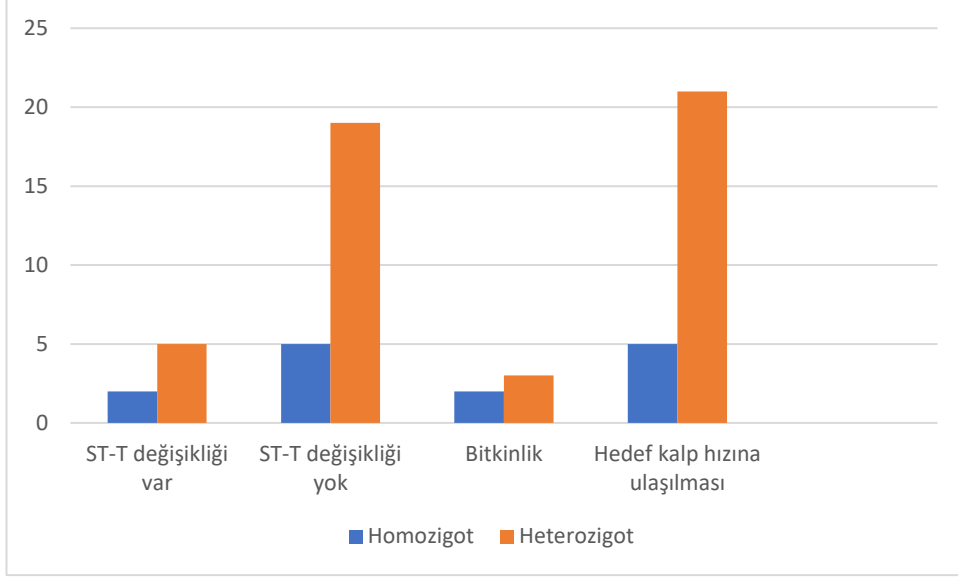
Tablo 4.12. Hastaların kan LDL düzeylerine göre EKG ölçümleri

EKG ölçümü	<200 mg/dL	≥200 mg/dL	p
PR süresi (ms)	121,29±15,00	130,77±16,14	0,237
PR dispersiyonu (ms)	22 [16]	16 [30]	0,866
P aksı (derece)	39,14±23,28	44,85±15,67	0,306
P amplitüdü (µV)	73 [23]	73 [33]	0,168
P dispersiyonu (ms)	19,14±10,31	18,46±11,84	0,735
P süresi (ms)	78,38±9,12	82,31±7,84	0,309
P maksimum (ms)	84,86±9,69	86,86±9,21	0,58
QRS süresi (ms)	77 [16]	78 [16]	0,442
QT süresi (ms)	352,86±18,36	360,46±22,30	0,24
QTc süresi (ms)	414,64±20,17	419,46±24,62	0,609
R aksı (derece)	63 [30]	72 [38]	0,639
QT dispersiyonu (ms)	33,29±14,41	32,15±12,87	0,407
QT maksimum (ms)	362±19,45	369,54±22,48	0,131
QT minimum (ms)	328,71±19,84	337,69±21,54	0,056

Normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir.

4.4. Katılımcıların Efor Testi Verilerinin Değerlendirilmesi

AH tanılı gruba yapılan efor testi sonucunda homozigot AH tanılı 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde ST-T değişikliği, heterozigot AH tanılı 24 hastanın 5 (%20,8)'inde ST-T değişikliği görüldü. Homozigot AH tanılı 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde efor testini sonlandırma nedeni bitkinlik iken, 5 (%71,4)'inde ise hedef kalp hızına ulaşılmasıydı. Heterozigot AH tanılı 24 hastanın 3 (%12,5)'ünde efor testini sonlandırma nedeni bitkinlik iken, 21 (%87,5)'inde ise hedef kalp hızına ulaşılmasıydı (bkz. Şekil 4.5). Homozigot ve heterozigot hasta gruplarında ST-T değişikliği ve efor testini sonlandırma nedeni açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



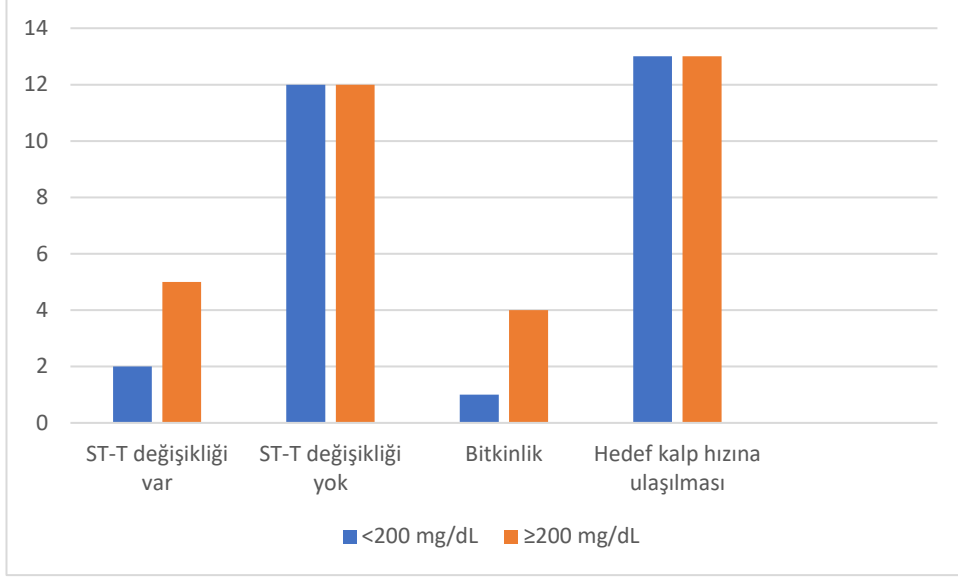
Şekil 4.8. Homozigot ve heterozigot AH hastalarının efor testi sonuçları

Homozigot AH grubunun ulaştıkları kalp hızlarının hedef kalp hızlarına oranı $88,6 \pm 5,6$ iken, heterozigot AH grubunun ise $90,5 \pm 4,6$ olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,356$).

Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan 14 hastanın 2 (%14,3)'sinde ST-T değişikliği, kan LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan 17 hastanın 5 (%29,4)'inde ST-T değişikliği görüldü. Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan 14 hastanın 1 (%7,1)'inde efor testini sonlandırma nedeni bitkinlik iken, 13 (%92,9)'ünde ise hedef kalp hızına ulaşılmasıydı. Kan LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan 17 hastanın 4 (%23,5)'ünde efor testini sonlandırma nedeni bitkinlik iken, 13 (%76,5)'ünde ise hedef kalp hızına ulaşılmasıydı (bkz. Şekil 4.6). Kan LDL düzeyi ile, ST-T değişikliği ve efor testini sonlandırma nedeni arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,344$).

Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastaların ulaştıkları kalp hızlarının hedef kalp hızlarına oranı $90,6 \pm 3,9$ iken, kan LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda bu oran $89,7 \pm 5,6$ olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,633$).

Efor testi uygulanan hiçbir hastada hipotansiyon ve göğüs ağrısı gözlenmedi.



Şekil 4.9. Hasta grubun kan LDL düzeyine göre efor testi sonuçları.

4.5. Katılımcıların Karotis USG Verilerinin Değerlendirilmesi

Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların karotis USG sonuçları tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Homozigot ve heterozigot AH tanılı hastaların karotis USG ölçümleri

Karotis USG ölçümü	Homozigot	Heterozigot	p
Sağ cIMT (mm)	0,44 [0,93]	0,38 [0,08]	0,515
Sağ cIMT z skoru	0,88 [26,35]	0,06 [1,20]	0,656
Sol cIMT (mm)	0,75±0,62	0,41±0,07	0,346
Sol cIMT z skoru	2,38 [30,42]	0,45 [1,89]	0,811
Sağ CCA sistolik çapı (cm)	0,65±0,10	0,59±0,06	0,091
Sağ CCA diastolik çapı (cm)	0,53±0,10	0,49±0,05	0,294
Sol CCA sistolik çapı (cm)	0,66±0,12	0,59±0,06	0,081
Sol CCA diastolik çapı (cm)	0,54±0,12	0,49±0,06	0,140

Normal dağılılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir. CCA: *A. carotis communis*

Homozigot ve heterozigot gruplar arasında karotis USG verileri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Homozigot AH tanılı 1 hastanın karotis arterlerinde aterom plakları görüldü.

Kan LDL düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile, kan LDL düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan hastaların karotis USG sonuçları tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların kan LDL düzeylerine göre karotis USG ölçümleri

Karotis USG ölçümü	<200 mg/dL	≥200 mg/dL	p
Sağ cIMT (mm)	0,37 [0,05]	0,39 [0,12]	0,462
Sağ cIMT z skoru	-0,19 [1,12]	0,16 [2,48]	0,560
Sol cIMT (mm)	0,42 [0,09]	0,38 [0,15]	0,667
Sol cIMT z skoru	0,89 [1,65]	0,14 [3,14]	0,527
Sağ CCA sistolik çapı (cm)	0,58±0,06	0,61±0,08	0,346
Sağ CCA diastolik çapı (cm)	0,49±0,05	0,50±0,07	0,484
Sol CCA sistolik çapı (cm)	0,58±0,05	0,62±0,08	0,079
Sol CCA diastolik çapı (cm)	0,47±0,05	0,52±0,08	0,091

Normal dağılım alan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve [çeyrekler arası dağılım aralığı] verilmiştir. CCA: *A. carotis communis*

Hastaların kan LDL düzeyi ile karotis USG ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

4.6. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastaların ABPM ve Nabız Dalga Hızı Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Hiperkolesterolemi tanılı 9 hastaya tonometrik yöntemle nabız dalga hızı (NDH) ölçümü, 8 hastaya ABPM yapıldı. NDH ölçümü yapılan hastaların sonuçları tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların nabız dalga hızı ölçümü değerleri

Hasta no	Yaş	NDH ortalama (m/s)	NDH z skoru (yaşa göre)	NDH persentil (yaşa göre)	NDH z skoru (boya göre)	NDH persentil (boya göre)
1	7,62	4,27	-0,11	<90	0,33	<90
2	7,88	5,1	1,52	90-95	1,05	<90
3	8,64	3,93	-1,19	<90	-1,66	<90
4	9,78	4,33	-0,56	<90	-0,65	<90
5	12,93	5,73	1,51	90-95	2,05	>95 üzeri
6	15,4	4,23	-1,76	<90	-1,46	<90
7	17	5,27	0	<90	1,04	<90
8	18,29	5,47	0,21	<90	1,18	<90
9	8,01	4,63	0,78	<90	0,75	<90

5 numaralı hastanın nabız dalga hızı boya göre 95. persentilin üzerinde bulundu.

ABPM 24 saatlik ortalama verileri tablo 4.16'da, 08.00-20.00 saatleri arasındaki veriler tablo 4.17'de ve 00.00-06.00 saatleri arasındaki veriler tablo 4.18'de gösterilmiştir. 3 numaralı hastanın 24 saatlik ortalama arter basıncı yaşına göre 95. persentilin üzerinde bulundu. 8 hastanın 7'sinde 08.00-20.00 saatleri arasında ortalama arter basıncı yaşlarına göre 95. persentilin üzerinde bulundu.

Tablo 4.16. ABPM 24 saatlik verileri

Hasta no	Yaş	SKB 24 sa AVG (mmHg)	SKB 24 sa AVG SD	SKB 24 sa AVG z skoru	SKB 24 sa AVG grup	DKB 24 sa AVG (mmHg)	DKB 24 sa AVG SD	DKB 24 sa AVG z skoru	DKB 24 sa AVG grup	MAP 24 sa AVG (mmHg)	MAP 24 sa AVG SD	MAP 24 sa AVG z skoru	MAP 24 sa AVG grup
1	7,62	98	7,18	-1,42	<90	63	7,52	-0,64	<90	75	7,68	-0,75	<90
2	7,88	112	7,01	0,68	<90	64	8	-0,45	<90	83	6,82	0,62	<90
3	8,64	120	11,1	1,57	90-95	75	11,3	1,6	90-95	91	10,9	1,75	>95 üzeri
4	9,78	109	10,6	0,03	<90	67	9,53	0,08	<90	80	9,08	-0,03	<90
5	12,93	113	9,36	-0,26	<90	67	10,7	-0,07	<90	83	10,6	0,05	<90
6	15,4	107	10,9	-1,07	<90	62	11	-1,03	<90	78	10,5	-0,74	<90
7	17	111	10,8	-0,57	<90	67	11,3	-0,13	<90	82	10,5	-0,17	<90
8	18,29	108	16,3	-1,01	<90	70	14,6	0,42	<90	83	14,1	0	<90

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, MAP: ortalama arter basıncı, AVG: ortalama, SD: standart sapma.

Tablo 4.17. ABPM 08.00-20.00 saatleri arasındaki veriler

Hasta no	Yaş	SKB 08-20 AVG (mmHg)	SKB 08-20 AVG SD	SKB 08-20 AVG z skoru	SKB 08-20 AVG grup	DKB 08-20 AVG (mmHg)	DKB 08-20 AVG SD	DKB 08-20 AVG z skoru	DKB 08-20 AVG grup	MAP 08-20 AVG (mmHg)	MAP 08-20 AVG SD	MAP 08-20 AVG z skoru	MAP 08-20 AVG grup
1	7,62	102	5,24	-1,5	<90	66	5,66	-1,09	<90	77	5,06	0,79	<90
2	7,88	114	6,99	0,24	<90	67	8,01	-0,91	<90	84	6,78	2,05	>95 üzeri
3	8,64	123	8,11	1,34	90-95	80	7,48	1,32	90-95	95	6,83	4,16	>95 üzeri
4	9,78	113	8,48	-0,05	<90	70	6,31	-0,35	<90	84	6,29	2,09	>95 üzeri
5	12,93	115	6,68	-0,52	<90	71	9,03	-0,2	<90	87	9,01	2,57	>95 üzeri
6	15,4	111	9,66	-1,09	<90	66	8,57	-1,2	<90	83	7,65	1,83	>95 üzeri
7	17	115	8,65	-0,64	<90	72	9,74	-0,27	<90	87	9,38	2,67	>95 üzeri
8	18,29	115	13,8	-0,64	<90	76	10,6	0,46	<90	89	11	3,11	>95 üzeri

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, MAP: ortalama arter basıncı, AVG: ortalama, SD: standart sapma.

Tablo 4.18. ABPM 00.00-06.00 saatleri arasındaki veriler

Hasta no	Yaş	SKB 00-06 AVG (mmHg)	SKB 00-06 AVG SD	SKB 00-06 AVG z skoru	SKB 00-06 AVG grup	DKB 00-06 AVG (mmHg)	DKB 00-06 AVG SD	DKB 00-06 AVG z skoru	DKB 00-06 AVG grup	MAP 00-06 AVG (mmHg)	MAP 00-06 AVG SD	MAP 00-06 AVG z skoru	MAP 00-06 AVG grup
1	7,62	90	5,28	-0,94	<90	54	3,88	-0,3	<90	65	3,49	-3,48	<90
2	7,88	108	4,4	1,34	90-95	59	5,46	0,55	<90	78	6,26	-1,09	<90
3	8,64	107	8,73	1,17	<90	61	9,05	0,84	<90	77	8,76	-1,23	<90
4	9,78	98	6,29	-0,01	<90	57	7,56	0,2	<90	70	5,8	-2,3	<90
5	12,93	102	5,91	-0,16	<90	55	6,14	-0,22	<90	71	5,91	-2,06	<90
6	15,4	98	8,67	-0,65	<90	51	10,6	-0,79	<90	68	10,3	-2,27	<90
7	17	99	5,93	-0,58	<90	54	6,95	-0,25	<90	72	6,32	-1,91	<90
8	18,29	91	9,2	-1,71	<90	51	4,08	-0,86	<90	66	6,26	-2,43	<90

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, MAP: ortalama arter basıncı, AVG: ortalama, SD: standart sapma.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan ortanca yaşı 16 olan 7 homozigot AH hastasının 3'ünde orta derece mitral yetmezlik gözlemlendi. Homozigot AH tanılı hastalarda 18 yaşından önce mitral yetmezlik geliştiğini gösteren yayınlar mevcuttur (60, 97-99). Çalışmamızda 3 hastada aort yetmezliği, 2 hastada aort darlığı ve 1 hastada aort darlığı ve yetmezliği birlikte olduğu gözlemlendi. Fahed ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde ortalama yaşı 13,5 olan homozigot AH tanılı 16 hastalık gruptaki 6 hastada aort darlığı, 2 hastada aort yetmezliği olduğu bildirilmiştir (60).

Çalışmamıza katılan homozigot AH hastaları, heterozigot AH hastaları ile ekokardiyografi ölçümleri açısından karşılaştırıldı. Homozigot hasta grubunun interventriküler septum ve SoV posterior duvar kalınlıkları, SoV içi hacimleri ve SoVKİ ölçümleri heterozigot gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Daniels ve arkadaşlarının çalışmasına göre (100) homozigot grubun SoVKİ ölçümü 95. persentilin üzerinde, heterozigot grubun SoVKİ ölçümü normal bulundu. Buna göre homozigot grubun sol ventrikül hipertrofisi olduğu değerlendirildi. Hastaların kan basıncı ölçümleri normal aralıktaydı. İki grup arasındaki fark homozigot grubun kan LDL düzeyinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. İki grubun aorta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen homozigot grubun annülüs ve aort kökü ölçümlerinin daha yüksek, aort STB ölçümlerinin daha düşük olduğu dikkat çekmiştir. Homozigot grubun aort STB z skoru ortalaması -2,40 bulundu. Homozigot grubun aort STB değerinin z skoru ortalamasının düşük olması yani aort darlığı SoV hipertrofisini açıklayabilir. de Simone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda SoV hipertrofisi riskinin arttığı bulunmuştur (101). Saraçoğlu ve arkadaşlarının erişkin AH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmalarında da homozigot AH tanılı hastaların SoVKİ ölçümlerinin heterozigot AH tanılı hastalardan yüksek olduğu, ancak aralarında anlamlı fark olmadığı; yine her iki grubun SoVKİ ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (75). Hemodinamik olarak anlamlı aort darlığında sol ventriküle kronik basınç yüküne bağlı

kompensatuar SoV hipertrofinin mekanizması Rader ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açıklanmıştır (102).

Homozigot ve heterozigot AH hastalarının MV E ve A zirve hızı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte E/A oranının homozigot grupta daha düşük olduğu izlendi; ancak değerlerin normal aralıklarda olması nedeniyle bu fark anlamlı kabul edilmedi. Leng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AH tanılı erişkin hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında MV E/A oranı açısından anlamlı fark gösterilmemiştir (76).

İki grubun EF değerleri normal ve aralarında anlamlı fark bulunmamakla birlikte strain ölçümleri değerlendirildiğinde homozigot grubun tüm strain ölçümlerinin, heterozigot gruptan daha düşük olduğu gözlemlendi; ancak sadece GLPS-LAX ölçümünde istatistiksel anlamlı fark bulundu. Diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunmamasının nedeni olarak çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı düşünüldü. Homozigot grubun strain değerlerinin daha düşük olması nedeniyle bu grupta subklinik SoV sistolik fonksiyon bozukluğu olduğu söylenebilir. Saraçoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak homozigot ve heterozigot grupların ortalama longitudinal strain ölçümleri arasında anlamlı fark gösterilememiştir (75). Lin ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan çalışmasında yüksek kolesterolün tavşanlarda kardiyomiyositlerde bulunan *connexin 43* proteini ekspresyonunu azaltarak kalp kontraktilesini azalttığı bulunmuştur (16). Huang ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında yüksek kolesterolün kalp kası hücre zarlarında birikerek membran protein aktivitesini ve hücre sinyal yollarını değiştirerek sistolik ve diastolik fonksiyonları bozduğunu vurgulamışlar ve bu durumu “kolesterol kardiyomiyopatisi” olarak adlandırmışlardır (15). Bu çalışmalar SoV fonksiyon bozukluğunun mekanizmasını açıklayabilir. Di Salvo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AH tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre SoV longitudinal ve sirkumferensiyel strain ölçümlerinin anlamlı derecede azaldığı ve buna kompensatuar olarak radial miyokardiyal şekil değiştirmenin arttığı

bulunmuştur (17). Leng ve arkadaşlarının heterozigot AH tanılı yetişkin hastalarda yaptıkları miyokardiyal katları strain açısından değerlendirdikleri çalışmada, heterozigot AH hastalarında endokard LS, miyokard LS ve endokard CS'de kontrol grubuna göre önemli oranda azalma görülmüş ve straindeki azalmanın derecesi total ve LDL kolesterol ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (76). Çalışmamızda kontrol grubuna strain ölçümü yapılamamış olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastalar değerlendirildiğinde, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların SoVKİ ölçümünün diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, aort STB ölçümünün ise anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi. Burada da LDL kolesterolü yüksekliğinin aort darlığına ve bunun sonucu olarak sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu söylenebilir (75, 101, 102). Kan LDL düzeyi daha yüksek olan grupta İVKZ daha uzun saptandı. Moreno ve arkadaşlarının aort darlığı tanılı hastaları birbirileri ve kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmalarında ağır aort darlığı olan hastalarda, ağır olmayan aort darlığı hastalarına göre "pulse wave" Doppler doku görüntüleme ile ölçülen İVKZ anlamlı seviyede daha uzun bulunmuştur (103). Dorn ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında aortlarına bantlama yapılarak aort darlığı oluşturulmuş farelerin kontrol grubuna göre miyokard kasılma ve gevşeme sürelerinin anlamlı seviyede uzadığı bildirilmiştir (104). Çalışmamızda da aort STB ölçümleri daha düşük olan grubun İVKZ daha uzun bulundu.

Sol ventrikülün duvar kalınlıkları, diastolik genişliği ve bu ölçümlerdeki orantısal değişikliklere göre ventrikül geometrisi: normal, konsentrik remodelling, konsentrik hipertrofi ve eksentrik hipertrofi şeklinde sınıflandırılabilir. Konsentrik hipertrofi, SoV kütlesinin ve RDK'nın arttığı durum; eksentrik hipertrofi SoV kütlesinin artıp, RDK'nın azaldığı durum; konsentrik remodelling ise artmış RDK'ye sahip normal SoV kütlesi olduğu durum olarak tanımlanır (105). Konsentrik hipertrofi, aort darlığının neden olduğu ventriküler basınç aşırı yüklemesi için tipikken, eksentrik hipertrofi, normal duvar kalınlığına sahip, ancak ventrikülün toplam ağırlığında artış olan

aort yetersizliğinin neden olduğu kronik hacim aşırı yüklenmesinin tipik bir örneğidir. Hipertansif kalp hastalığı en sık olarak, normal toplam ventrikül ağırlığı ile konsentrik remodelling ile sonuçlanır, ancak duvarlar odacık boyutuna kıyasla nispeten kalındır (67). Çalışmamızda AH tanılı hastaların 2'sinde eksentrik hipertrofi, 3'ünde konsentrik remodelling tespit edildi. Grosman'nın 2013'te yayınlanan çalışmasında basınç aşırı yüklenmesinin sarkomerlerin paralel replikasyonu ile konsentrik hipertrofiye, hacim aşırı yüklenmesinin ise sarkomerlerin seri replikasyonu ile eksentrik hipertrofiye neden olduğunu açıklamıştır (106). Velagaleti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği riskinin SoV hipertrofi paterniyle değiştiği, riskin konsentrik remodelling-konsentrik hipertrofi-eksentrik hipertrofi yönünde arttığı ve eksentrik hipertrofinin en riskli grup olduğu bulunmuştur (107). Krumholz ve arkadaşlarının Framingham Kalp Çalışması'ndaki hastaları inceledikleri çalışmalarında konsentrik hipertrofisi olan kişilerin en kötü prognoza sahip olduğu, ardından eksentrik hipertrofisi, konsentrik remodelling ve normal geometrisi olanların takip ettiği bulunmuştur (108). Alp ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada da konsentrik hipertrofi grubunun, tüm sol ventrikül geometrik paternleri arasında en kötü subklinik sistolik ve diastolik kardiyak fonksiyonlara sahip olduğu bulunmuştur (109). Çalışmamızda tespit ettiğimiz sol ventrikül geometrik paternleri normal olmayan hastaların daha kötü prognoza sahip olacağı söylenebilir.

Son kanıtlar aritmilerin gelişiminde kolesterolün bir rolü olduğunu göstermektedir. Aterosklerotik plaklarla ilişkisine ek olarak, yüksek kolesterolün, hormon reseptörlerinin, iyon kanallarının ve pompaların işlevi dahil olmak üzere membran özelliklerinde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kolesterol düşürücü tedavi, kardiyak aritmilerin tedavisi için etkili bir yöntem olabilir. Bir kolesterol düşürücü ilaç sınıfı olan statinlerin, ventriküler aritmilere ve atriyal fibrilasyona karşı koruma sağladığı sıklıkla gösterilmiştir (110).

Çalışmamızda AH tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun EKG verileri karşılaştırmalı değerlendirildiğinde; hasta grubun P dispersiyonu, PR

dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.

P dalga dispersiyonu, birden fazla farklı yüzey EKG'sinden kaydedilen en uzun ve en kısa P dalgası süresi arasındaki fark olarak tanımlanır. Bu parametre, farklı lokasyonlardaki yüzey P dalgalarının, atriyal aktivasyon sürelerindeki bölgesel değişikliklerden farklı ölçüde etkilenebileceği düşünülerek benimsenmiştir. P dalgası dispersiyonunun, çeşitli klinik ortamlarda atriyal fibrilasyonun (AF) duyarlı ve spesifik bir EKG prediktörü olduğu kanıtlanmıştır. P dalgası dağılımındaki bir artışın, atriyal iletideki heterojenite ile ilişkili olduğu varsayılır ve bu nedenle, atriyal aritmilerin ortaya çıkma ve nüksetme riskini artırır (111). Dilaveris ve arkadaşlarının idiyopatik paroksizmal atriyal fibrilasyonlu (PAF) hastaları, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında İdiyopatik PAF'lı hastaların kontrol grubuna göre P maksimum ve P dispersiyonu ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. P maksimum ve P dispersiyonu, idiyopatik PAF'ın tahmini için kullanılabilir basit elektrokardiyografik belirteçlerdir (112). Çalışmamızda AH tanılı hasta grubun P dispersiyonu ölçümünün kontrol grubuna göre daha yüksek olması, AH tanılı hasta grubunda artmış AF riskini göstermektedir. Hovland ve arkadaşlarının çalışmasında da heterozigot AH tanılı hastaların AF ve kalp yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir (113).

Hiperkolesteroleminin epikardiyal yağ dokusunu arttırarak P dalgası süresini ve PR aralığını uzattığı, EKG'de atriyumlar arası iletim bloğuna neden olduğu bildirilmiştir (114-116). Çalışmamızda AH hastalarında P süresi ve PR aralığı normal aralıklarda bulundu.

QT dispersiyonu, ventriküler iyileşme sürelerinin homojenliğinin bir göstergesidir. QT dispersiyonu tüm repolarizasyon süreci boyunca anormalliklerin kaba bir ölçümüdür (117). QT dispersiyonu miyokardiyal repolarizasyonun homojen olmama boyutunun bir ölçüsüdür ve potansiyel bir aritmojenik risk ölçüsü sağlar. Artan QT dispersiyonu artmış ventriküler fibrillasyon riski ile ilişkilidir (118, 119). QT dispersiyonunun kardiyovasküler mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu gösterilmiştir (120). 152 aort darlığı

tanılı hastanın içinde transkateter aort kapağı implantasyonu yapılan hastaların işlemi kabul etmeyip medikal tedavi ile izlenen hastalar ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; şiddetli semptomatik aort darlığının, artmış QT dispersiyonu ile ilişkili bulunduğu, transkateter aort kapak implantasyonundan sonra QT dispersiyonunun azaldığı bildirilmiştir (121). Çalışmamızda hasta grubun QT dispersiyonu ölçümünün kontrol grubundan yüksek olması, AH hastalarında ventriküler aritmi riskinin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

QT aralığı, toplam ventriküler aktivasyon ve iyileşme süresini içerir ve genel anlamda ventriküler aksiyon potansiyelinin süresini yansıtır. Normal QT aralığı hıza bağlıdır ve kalp atış hızı arttıkça azalır. Bu da normal ventriküler aksiyon potansiyelinin süresindeki hıza bağlı değişikliklere karşılık gelir. Bu hız etkisi için ölçülen QT aralığını düzeltmek için 1920'de Bazett tarafından önerilen de dahil olmak üzere çok sayıda formül önerilmiştir. QT uzaması ve kısalması, taşiaritmiler ve ani ölümle ilişkili çok sayıda sendromda ortaya çıkar (62). 23 çalışmanın bir meta-analizi, QT aralığında 50 milisaniyelik bir artışın, tüm nedenlere bağlı mortalite için 1.20 ve kardiyovasküler mortalite için 1.29'luk bir rölatif risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122). Çalışmamızda AH tanılı hastaların düzeltilmiş QT (QTc) süresi ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu anlamlı fark da yine AH tanılı hastaların artmış aritmi riskini göstermektedir.

Efor testi, şüpheli veya belgelenmiş koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların değerlendirilmesinde yerleşik bir role sahip, invazif olmayan bir yöntemdir. Ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastaların rutin takibinde kullanılmaktadır. Egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktivite durumu, kardiyovasküler hastalık riski ile ters orantılıdır ve kardiyovasküler ve genel mortalitenin iyi bilinen öngörücüleridir (123). Pitsavos ve arkadaşlarının heterozigot AH tanılı hastaları efor testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında AH tanılı hastalarda egzersiz kapasitesinin azalması, kademeli egzersizin ilk dakikasında kalp hızında gecikmiş azalma ve artmış tepe nabız basıncı, koroner olayların güçlü prediktörleri olarak belirtilmiştir (124). Papaioannou ve arkadaşları da efor testinin asemptomatik AH hastalarında KAH riskini

öngörmede prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir (125). Balady ve arkadaşlarının Framingham Kalp Çalışması'ndaki 3043 hastayı efor testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında, erkekler arasında ST segment depresyonu ve hedeflenen kalp hızına ulaşamaması (ulaşılan/hedef kalp hızı <%85) daha yüksek KAH riskini öngörürken, daha yüksek egzersiz kapasitesi daha düşük KAH riskini öngördüğü; asemptomatik erkekler arasında, ST segment depresyonu, hedef kalp hızına ulaşamama ve efor testi sırasında egzersiz kapasitesinin prognostik bilgiler sağladığı bildirilmiştir (126). Çalışmamızda AH tanılı hastalara yapılan efor testi sonucu; homozigot AH tanılı 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde test, hedef kalp hızına ulaşamadan bitkinlik nedeniyle sonlandırıldı. Yine heterozigot AH tanılı 24 hastanın 3 (%12,5)'ünde test, hedef kalp hızına ulaşamadan bitkinlik nedeniyle sonlandırıldı. Toplam 7 hastada ST segmenti çökmesi görüldü. Hastalarda hedef kalp hızının %85'ine ulaşamaması ve ST segmenti çökmesi iskemi olarak değerlendirildi. Daha önce yapılan çalışmalarda AH hastalarında, hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonlarını ve nitrik oksit (NO) aktivitesini bozarak egzersize bağlı vazodilatasyonu düşürdüğü gösterilmiştir (127-129). Hastaların SoV kütle indeksinin yükselmesi ve endotel fonksiyonlarının bozulması iskemi ve egzersiz kapasitesinin düşmesini açıklamaktadır.

Hiperkolesteroleminin ateroskleroza neden olarak karotis intima-media kalınlığını (IMT) arttırdığı ve plaklara neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda AH tanılı hastalara karotis USG yapılarak karotis IMT kalınlıkları ve *A. carotis communis* (CCA) çapları ölçüldü. Homozigot AH tanılı hasta grubunun heterozigot gruba göre sağ ve sol IMT kalınlıkları ve z skorları daha yüksek bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kusters ve arkadaşlarının 196 heterozigot AH hastasını sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, AH tanılı hastaların karotis IMT değerleri kardeşlerine göre önemli ölçüde artmış olarak bulunmuş, sekiz yaşından önce önemli karotis IMT farkı olduğu gözlemlenmiştir (82). Khan ve arkadaşlarının 40 AH hastasını sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grubun karotis IMT ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuş, ortalama IMT ölçümünün LDL kolesterolü düzeyi ile anlamlı

derecede orantılı olduğu bildirilmiştir (130). Polonya'dan bildirilen bir çalışmada AH tanılı 241 hastada karotis IMT ve karotis plakları ile ilişkili faktörleri karşılaştırıldığında, karotis plakları olan AH'li hastaların apo B düzeyleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, karotis plakları olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (131). Çalışmamızda COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlıklı kontrol hastalarına karotis USG yapılamadığından bir karşılaştırma yapılamadı. Kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastaların karotis USG ölçümleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Nabız dalga hızı (NDH), arter sertliğinin yaygın kullanılan bir ölçüm yöntemidir. NDH ve koroner aterosklerozun ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (84). Riggio ve arkadaşlarının hiperkolesterolemili çocuk hastalar üzerindeki çalışmalarında AH tanılı hastaların NDH ölçümlerinin, sağlıklı kontrol ve primer hiperkolesterolemili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, asemptomatik, normotansif hiperkolesterolemik çocuklarda lokal ve sistemik arteriyel sertliğin arttığı, bunun da, hiperkolesteroleminin pediatrik yaştan beri arteriyel mekanik bozuklukta anahtar rol oynadığını düşündüğü bildirilmiştir (87). Reiner ve arkadaşlarının 317 AH tanılı hasta ve 244 AH tanısı olmayan katılımcıyı içeren 8 çalışmayı kattıkları meta-analiz çalışmasında AH hastalarının ve kontrol grubunun NDH ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (132). Çalışmamızda AH tanılı 9 hastaya nabız dalga hızı ölçümü yapıldı. Hastalardan birinin NDH ölçümü 5,73 m/s, boya göre NDH z skoru 2,05 ve 95 persentilin üzerinde bulundu. Diğer hastaların NDH ölçümleri normal sınırlardaydı. Yapılan bir çalışmada AH olan hastaların lipit ve NDH profillerinin, yoğun statin tedavisine PCSK9 inhibitörü (alirocumab veya evolocumab) veya ezetimib eklendikten sonra önemli ölçüde düzeldiği bulunmuştur (133). AH'li hastalarda sıkı LDL kolesterolü kontrolü yapılması önemlidir.

Çalışmamızda 8 AH tanılı hastaya ambulatuar kan basıncı ölçümü (ABPM) yapıldı. 7 hastanın 08.00-20.00 saatleri arasında ortalama arter basınçları yaşlarına göre 95. persentilin üzerinde bulundu. 1 hastanın ise 24

saatlik ortalama arter basıncı yaşına göre 95. persentilin üzerinde bulundu. Yunanistan'dan bildirilen bir çalışmada KAH tanısı olan hastalar sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında, KAH tanılı hastalar ile kontrol grubunun gündüz ve gece kan basınçları arasında fark bulunmamış, ancak KAH olan hastalar, kontrol hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksek gündüz sistolik kan basıncı değişimi oranı olduğu bulunmuştur (134). Kanaki ve arkadaşlarının hafif hipertansiyon ve hiperkolesterolemili hastalarda yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada atorvastatinin, plaseboya kıyasla 24 saatlik sistolik ve diastolik kan basıncını (KB) önemli ölçüde düşürdüğü, takip sırasında sistolik ve diastolik KB yüklerindeki azalmaların atorvastatide plasebo grubuna göre belirgin olduğu bulunmuştur (135). Atorvastatinin kan basıncı üzerindeki bu yararlı etkisi, statin sınıfının kardiyovasküler riski azalttığını gösterebilir.

Sonuç olarak ailesel hiperkolesterolemi kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur ve bu hastalarda sıkı kolesterol kontrolü önemlidir. Hiperkolesterolemili hastalarda aort darlığı, aort yetmezliği ve mitral yetmezlik görülebilmektedir. Yüksek kolesterol aortada sinotübüler bileşke darlığına, sol ventrikül kütle indeksinin artmasına ve sol ventrikülün geometrisinde bozulmaya neden olmaktadır. AH tanılı hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografi ile strain ölçümü gereklidir, strain ölçümü ile subklinik fonksiyon bozuklukları tespit edilebilir. Hiperkolesterolemi hastalarında atriyal ve ventriküler aritmi riski artmakta ve efor kapasiteleri düşmektedir. Bu hastalarda ateroskleroz ve endotel fonksiyonlarını değerlendirmek önemlidir, bu nedenle rutin takiplerde aralıklı karotis USG ve nabız dalga hızı ölçümü yapılmalıdır. Çalışmamız, AH tanılı hastalarda geniş kardiyovasküler değerlendirme yapmıştır. COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubuna EKO, karotis USG, efor testi, NDH ve ABPM ölçümleri yapılamadığından bu test verileri için hasta-kontrol karşılaştırması yapılamamıştır. AH hastalarında yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalar yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ailesel hiperkolesterolemi, kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olan bir durumdur. AH taraması ile bu hastaların erken tespit edilmesi ve sıkı kan LDL kolesterolü kontrolüne erken başlanması, kardiyovasküler sonuçlarını olumlu yönde etkileyecektir. Bu hastalara rutin kardiyoloji takibi yapılmalı, takiplerinde EKG, EKO, efor testi, karotis USG, NDH ve ABPM ölçümleri yapılmalıdır.
2. Ailesel hiperkolesteroleminin kapak hastalıklarına neden olduğu aşikardır. Çalışmamızda 3 hastada orta derece mitral yetmezlik, 3 hastada aort yetmezliği, 2 hastada aort darlığı ve 1 hastada aort darlığı ve yetmezliği birlikte olduğu gözlemlendi. Ekokardiyografik çalışmada kapaklar daha dikkatli değerlendirilmelidir.
3. Homozigot AH hastalarının interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları, sol ventrikül içi hacimleri ve sol ventrikül kütle indeksleri heterozigot AH hastalarına göre daha yüksek, aort STB çapı ölçümü daha düşük bulundu. AH'li hastalarda ekokardiyografik çalışma sırasında bu ölçümlerin standart yapılması hasta izlemi açısından önemlidir.
4. Kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastalar karşılaştırıldığında, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların SoVKİ ve İVKZ ölçümlerinin diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, aort STB çapı ölçümlerinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi.
5. Homozigot AH hastalarının tüm global longitudinal strain ölçümleri heterozigot hastalara göre daha düşük bulundu, ancak yalnız GLPS-LAX ölçümünde istatistiksel anlamlı fark saptandı. AH tanılı hastaların değerlendirilmesinde strain ölçümleri rutin yapılmalıdır. Böylece subklinik fonksiyon bozuklukları daha erken tespit edilebilir. Bu nedenle

strain ekokardiyografik çalışma bu hastalarda standart değerlendirmeye eklenmelidir.

6. Çalışmada 2 hastada eksentrik hipertrofi, 3 hastada konsentrik remodelling tespit edildi. 27 hastanın ventrikül geometrisi normaldi.
7. AH tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun EKG verileri karşılaştırmalı değerlendirildiğinde; hasta grubun P dalga dispersiyonu, PR dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Hasta grubun QTc süresi ölçümleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundu. Diğer EKG bulguları açısından iki grup arasında fark yoktu.
8. AH tanılı hastalara yapılan efor testi sonucu; homozigot AH tanılı 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde ve heterozigot AH tanılı 24 hastanın 3 (%12,5)'ünde test, hedef kalp hızına ulaşamadan bitkinlik nedeniyle sonlandırıldı. Toplam 7 hastada ST segmenti çökmesi görüldü.
9. Karotis USG sonucunda homozigot AH tanılı hasta grubunun heterozigot gruba göre sağ ve sol IMT kalınlıkları ve z skorları daha yüksek bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan LDL kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar ile 200 mg/dL ve üzeri olan hastaların karotis USG ölçümleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.
10. NDH ölçümü yapılan AH tanılı 9 hastadan 1'inde nabız dalga hızı ölçümü 95. persentilin üzerinde bulundu. AH tanılı hastaların değerlendirilmesinde aterosklerozu erken saptamak için NDH ölçümü daha yaygın kullanılmalıdır.
11. ABPM yapılan AH tanılı 8 hastanın 7'sinin gündüz saatlerindeki ortalama arter basınçları, 1 hastanın ise 24 saatlik ortalama arter basıncı yaşlarına göre 95. persentilin üzerinde bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
2. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jorgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* 2015;518(7537):102-6.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a.
4. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
5. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(22):2167-92.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: 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;35(32):2146-57.
7. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation.* 2007;116(6):664-8.
8. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis.* 2015;243(1):257-9.

9. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001;19(3):381-7.
10. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
11. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med*. 2003;24(3):162-74.
12. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):13-8.
13. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(2):159-69.
14. Carlucci A, Cigliano L, Maresca B, Spagnuolo MS, Di Salvo G, Calabro R, et al. LCAT cholesterol esterification is associated with the increase of ApoE/ApoA-I ratio during atherosclerosis progression in rabbit. *J Physiol Biochem*. 2012;68(4):541-53.
15. Huang Y, Walker KE, Hanley F, Narula J, Houser SR, Tulenko TN. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation*. 2004;109(1):97-102.
16. Lin LC, Wu CC, Yeh HI, Lu LS, Liu YB, Lin SF, et al. Downregulated myocardial connexin 43 and suppressed contractility in rabbits subjected to a cholesterol-enriched diet. *Lab Invest*. 2005;85(10):1224-37.
17. Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, Fadel B, Limongelli G, D'Andrea A, et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(10):1075-82.
18. Mundal LJ, Hovland A, Igland J, Veierod MB, Holven KB, Bogsrud MP, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Risk of Aortic

Valve Stenosis in Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1156-9.

19. Nelson DL. Lipids. *Lehninger Principles of Biochemistry: Fourth edition.* New York : W.H. Freeman, 2005; p. 357-83.

20. Botham KM, Mayes PA. Cholesterol Synthesis, Transport, & Excretion. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry, 31e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. p. 611-33.

21. Jonas A, Phillips MC. Lipoprotein structure. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition):* Elsevier; 2008,. p. 485-506,.

22. Semenkovich CF, Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In: Mehmed S, Koenig RJ, Rosen CJ, Auchus RJ, Goldfine AB, editors. *Williams Textbook of Endocrinology: Elsevier; 2019.* p. 1581-620.e5.

23. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr., Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25(12):1277-94.

24. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1990;31(8):1337-49.

25. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science.* 2008;322(5908):1702-5.

26. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531-42.

27. Freeman MW, Walford GA. Lipoprotein Metabolism and the Treatment of Lipid Disorders. In: Jameson JL, De Groot L, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric, Seventh Edition: Saunders; 2016.* p. 715-36.

28. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114(6):1022-36.

29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
30. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(8):911-9.
31. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, Naoumova RP, Soutar AK. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):102-11.
32. Seip RL, Angelopoulos TJ, Semenkovich CF. Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 1):E229-36.
33. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S, Cupples LA, Demissie S, Manning AK, et al. Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J Clin Invest.* 2009;119(4):1042-50.
34. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
35. Kathiresan S, Myocardial Infarction Genetics C. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2299-300.
36. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1148-55.
37. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2008;118(11):1172-82.

38. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1006-15.
39. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
40. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
41. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-27.
42. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnovo S, Conca P, Bocchi L, Candini C, et al. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation*. 2009;120(7):628-35.
43. Daniels SR, Greer FR, Committee on N. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
44. Pyles LA, Neal WA. Defects in Metabolism of Lipids. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics 21st Edition*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 739-77.
45. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiology clinics*. 2015;33(2):169-79.
46. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):148-72.
47. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80.
48. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on

integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.

49. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):482.

50. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6.

51. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-6.

52. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):7-14.

53. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.

54. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Ther Apher Dial*. 2003;7(4):439-43.

55. Liu YB, Wu CC, Lu LS, Su MJ, Lin CW, Lin SF, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res*. 2003;92(10):1145-52.

56. Marks AR. Cardiac and Circulatory Function. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Sixth Edition*,: Elsevier; 2019. p. 241-5.e3.

57. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, Jr., Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation*. 2002;106(13):1602-5.

58. Owens CD, Ho KJ. Atherosclerosis. In: Sidawy AN, Perler BA, editors. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy 9th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 44-53.e4.
59. Stanley P, Chartland C, Davington A. Acquired aortic stenosis in a twelve-year-old girl with xanthomatosis. Successful surgical correction. *New Engl J Med.* 1965;273:1378–80.
60. Fahed AC, Shibbani K, Andary RR, Arabi MT, Habib RH, Nguyen DD, et al. Premature Valvular Heart Disease in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cholesterol.* 2017;2017:3685265.
61. Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart.* 1997;78(5):475-9.
62. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition: Elsevier; 2018. p. 117-53.
63. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(8):751-70.
64. Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM. Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J.* 1980;44(4):361-8.
65. Aziz EF, Javed F, Alviar CL, Herzog E. Triple vessel coronary artery disease presenting as a markedly positive stress electrocardiographic test and a negative SPECT-TL scintigram: a case of balanced ischemia. *Heart Int.* 2011;6(2):e22.
66. Otto CM. Echocardiography. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Sixth Edition: Elsevier; 2019. p. 253-60.e2.
67. Otto CM. Left and Right Ventricular Systolic Function. In: Otto CM, editor. Textbook of Clinical Echocardiography, Sixth Edition: Elsevier; 2018. p. 144-77.

68. Solomon SD, Wu JC, Gillam L. Echocardiography. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition: Elsevier; 2018. p. 174-251.
69. Lu D-Y, Mukherjee M, Abraham T. Principles and Practical Aspects of Strain Echocardiography. In: Solomon SD, Wu J, Gillam LD, editors. Essential Echocardiography: Companion to Braunwald's Heart Disease: Elsevier; 2018. p. 55-63.e1.
70. Colquitt JL, Pignatelli RH. Strain Imaging: The Emergence of Speckle Tracking Echocardiography into Clinical Pediatric Cardiology. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(2):199-207.
71. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(3):209-25 e6.
72. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):1196-207.
73. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography.* 2013;30(4):447-59.
74. Rychik J, Zeng S, Bebbington M, Szwast A, Quartermain M, Natarajan S, et al. Speckle tracking-derived myocardial tissue deformation imaging in twin-twin transfusion syndrome: differences in strain and strain rate between donor and recipient twins. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):131-7.
75. Saracoglu E, Kilic S, Vuruskan E, Duzen I, Cekici Y, Kuzu Z, et al. Prediction of subtle left ventricular systolic dysfunction in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: Genetic analyses and speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2018;35(9):1289-99.
76. Leng Z, Li R, Li Y, Wang L, Wang Y, Yang Y. Myocardial layer-specific analysis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia using speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2017;34(3):390-6.

77. Balady GJ, Morise AP. Exercise Electrocardiographic Testing. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition: Elsevier; 2018. p. 154-73.
78. Lundgaard E, Wouda MF, Strom V. A comparative study of two protocols for treadmill walking exercise testing in ambulating subjects with incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2017;55(10):935-9.
79. Polak JF, Pellerito JS. Carotid Sonography: Protocol and Technical Considerations. In: Pellerito JS, Polak JF, editors. Introduction to Vascular Ultrasonography, Seventh Edition: Elsevier; 2019. p. 96-109.
80. Ibanez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S15-25.
81. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550-6.
82. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307-10.
83. Dann EJ, Shamir R, Mashiach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better disease control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(2):268-77.
84. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:41.
85. Duman OO, Goldeli O, Gursul E, Baris N, Ozpelit E, Simsek MA. The value of aortic pulse wave velocity in predicting coronary artery disease diagnosis and severity. *Acta Cardiol*. 2015;70(3):315-22.
86. Hofmann B, Riemer M, Erbs C, Plehn A, Navarrete Santos A, Wienke A, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity reflects the extent of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):629-33.

87. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(3):250-7.
88. Kasliwal RR, Mahansaria K. Central Aortic Blood Pressure and Pulse Wave Velocity as Additional Markers in Patients with Hypertension. *Hypertension Journal*. 2015;1(2):73-82.
89. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
90. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(19):1907-11.
91. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-72.
92. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):888-94.
93. Dallaire F, Slorach C, Bradley T, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, et al. Pediatric Reference Values and Z Score Equations for Left Ventricular Systolic Strain Measured by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):786-93 e8.
94. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(4):346-9.
95. Thurn D, Doyon A, Sozeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1480-8.

96. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr.* 1997;130(2):178-84.
97. Luo Y, Zheng M, Zhang Y, He S, Zhang L, Sun H, et al. Familial hypercholesterolemia with early coronary atherosclerotic heart disease: A case report. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):981-6.
98. M K, Guleria S, Gupta A. A Young Boy with Familial Hypercholesterolemia and Valvular Heart Disease. *Indian J Pediatr.* 2019;86(4):397-8.
99. Rajamannan NM, Spelsberg TC, Moura LM. Mitral valve disease in a patient with familial hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(5):841-2.
100. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1995;76(10):699-701.
101. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens.* 2002;20(2):323-31.
102. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2015;128(4):344-52.
103. Moreno R, Zamorano J, Almeria C, Perez-Gonzalez JA, Mataix L, Rodrigo JL, et al. Isovolumic contraction time by pulsed-wave Doppler tissue imaging in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4(4):279-85.
104. Dorn GW, 2nd, Robbins J, Ball N, Walsh RA. Myosin heavy chain regulation and myocyte contractile depression after LV hypertrophy in aortic-banded mice. *Am J Physiol.* 1994;267(1 Pt 2):H400-5.
105. Dini FL, Galeotti GG, Terlizzese G, Fabiani I, Pugliese NR, Rovai I. Left Ventricular Mass and Thickness: Why Does It Matter? *Heart Fail Clin.* 2019;15(2):159-66.

106. Grossman W, Paulus WJ. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3701-3.
107. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):117-22.
108. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(4):879-84.
109. Alp H, Karaarslan S, Eklioglu BS, Atabek ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *J Hypertens.* 2014;32(6):1283-92.
110. Goonasekara CL, Balse E, Hatem S, Steele DF, Fedida D. Cholesterol and cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(7):965-79.
111. Michelucci A, Bagliani G, Colella A, Pieragnoli P, Porciani MC, Gensini G, et al. P wave assessment: state of the art update. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):215-20.
112. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):733-8.
113. Hovland A, Mundal LJ, Igland J, Veierod MB, Holven KB, Bogsrud MP, et al. Increased risk of heart failure and atrial fibrillation in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2017;266:69-73.
114. Donmez Y, Bulut A. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *J Ultrasound.* 2019;22(3):309-14.
115. Jhuo SJ, Hsieh TJ, Tang WH, Tsai WC, Lee KT, Yen HW, et al. The association of the amounts of epicardial fat, P wave duration, and PR interval in electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 2018;51(4):645-51.
116. Mangili LC, Mangili OC, Bittencourt MS, Miname MH, Harada PH, Lima LM, et al. Epicardial fat is associated with severity of subclinical coronary

atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;254:73-7.

117. Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;42(5):325-44.

118. Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J*. 1995;73(1):32-6.

119. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(8):672-85.

120. Bluzaitė I, Brazdžionyte J, Zaliūnas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(6):450-4.

121. Zungur M. QT Dispersion Changes after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Aortic Stenosis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(6):704-10.

122. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):660-70.

123. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol*. 1994;19(9):533-87.

124. Pitsavos CH, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Kokkinos P, Skoumas J, Papaioannou I, et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):347-52.

125. Papaioannou I, Lampropoulos CE, Panagiotakos DB, Skoumas J, Pitsavos CH, Tousoulis D. Prognostic value of exercise tolerance test for predicting cardiovascular disease in asymptomatic individuals with heterozygous familiar hypercholesterolemia. *Heart Vessels*. 2020;35(2):259-67.

126. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among

asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation*. 2004;110(14):1920-5.

127. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1992;340(8833):1430-2.

128. de Beer VJ, Merkus D, Bender SB, Tharp DL, Bowles DK, Duncker DJ, et al. Familial hypercholesterolemia impairs exercise-induced systemic vasodilation due to reduced NO bioavailability. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(12):1767-76.

129. Stroes E, de Bruin T, de Valk H, Erkelens W, Banga JD, van Rijn H, et al. NO activity in familial combined hyperlipidemia: potential role of cholesterol remnants. *Cardiovasc Res*. 1997;36(3):445-52.

130. Khan SP, Ahmed KZ, Yaqub Z, Ghani R. Carotid intima-media thickness correlation with lipid profile in patients with familial hypercholesterolemia versus controls. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(1):30-3.

131. Walus-Miarka M, Czarnecka D, Wojciechowska W, Kloch-Badelek M, Kapusta M, Sanak M, et al. Carotid Plaques Correlates in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Angiology*. 2016;67(5):471-7.

132. Reiner Z, Simental-Mendia LE, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K, et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;15(6):1365-74.

133. Mandraffino G, Scicali R, Rodriguez-Carrio J, Savarino F, Mamone F, Scuruchi M, et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: A Two-Lipid Center Real-World Experience. *J Clin Lipidol*. 2020;14(2):231-40.

134. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Tsagalis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens*. 2011;29(6):1109-14.

135. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Stafylas PC, Kanavos K, Tziolas IM, et al. Low-dose atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension and hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Hum Hypertens*. 2012;26(10):577-84.

8. EKLER

EK 1. Veri Toplama Formu

Hasta No:

Yaş:

Cinsiyet:

Vücut ağırlığı (kg):

Boy (cm):

Sistolik kan basıncı (mmHg):

Diastolik kan basıncı (mmHg):

Total kolesterol (mg/dL):

LDL kolesterol (mg/dL):

HDL kolesterol (mg/dL):

Trigliserit (mg/dL):

ALT (U/L):

AST (U/L):

BUN (Kan üre azotu) (mg/dL):

Kreatinin (mg/dL):

Ekokardiyografi Bulguları

IVSDKd (mm):

IVSDKs (mm):

SoVDÇ (mm):

SoVSÇ (mm):

EF (%):

KF (%):

SoV kütlesi (g):

SoV kütle indeksi (g/m²):

SoVPDKd (mm):

SoVPDKs (mm):

Rölatif duvar kalınlığı:

Aort annülüs (mm):

Aort kökü (mm):

Aort STB (mm):

Çıkan aorta (mm):

LA/Ao oranı:

MV E zirve hızı (m/s):

MV A zirve hızı (m/s):

MV E/A oranı:

IVRZ (ms):

IVCZ (ms):

TY zirve hızı (m/s):

RV sistolik basıncı (mm Hg):

TAPSE (mm):

Strain Ölçümleri

GLPS-LAX (%):

GLPS-A4C (%):

GLPS-A2C (%):

GLPS-AVG (%):

Elektrokardiyografi Ölçümleri

PR süresi (ms):	QRS süresi (ms):
PR dispersiyonu (ms):	QT süresi (ms):
P aksı (derece):	QTc süresi (ms):
P amplitüdü (μ V):	R aksı (derece):
P dispersiyonu (ms):	QT dispersiyonu (ms):
P süresi (ms):	QT maksimum (ms):
P maksimum (ms):	QT minimum (ms):

Karotis USG Ölçümleri

Sağ cIMT (mm):	Sağ CCA diastolik çapı (cm):
Sol cIMT (mm):	Sol CCA sistolik çapı (cm):
Sağ CCA sistolik çapı (cm):	Sol CCA diastolik çapı (cm):

ABPM ve NDH Ölçümleri

SKB 24 sa AVG (mmHg):	MAP 08-20 AVG (mmHg):
DKB 24 sa AVG (mmHg):	SKB 00-06 AVG (mmHg):
MAP 24 sa AVG (mmHg):	DKB 00-06 AVG (mmHg):
SKB 08-20 AVG (mmHg):	MAP 00-06 AVG (mmHg):
DKB 08-20 AVG (mmHg):	NDH (m/s):