

# Hiperkolesterolemi: Tanı Problemleri, Tedavisi ile İlgili Yeni Gelişmeler ve Sorunlar

*Dr.SinanAYDOĞDU\**

*Dr.Ahinet ŞAHİN\*\**

*Dr.Erdem DİKER\**

Hiperkolesteroleminin koroner kalp hastalığı oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biri olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. 1966-1987 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı prospektif ve epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kan kolesterol düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi artırdığını, (1-3) değişik tedavi yöntemleri ile kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin ise mortaliteyi azalttığını göstermiştir (4-8).

Koroner kalp hastalığı ile plazma kolesterol düzeyi arasındaki bu doğru ilişki bilhassa LDL-kolesterolün aterogenetik etkisine bağlıdır. Çünkü plazma kolesterolünün çoğu bu lipoprotein kompleksi ile taşınır. Yüksek plazma LDL-kolesterolünün aterogenez üzerindeki etkisi LDL metabolizmasının genetik bozukluğuna bağlı bir hastalık grubu olan familial hiperkolesterolemilerde bariz bir şekilde görülür (9).

Serum total kolesterol konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu ölümler arasında direkt bir ilişkinin olduğu ilk kez Framingham çalışması sonucunda gösterilmiştir. Bu çalışmada serum kolesterol konsantrasyonundaki her 10 mg/dl'lik artışın kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümleri %9 oranında artırdığı gösterilmiştir (1).

Framingham çalışmasını takiben 1973 yılında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından başlatılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçları 1987 yılında yayınlanmıştır (4-5). Bu çalışmada bir safra asit sekestranı olan kolestiramin verilmesi

sonucu total kolesterol konsantrasyonlarında plasebo grubuna göre sağlanan %8,5'luk bir azalmanın koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümleri ve ölüme sebep olmayan miyokard infarktüslerini %19 oranında azalttığı gözlenmiştir. Bu konuda yapılmış en yeni çalışma olan ve sonuçları 1987 yılında yayınlanan Helsinki çalışmasında (Helsinki Heart Study) gemfibrozil kullanılarak total ve LDL-kolesterol konsantrasyonlarının düşürülmesi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (6).

Diğer yandan bugüne kadar yapılan çalışmaların en kapsamlısı olan MRFIT çalışmasında (Multiple Risk Factor Intervention Trial) 361.662 kişilik grubun 6 yıl süre ile takip edilmesi sonucu koroner kalp hastalığı riskinin 180mg/dl kan kolesterol düzeyinden itibaren artmaya başladığı gösterilmiştir (3). Bu çalışmanın sonuçlarına göre kan kolesterol düzeyi 180 mg/dl altında olan şahıslarda koroner kalp hastalığı mortalitesi minimaldir (0,33). Kan kolesterol düzeyi 180-200 mg/dl arasında olan şahıslarda koroner kalp hastalığı sıklığının %2,5 olduğu hesaplanmıştır. Risk düzeyinin 200-220 mg/dl arasında %8'e, 240 mg/dl üstünde %23'e ulaştığı, 260 mg/dl üstünde olan şahıslarda ise bu artışın %40'a çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre 200 mg/dl ve altı kan kolesterol düzeyinin yetişkin popülasyon için ideal konsantrasyon olduğu kabul edilebilir. Çalışmaya ait popülasyonda kan kolesterol düzeylerinin dağılımı incelendiğinde popülasyonun %58'inin 200 mg/dl üzerinde kan kolesterol düzeylerine sahip oldukları

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ANKARA

görülür. Buna göre popülasyonun %58'i plazma kolesterol düzeylerine göre koroner kalp hastlığı yönünden nispeten yüksek riske sahiptir.

Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre genç erkeklerde kan kolesterol düzeylerinin ideal sınırlar içinde olduğu, yaşla birlikte kan kolesterol düzeyinin arttığı tesbit edilmiştir. Yaşlanmayla beraber kolesterol düzeyindeki bu artış aynı zamanda koroner kalp hastalığı riskindeki artışa eşlik etmektedir. Yakın zamana kadar inanılan aksine yaşın ilerlemesi ile kan kolesterol düzeyinin yükselmesi normal fizyolojik bir gelişme olmayıp yaşla birlikte değişen yaşama biçimi ve beslenme alışkanlıklarının sonucudur. Nitekim koroner kalp hastalığına yakalanma riski yaştan bağımsız olarak mevcut kan kolesterol düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Ancak bazı çalışmalar hiperkolesterolemi ile koroner kalp hastalığı oluşumu arasındaki ilişkinin 65 yaşından sonrazayıfladığını göstermiştir (11-13).

Kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azaltması yanında periferik arterlerdeki (14-15) ve koroner arterlerdeki (7,16-17) mevcut aterosklerotik lezyonların gerilemesinde sağlayabileceği bugüne kadar yapılmış çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ölanckhorn ve arkadaşlarının anjiyografik değerlendirmeye dayanan çalışmaları bunlar arasında en yeni ve en kapsamlı olanıdır (7). Yaşlan 40-59 arasında değişen, koroner by-pass ameliyat geçirmiş 162 hasta üzerindeki yapılan bu çalışmada 2 yıllık tedavi sonucunda kan kolesterol düzeyinin %26, LDL-kolesterol düzeyinin %43 oranında azaltılması ile mevcut aterosklerotik lezyonlarda %16,2 gerileme tesbit edilmiştir.

Tüm bu çalışmalar kan kolesterol düzeyinin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı oluşumu ve bu hastalığın sebep olduğu ölümleri azalttığını açık bir şekilde ortaya koyar. Bu çalışmaların sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı oluşumu ve hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığını gösterdiği halde, total mortalitede (tüm nedenlere bağlı toplam mortalite) anlamlı bir azalma tesbit edilememiştir. Nitekim bugüne kadar kolesterol düşürücü tedavinin total mortalite üzerine etkilerini araştıran bir çok çalışma arasında, tedavinin total mortaliteyi düşürmede yararlı olduğu sadece Canner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma (Coronary Drug Project) ile gösterilmiştir (18). Araştırmacılar

bu çalışmada daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş 1119 hastaya 5 yıl süreyle niacin tedavisi uygulamış ve hastaları tedaviden sonra 10 yıl süreyle takip etmişlerdir. Beş yıllık tedavi sonucunda yapılan değerlendirmede kontrol ve tedavi grupları arasında total mortalite açısından anlamlı bir fark tesbit edilemediği halde, (8) çalışmanın 15. yılında yapılan değerlendirme tedavi edilen grupta total mortalitenin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde (%11) azaldığını göstermiştir (18).

Bu çalışmalarda kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin azalmasına rağmen tedavi edilen gruplarda kanser, kazalar ve intiharlar gibi sebeplere bağlı ölümlerin artması nedeniyle total mortalitede anlamlı azalma tesbit edilememektedir. Her ne kadar son yıllarda düşük kan kolesterol düzeyleri ile kanser oluşumu riski arasında bir ilişkiden söz edilmekteyken (19,20,21), Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial sonuçları tedavi ve kontrol grupları arasında kansere bağlı ölümler açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir (4-5). MRFIT çalışması da kan kolesterol düzeyi düşüklüğünün kansere yol açan bir sebep olarak değil, kanserin kolesterol düşürücü etkisinin sonucu olarak değerlendirilebileceğine dikkati çekmektedir (3).

Koroner kalp hastalığı dışı ölüm sebepleri arasında kolestimin-resin tedavisi gören şahıslarda plasebo grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülür (4-5). Bunlar arasında da kazalar ve intiharlar en fazla yer tutmaktadır. Benzer nedenler Helsinki çalışmasında da kardiyovasküler hastalık dışı ölüm sebeplerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (6).

Bütün bu geniş kapsamlı çalışmalarda kolesterol düşürücü tedavinin yararlı olup olmadığı tartışmaya değer bir konu gibi görünmektedir. Nitekim geçtiğimiz yıl içinde bu konuyu irdeleyen bazı yazarlar total mortalitede anlamlı bir azalma sağlanamaması sebebiyle kolesterol düşürücü tedavinin yararlı olup olmadığı konusunda şüphe taşıdıklarını belirtmektedirler (22-23).

Ancak burada dikkat çekici bir husus kolesterol düşürücü tedavi ile total mortalitede azalma sağlanamadığını gösteren çalışmalarda değerlendirmenin hemen tedavinin bitiminden sonra yapılmış olmasıdır. Total mortalitede azalma tesbit eden

niasin çalışmasında ise tedaviden hemen sonra yapılan değerlendirmede anlamlı bir düzelme sağlanmadığı halde, tedavinin bitiminden sonraki 10. yılda yapılan değerlendirmede anlamlı düzelme olduğu tesbit edilmiştir. Bu durumda tedavinin bitiminden hemen sonra yapılan değerlendirmelerde olumlu sonuçlar elde edilememesinin sebebinin kolesterol düşürücü tedavide kullanılan ajanların yan etkilerinin diğer ölüm sebeplerinde artmaya yol açmasına bağlı olduğu iddia edilebilir. Böylece tedavinin yararlı olduğunu kabul edersek tedavi süresinin ne kadar olacağı, yani hastanın muhtemel yan etkilere ne kadar süreyle maruz bırakılacağı sorusu akla gelmektedir. Bu da ancak benzer özelliklere sahip hasta gruplarının değişik sürelerle tedavi edildikten sonra uzun süre (en az 10-15 yıl) takip edilmesi sonucunda açıklığa kavuşturulabilir.

1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün yürüttüğü ulusal kolesterol eğitimi programı çerçevesinde, büyük sağlık birliklerinin temsilcilerinin katılımı ile gerçekleştirilen iki panelle tüm bu epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları değerlendirilmiş, yüksek kan kolesterol düzeylerinin neden olduğu koroner kalp hastalığı riskini azaltmada uygulanacak strateji tayin edilmiştir. (10) Bunlardan biri yetişkin tedavi paneli, diğeri laboratuvar standardizasyon paneli olarak adlandırılmıştır.

Kan kolesterolünün yüksekliği sebebiyle koroner kalp hastalığı riski taşıyan şahısların tesbit edilmesi, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi konusunda standart kriterleri tesbit etmeyi amaçlayan yetişkin tedavi panelinde varılan sonuçlar hemen hemen tüm otoriteler tarafından bugün için en uygun protokol olarak kabul edilmektedir. Bu protokole göre hastalar önce total kan kolesterol düzeylerine göre sınıflamaya tabi tutulmakta, risk grubuna girenlere lipoprotein analizi yapılarak bunun sonuçlarına göre tedavi planlanmaktadır.

### **Total Kolesterol Düzeyine Göre Değerlendirme**

Total kolesterol düzeyi 200 mg/dl altı arzu edilen kolesterol düzeyi, 200-239 mg/dl arası (sınır) yüksek ve 240 mg/dl üzeri ise yüksek riskli kan kolesterol düzeyi olarak kabul edilir. Bu değerler kadın erkek

ve her yaş için aynıdır. Yine bu panel sonucunda daha önceden inanılanın aksine total kolelssterol düzeyi ölçülecek şahıslara özel bir diyet uygulamasına veya numunenin açlıkta alınmasına gerek olmadığına karar verilmiştir. Hatta tam tersine tayinin yapıldığı sırada normal yeme alışkanlıklarını sürdürüyor olmaları, şahısların normal yaşamlarında sahip oldukları kan kolesterol düzeylerini göstermesi açısından daha yararlıdır. Akut bir hastalığı olanların, hamilelerin, son üç ay içinde miyokart infarktüsü geçirmiş olanların kan düzeyleri normal zamanlardaki durumu yansıtmayacağından bu şahıslar daha sonra değerlendirilmelidir.

Total kan kolesterol düzeyine göre değerlendirme yapılırken şahısların aynı zamanda sigara içimi, hipertansiyon, diabeles mellitus, şişmanlık (ideal kilonun %30'undan fazla olma) kendisinde veya ailesinde koroner kalp hastalığı bulunması, daha önce geçirilmiş serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık hikayesi, HDL-kolesterolün 35 mg/dl'den düşük olması ve cinsiyetin erkek olması gibi risk faktörleri açısından da incelenmesi gerekir.

Kan kolesterol düzeyi 200 mg/dl altında olan şahıslara ileri analiz veya tedavi uygulamasına gerek yoktur. Bu şahıslara her 5 yılda bir total kan kolesterol düzeyi tayini yaptırmaları önerilir. Kan kolesterol düzeyi 200-239 mg/dl arasında (sınır yüksek) olan şahıslarda bilinen koroner kalp hastalığı yoksa veya en az iki faktörü taşıyorlarsa ileri analiz ve tedavi uygulanmasına gerek yoktur. Bu şahıslar her yıl kan kolesterol düzeyleri tayin edilerek takip edilir. Borderline yüksek risk grubunda olup, koroner kalp hastalığı veya iki risk faktörü taşıyan hastalar hakkında kesin karar verilebilmesi için lipoprotein analizi yapılması gerekir.

Total kolesterol düzeyi 240 mg/dl ve üzerinde olan şahıslara koroner kalp hastalığı ve iki risk faktörü taşınmasalar da lipoprotein analizi yapılmalıdır. Görüldüğü gibi kan total kolesterol düzeyleri sadece yüksek risk taşıyan şahısların teshili için bir tarama testi olarak uygulanmaktadır. Tedavinin gerekli olup olmadığına ancak LDL-kolesterol düzeylerinin ve hastaların taşıdıkları risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile karar verilir.

### **LDL-kolesterol Düzeylerine Göre Değerlendirme**

Erişkin tedavi panelinde LDL-kolesterol düzeylerinin total kolesterol, HDL-kolesterol ve

trigliserid konsantrasyonlarından faydalanılarak hesaplanması önerilir. Bu değerler kullanılarak LDL-kolesterol şu şekilde hesaplanabilir.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - \text{HDL-kolesterol} - \frac{\text{Trigliserid}}{5}$$

LDL-kolesterol düzeylerine göre yapılan değerlendirmede 160 mg/dl üzeri LDL-kolesterol konsantrasyonlarına sahip olan şahıslar yüksek risk grubunu oluşturur. 130-159 mg/dl arası konsantrasyonlar sınırdaki yüksek risk değerleri, 130 mg/dl altı ise arzu edilen LDL-kolesterol konsantrasyonu olarak kabul edilir.

### Tedavi

Erişkin Tedavi Panelinde kolesterol düşürücü tedavinin diyet ve ilaç tedavisi olmak üzere 2 aşamada planlanması tavsiye edilmiştir. Tedavinin amacı LDL-kolesterol düzeyinin yüksek risk sınırı olan 160 mg/dl altına düşürülmesidir. Ancak şahıslarda koroner kalp hastalığı veya 2 risk faktörü mevcutsa hedef LDL-kolesterol düzeyinin 130 mg/dl altına indirilmesidir. Tedavinin başarılı olup olmadığı serum LDL-kolesterol düzeyleriyle takip edilmelidir. Ancak serum total kolesterol düzeyleriyle LDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki nedeniyle takibin total kolesterol tayinleriyle yapılması mümkündür. Bu şekilde tedavinin maliyeti düşürülebileceği gibi LDL-kolesterol tayini için gerekli olan aç olma koşulunun sebep olabileceği sıkıntı da ortadan kalkmış olur. Tedavi açısından kritik öneme sahip serum LDL-kolesterol düzeylerinden 160 mg/dl'nin 240 mg/dl total kolesterole, 130 mg/dl'nin ise 200 mg/dl total kolesterole yaklaşık olarak karşılık geldiği bilinmektedir. Bu nedenle tedavi total kolesterol düzeyi 240 mg/dl altına indirilecek şekilde ayarlanmalı, koroner kalp hastalığı veya 2 risk faktörü taşıyan şahıslarda ise amaç total kolesterol düzeyini 200 mg/dl altına indirmek olmalıdır.

### Diyet Tedavisi

Diyet tedavisiyle hastaların besinlerle aldıkları doymuş yağ asidi ve kolesterol miktarları azaltılır. Ayrıca fazla kilolu hastaların total kalori miktarları azaltılarak kilo vermeleri sağlanır.

Diyet tedavisi 2 aşamada gerçekleştirilir. Birinci aşamada hastaların aldıkları total kaloringin %30'undan daha azı yağlardan sağlanmalı, doymuş

yağlar alınan total yağ miktarının üçte birinden (total kaloringin %10'u) daha az olmalıdır. Besinlerle alınan kolesterol miktarı ise günde 300 mg'dan fazla olmamalıdır. Bu şekilde arzu edilen cevap alınamazsa doymuş yağ asidi miktarı total kaloringin %7'sinden daha azını sağlayacak şekilde ayarlanmalı, besinlerle alınan günlük kolesterol miktarı ise 200 mg'in altına indirilmelidir.

Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra total kolesterol düzeyi ölçülerek herhangi bir değişim olup olmadığı araştırılırken, diğer yandan hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Daha sonra hasta her 3 ayda bir tekrar değerlendirilmelidir. Diyet tedavisi en az 6 ay sürdürülmeli, şayet 6 ay sonunda arzu edilen serum kolesterol düzeylerine ulaşılamazsa ilaç tedavisi düşünülmelidir. Ancak serum LDL-kolesterol düzeyleri çok yüksek olan şahıslarda (225 mg/dl üzeri) diyet tedavisinin etkisi daha kısa zamanda değerlendirilerek ilaç tedavisi eklenmesi düşünülmelidir.

### İlaç Tedavisi

Diyet tedavisine rağmen LDL-kolesterol düzeyleri 190 mg/dl üzerinde olan hastalara ilaç tedavisi eklenmesi gereklidir. Bilinen koroner kalp hastalığı veya 2 risk faktörü taşıyan şahıslarda ise diyet tedavisi ile serum kolesterol düzeyi 160 mg/dl altına indirilemezse ilaç tedavisine başlanmalıdır. İlaç tedavisiyle hedeflenen serum LDL-kolesterol düzeyleri diyet tedavisiyle hedeflenen serum düzeylerinin aynıdır.

Koroner kalp hastalığı veya 2 risk faktörü taşımayan şahıslarda diyet tedavisiyle serum LDL-kolesterol düzeyleri ancak 160-190 mg/dl arasına indirilebilmişse, bu şahıslara ilaç tedavisi başlanıp başlanmaması hekimin kararına bağlıdır.

Günümüzde ilaç tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca 4 gruba ayrılabilir. Bunlar safra asit sekestranları, hidroksi-metil-glutaril koenzim-A inhibitörleri (Statinler), nikotinik asit ve fibrik asit türevleridir. Bu gruplara dahil edilemeyen probukol yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kolesterol düşürücü tedavide tercih edilen bir ilaç değildir.

İlaç tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar safra asit sekestranları ve nikotinik asittir. Bu ilaçlar klinik değerlendirilmelerde koroner kalp hastalığı riskini azaltma açısından etkili buldukları gibi, uzun süreli kullanılmaları durumunda önemli yan etkiye sahip olmadıkları da gösterilmiştir. Safra asit

sekestranlarının triglisericid düzeylerini arttırıcı etkisi olduğundan hipertriglisericidcmisi olan şahıslarda nikotinik asit tercih edilmelidir.

Güçlü kolesterol düşürücü etkinliğe sahip yeni bir ilaç grubu olan hidrosimetil-glutaril koenzim-A inhibitörleri ancak safra asit sekestranları ve nikotinik asit ile arzu edilen sonuca ulaşılamadığı durumlarda denenmelidir. Bu ilaçlar güçlü kolesterol düşürücü etkinliğe sahip oldukları halde henüz klinik olarak uzun süreli yan etkileri açısından yeterince değerlendirilememişlerdir.

Fabrik asit türevi ilaçlardan gemfibrozil diğer türevlerine göre daha güvenli bulunduğundan daha geniş klinik kullanım şansına sahip görünmektedir.

İlaç tedavisine başlandıktan sonra LDL-kolesterol düzeyleri ilk kez 4-6 hafta içinde değerlendirilmeli, daha sonra her 3 ayda bir inceleme tekrarlanmalıdır. Yeterli cevap alındıktan sonra incelemeler daha uzun aralıklarla tekrarlanabilir. Ancak başlangıç tedavisine cevap vermeyen hastalarda 2. veya 3. ilaç tedaviye eklenebilir.

## SONUÇ

Son zamanlarda bir yandan etkin bir şekilde kolesterol düşürücü ilaçlar kullanıma sunulurken, diğer yandan kolesterol düşürücü tedavinin kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümleri azaltmakla beraber, total morlaliteyi azaltmadığını gösteren prospektif çalışma sonuçları yayınlanmaktadır.

Güçlü kolesterol düşürücü etkiye sahip ilaçlar son zamanlarda ülkemizde de kullanıma sunulmuş ve yaygın bir şekilde tedavi reçetelerinde yer almaya başlamıştır.

Erişkin tedavi paneli ve laboratuvar standardizasyon panellerinde varılan sonuçlar incelen-

diğinde kolesterol düşürücü tedaviye başlanabilmesi ve tedavinin takip edilebilmesi için hekimin kolesterol tayininde %3'ü ve doğruluktan sapması %5'i geçmeyen ve özellikle de total kolesterol düzeyi açısından kritik değerler olarak kabul edilen 200-240 mg/dl arasında doğru ölçüm yapan laboratuvar imkanlarına sahip olması gerektiği anlaşılmaktadır. Yine bu panellerde sertifikaya edilmiş standart materyal kullanımına, laboratuvar içi ve ülke düzeyinde kalite kontrolü uygulamasının yaygınlığına rağmen A.B.D.'de laboratuvarların yarısına yakının kolesterol düşürücü tedaviyi yönlendirme açısından güvenilir sonuçlar veremediği tesbit edilmiş ve en kısa zamanda ülke düzeyinde laboratuvar standardizasyonunun sağlanması için gerekli tedbirlerin alınmasına karar verilmiştir (24-26). Sertifikaya standart kullanımı ve laboratuvar içi kalite kontrol uygulamaları yaygın olmayan, laboratuvarlar arası kalite kontrolü uygulanmayan ülkemizde, istenilen doğruluk ve prezisyona sahip laboratuvar sonuçları elde etmeyi ummak mümkün değildir. Nitekim bizim aynı serum pool'unu dağıtarak yaptığımız küçük çaplı bir deneme ve çok sayıda klinisyenin gözlemleri bu kanaati doğrulamaktadır.

Bu durumda oldukça pahalı olan, (27-28) kardiyovasküler nedene bağlı ölümleri azaltmakla beraber total mortaliteyi azaltmayan bu ilaçların uygun laboratuvar imkanlarından yoksun olan ülkemizde kullanımının yararlı olup olmadığı konusu mutlaka en kısa zamanda, konunun uzmanlarınca tartışılmalı ve kolesterol tayini açısından ulusal düzeyde laboratuvar standardizasyonu ile ilgili olarak alınabilecek tedbirler sorumlu kuruluşlarca araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Castelli W, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-2
2. Yaari S, Even-Zohar S, Goldbourt U, Neufeld UN. Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular and cancer mortality in a 7 year prospective study of 10000 men. *Lancet* 1981, May,9.
3. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al: Serum cholesterol blood pressure and mortality. Implications from a cohort of 361662 men. *lancet*, 1986, 2:933-6.
4. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984, 251:357-64.
5. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: II. relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984, 251:365-74.
6. Ericle MM, Elo O, Ilapa K, et al: Helsinki Hearth: Primary-Prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987, 317:1237-45.

7. Blankenhorn DM, Nessim SA, Jhonson RE, et al: Benefical effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary bypass grafts. JAMA, 1987, 257:3233-45.
8. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary, heart disease. JAMA, 1975, 231:360-81.
9. Schafer EJ, Leavy RI: Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Engl J Med, 1985, 312:1300-10.
10. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med, 1988, 146:36-39.
11. Harris T, Cook EE, Kannel WB, Goldman L: Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older: The Framingham Heart Study J Am Geriatr Soc, 1988, 36:1023-8.
12. Borret-Conner E, Suaret E, Khaw K, Crigui MM, Wingard DL: Ischemic heart disease risk factors after age 50. J Chronic Dis, 1984, 37: 903-8.
13. Laurenzi M, Mancini M: Plasma lipids in elderly men and women. European Heart Journal, 1988, 9 (Suppl-D):69-74.
14. Brandt R Jr, Blankenhorn DM, Crawford DW: Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. Ann Intern Med, 1977;86:139-146.
15. Duffield RG, Miller Nil, Jamieson CW, Lewis B. A Controlled trial of plasma lipid reduction in peripheral atherosclerosis an interim report. Br J Surg, 1982;69 suppl:S3-Ss.
16. Arntzenius AC, Kromhout, Barth JD, Reiber JM, et al. lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. N Engl J Med 1985;312:805-811.
17. Breniske JE, Levy RT, Kelsey SE, Passamani ER, et al: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NIDDK Type II Coronary Intervention Study. Circulation 1984, 69:313-324.
18. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Fricdewald W: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. JACC, 1986, 8:1245-55.
19. Rose G, Shipley MJ, Plasma lipids and mortality, a source of error. Lancet, 1980-1:523-26.
20. international Collaborative Group: Circulating cholesterol level and risk of death from cancer in men aged 40 to 69 years. JAMA, 1982, 248:2853-59.
21. Sholomit Y, Uri G, Shmuel EZ, Henry NN: Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total cardiovascular and cancer mortality in a year prospective study of 10 000 men. The Lancet, 1981, May 9.
22. Garber AM, Sox HC, Litenberg B: Screening Asymptomatic Adults for Cardiac Risk Factors. The Serum cholesterol level. Ann Int Med, 1989,110(8):622-28.
23. Baron RB, Management of Hypercholesterolemia: A Primary care perspective. West J Med, 1989, 150:562-8.
24. Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States:a report from the Laboratory Standardization Panel of the National cholesterol Education Program. Clin Chem, 1988, 34:193-201.
25. Hartman AE, Natio IIK, Burnett RW, Welch MJ: Accuracy of participant results utilized an target values in the CAP chemistry survey program. Arch Pathol Lab Med, 1985,109:894-903.
26. Herbert K: Natio. The' cholesterol Challenge: From Laboratory to Clinician. Clin. Chem, 1988, 444-8.
27. Oster G, Epstein AM: The cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease: the case of cholestyramine. JAMA, 1987, 258:2381-7.
28. Kinosian BP, Eisenberg JM: Cutting into cholesterol: Costeffective alternatives for treating hypercholesterolemia JAMA, 1988,2249-54.