

- Tedavi
- Yaşam şekli değişiklikleri
- Kan yağlarını düşürücü ilaçlar
- Aferez tedavisi
- Karaciğer nakli

## TEDAVİ

Ailevi Hiperkolesterolemi (AH), tedavi edilebilir bir hastalıktır. Önemli olan erken yaşta saptanıp kan LDL (kötü kolesterol) düzeylerinin düşürülmesidir.

Tedavi ömür boyudur.

Erken yakalanıp, kan LDL düzeyleri ömür boyu, sürekli olarak hedefleri sağlayan olgular tamamen normal bir yaşama kavuşurlar. Bu hastalarda tedavi hedefi, LDL-kolesterol düzeyini erişkinlerde 70 mg/dL, çocuklarda 135 mg/dl, kalp-damar hastalığı gelişenlerde 55 mg/dL'nin altına indirmektir. Bu amaçla üç tedavi seçeneği vardır:

	Hedef LDL-kolesterol düzeyi (mg/dL)
Erişkinlerde	<70
18 yaş altı	<135
Kalp damar hastalığı olanlarda (kalp krizi geçirmiş veya balon /stent olmuş veya koroner bypass ameliyatı geçirmişler)	<55

- Yaşam şekli değişiklikleri
  - Beslenme şekli ve kilo kontrolü
  - Sigaranın bırakılması
  - Alkol tüketiminin sınırlandırılması
  - Egzersiz
- Kan yağlarını düşürücü ilaçlar
- Aferez tedavisi
- Karaciğer Nakli

Yapılan bilimsel çalışmalar kan kolesterol düzeyini düşürmenin kalp damar hastalıklarına yakalanma riskini belirgin azalttığını ortaya koymuştur. Kan kolesterol düzeylerini beslenmenizi değiştirerek, ilaçlarla veya aferez dediğimiz kandan kötü kolesterolü süzme tedavileri ile azaltılabilir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın kan yağlarını azaltmak kalp damar hastalığı yani kalp krizi, inmeyi önleyebilmektedir. Ancak, AH hastalarının çoğunluğunda diyet yapmak tek başına yeterli olmamakta ve ilaç tedavisi gerekmektedir.

## YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİKLERİ



- **Beslenme şekli ve kilo kontrolü**

Beslenme düzenindeki değişiklik kan yağlarının düzeylerini düşürmenin ilk adımındır. Beslenme düzeninde yapılan değişiklik kan yağlarını %10-15'e varan oranda düşürebilir. Bu düşüş sıklıkla AH hastalarında yeterli olamamaktadır, ama yine de yüksek kolesterolün zararlı etkilerini azaltmaktadır.

Gıdalardaki bütün yağlar doymuş ve doymamış yağların bir karışımıdır. Doymuş yağlar hayvansal ürünlerde (*süt ve et ürünleri gibi*), sert margarinlerde ve çoğu pastalarda, bisküvilerde, 'fast food' ve atıştırmalıklarda bulunur. Bu doymuş yağlar kolesterolü artırırken, bitkisel gıda ve balıklardan alınan doymamış yağlar, kötü kolesterolü düşürür.

Diyetteki en önemli kolesterol kaynakları yumurta sarısı, sakatat, et ve peynir, krema ve tereyağ şeklindeki yağlı süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalardır. **AH hastalarında temel beslenme şekli doymuş yağların azaltılmasıdır. Tüm yağları azaltmaya, tamamen yağsız yemeye gerek yoktur.** Yani katı ve hayvansal yağların tüketimi kısıtlanmalı ama bitkisel yağlar (zeytin yağı, çiçek yağı vb) rahatlıkla kullanılabilir. Yumurta içerse beyazı istendiği kadar, sarısı ise günde 1 tane rahatlıkla tüketilebilir.

Günde en az beş porsiyon sebze/ meyve, hafta iki kez balık (en az biri yağlı balık olmak üzere) tüketmeniz önerilir. Diyetinizde yağlı balık az ise günlük olarak balık yağı veya bir başka omega-3 destekleyicisi alınmalıdır. Yapılan çalışmalarda diyetle lifli besinlerin (arpa, yulaf ya da kepekli besinler vb.) tercih edilmesinin, soya proteini, berberin, omega yağ asitleri, kırmızı maya pirinci vb. besin desteklerinin tüketilmesinin kan yağlarını azaltıcı etkileri olduğu belirtilmektedir.

Kilo vermek kan yağlarının düşmesine, tersine iyi kolesterol olarak bilinen HDL kolesterolün yükselmesine yardımcı olur.

Diyetle alınan tuz miktarı, kan basıncı ve tüm kalp-damar hastalıkları için risk artırıcı bir etki gösterdiğinden, tuz tüketimini azaltmanız önemlidir. Kan yağlarınızın düzeyini azaltmak için önerilen besinler Tablo-1' de gösterilmiştir.

Besin Grupları-Piştirme Yöntemi	Tercih Edilecek Besinler	İlmlı Ölçüde Tercih Edilebilecek Besinler	Sınırlı Miktar ve Zamanda Tercih Edilebilecek Besinler
<b>Tahıllar</b>	Tam tahıllar	Rafine undan imal edilmiş ekmek, pirinç, bisküvi, mısır patlağı	Pastalar, kekler, börekler, hamur işleri
<b>Sebzeler</b>	Çiğ ve pişmiş sebzeler	Patates	Tereyağı veya kremayla hazırlanmış sebzeler

<b>Baklagiller</b>	Mercimek, fasulye, fava, bezelye, Nohut, soya fasulyesi		
<b>Meyveler</b>	Taze veya dondurulmuş meyveler	Kurutulmuş meyve, jöle, reçel, konserve meyve, şerbet, meyve suyu	
<b>Şekerlemeler ve tatlandırıcılar</b>	Kalori içermeyen tatlandırıcılar	Sükroz, bal, fruktoz, glikoz, çikolata, şekerlemeler	Kekler, dondurma, fruktoz, alkolsüz içecekler
<b>Et ve balık</b>	Yağsız ve yağlı balıklar, derisi soyulmuş kümes hayvanları	Yağsız sığır, koyun, kuzu, domuz veya dana etleri, deniz ürünleri, kabuklu deniz hayvanları	Sucuk, salam, domuz eti, kaburga, sosis ve sakatat
<b>Günlük süt ürünleri ve yumurta</b>	Kaymağı alınmış süt ve yoğurt	Düşük yağ içerikli süt, peynir ve diğer süt ürünleri, yumurta	Peynir, krema, tam yağlı süt ve yoğurt
<b>Yemek pişirme yağları ve salata</b>	Sirke, hardal, yağsız soslar	Bitkisel yağlar, yumuşak margarinler, salata sosları, mayonez, ketçap	Trans yağ ve katı margarinler (bu besinlerden kaçınılmalı), Palmiye ve Hindistan cevizi yağları, tereyağı, domuz yağı, pastırma yağı
<b>Kabuklu yemişler/tohumlar</b>		Hepsi (Hindistan cevizi hariç)	Hindistan cevizi
<b>Piştirme Yöntemleri</b>	Izgara, haşlama, buğulama	Kızartma, kavurma	Kızartma

- **Sigaranın bırakılması**
- Sigara kullanımı, kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde, kadınlara göre riski iki kat artırır. Sigarayı bırakma, en önemli yaşam şekli değişikliklerindedir.
- Sigaranın bırakılması kanda kötü kolesterol düzeyini etkilemez ama iyi kolesterol düzeyini artırarak kolesterol zararlı etkilerinin önlenmesini sağlar.
- **Alkol tüketiminin sınırlandırılması**
- Alkol alımı kalp damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğundan, AH tanılı erkeklerde 2 kadeh/gün, kadınlarda 1 kadeh/gün olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.
- **Egzersiz**
- Düzenli fiziksel aktivite yapmak kötü kolesterolün düşmesini, iyi kolesterolün ise yükselmesini sağlar. Haftada ortalama 150 dk, günde en az 30 dk orta derecede fiziki aktivite (hızlı

yürümek, düşük tempolu koşular, dans etmek, ip atlamak, yüzmek, masa tenisi oynamak, yavaş tempoda bisiklet sürmek vb.) önerilmektedir.

- Bunlar içinde en kolayı tempolu yürüyüştür. Haftada en az 3 gün tercihan her gün en az 30 dk tempolu yürüyüş kalp damar hastalığını azaltan yegâne yaşam tarzı değişikliğidir.

## KAN YAĞLARINI DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR

Yaşam tarzı dediğimiz sağlıklı yaşam şekline dönmek, kalp damar hastalığı riskini belirgin azaltmakla birlikte AH hastalarının çoğunda tek başına kolesterol düzeylerini düşürmeye yetmemektedir. Bu nedenle de bu hastalarda kolesterol düzeyini düşürmek için ilaç tedavisi gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar statinler, ezetimib, safra reçineleri, PCSK9 inhibitörleri, lomitapid ve evinakumab'dır.

**STATİNLER**, olarak adlandırılan kan yağlarını düşürücü ilaçlar, AH hastalarında tedavinin olmazsa olmazıdır. Bu ilaçlar, kanda LDL-kolesterol (kötü kolesterol) düzeyini azaltır. Aynı zamanda karaciğer hücrelerindeki kolesterol üretimini düşürür. Piyasada etken madde olarak bulunan statinler atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin ve pitavastatin'dir. Bunlar mutlaka doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Bu ilaca başlarken de keserken de kararı doktorunuz vermelidir. Bir statin almanın faydalarının önemli olduğunu gösteren çok miktarda klinik bulgu var. Bunlara ek olarak iyi tolere edilirler, statinlerin yan etkileri riski düşüktür ve ciddi yan etkileri nadirdir. Çocuk hastalarda da güvenle hekim kontrolü ile kullanılmaktadır.

Ancak, halk arasında yan etkilerinin çok olduğuna dair yanlış bir kanı vardır. Hekim kontrolünde kullanıldığı sürece yan etkileri gerçekten çok nadirdir. Bunlar kas ağrısı, karaciğer testlerinde ılımlı bozukluk şeklinde olabilir. Düzenli 3-6 aylık izleme sorunsuz kullanılmaktadırlar.

Statinleri gece yatarken almak gerekir.

Statinleri kullanırken dikkat edilmesi gereken 3 önemli nokta:

1. Tedaviye sürekli devam edilmesi gereklidir. Kolesterolünüz ilaçla normal düzeye inince ilacı keserseniz 10 gün içinde kan LDL-kolesterol düzeyleri hemen eski haline dönecektir.
2. İlacı başlama kararını da kesme kararını da hastanın hekimi vermelidir.
3. Değişik statinlerin dozları aynı değildir. Yani atorvastatin 10 mg, rosuvastatinin 10 mg a eş değer değildir. O nedenle doz ayarlamasını hekiminiz yapmalıdır.

**EZETİMİB:** Statinler etkisiz kalırsa tedaviye eklenen ağızdan alınan tablet şeklinde bir ilaçtır. Sadece 10 mg günlük tek dozu vardır. Barsak ve karaciğer hücrelerine kolesterol alınımını engellerler. Tedavide her zaman 2. ilaç olarak statinlerin yanı eklenmektedir. Ciddi bir yan etkisi yoktur. Sabah kahvaltı ile alınmalıdır.

**PCSK9 inhibitörleri:** son 10 yıldır kullanımda olan ve halk arasında 'kolesterol iğnesi' olarak tanınan ilaçlardır. 15 günde bir veya ayda bir cilt altına iğne ile uygulanmaktadırlar. Tıpkı insülin gibi ince, ufak bir iğne ile kolayca yapılabilirler. Kanda LDL-kolesterol düzeylerini etkin şekilde düşürmektedirler. Evolokumab ve Alirokumab olarak 2 farklı etken madde olarak piyasada 2 tane PCSK9 inhibitörü bulunmaktadır. Fiyatları pahalı olduğu için özel durumlarda sosyal güvenlik kurumu tarafından ödenmektedirler. Bu da AH hastalığının varlığı veya hastanın statine karşı allerjisi veya yan etkisi olduğu durumlardır. PCSK9'ların yan etkileri de çok değildir. Yapıları antikor benzerliğinde olduğundan iğne yerinde alerji ve kızarıklık veya kaşıntı görülebilir. Mutlaka hekim kararı ile kullanılmalıdır. Yapılan büyük bir çalışmada 'Fourier Çalışması' yüksek riskli olgularda kalp damar hastalığı ve buna bağlı olayları azalttıkları gösterilmiştir. Tüm dünyada kalp damar hastalarında tedavide önerilen 3. grup ilaçlardır.

Diğer bir PCSK9 inhibitörü de **inclirisan**'dır. Antikor yapısında değildir ve PCSK9 yapımını engeller. Diğerlerinden farklı olarak 6 ayda bir cilt altı iğne ile kullanılmaktadır.

### **Lomitapid:**

Karaciğere etkileyerek hem LDL-kolesterol hem de trigliserit düzeylerini düşürür.

Homozigotlarda bazen ilaç ya da beslenme değişiklikleri ile kan yağlarını düzeylerini hedeflenen aralığa indirmek zor olabilir. Bu nedenle de ilaçlarla kan yağları düşürülemezse bu hastalarda LDL-kolesterolün kandan diyaliz benzeri bir yöntemle (aferez) mekanik olarak temizlenmesi gerekir. Bu yöntemle ilgili bilgi aşağıdadır. Doktorunuzun önerisine göre bu tedavi yöntemleri dışında karaciğer nakli vb. operasyonlar ile de LDL-reseptör eksikliği tedavisi yapılabilir.

Yüksek tansiyon, damar sertliği vb. kalp damar hastalıklarınız var ise, doktorunuz tarafından verilen ilaçlarınızı düzenli kullanmanız gerekir. Hastalığınız nedeniyle artmış kalp krizi riskiniz olduğundan, diğer risk artırıcı durumların da kontrolü önemlidir.

### Lomitapid

Lomitapid, mikrozomal trigliserid transfer proteinini (MTP) denen bir proteini engelleyerek, karaciğerden salınan ve kan dolaşımına karışan LDL kolesterol miktarını azaltır. Diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve diğer lipid düşürücü tedavilerle birlikte kullanıldığında, lomitapid LDL kolesterol seviyelerinde %70 oranında azaltabilir.

Bu ilacın yan etkileri arasında gastrointestinal (mid eve barsak) problemleri ve karaciğer enzimlerinde yükselme bulunabileceğinden, tedavi sırasında düzenli izleme önemlidir. Her gün ağızdan 1 tablet alınır. İlaç dozu 5 mg/gün başlanır ve hastanın tolere ettiği ölçüde 60 mg/gün dozuna kadar çıkarılır. Doz arttıkça karaciğerde yağlanma yapıcı yan etki riski artabilir. Bu ilacı kullanırken, yağsız diyet çok önemlidir, aksi halde ciddi karın ağrıları vb yan etkiler gelişebilir. Tedavi sırasında yağsız yendiği için lomitapide kullanan hastalarda yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E hatta K) takviyesini yapmak gerekebilir. Türkiye'de geri ödemesi henüz yoktur.

### Evinakumab

Evinakumab, AH gibi genetik lipid bozukluklarında kullanılan yenilikçi bir monoklonal antikordur. Bu ilaç, angiopietin-like protein 3'ü (ANGPTL3) engeller. Bu sayede LDL kolesterol, trigliserid ve diğer kan lipitlerinin seviyelerinde düşüş sağlar. Evinakumab özellikle, diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen ve yüksek kardiyovasküler risk altında olan hastalar için umut vadeden bir seçenektir. Klinik çalışmalarda LDL kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltabildiği gösterilmiş, genellikle iyi tolere edilmiştir. Tedavi, lipid yönetiminde deneyimli bir sağlık ekibinin gözetiminde uygulanmalıdır. İnfüzyon (damardan serumla) şeklinde ayda 1 uygulanmaktadır. Türkiye'de geri ödemesi henüz yoktur.

## AFEREZ TEDAVİSİ

Aferez tedavisi, kandan LDL'nin uzaklaştırılmasını sağlayan diyaliz benzeri bir tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavinin etkisi en fazla bir hafta sürer ve düzenli olarak bu işlemin ömür boyu haftada en az 1 kez uygulanması gerekir. Bu tedaviye 6-7 yaş döneminde hatta çok daha önce başlanması gereklidir. Bebekler de 6 kg ağırlığına ulaştıktan sonra aferez yapılabilir.

## Aferez Nedir?

Aferez, kandaki belirli bileşenlerin ayrıştırılarak çıkarıldığı/süzüldüğü bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, hastanın kanının özel bir cihaz aracılığıyla alınarak, istenmeyen hücreler, proteinler veya diğer maddelerin filtrelenmesi ve ardından kalan kısmın hastaya geri verilmesi prensibine dayanır. Lipid aferezi, özellikle yüksek kolesterol ve lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeylerinin tedavisinde kullanılan bir aferez türüdür.

## Kimlerde ve Nasıl Uygulanır?

Aferez, genellikle ilaç tedavisine yeterli yanıt alınmayan veya şiddetli kolesterol yüksekliği nedeniyle yüksek kalp damar hastalığı riski taşıyan hastalarda uygulanır. Aşağıdaki durumlar başlıca endikasyonlarıdır:

- Homozigot ailevi hiperkolesterolemi
- Diğer tedavilere dirençli heterozigot ailevi hiperkolesterolemi
- Çok yüksek düzeyde lipoprotein (a) ile ilişkili kardiyovasküler (kalp damar) hastalığı

Tedavi, hastanın damar yoluyla alınan kanının bir cihazdan geçirilerek LDL kolesterol, trigliserid veya Lp(a) gibi hedef bileşenlerin uzaklaştırılması ve kalan kanın geri verilmesi şeklinde gerçekleştirilir.

## Sıklığı

Aferez genellikle haftada bir veya en geç iki haftada bir yapılır. Seansların sıklığı hastanın lipid düzeylerine ve klinik durumuna göre belirlenir. İşlem en az 4 saat sürer.

## Etkileri

Aferez, LDL kolesterol seviyelerinde %60-80'e varan düşüşler sağlayabilir ve kalp damarlarında tıkanma vb olay riskini azaltabilir. Lp(a) düzeylerinde de benzer oranlarda düşüş elde edilebilir. Bu etkiler genellikle kısa sürelidir, bu nedenle düzenli ve sürekli uygulamaya gerektirir.

## Yan Etkileri

Aferez genellikle güvenli bir yöntemdir, ancak bazı yan etkiler görülebilir:

- Damar yolu açılmasına bağlı ağrı veya hematoma (morarma, kan toplanması)
- Kan basıncında düşme (hipotansiyon)
- Kan proteinlerinin azalmasına bağlı geçici yorgunluk veya baş dönmesi
- Nadiren alerjik reaksiyonlar

Tedavi sırasında uzman bir ekip tarafından sürekli izlem yapılması bu yan etkilerin en aza indirilmesine yardımcı olur.

## Homozigot AH İçin Karaciğer Nakli

**Karaciğer nakli**, homozigot AH tedavisinde nadir, ancak belirli durumlarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu genetik hastalık, LDL reseptör genlerindeki mutasyonlar (variant, hata) nedeniyle karaciğerin LDL kolesterolü kandan temizleyememesiyle karakterizedir. Nakil, yeni karaciğerin LDL reseptör aktivitesini yeniden kazandırarak, LDL kolesterol düzeylerini dramatik şekilde düşürebilir. Aferez, HoAH hastaları için hayat kurtarıcı bir tedavidir.

### Neden Yapılır?

Karaciğer nakli, özellikle řu durumlarda düşünülür:

- Standart lipid düşürücü tedavilere (statinler, ezetimib, lomitapid gibi ilaçlar) ve lipid aferezi gibi ileri tedavilere yanıt alınamaması.
- Çocukluk çağında çok erken ve hızlı ilerleyen kardiyovasküler komplikasyonlar.
- LDL kolesterol seviyelerinin yaşarla bağdaşmayacak kadar yüksek seyretmesi (>500-600 mg/dL gibi).ve yeni etkin (lomitapid ve/veya evinakumab) ulaşım sağlanamaması

### Kimlere Uygunudur?

Karaciğer nakli, genellikle ileri düzey HoAH tanısı almış ve diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı veya ulaşamadığı çocuklar veya genç yetişkinler için uygundur. Nakil adaylarının genel sağlık durumunun iyi olması ve diğer organ yetmezliklerinin bulunmaması önemlidir. Ayrıca, hasta ve ailesinin nakil sonrası bağışıklık baskılayıcı ilaç tedavisine uyum sağlayabilmesi gereklidir. Bu nedenle aslında karaciğer nakli ağır bir hastalığı daha hafif bir hastalıkla değişmektedir. Tam tedavi (cure) olarak kabul edilmemelidir.

### Komplikasyonları-riskleri

Karaciğer nakli, büyük bir cerrahi işlem olduğu için ciddi riskler taşır:

- **Ameliyat Riskleri:** Kanama, enfeksiyon, safra kanalı komplikasyonları.
- **Nakil Sonrası Rejeksiyon:** Vücudun yeni karaciğeri reddetmesi.
- **Bağışıklık Baskılayıcı İlaçların Yan Etkileri:** Enfeksiyon riski, böbrek hasarı, hipertansiyon.
- **Metabolik Bozukluklar:** Nakilden sonra da lipid metabolizmasının tamamen düzelmeyebileceği durumlar.

### Sonuçları

Başarılı bir karaciğer nakli, HoAH hastalarında LDL kolesterol seviyelerinde kalıcı ve belirgin bir düşüş sağlayabilir. Bu da erken ateroskleroz gelişimini yavaşlatabilir ve kardiyovasküler (kalpdamar) hastalığı olay riskini azaltabilir. Olay demek burada kalp krizi, inme, ölüm vb anlamında kullanılmaktadır. Ancak, nakilden sonra bağışıklık baskılayıcı tedavi ve düzenli tıbbi takip gereklidir. Çünkü bağışıklığı baskılayıcı günlük ilaçlar kullanılmazsa yeni nakledilen karaciğeri hastanın vücudu red edecek, ve karaciğer yetmezliği gelişecektir. Öte yandan bu redid önlemek için kullanılan kortizon vb güçlü ilaçlar da bağışıklığı baskılarken ciddi yan etki ve sorunlara da yol açabilir. O nedenle yeni tedavilere ulaşım öncelikle bu hastalarda gündemde olmalıdır.

Karaciğer nakli, uygun hastalarda yaşam süresini ve kalitesini artırabilen etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, kapsamlı bir değerlendirme süreci ve multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir. Yan etkileri en aza indirmek için düzenli izlem şarttır.