

Article Arrival Date
Date

25.04.2025

Article Published

20.06.2025

AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTALARDA DİYET VE SAĞLIKLI YAŞAMIN KARDİOVASKÜLER BOZUKLUKLAR ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF HEALTHY LIVING AND BALANCED DIET ON
CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA

M.Yasin AY

Yüksek Lisans Öğrencisi, İstanbul Okan Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik,

ORCID: [0000-0002-0173-2882](https://orcid.org/0000-0002-0173-2882)

Özet

Çağımızda hala yeteri kadar teşhis edilememiş olan ailesel hiperkolesterolemi (FH), küresel ölüm oranlarının en çok olduğu aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin önemli etkenlerinden biridir (Abifadel ve Boileau, 2022). Her 500 kişiden birinin FH' li olduğu tahmin edilmektedir. Bu sebeple ailesel hiperkolesterolemiyi erken teşhis etmek ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) serum plazma değerlerini normal değerlere çekmek FH 'li hastalarda oluşabilecek kardiyovasküler hastalıkları engellemekte çok önemlidir (Brandts ve Ray, 2011). Ailesel hiperkolesterolemi, genelde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri (LDL-R), apolipoprotein B (ApoB), Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keskin Tip 9 (PCSK9) genlerinde meydana gelen mutasyonların otozomal dominant formlarından kaynaklanmaktadır. Ailesel hiperkolesterolemi yeryüzünde prevalansı yüksek olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca FH, nadiren de olsa apolipoprotein E (ApoE) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör adaptör protein (LDRAP1) genlerinin mutasyona uğramasıyla meydana gelebilmektedir. Bu anomali nedeniyle bozulan serum plazma kolesterol seviyeleri normalin üzerinde LDL değerleri olarak ortaya çıkabilmektedir (Tokgözoğlu ve Kayıkçıoğlu, 2011). Yaşamın ilerleyen dönemine göre FH' li çocuklara erken dönemde uygulanan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) dengeleme tedavilerinin daha etkin olduğu ve yetişkinlik döneminde aterosklerotik kardiyovasküler olumsuz etkiyi azaltabileceği düşünülmektedir. Erken tanıyla yaşam tarzındaki değişiklikler yetersiz kaldığında pediatrik dönemde özellikle Homozigot FH 'li hastalarda veya Heterozigot FH 'li hastalarda LDL-C değerini düşüren farmakolojik statin tedavisi uygulanabilmektedir (Knipscheer ve ark., 1996; Stein ve ark., 1999). Ayrıca egzersizle beraber, sağlıklı beslenmenin ve sigara içmemenin kardiyovasküler negatif etkiyi azaltmakta önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber doymamış yağ asitlerinden düşük diyetle beslenme ile ilgili akıllarda soru işaretleri vardır (Diamond ve ark., 2020).

Anahtar Kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, diyet, kardiyovasküler hastalıklar, kolesterol

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH), which is still underdiagnosed in our age, is one of the important factors of atherosclerotic cardiovascular disease risk, which has the highest global mortality rates (Abifadel and Boileau, 2022). It is estimated that one in every 500 people has FH. Therefore, early diagnosis of familial hypercholesterolemia and reducing low-density lipoprotein (LDL) serum plasma values to normal values are very important in preventing

cardiovascular diseases that may occur in patients with FH (Brandts and Ray, 2011). Familial hypercholesterolemia generally results from autosomal dominant mutations in low-density lipoprotein receptors (LDL-R), apolipoprotein B (ApoB), Proprotein Convertase Subtilisin/Sharp Type 9 (PCSK9) genes. Familial hypercholesterolemia is among the diseases with high prevalence in the world. In addition, FH can rarely occur due to mutations in apolipoprotein E (ApoE) and low-density lipoprotein receptor adaptor protein (LDRAP1) genes. This anomaly can cause deterioration in serum plasma cholesterol levels, which can manifest as LDL values above normal (Tokgozoglu and Kayikcioglu, 2011). It has been observed that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) balancing treatments applied to children with FH in the early period are more effective than in later periods of life and can reduce the negative effects of atherosclerosis on cardiovascular disease in adulthood. When lifestyle changes are insufficient with early diagnosis, pharmacological statin treatment that reduces LDL-C values can be applied in the pediatric period, especially in patients with homozygous FH or patients with heterozygous FH (Knipscheer et al., 1996; Stein et al., 1999). It is also thought that healthy nutrition and not smoking are important in reducing the negative effects on cardiovascular disease, along with exercise. However, there are questions in mind about eating a diet low in unsaturated fatty acids (Diamond et al., 2020).

Keywords: Cardiovascular diseases, cholesterol, diet, familial hypercholesterolemia

1. Giriş

Çalışmanın Ailesel hiperkolesterolemi, dokularda normalin üzerinde kolesterol birikmesine yol açan yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) serum plazma seviyelerinin görüldüğü netice itibarıyla artmış koroner kalp hastalığı riski ile karakterize kalıtsal olarak aktarılan bir hastalıktır. Ailesel hiperkolesterolemi (FH) otozomal dominant hiperkolesterolemi, polijenik hiperkolesterolemi ve otozomal resesif hiperkolesterolemi olmak üzere toplamda üç çeşit genetik bozukluk sonucu ortaya çıkabilmektedir (Goldstein ve Brown, 1979). Genelde klasik FH olarak tanımlanan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerini (LDLR) kodlayan genin mutasyon geçirmesi, FH teşhislerinin %90' ını içermektedir (Chora ve ark., 2021). Mutasyona uğramış LDLR ise düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) serum plazma seviyelerinin 190 mg/dl üzerinde olmasını sağlayan bir takım patofizyolojik sonuçlara neden olabilmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi, birçok genin mutasyonu ile ortaya çıkabilir. Fakat çoğu zaman LDLR geni, LDLR için ana ligand proteini olan apolipoprotein B (ApoB) geni, LDLR ömrünü sınırlayan ve LDL sentezinde rol alan Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keskin Tip 9 (PCSK9) geni olmak üzere toplamda üç gen bozukluğu sonucu ortaya çıkabildiği düşünülmektedir (Berberich ve Hegele, 2019; Brown ve Goldstein 1986). Ayrıca Heterozigot FH' li hastalık taşıma riskiyle kliniğe sevk edilenlerin neredeyse %50'si polijenik bir temele sahip olduğu görülmüştür (Medeiros ve ark., 2019). Diğer bir yandan aile öyküsü mevcut değilse LDL-C >190 mg/dl gibi FH ile uyumlu klinik göstergeleri olsa bile hastaların %98' inde FH olmadığı tespit edilmiştir (Abul-Husn ve ark., 2016; Khera ve ark., 2024). Heterozigot FH' nin yaygınlığı en az 1:500 olmakla beraber Homozigot FH' li yaygınlığı ise 1:1.000.000 olarak tahmin edilmektedir (Catapano ve ark., 2016). Türkiye'de ise her on kişiden üç kişinin ailesel hiperkolesterolemili olduğu bildirilmektedir (Banegas ve ark., 2011). Bu oranlar tahminde kalmakla beraber hastalığın yeterince teşhis edilemediği düşünülmektedir. Bununla birlikte çok daha erken yaşlarda görülebilecek kardiyovasküler hastalıkları önlemek adına erken tanı konulması ve hastaya statin tedavisi uygulanması ölüm oranlarını ciddi anlamda düşürdüğü gözlemlenmiştir (Neil ve ark., 2008). Ailesel hiperkolesterolemi hastaları tedavi edilmediği takdirde 50 yaşından önce erkeklerde %50 ve kadınlarda ise 60 yaşından önce %30 aterosklerotik kardiyovasküler risk taşımaktadır (Marks ve ark., 2003). Bu risklerin önüne geçmede birinci basamakta erken tanının konulması, statin tedavisi gerektirmeyen durumlarda

dengeli bir diyet tedavisi, düzenli egzersiz yapmak, sigara içmemek ve obeziteden kaçınmak çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren yeterli sebze alımının, trans yağ tüketmemenin, obeziteden kaçınmanın, düzenli egzersiz yapmanın kolesterol değerlerini düşürmede etkili olduğu ve koroner kalp hastalıklarının ortaya çıkmasını önlediği düşünülmektedir (Dominguez ve ark., 2021). Bununla beraber doymamış yağ asitlerinden düşük diyetle beslenme ile ilgili aydınlanmaya bekleyen karanlık noktaların varlığı devam etmektedir (Diamond ve ark., 2020). Bu çalışmada ailesel hiperkolesterolemi hastalığının nedenleri, diyet ve sağlıklı yaşam modifikasyonlarının FH üzerine etkileri incelenmek istenmiştir.

2. Ailesel Hiperkolesterolemi Etiyolojisi

2.1. Tanı ve Gen Mutasyonları

Ailesel hiperkolesteroleminin teşhisinde Simon Broome kriterleri, Hollanda Lipid Kliniği Ağı Teşhis kriterleri ya da MEDPED kriterleri (Erken Teşhis Yap Erken Ölümleri Önleme Programı Teşhis Kriterleri) kullanılabilmektedir (Critchley Diamond ve ark., 2021; DeMott Diamond ve ark., 2019; Williams Diamond ve ark., 1993). Simon Broome (Tablo 2) ve MEDPED (Tablo 1) kriterleri klinik bulgular, ailesel hiperkolesterolemi, LDL-C seviyeleri, koroner kalp hastalıklarıyla ilgili herhangi bir gen mutasyonunun var olup olmaması kriterlerine göre testler yapmaktadır. Hollanda Lipid Kliniği Ağı Teşhis Kriterleri (Tablo 3) ise bu kriterlere ek olarak ailede erken başlayan kardiyovasküler hastalığın öyküsünü de kriterlerine dahil etmektedir.

Tablo 1 MEDPED kriterleri (Amerika Birleşik Devletleri) (Williams Diamond ve ark., 1993)

Yaş	Toplam Kolesterol (LDL-C) konsantrasyonları, mg/dL			
	Birinci derece akraba	İkinci derece akraba	Üçüncü derece akraba	Genel popülasyon
< 20	220(155)	230(165)	240(170)	270(200)
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)
29-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)
≥ 40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)

Kısaltmalar: LDL-C = Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, parantez içi değerler LDL düzeyleridir.

Tablo 2 Simon Broome kriterleri (Birleşik Krallık) (Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group, 1991)

Toplam kolesterol yetişkinlerde ≥ 290 mg/dL (LDL=190 mg/dL) veya çocuklarda (yaş<16) ≥ 260 mg/dL (LDL=155 mg/dL) ve	
1. DNA mutasyonu	Kes in FH
2. Hastada veya birinci ya da ikinci derece akrabalarda tendon ksantomları	Yüksek olasılıklı FH
3. < 50 yaş 2. derece akrabalarda veya < 60 yaş birinci derece akrabalarda miyokard infarktüsü ya da birinci veya ikinci derece akrabalarda aile öyküsünde >290 mg/dL	Olasılıklı FH
Kısaltmalar: LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, FH: Ailesel hiperkolesterolemi	

Tablo 3 Hollanda kriterleri (World Health Organization, 1999)

1 puan	Birinci derece akrabalarda erken başlangıçlı CVD veya >95. Persentilde LDL-C düzeyi veya erken başlangıçlı periferik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık ya da 155 - 189 mg / dL LDL-C
2 puan	Birinci derece akrabalarda tendon ksantomu veya korneal arkus veya <18 yaş birinci derece akrabalarda >95. Persentilde LDL-C veya koroner arter hastalığı öyküsü
3 puan	190-249 mg/dL arasında LDL-C düzeyi
4 puan	<45 yaş hastada korneal arkus
5 puan	250-329 mg/dL LDL-C
6 puan	Tendon ksantomu
8 puan	>330 mg/dL LDL-C düzeyi veya LDLR geninde fonksiyonel mutasyon

Kısaltmalar: LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LDLR: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, CVD: kardiyovasküler hastalıklar, FH: Ailesel hiperkolesterolemi.

Kesinlikle FH (≥ 8 puan) ; yüksek olası FH (6-7 puan) ; olası FH (3-5 puan)

Genetik testler özellikle programı olan Galler, Hollanda, İspanya gibi çoğu ülkede erken tanı ve erken tedavi; tarama ve teşhis kriterlerinin en önemlileridir. Son derece yaygın bir metabolik bozukluk olan FH anomalisi ise 1:300 ile 1:500 sıklığı, onu en çok görülen hastalıklarda ilk sınıflara koymaktadır. Bu yüzden yetişkinlik dönemindeki etkilerini kırmak için erken yaşta teşhis koyma ve tedavinin uygulanması mühimdir (Defesche, 2010). Genetik test yapılması, erken dönemde ortaya çıkmayan hiperlipidemi, korneal arkus ve tendon ksantomları gibi semptomlardan ötürü daha fazla hastaya FH teşhisi koymayı sağlamaktadır (Humphries ve ark., 2008; Haase ve Goldberg, 2012). Ayrıca FH' ye neden olan genlerin sıklıkla farklı mutasyonlar geçirmesi bu yeni mutasyonları tanımlayabilecek yeni gen tarama testleri ihtiyacını doğurmaktadır. Dolayısıyla mevcut gen tarama testleriyle bazen teşhis konulamamaktadır (Moore ve ark., 2013).

2.2. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Dolaşımda bulunan LDL, arteriyel endotelindeki intima tabakasına geçebilir. Bu gerçekleştiğinde burada bulunan LDL partikülleri, kendisini proinflamatuvar yapan ve endotelyumu aktif hale getiren oksidasyon, agregasyon gibi birtakım olayları karşı duyarlıdır ve bunları meydana getirebilir. Oksidasyon ve agregasyon modifikasyonları meydana geldiğinde ise buna karşı reaksiyon olarak bir bağışıklık tepkisi oluşmaktadır. Bu tepki nedeniyle monosit türevi makrofajlar, intima tabakasında modifikasyona uğramış LDL partiküllerini hepatik olmayan reseptörleri ile içselleştirerek köpük hücresine dönüştürmektedir. Köpük hücreleri de yanına göç eden miyositlerle kalıcı plaklar oluşturmaktadır. Zamanla artmış LDL-C etkisiyle kalıcı plakların sayısı artabilir ve bu da aterosklerotik kardiyovasküler bir sonuç olan arterlerdeki kan akışını azaltabilir ya da tamamen durdurabilir (Moore ve ark., 2013).

2.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü (LDLR)

LDLR endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlardan sentezlenir. Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, LDL' nin temizlenmesinde ve kolesterol dengesinin sağlanmasında rol alan ve hücrelerin yüzeyinde bulunan 830 amino asit yapılı önemli bir glukoproteindir (Yamamoto ve ark., 1984). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, LDL 'nin yapısındaki apolipoprotein B-100 (ApoB-100) sayesinde dolaşımdaki LDL ile ligand oluşturarak endositoz yoluyla hücre içine alır. Endozomal keseciklerde ortamın PH değeri daha düşük olduğu için LDLR LDL' den ayırır. Bu ayrışmayı sağlayan reseptörün asidik ortamda afinitesinin düşük olmasıdır. Daha sonra LDL parçalanmak üzere lizozomlara gönderilir ve LDLR de hücre yüzeyine geri döner. Vücut hücrelerinin tamamında LDLR mevcuttur fakat bunların %70'i karaciğer hücrelerinin yüzeyindedir. Dolaşımdaki LDL' nin üçte ikisi bu reseptör aracılığıyla temizlenir (Goldstein ve ark., 1985; Roy-Chowdhury, N. Ve Roy-Chowdhury, J., 2019). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü aktivitesinin bozulması plazma kolesterol seviyesinin yükselmesine yol açan FH' ye neden olmaktadır. Şimdiye kadar LDLR genlerinde meydana gelmiş 1000'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (Beroud ve ark., 2005). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü genlerinde meydana gelen nokta mutasyonların tüm mutasyonların %91' inin olduğu ve geriye kalan %9' unda yeniden düzenleme mutasyonları olduğu düşünülmektedir (Varret ve ark., 1997). Halbuki ilk zamanlarda yapılan testlerin raporlarında yeniden düzenleme

mutasyonlarının oluşan mutasyonların neredeyse 1:3 'ü olduğu görülmüyordu. Bu ise tarama yöntemlerinin gelişmemiş olmasından kaynaklanıyordu. Sonrasında gelişen ve güncellenen gen test ve tarama ile bu konuda daha doğru sonuçlar alınmaya başlandı (Banerjee ve ark., 2019). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptöründe şu ana kadar bu mutasyonların yaklaşık 6 çeşidi keşfedilmiştir. Birincisi, LDLR sentezi olmamasıdır. İkincisi, endoplazmik retikulumda sentezlenen LDLR' nin kusurlu taşınmasıdır. Üçüncüsü, LDLR' nin LDL' ye bağlanma bozukluğu oluşturmaktadır. Dördüncüsü, endositoz esnasında klatrinden oluşan veziküllerde hatalı kümelenme dolayısıyla LDLR ve LDL ligandının hücre içine alınamamasıdır. Beşincisi, LDLR' nin hücre içinden hücre yüzeyine geri dönememesi. Altıncısı, Hücre yüzeyine düzgün yerleşemeyen LDLR durumlarını meydana getiren mutasyon varyantlarıdır (Aguie ve ark., 1994).

2.4. Apolipoprotein B (ApoB)

İnsanlarda Apolipoprotein B-48 ve Apolipoprotein B-100 olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Apolipoprotein B-48 enterositlerde sentezlenir ve şilomikronların kana salgılanmasında görevlidir (Aguie ve ark., 1994; Er ve ark., 2013; Scriver ve ark., 2001). Şilomikronların ana görevi ise trigliseritleri karaciğere, kas ve yağ dokusuna taşımaktır. Apolipoprotein B-100 ise karaciğerde sentezlenir ve yeni başlayan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacığının lipidasyonun başlaması için gereklidir. Salgılanan VLDL dolaşıma verilir. Çekirdeğinde bulunan trigliseritler lipoprotein lipaz tarafından parçalanarak yağ asitlerine dönüştürülüp kas ve yağ dokusuna verilir. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinden geriye kalan kısım ise ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) ya hepatik kalıntı reseptörüne bağlanarak temizlenir ya da daha da hidrolize edilmek için hepatik lipaz ile LDL' ye hidrolize edilebilir. Son durumda LDL üzerinde kalan tek bileşen apolipoprotein B-100. Daha sonrada bu ApoB sayesinde LDLR reseptörüne bağlanarak dolaşımdan temizlenir. Apolipoprotein B-100' ün LDL-C seviyelerinin düşürülmesinde ne kadar önemli olduğu görülmekle beraber ApoB serum plazma seviyelerinin %50-60 arası genetiksel olarak belirlendiği düşünülmektedir (Brown ve Goldstein, 1979). Dolayısıyla ApoB geninde meydana gelen mutasyonlar ailesel hiperkolesterolemiye neden olan önemli bir etkidir. Bu mutasyonlar sonucunda LDL 'nin ana protein bileşeni olan Apoprotein B-100' ün LDLR ile bağlanma özelliklerini değiştirmektedir. Bu değişiklik nedeniyle ailesel kusurlu apolipoprotein B-100 gelişmekte ve buna bağlı LDL-C plazma seviyesinin arttığı gözlemlenmektedir (Andersan ve ark., 2016). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü genindeki mutasyonlar sonucu hastalık meydana geldiğinde heterozigot FH diye rapor edilirken ApoB geninde ise mutasyonlar meydana geldiğinde ailesel kusurlu apolipoprotein B-100 şeklinde rapor edilebilmektedir (Jansen ve ark., 2002; Pimstone ve ark., 2016). Sonuç olarak ApoB, LDLR ile LDL metabolizmasında homeostazi sağlamada önemli bir unsurdur. (Jansen ve ark., 2002; Schumaker ve ark., 1994).

2.5. Proprotein Konvertaz Substilin / Kexin Tip 9 (PCSK9)

Proprotein konvertaz substilin / kexin tip 9, vücut kolesterol dengesinin sağlanmasında görev almaktadır. Çalışmalar PCSK9'un periferik dokular ve karaciğerde eksprese edilen LDLR seviyesini düşürdüğünü dolayısıyla karaciğere ya da dokulara LDL alınmasını engellendiğini göstermektedir (Hartgers ve ark., 2014; Shapiro ve ark., 2018; Strøm ve ark., 2014). Proprotein konvertaz substilin / kexin tip 9' un hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki yolla LDLR' nin bozulmasını sağladığı düşünülmektedir. Birincisi, daha önce sentezlenmiş olgun PCSK9'un endoplazmik retikulumdan sentezlendikten sonra olgunlaşması için golgi aygıtına giden LDLR' ye bağlanarak LDLR' nin bozulmasını tetiklemektir. İkincisi, dolaşımda olan PCSK9' un katalitik alanının LDLR' nin ifade edilen büyüme alanına bağlanarak ligand oluşturmaya ve PCSK9 klatrin ağır zinciri aracılığıyla endositozla içeri alınan LDLR' nin lizozoma gitmesini sağlayarak LDLR 'nin bozulmasını başlatmasıdır. Veziküllerin Ph değeri asidik olduğu için PCSK9 ve LDLR arasındaki etkileşimi arttırmakta dolayısıyla LDLR hücre yüzeyine dönmek

için gereken konformasyonu alamadığı için lizozomda parçalanmaktan kurtulamamaktadır (Park ve ark., 2004; Poirier ve ark., 2009; Puopon ve ark., 2008; Shapiro ve ark., 2018; Ström ve ark., 2014). Netice itibarıyla PCSK9' un LDLR üzerindeki rolü nedeniyle ailesel hiperkolesterolemiye etkisi mutasyonun oluşturduğu fenotipe bağlı olarak değişmektedir. Eğer mutasyon PCSK9' un fonksiyon kaybına neden oluyorsa FH' ye bağlı LDL-C düzeylerini düşürdüğü aksi takdirde mutasyonun LDL-C düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir (Du ve ark., 2011; Rashid ve ark., 2005).

3. Ailesel Hiperkolesterolemi Tedavileri

3.1 Statin Tedavisi

Ailesel Hiperkolesteroleminin normal gelişen hiperlipidemi ile arasındaki en büyük etki farkı, 17-25 yaşlarına inebilecek kadar erken görülebilecek koroner kalp hastalıklarıdır (Zaid ve ark., 2008). Bu yüzden hastalık riskini azaltmak için çocukluktan itibaren hayat boyu lipid düşürücü önlemlere başvurmak gerekir. Genelde diyet tedavisi şu ana kadar temel tedavi yöntemlerinden olmuştur. Fakat çocukluk döneminde yüksek LDL-C seviyeleri diyet tedavisi ile düzeltilemeyecek seviyede ise o zaman statin (3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz enzimi (HMG-KoA) inhibitörü) tedavisine başlamak zorunda kalınmaktadır. Bu HMG-KoA enzimi kolesterol biyosentezinde anahtar görevi gören bir enzimdir (Mabuchi ve ark., 1989). Dolayısıyla FH' nin erken yaşta oluşturduğu negatif kolesterol etkisini kırmak için bu farmakolojik etken madde ile kolesterol üretimi düşürülerek kolesterol homeostazı sağlanmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde statin tedavilerinin kolesterol konsantrasyonunda ortalama %17-%32 arasında düşüşler gösterdiği gözlemlenmiştir (Braamskamp ve ark., 2015; Claus ve ark., 2005; Jongh ve ark., 2002; McCrindle ve ark., 2003; Vuorio ve ark., 2017; Yiğitkan ve ark., 2020). Diğer bir yandan LDL' nin apolipoprotein (A) ile birleşmesi sonucunda lipoprotein (a) [Lp(a)] meydana gelir. Yüksek LDL-C ve Lp (a) serum plazma seviyeleri ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların erken görülme riskini belirgin bir şekilde arttırabilir. Bununla birlikte günümüz tedavisinde statinler bile Lp(a) düzeylerini düşürememektedir (Farzam ve ark., 2024).

3.2. Diyet Tedavisi

Diyet tedavisi, 8 yaşından küçükler, gebeler veya statinlere intoleransı olan bireylerde birinci basamak olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bitki steroller ve bitki stanollerinin alımı arttırıldığında FH' li hastalarda LDL-C'yi azalttığı görülmüştür. Ayrıca kolesterol düşürücü etkisinden dolayı diyet tedavisine ek olarak fitosterollerde önerilmektedir (İbrahim ve ark., 2023; Shafiq ve ark., 2007; Yeste ve ark., 2009). Bununla beraber FH'li hastalarda yüksek trigliserit, yüksek açlık kan şekeri, obezite, hipertansiyon ve insülin direnci gibi metabolik sendromu arttıran etkenlerin varlığı kardiyovasküler hastalık riskini daha da arttırmaktadır. Dolayısıyla dengeli bir diyetle toplam enerjiye oranla doymuş yağ asitleri <%7, toplam yağ oranı %20-%25, karbonhidrat alımının %55-60 olması, trans yağların ise alınmaması gerektiği düşünülmektedir (Ruuth ve ark., 2020).

3.2.a. Doymuş Yağ Asitleri ve Doymamış Yağ Asitleri

Amerika ve diğer ülkelerdeki sağlık otoriteleri, hiperkolesterolemisi olan hastalar için diyetlerinde toplam enerjiye oranla %5-6'sı kadar doymuş yağ asitleri almaları gerektiğini savunmaktadır (Jacobson ve ark., 2015; Mach ve ark., 2020; Mensik ve ark., 2016; Pearson ve ark., 2021). Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin gıdalar zeytin, susam, kabak, badem, Antep fıstığı, yer fıstığı, fındık, ceviz ve avokadoyken çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin gıdalar ceviz, ayçiçeği, mısır, soya fasulyesi, keten tohumu yağları; somon, uskumru, alabalık, ton balığı gibi balık türleridir (Harvard School of Public Health, 2024). Yapılan çalışmalar diyetlerde toplam enerjiye oranla doymuş yağ asitlerinin %1'i kadar karbonhidrat, tekli

doymamış yağ asitleri veya çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi LDL-C' yi sırasıyla ortalama 1.3, 1.6 ve 2.1 mg/dl ve trigliserit üzerinde küçüğe olsa 0.9- 1 mg/dl düşürdüğü görülmüştür. Bununla bu beraber bu değişikliğin LDL homeostazına pozitif etki eden yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) konsantrasyonunu 0.1 mg/ dl- 0.4 mg/dl arası azalttığı ve ApoB konsantrasyonlarında sırasıyla 0.4, 0.8 ve 1.0 mg / dl' lik düşürdüğü görülmüştür (Baigent ve ark., 2010; Kirkpatrick ve ark., 2021). Ortalama 12 ile 52 yıllık takipli bazı çalışmalarda 1 mmol/ L daha düşük LDL-C konsantrasyonun ~%25 oranında kardiyovasküler aterosklerotik hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir (Berryman ve ark., 2015; Clevidence ve ark., 1997; Collins ve ark., 2016; Mihaylova ve ark., 2012).

Diğer bir yandan son veriler günde yaklaşık 190-240 gram yağlı balık yenmesi veya 4 gram /gün omega-3 yağ asidi (eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)) takviyesinin FH' li hastalarda büyük ana arterlerde elastikiyeti, kan basıncını iyileştirdiği; plazma trigliseritlerini ve ApoB konsantrasyonlarını ise azalttığı göstermiştir. Birincisi omega-3 yağ asitleri nitrik oksit salımını arttırdıkları için arteriyel elastikiyet artırır. İkincisi, omega-3 yağ asitleri membran fosfolipitinde bulunan araşidonik asidin yerini alarak, hücresel adezyon moleküllerini ve inflamatuvar sinyallemeği inhibe edebilir. Üçüncüsü, omega-3 yağ asidi türeği olan eikosanoidlerin üretiminin artmasını sağlar. Eikosanoidler ise anti inflamatuvar ve nöroprotektif özelliklere sahip olan bir takım temel sinyal molekülleridir. Eikosanoidler hemostaz, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi önemli hücresel aktivitelerde bulunmaktadır. Dolayısıyla eikosanoidler artan iltihabı inhibe edebilir ve düz kas hücreleri üzerinde doğrudan vazodilatörde etkide bulunabilir (Berryman ve ark., 2015; Chana ve ark., 2016; Singh ve ark., 2023; Sneltselaar ve ark., 2021). Bununla birlikte doymuş yağ asitlerinin azaltılıp yerine doymamış çoklu veya doymamış tekli yağ asitlerinin tercih edilmesi, 1939 yılında Muller tarafından ortaya atılan doymuş yağdan düşük diyetle beslenmeye dayanan Diyet Kalp hipotezine dayanmaktadır (82). Bu eski görüşü neredeyse aradan 85 yıl geçmesine rağmen çoğu otorite kabul edip önermeye devam etmektedir. Kalp Diyet hipotezi, doymuş yağ asitlerinden düşük bir diyetin LDL-C seviyesini düşürdüğünü dolayısıyla hiperkolesterolemili hastaların aterosklerotik kardiyovasküler rahatsızlıklardan korunduğunu savunmaktadır (Jacobson ve ark., 2015; Mach ve ark., 2020; Mensik ve ark., 2016; Pearson ve ark., 2021). Son zamanlarda alanında uzman bazı bilim insanları söz konusu hipoteze karşı çıkmaktadır. Yalnızca yüksek LDL-C değerlerinin kardiyovasküler hastalıklara neden olamayacağı düşünülmektedir. Tek başına yüksek LDL-C seviyelerinin koroner kalp hastalıklarının sadece birinci basamağı olduğu savunulmaktadır (DuBroff ve de Lorgeril, 2021; Malhotra ve ark., 2014; Yudkin, 1959). Bu uzmanlar bir çalışmada " Doymuş yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitlerinin değiştirilmesinin kardiyovasküler olayları ve buna bağlı mortaliteyi ikna edici bir şekilde azaltmaz." sonucuna vardılar (DuBroff ve de Lorgeril, 2021; Malhotra ve ark., 2014; Yudkin, 1959). Aslında Kardiyovasküler hastalıkları, yüksek LDL-C değerleri ile beraber sigara, şeker ve hareketsizlik gibi olumsuz yaşam faktörlerinin komplike etkisinin tetiklediği düşünülmektedir (Diamond ve ark., 2020). Bir çalışmada sigara içen FH' lilerin sigara içmeyen FH' lilere göre hemostatik dengenin tromboz tarafına daha yatkın olduğu görülmüştür. Sigara içen FH' lilerin sigara içmeyen FH' lilere göre reaktif hiperemiye karşı azalmış vazodilatör yanıtı, inflamasyon artışı ve aşırı kan pıhtılaşması destekli bir tromboz/fibrinoliz dengesi sergilediğini göstermiştir (Antoniades ve ark., 2004). Diğer bir yandan FH' li hastaların sigara içiminden bağımsız olarak normal bireylerin trombositlerine göre epinefrine yanıt olarak kümeleşmeye daha duyarlıdır. Bu da stres anında FH' li bireylerde FH' li olmayan bireylere göre daha fazla trombotik olayın gelişebileceğini düşündürmektedir (Baldassarre ve ark., 1997; Carvalho ve ark., 1974). Ayrıca düşük karbonhidratlı diyetlerin düşük doymuş yağ asitli diyetlere göre kardiyovasküler risk faktörlerini daha çok iyileştirdiği görülmüştür (Faghihnia ve ark., 2010; Feinman ve ark., 2015; Volek ve ark., 2009; Westman ve ark., 2006). Lp (a) seviyelerini önemli ölçüde azaltan tek diyet yaklaşımının düşük karbonhidratlı diyetlerin

olduğu gösterilmiştir(Wood ve ark., 2006). Başka bir çalışmada aterosklerozun önemli bir öncüsü kabul edilen Lp (a)'nın yüksek LDL-C' den çok etkilenmediği görülmüştür(Seed ve ark., 1990).

3.2.b. Fitostanoller ve Fitosteroller

Genel olarak Fitostanoller ve fitosteroller doğal olarak bitkisel gıdalarda, bitkisel yağlarda, tahıllarda, sebzelerde ve meyvelerde bulunur. Özellikle fitosterollerden zengin besinler zeytin yağı, ayçiçek yağı, mısır yağı, yer fıstığı yağı, soya yağı ve kolza yağı benzeri yağlardır. Fakat soya, kolza ve mısır yağları rafinasyon işlemine tabi tutulduğunda fitosterol oranlarında %50'ye kadar düşüş meydana gelebilmektedir. Buğday, mısır ve çavdar gibi tahıllar da fitostanoller açısından zengindir (Piironen ve ark., 2000; Wester, 2000). Fitosterollerin normal olarak günlük alımı 300 miligramken fitostanollerin günlük alımı 24 miligramdan azdır. Fitostanoller ve fitosteroller arasındaki temel fark fitostanollerin emiliminin fitosterollere göre çok daha düşük olmasıdır. Fitostanoller yaklaşık %0,2 oranında emilirken fitosteroller %2 oranında emilmektedir. Fitostanoller kolesterol emilimini yaklaşık %50-%60 azaltır. Bu nedenle karaciğerlere daha az kolesterol taşınır, hepatik kolesterol havuzu azalır ve LDLR ekspresyonu yukarı regüle edilir. Periferdeki kolesterol, safra yoluyla gaitaya eliminasyonu artırır ve LDL-C konsantrasyonu düşer (Simonen ve ark., 2024). Günlük 3 gram fitostanol yağ asidi tüketimi LDL agregasyonunu azalttığı görülmüştür (Sacks ve ark., 2017).

3.2.c. Obezite

Ailesel hiperkolesterolemili hastalarda uygun ağırlıkta olmak ve onu korumak önemlidir çünkü visceral yağ birikimi normalin üzerinde seyrettiğinde adipositokinlerin kolay bir şekilde anormal salgılanmasına yola açabilir (Amemiya ve ark.,2007; Pederson ve ark., 2012). Enerji alımı, bireylere göre büyüme gelişme ve egzersiz gibi diğer özel faktörler unutulmadan beden kütle endeksi 18-25 olacak şekilde olmalıdır (Zierle-Ghosh ve Jan, 2023).

3.3.d. Egzersiz Tedavisi

Orta düzeyde fiziksel aktivite, potansiyel olarak birçok kardiyovasküler hastalıkta sistematik inflamasyonu azaltmakta ve dolaşım sistemindeki monositlerin ve lenfositlerin konsantrasyonunu artırmaktadır (Amemiya ve ark.,2007; Carmeliet, 2003; Haskell ve ark., 1993; Nieman, 2003; Pederson ve ark., 2012). Diğer bir yandan düzenli egzersiz anti-inflamatuar etkilere sahip olan kortizol ve adrenalin salımını uyarmaktadır (Amemiya ve ark.,2007; Pederson ve ark., 2012). Egzersizin devamlı olması ve alışkanlık kazandırılması önemlidir. Düzenli egzersiz yapmanın kardiyovasküler birçok fonksiyon üzerinde etkisi mevcuttur. Bunlardan biri, düzenli egzersiz sayesinde endotelial büyüme hormonunun salımı ile kan damarları oluşumu süreci olan anjiyogenezdir (Pellegrin, 2013). Ayrıca düzenli egzersiz yapma, anjiyotensin II aktivitesini bloke ederek aterosklerozun ilerlemesini teşvik eden ve plak oluşumunu arttıran vazokonstriksiyonu engeller (Valente ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar uzun mesafe koşucularının sedanter bireylere göre %200 daha yüksek vazodilatasyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Carmeliet, 2003; Haskell ve ark., 1993; Pellegrin, 2013).

Ayrıca Egzersiz tedavisinin insülin duyarlılığını engellemesi, obeziteyi iyileştirmesi veya obeziteyi engellemesinden ötürü dolaylı da olsa etkileri göz ardı edilmemelidir. Eğer egzersiz yapmaya bir engel yoksa ortalama en az 30 dk/gün orta şiddette açık havada aerobik egzersiz yapılmalıdır. Bu tavsiye kabaca aynı sürelerde olacak şekilde çocuklar için de geçerlidir (Harada-Shiba ve ark., 2018).

4. Sonuç ve Yorum

Ksantom, korneal arkus ve göğüs ağrısı gibi semptomlar erken yaşlarda bazen ortaya çıkmayabilir. Bu sebeple FH' li bireylerin erken yaşlarda oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklardan korunması için erken teşhis edilmesi çok önemlidir (Defesche, 2010; Humphries ve ark., 2008). Teşhis sonrası FH'li bireylerin morbiditesine ve spesifik durumuna göre statinlerle farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır (İbrahim ve ark., 2023). Bununla beraber genel kanıya göre FH' li hastalar ister statin kullanmak zorunda olsun ister olmasın sigara kullanıyorsa sigarayı bırakmanın, egzersiz yapmanın ve optimal diyet ile beslenmenin tedavideki rolü göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir. Bu çalışmada ailesel hiperkolesterolemi hastalığının nedenleri, diyet ve sağlıklı yaşam modifikasyonlarının FH üzerine etkileri incelenmek istenmiştir. Fakat diyetle doymuş yağ asitlerini azaltarak azaltılan miktarda yerine doymamış yağ asitlerinin ikame edilmesinin hiperkolesterolemili hastaları kardiyovasküler morbiditeden korur hipotezinin (Kalp Diyet hipotezi) tam olarak aydınlığa kavuşmadığı görülmektedir. Kalp Diyet hipotezi uzun süreli birçok çalışma ile ispat edilmesi gerektiği ve aslında kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen etkenlerin yüksek seyreden kolesterol değerleri ile beraber sigara içmek, sedanter yaşam, yüksek karbonhidratlı diyetlerin alınması ve tromboz/fibrinoliz dengesinin tromboza kayması olabilir (Carvalho ve ark., 1974; Fagihnia ve ark., 2010; Feinman ve ark., 2015; Seed ve ark., 1990; Stein ve ark., 1999; Volek ve ark., 2009; Westman ve ark., 2006; Wood ve ark., 2006). Gelecekte bu denli önemli kalıtsal bir anomalinin negatif etkilerini minimuma indirmek için teşhis ve tedavi programlarını geliştirmeye yönelik daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

5. Kaynaklar

Abifadel, M. , Boileau, C. (2022). Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. J Intern Med. 293(2):144–65. WILEY erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13577>

Abul-Husn, N.S., Manickam, K., Jones, L.K., (2016). Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. Science (New York, NY). 354(6319). SCIENCEDIRECT erişim adresi: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf7000?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Aguie, G.A. , Rader, D.J. , Clavey, V., ve ark. (1994). Lipoproteins containing apolipoprotein B isolated from patients with abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: identification and characterization. Atherosclerosis. 118: 183-91. ATHEROSCLEROSIS erişim adresi: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150\(95\)05605-X/pdf](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150(95)05605-X/pdf)

Amemiya, S. , Dobashi, K. , Urakami, T. , ve ark. (2007). Metabolic syndrome in youths. Pediatr Diabetes, 8 Suppl 9: 48-54. WILEY erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5448.2007.00332.x>

Andersan, L.H., Miserez, A.R., Ahmad, Z., ve ark. (2016). Familial defective apolipoprotein B-100: a review. Journal of Clinical Lipidology, Volume 10, Issue 6. LIPIDJOURNAL erişim adresi: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(16\)30339-7/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(16)30339-7/fulltext)

Antoniades, C., Tousoulis, D., Vasiliadou, C., ve ark. (2004) Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on inflammatory process, thrombosis/fibrinolysis system, and forearm hyperemic response. Am J Cardiol . 94:1181–4. AJC erişim adresi: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(04\)01173-7/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(04)01173-7/fulltext)

Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., ve ark. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 376(9753):1670-81. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2988224/>

Baldassarre, D., Mores, N., Colli, S., ve ark. (1997). Platelet alpha 2-adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther*. 61:684-91. ASCPT erişim adresi: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0009-9236%2897%2990104-1?sid=nlm%3Apubmed>

Banerjee, P., Chan, K.C., Tarabocchia, M., ve ark. (2019). Functional analysis of LDLR (low density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39(11):2248-60. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6818983/>

Banegas, J., Lopez-Garcia, E., Dallongeville, J., ve ark. (2011). Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 17, Pages 2143-2152. OXFORD erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/32/17/2143/502387>

Benn, M. (2009). Apolipoprotein B levels, ApoB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis*, Volume 206, Issue 1. 17-30. ATHEROSCLEROSIS erişim adresi: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(09\)00013-6/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(09)00013-6/fulltext)

Berberich, A.J., Hegele, R.A. (2019). The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nature reviews Cardiology*. 16(1):9-20. PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29973710/>

Beroud, C., Hamroun, D., Collod-Beroud, G., ve ark. (2005). UMD (Universal Mutation Database): 2005 update. *Hum Mutat*. 26 (3): 184-91. WILEY erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20210?saml_referre

Berryman, C.E., West, S.G., Fleming, J.A., ve ark. (2015). Effects of daily almond consumption on cardiometabolic risk and abdominal adiposity in healthy adults with elevated LDL-cholesterol: A randomized controlled trial. *J. Am. Heart Assoc*. a4: e000993. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4330049/>

Braamskamp, M.J., Kusters, D.M., Wiegmann, A., ve ark. (2015). Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis* 241(2):427-32. ATHEROSCLEROSIS erişim adresi: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(15\)01348-9/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(15)01348-9/abstract)

Brandts, J., Ray, K.K. (2021). Familial hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 78(18):1831-43. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721061131?via%3Dihub>

Brown, M.S., Goldstein, J.L. (1979). Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system *Proc Natl Acad Sci USA*, 76. 3330-7. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC383819/>

Brown, M. S., Goldstein, J.L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 232(4746):34-47. SCIENCE erişim adresi:

https://www.science.org/doi/10.1126/science.3513311?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Carmeliet, P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 9(6):653-60. NATURE erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nm0603-653>

Carvalho, A.C., Colman, R.W., Lees, R.S. (1974). Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med.* 290:434-8. NEJM erişim adresi: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197402212900805?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., ve ark. (2016). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37, pp. 2999-3058. OXFORD erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>

Chana, D.C., Panga, J., Barrett, P.H.R., ve ark. (2016). Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy. Full length article, Volume 26, Issue 12. 1140-5. NMCD erişim adresi: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(16\)30119-3/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(16)30119-3/fulltext)

Chora, J.R., Medeiros, A.M., Alves, A.C., ve ark. (2021). Genomics of Rare Diseases, 2021. Clinical DNA Variant Interpretation Theory and Practice Translational and Applied Genomics. Pages 323-348. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128205198000193>

Clauss, S.B., Holmes, K.W., Hopkins, P., ve ark. (2005). Pediatrics Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 116(3):682-8. AAP erişim adresi: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/116/3/682/68395/Efficacy-and-Safety-of-Lovastatin-Therapy-in?redirectedFrom=fulltext>

Clevidence, B.A., Judd, J.T., Schaefer, E.J., ve ark. (1997). Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17:1657-1661. AHA erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.atv.17.9.1657?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Critchley, S., Sharifi M., Qureshi, J., ve ark. (2021). A focus on familial hypercholesterolaemia (FH). Heart UK The Cholesterol Charity Presentation. HEARTUK erişim adresi: [https://www.heartuk.org.uk/downloads/health-professionals/tackling-cholesterol-together/slides---a-focus-on-familial-hypercholesterolaemia-\(fh\).pdf](https://www.heartuk.org.uk/downloads/health-professionals/tackling-cholesterol-together/slides---a-focus-on-familial-hypercholesterolaemia-(fh).pdf)

Collins, R., Reith, C., Emberson, J., ve ark. (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 388(10059):2532-2561. THELANCET erişim adresi: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(16\)31357-5/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(16)31357-5/fulltext)

Defesche, J. (2010). Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. NLA Symposium on Familial Hypercholesterolemia. Volume 4, Issue 5p:338-41 LIPIDJOURNAL erişim adresi: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(10\)00318-1/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(10)00318-1/fulltext)

DeMott, K., Nherera, L., Shaw E.J., ve ark. (2019). National institute for health and clinical excellence clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia (Clinical guideline 71). London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal

College of General Practitioners. PUBMED erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552672/>

Diamond, D.M., Alabdulgader, A.A., Lorgeril, M., ve ark. (2020). Dietary recommendations for familial hypercholesterolaemia: an evidence-free zone. *BMJ Evid Based Med.* 26(6):295–301. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8639944/>

Dominguez, L., Veronese, N., Laura V., ve ark. (2021). Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients.* 13(11):4080. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8624903/>

Du, F., Hui, Y., Zhang, M., ve ark. (2011). Novel domain interaction regulates secretion of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) protein. *J Biol Chem.* 286(50): 43054-61. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3234880/>

DuBroff, R., de Lorgeril, M. (2021). Fat or fiction: the diet-heart hypothesis. *BMJ Evid Based Med;* 26:3–7. *BMJ* erişim adresi: <https://ebm.bmj.com/content/26/1/3.long>

ER, T.T., Chen, X., Campos, J.M.M. (2013). Basic mechanisms: structure, function and metabolism of plasma lipoproteins. *Clinic and Research in Arteriosclerosis*, Volume 25, Issue 2. 98-103. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916813000314?via%3Dihub>

Faghihnia, N., Tsimikas, S., Miller, E.R., ve ark. (2010). Changes in lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and LDL subclasses with a low-fat high-carbohydrate diet. *J. Lipid Res.* 51:3324–3330. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2952573/>

Farzam, K., Zubair, M., Senthilkumaran, S. (2024). Lipoprotein A. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033383/>

Feinman, R.D., Pogozelski, W.K., Astrup, A., ve ark. (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 31:1–13. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900714003323?via%3Dihub>

Goldstein, J.L., Brown, M.S. (1979). The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia. *Annu Rev Genet.* 13:259-89. PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/231932/>

Goldstein, J.L., Brown, M.S., Anderson, R.G., ve ark. (1985). Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol.* 1: 1–39. PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2881559/>

Haase, A., Goldberg, A.C. (2012). Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Lipidology.* 23(4): p 282-9. *JOURNALS* erişim adresi: https://journals.lww.com/co-lipidology/abstract/2012/08000/identification_of_people_with_heterozygous.4.aspx

Harada-Shiba, M., Arai, H., Ishigaki, Y., ve ark. (2018). Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 25(8):751–70. *J-STAGE* erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6099072/#bib59>

Hartgers, M.L., Ray, K. K., Hovingh, G. K. (2014). New approaches in detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Current Cardiology Reports,* 17, 109. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4611021/>

Harvard T.H. Chan School of Public Health (2024). The Nutritio Source. HARVARD erişim adresi: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/what-should-you-eat/fats-and-cholesterol/types-of-fat/>

Haskell, W.L., Sims, C., Myll, J. (1993) Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation*. 87(4):1076-82. AHA erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.87.4.1076?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Humphries, S.E., Norbury, G., Leigh, S., ve ark. (2008). What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol*. 19:362–8. JOURNALS erişim adresi: https://journals.lww.com/colipidology/fulltext/2008/08000/what_is_the_clinical_utility_of_dna_testing_in.7.aspx

Ibrahim, M.A. , Asuka, E. , Jialal, I. (2023). Hypercholesterolemia. StatPearls. PUBMED erişim adresi: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK459188/?x_tr_sl=auto&x_tr_tl=tr&x_tr_hl=tr&x_tr_pto=wapp

Jacobson, T.A., Maki, K.C., Orringer, C.E., ve ark. (2015). NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. S1-122.e1. LIPIDJOURNAL erişim adresi: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(15\)00380-3/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(15)00380-3/fulltext)

Jansen, A.C., Van Wissen, S., Defesche, J.C., ve ark. (2002). Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Curr Opin Lipidol* 13 (2): 165–71. JOURNALS erişim adresi: https://journals.lww.com/colipidology/fulltext/2002/04000/phenotypic_variability_in_familial.8.aspx

Jongh, S., Lilien, M.R., op't Roodt, J., ve ark. (2002). Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 40(12):2117-21. SCIEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702025937?via%3Dihub>

Khera, A.V., Won, H.H., Peloso, G.M., ve ark. (2016). Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 67(22):2578-89. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5405769/>

Kirkpatrick, C.F., Maki, K.C. (2021). Dietary influences on atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 23:62. SPRINGER erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-021-00954-z>

Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein J.J., ve ark. (1996). Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Research*;39(5):867-71. NATURE erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/pr19962540>

Mabuchi, H., Koizumi, J., Shimizu, M., ve ark. (1989). Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 79(2):225-32. AHAJOURNALS erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.79.2.225>

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., ve ark. (2020). ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J*. 41:111-188. OXFORD ACADEMIC erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false>

Malhotra, A., Shafiq, N., Arora, A., ve ark. (2014). Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst Rev. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7063855/>

Marks, D., Thorogood, M., Neil, H.A.W. (2003). Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 168(1):1-14. ATHEROSCLEROSIS erişim adresi: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(02\)00330-1/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(02)00330-1/abstract)

Medeiros, A.N., Alves, A.C., Miranda, B., ve ark. (2024). Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *JLR*, Volume 65, Issue 2, 100490. SCIEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002227523001633>

Mensink, RP. (2016). Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. World Health Organization, Geneva, 15-30. WHO erişim adresi: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf>

McCrindle, B.W., Ose, L., Marais, A.D. (2003). Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with a familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics*;143(1):74-80. JPEDS erişim adresi: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(03\)00186-0/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(03)00186-0/abstract)

Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., ve ark. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 380(9841):581–590. PUBMED erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31357-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31357-5/fulltext)

139

Moore, K., Sheedy, F., Fisher, E. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 13(10):709–721. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4357520/>

Muller C (1939). Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med*. 64:675–700. *JAMA* erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/545062>

Neil A., Cooper J., Betteridge J., ve ark. (2008). Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 29:2625–33. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2577142/>

Nieman, D.C. (2003). Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep*. 2(5):239-42. *JOURNALS WW* erişim adresi: https://journals.lww.com/acsm-csmr/abstract/2003/10000/current_perspective_on_exercise_immunology.1.aspx

Park, S.W. , Moon, Y.A. , Horton, J.D. (2004). Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem*. 279(48): 50630-38. *JBC* erişim adresi: [https://jbc.org/article/S0021-9258\(20\)67860-7/fulltext](https://jbc.org/article/S0021-9258(20)67860-7/fulltext)

Pearson, G.J. , Thanassoulis, G. , Anderson, T.J. , ve ark. (2021). 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*, Volume 37, Issue 8. 1189-50. *CJC* erişim adresi: [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(21\)00165-3/fulltext](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(21)00165-3/fulltext)

Piironen, V., Lindsay, D.G., Miettinen, T.A., ve ark. (2000). Plant sterols: biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. *J Sci Food Agric.* 80, 939-66. WILEY erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291097-0010%2820000515%2980%3A7%3C939%3A%3AAID-JSFA644%3E3.0.CO%3B2-C>

Pimstone, S.N. , Sun, X.M. , Du Souich, C. , ve ark. (1998). Phenotypic variation in heterozygous familial Hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (2): 309-15. AHAJOURNALS erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.atv.18.2.309?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed,

Poirier, S., Mayer, G., Poupon, V., ve ark. (2009). Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: Evidence for an intracellular route. *The Journal of Biological Chemistry*, 284, 28856-64. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2781431/>

Poupon, V. , Girard, M. , Legendre-Guillemain, V., ve ark. (2008). Clathrin light chains function in mannose phosphate receptor trafficking via regulation of actin assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105(1): 168-73. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2224180/>

Rashid, S. , Curtis, D.E. , Garuti, R. , ve ark. (2005) Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(15):5374-79. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC556275/>

Risk of Fatal Coronary (1991). Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 303(6807):893-6. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1671226/>

Roy-Chowdhury, N. , Roy-Chowdhury, J. (2019).Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9. Edition. 124. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/ldl-receptor>

Ruuth, M., Äikäs, L., Tigistu-Sahle, F., ve ark. (2020). Plant stanol esters reduce LDL (low-Density lipoprotein) aggregation by altering LDL surface lipids. *The BLOOD FLOW randomized intervention study. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40:2310-21. AHA erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.120.314329?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

Sacks, F.M. , Lichtenstein, A.H. , Wu, J.H.Y. , ve ark. (2017). American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association *Circulation.* 136:e1-e23. 136(10):e195. AHA erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000510?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Seed, M. , Hoppichler, F. , Reaveley, D. , ve ark. (1990). Relationship of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype with coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 322:1494-9. NEJM erişim adresi: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199005243222104?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

Schumaker, V.N. , Phillips, M.L. , Chatterton, J.E. (1994). Apolipoprotein B and low density lipoprotein structure: implications for biosynthesis of triglyceride rich lipoproteins. *Adv Protein Chem.* 45:205-48. PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154370/>

Scriver, C.R. , A.L. Beaudet, A.L., Valle, D. , ve ark. (2001). The metabolic and molecular bases of inherited diseases (8th ed.), McGraw-Hill, New York. 2705-16. OMMBID erişim adresi: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2709>

Shafiq, N., Bhasin, B., Pattanaik, S., ve ark. (2007). A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007;45(10):548-55. PUBMED erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17966840/>

Shapiro, M.D., Tavori, H., & Fazio, S. (2018). PCSK9: From basic science discoveries to clinical trials. Circulation Research, 122, 1420–1438. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5976255/>

Simonen, P., Nylund, L., Vartiainen, E. ve ark. (2024). Heart-healthy diets including phytosterol ester consumption to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases. A clinical review. Lipids Health Dis.23:341. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11492639/>

Singh, P.K. , Gupta, M.K. , Nath, R.(2023). Treatments, Nutraceuticals, Supplements, and Herbal Medicine in Neurological Disorders. 285-301. SCIENCEDIRECT erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/eicosanoid>

Snetselaar, L.G., Jesus, J.M. , DeSilva, D.M. , ve ark. (2021). Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. Nutr Today. 56(6):287–95. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8713704/>

Stein E.A., Illingworth D.R., Kwiterovich Jr. P.O., ve ark. (1999). Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. 281(2):137-44. JAMA erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/188353>

Strøm, T.B. , Tveten, K. ,Leren, T.P. (2014). PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. Biochem J. 457(1): 99-105. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4611021/>

Tokgozoglu, L. , Kayikcioglu, M. (2021). Familial hypercholesterolemia: global burden and approaches.Curr Cardiol Rep. 23(10):151. SPRINGERLINK erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-021-01565-5>

Valente, A.F.B. , Jaspers, R.T. , Wüst, R.C. (2021). Regular physical exercise mediates the immune response in atherosclerosis.Exerc Immunol Rev. 27:42-53. ISIE erişim adresi: <http://eir-isei.de/2021/eir-2021-042-article.pdf>

Varret, M. , Rabes, J.P. , Collod-Beroud, G., et al (1997). Software and database for the analysis of mutations in the human LDL receptor gene. Nucleic Acids Res. 25 (1): 172–80. PUBMED erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC146377/>

Volek, J.S., Phinney, S.D., Forsythe, C.E., ve ark. (2009). Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. Lipids. 44:297–309. SPRINGER erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11745-008-3274-2>

Vuorio, A. , Watts, G.F. , Kovanen, P.T. , ve ark. (2017). Depicting new pharmacological strategies for familial hypercholesterolaemia involving lipoprotein (a). European Heart Journal, Volume 38, Issue 48. 3555–9. OXFORD ACADEMIC erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/38/48/3555/4318809?redirectedFrom=fulltext&login=false>

Wester, I., (2000). Cholesterol-lowering effect of plant sterols. Eur J Lipid Sci Technol. 102, 37-44. WILEY erişim adresi:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291438-9312%28200001%29102%3A1%3C37%3A%3AAID-EJLT37%3E3.0.CO%3B2-1>

Westman, E.C., Yancy, W.S., Olsen, M.K., ve ark. (2006). Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int J Cardiol.* 110:212–6. **CARDIOLOGY** erişim adresi:

[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(05\)01166-6/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(05)01166-6/fulltext)

Williams, R.R. , Hunt, S.C., Schumacher, M.C., ve ark. (1993). Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol.* 72(2):171-6. **AJCONLINE** erişim adresi: [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(93\)90155-6/abstract](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(93)90155-6/abstract)

World Health Organization (1999). Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO consultation. Geneva, Switzerland. **SCRIP** erişim adresi:

<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1176402>

Wood, R.J., Volek, J.S., Davis, S.R., ve ark. (2006). Effects of a carbohydrate-restricted diet on emerging plasma markers for cardiovascular disease. *Nutr Metab* 2006;3:19. **PUBMED** erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1481590/>

Yamamoto, T. , Davis, C.G. , Brown, M.S. , ve ark. (1984) The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell.* 39(1):27-38. **CELL** erişim adresi:

[https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674\(84\)90188-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867484901880%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674(84)90188-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867484901880%3Fshowall%3Dtrue)

Yeste, D., Chacon, P., Clemente, M., ve ark. (2009). Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 22(6):487-92. **DEG** erişim adresi:

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem.2009.22.6.487/html>

Yiğitkan, S. , Ertaş, A. , Fırat, M. , ve ark. (2020). Lamiaaceae familyasoma ait 37 tıbbi bitkinin HMG-KOA redüktaz inhibitör aktiviteleri. *Dergipark*, 5(3); 24-33. **DERGİPARK** erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdergi/issue/59510/843051#:~:text=%C3%96z,i%C3%A7in%20en%20%C3%B6nemli%20hedeflerden%20biridir.>

Yudkin, J. (1959). Etiology of cardiac infarction. *Arch Intern Med.* 104:681–3. **JAMA** erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/563924>

Zaid, A. , Roubtsova, A. , Essalmani, R. , ve ark. (2008). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology.* 48(2):646-54. **PUBMED** erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18666258/>

Zierle-Ghosh, A. , Jan, A. (2023). Physiology, body mass index. *StatPearls.* 2023 Nov. **PUBMED** erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>