



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE YATAN HASTALARDA HİPOKOLESTEROLEMİ SIKLIĞI VE HASTANE İÇİ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Şeyma Erdoğan Akçay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE YATAN HASTALARDA HİPOKOLESTEROLEMİ SIKLIĞI VE HASTANE İÇİ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Şeyma Erdoğan Akçay

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde büyük bir özveri ile bana yardımcı olan ve rehberlik eden, uzmanlık eğitim sürecimde bilgi birikimini ve deneyimlerini bizlere aktaran kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Refik Demirtunç' a,

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime değerli katkıları olan ve eğitimime destek olmak üzere kapılarının her zaman açık olduğunu bildiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Uzmanlık eğitiminin zorlu ve keyifli günlerinde beraber çalıştığım ve anılar biriktirdiğim tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime önemli katkıları olan değerli hocalarıma ve uzman hekimlerimize,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, bana katkılarını unutmayacağım servisimizin çiçeği Zülbiye ÖZTÜRK YÜCE'ye,

Hayatım boyunca desteklerini arkamda hep hissettiğim ve üzerimdeki emekleri saymakla bitmez olan canım annem ve babam Ayten ERDOĞAN ve Yusuf ERDOĞAN, kardeşim Enes ERDOĞAN'a

Fakülte hayatına, hekimliğe ve asistanlığa beraber başladığım yol arkadaşım ve bu süreçler boyunca tüm sıkıntılarımı sevinçlerimi benimle paylaşan sevgili eşim Ulaş AKÇAY'a en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Şeyma ERDOĞAN AKÇAY / İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ 36
7. KAYNAKLAR 37
8. ÖZGEÇMİŞ 45

KISALTMALAR

Apo A-1: Apolipoprotein A-1

Apo A-2: Apolipoprotein A-2

Apo A-4: Apolipoprotein A-4

Apo A-5: Apolipoprotein A-5

Apo B-48: Apolipoprotein B-48

Apo B-100: Apolipoprotein B-100

Apo C-I: Apolipoprotein C-I

Apo C-II: Apolipoprotein C-II

Apo C-III: Apolipoprotein C-III

Apo D: Apolipoprotein D

Apo E: Apolipoprotein E

Apo a: Apolipoprotein a

CRP: C- reaktif protein

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

IDL: Orta dansiteli lipoprotein

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin -10

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

M-CSF: Makrofaj koloni situmile edici faktör

MTP: Mikrozomal transfer protein

TG: Trigliserid

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TNF: Tümör nekrozis faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Tablo 2: Hipokolesterolemi nedenleri

Tablo 3: Sekonder hipokolesteroleminin mekanizmaları

Tablo 4: İç Hastalıkları Kliniği'ne yatış nedenleri

Tablo 5: Laboratuvar bulguları

Tablo 6: Temel Karakteristik Özellikler

Tablo 7: Gruplar arasında yaş, yatış süresi, mortaliteye kadar geçen süre, mortalite ve YBÜ ihtiyacının değerlendirilmesi

Tablo 8: Grup 1 ile diğer grupların karakteristik özellikler, mortalite ve YBÜ ihtiyacı açısından karşılaştırılması

Tablo 9: Grup 1 ve 2'nin diğer gruplar ile karateristik özellikler, mortalite ve YBÜ ihtiyacı açısından karşılaştırılması

Tablo 10: Grup 1 ile diğer grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Grup 1 ve 2'nin diğer gruplar ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Gruplar arası charlson skoru ve yüzdesi karşılaştırılması

Tablo 13: Mortaliteye göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 14: YBÜ'ye gidişe göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Asetil coA'dan kolesterole dönüşüm aşaması

Şekil 2: Hasta grupları

Şekil 3: Total kolesterol gruplarına göre morbidite skorları

Şekil 4: Total kolesterol gruplarına göre charlson yüzdesi

Şekil 5: Gruplar ve mortalite oranları

ÖZET

Amaç: Kolesterol hücre zarının yapısında bulunan, steroid hormonların ve D vitamininin sentezinde rol alan, safra asidi öncülü olan, insan metabolizması için hayati gerekli bir moleküldür. Hiperkolesteroleminin kardiyovasküler olayların mortalitesi ve morbiditesindeki rolü iyi bilinmektedir fakat hipokolesterolemi genellikle gözden kaçmaktadır. Hipokolesterolemiye, karaciğer sirozu, inflamasyon, sepsis, maligniteler, anemi, malnutrisyon durumlarında sık rastlanmaktadır. Hastanede yatan hastalarda, tanıdan bağımsız olarak yapılan hipokolesterolemi ve mortalite ile ilgili çalışma yeterince yoktur. Biz de bu çalışmamızda İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalarda bakılan ilk 24 saat içinde serum total kolesterol seviyeleri ile hastane içi mortalite, morbidite ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) takip ihtiyacı gerekliliği arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde 2018-2019 tarihlerinde yatan 1254 olgu ile bu çalışma yapıldı. Hastalar serum total kolesterol seviyelerine göre 5 gruba ayrıldı. Total kolesterol değeri <120 mg/dl olanlar (grup 1), 120-159 mg/dl olanlar (grup 2), 160-199 mg/dl olanlar (grup 3), 200-239 mg/dl olanlar (grup 4) ve >240 mg/dl olanlar (grup 5) şeklinde sınıflandırıldı. Gruplar arasında hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, mortaliteye kadar geçen süre karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22(IBM SPSS 22, Türkiye) programı kullanılmış olup $p<0,05$ düzeyinde olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada yaşları 18 ile 104 arasında değişen, 597'si (%47,6) kadın ve 657'si (%52,4) erkek olmak üzere toplam 1254 olgu bulunmaktaydı. Hastaların 351'i (%28) total kolesterol değeri <120 mg/dl (grup 1), 462'si (%36,8) total kolesterol değeri 120-159 mg/dl (grup 2), 306'sı (%24,4) total kolesterol değeri 160-199 mg/dl (grup 3), 89'u (%7,1) total kolesterol değeri 200-239 mg/dl (grup 4) ve 46'sı (%3,7) total kolesterol değeri >240 mg/dl (grup 5) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Grup 1'de mortalite oranı %53, Grup 2'de mortalite oranı %26,9, Grup 3'te mortalite oranı %11,5, Grup 4'te mortalite oranı %5,8, Grup 5'te mortalite oranı %1,9 olarak bulundu.

Gruplar kendi aralarında, grup 1 ile diğerleri ve grup1 ve 2 ile diğerleri arasında karşılaştırmalar yapıldığında hastane içi mortalite, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım takibi ihtiyacı gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,05$). Serum total kolesterol seviyesi düştükçe hastane içi mortalite, komorbidite, yoğun bakım takibi ihtiyacı artmaktaydı.

Sonuç: Hipokolesterolemi, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalarda artmış mortalite, YBÜ takip ihtiyacı ve artmış komorbidite ile ilişkili bulunmuştur. Hipokolesterolemi, hastane içi mortalite ve prognozu belirlemek için bir faktör olarak görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kolesterol, hipokolesterolemi, mortalite

ABSTRACT

Objective: Cholesterol is a molecule that is necessary for human metabolism, it is found within the cell membranes, plays a major role synthesis of steroid hormones and vitamin D, is a precursor of bile acids. Hypercholesterolemia is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity or mortality but hypocholesterolemia is often overlooked. Hypocholesterolemia is commonly observed in cirrhosis, inflamation, sepsis, malignancy, anemia and malnutrition. There is not enough studies in the association of hypocholesterolemia and mortality regardless of diagnosis of hospital population. We aimed in in this research to determine the relation of total cholesterol levels determined in the first twenty four hours of the hospitalitation in the patients of internal medicine ward with in-hospital mortality, morbidity and necessity of intersive care unit.

Materials and Methods: Population of our study is the 1254 patients who were hospitalised in the Internal Medicine Clinic Service of the University of Health Sciences Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center in the years 2018 and 2019. Patients divided into five groups acording to total cholesterol levels; lower than 120 mg/dl (group 1), 120-159 mg/dl (group 2), 160-199 mg/dl (group 3), 200-239 (group 4) and higher than 240 mg/dl (group 5). In-hospital mortality, length of stay, necessity of ICU, comorbidities of the patients were compared between the groups Statistical analysis for assesing the findings obtained in the studies IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Turkey) software used is the significance $p<0,05$ were evaluated.

Results: There was a total of 1254 patients in our study aged between 18 and 104, 597 (%47,6) of them were female and 657 (%52,4) of them were male. When patients divided into groups; 351 (%28) of the patiens were in the Group 1 (Serum Total Cholesterol levels lower than 120 mg/dl), 462 (%36,8) of the patients were in the Group 2 (Serum Total Cholesterol levels between 120 and 159 mg/dl), 306 (%24,4) of the patients were in Group 3 (Serum Total Cholesterol levels between 160 and 199 mg/dl), 89 (%7,1) of the patients were in Group 4 (Serum Total Cholesterol levels

between 200 and 239 mg/dl), 46 (%3,7) of the patients were in the Group 5 (Serum Total Cholesterol levels higher than 240 mg/dl). Mortality rate in the groups were %53 in group 1, %26,9 in group 2, %11,5 in group 3, %5,8 in group 4 and %1,9 in group 5. After the statistical analysis in-hospital mortality and necessity of ICU between the groups were statistically significant. In-hospital morbidity, comorbidity, necessity of ICU were higher in the groups with lower levels of serum total cholesterol levels.

Conclusion: Hypocholesterolemia was found ascociated with the in-hospital mortality, necessity of ICU and higher comorbidity in the patients hospitalised in the internal medicine werd. Hypocholesterolemia may be seen as a factor to predict the in-hospital mortality and prognosis of the patients.

Keywords: Cholesterol, hypocholesterolemia, mortality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolesterol insan vücudunda en fazla bulunan sterol türevi bir bileşiktir (1). Hidrofobik özelliktedir ve başta karaciğer olmak üzere bağırsak, sinir hücreleri, kaslar, beyin gibi birçok dokuda sentezlenir (2). İnsan vücudunda membran geçirgenliğini artırması, membran akışkanlığının sağlanması, gen transkripsiyonu ve ayrıca steroid hormon sentezi, D vitamini sentezi ve safra asit sentezi gibi birçok önemli rolü vardır (3). Kanda çözünmediğinden, lipid ve proteinden oluşan kompleks bir yapı olan lipoproteinler tarafından dolaşımda taşınması sağlanır (4).

Lipid metabolizması bozukluklarına bakıldığında genellikle hiperkolesterolemi ve onun neden olduğu komplikasyonlar üzerinde daha fazla durulmuştur. Fakat hipokolesterolemiye de azımsanmayacak şekilde sık rastlanmaktadır ve genelde sekonder bir nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5). Çalışmalarda hipokolesterolemi ile tüm nedenlere bağlı ölümlerin doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (6). Negatif akut faz reaktanı olarak bilinen kolesterolün serumdaki seviyelerinde azalma ile serum inflamatuar belirteçlerde artma görülür (7). Çeşitli inflamasyon durumlarında serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında yaklaşık %30 azalma gözlendiği bilinmektedir (8). Amerikan Kalp Cemiyeti'ne göre hipokolesteroleminin, total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol seviyelerinin toplam popülasyonda cinsiyet ve yaşa göre bakıldığında 5 persentil altında olduğu durum olarak tanımı yapılmıştır. Bu yaklaşık 131-154 mg/dl civarı olarak gösterilmektedir (5).

Serum total kolesterol seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup literatürde sadece İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastaları kapsayan ve hastaların tanılarından bağımsız olarak yapılmış olan bir çalışma yoktur. Biz buradan yola çıkarak çalışmamızda İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan, yatış tanılarına ve sahip oldukları komorbid hastalıklara göre ayırmaksızın serviste yatan tüm hastaların, yatışlarından itibaren ilk 24 saat içinde ölçülen serum total kolesterol seviyeleri ile kliniğimizde yatış süresi, kliniğimizde yatarken gerçekleşen mortalite, kliniğimizde yatış sırasında gelişen YBÜ takip ihtiyacı ve komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.LİPİDLER

Lipidler suda çözünmeyen bileşiklerdir. Yapılarında karbon, hidrojen ve oksijen atomları bulunur. Temel olarak yağ asitlerinden oluşurlar (9). Metabolize olmaları için fazla miktarda oksijene ihtiyaç duymalarından ötürü yüksek enerjiye sahip moleküllerdir (10). Trigliserid, fosfolipid ve kolesterol olarak sınıflandırılırlar. Kolesterolün yapısında yağ asidi bulunmaz fakat kolesterol yağ asidi yıkım ürünlerinden sentez edildiği için yağ asidi içeren trigliserid ve fosfolipidlerin çoğu kimyasal ve fiziksel özelliklerine sahiptir (11,12).

2.1.1.Plazma Lipidleri

2.1.1.1.Yağ asitleri

Lipidlerin yapı taşlarıdır. İnsan vücudu için önemli bir enerji kaynağıdır. Kompleks lipidlerin sentezlenmesinde görev alır. Serbest yağ asidi şeklinde albümin ile veya kompleks lipidler halinde lipoproteinler ile taşınırlar. Diyet ile dışarıdan alınmasının yanı sıra vücutta da sentezlenir (13).

2.1.1.2.Trigliseridler

İnsan vücudu için temel enerji kaynağı olan trigliseridler 3 molekül yağ asidi ve 1 molekül gliserolden oluşur. Karaciğer başta olmak üzere yağ dokusu ve ince bağırsak tarafından sentezlenir. Besinler ile dışarıdan alınan trigliseridler, bağırsaklardan şilomikron formunda emilerek dolaşıma katılır. Karaciğerden de dolaşıma VLDL yardımı ile geçerler (14).

2.1.1.3.Fosfolipidler

Hücre zarında ve lipoproteinlerin yüzey tabakalarında bulunur. Diğer kompleks lipidlerden daha fazla hidrofilik yapıdadır. Gliserol yapısındaki hidroksil gruplarının iki tanesinde yağ asidi, birinde de fosfat esteri bulunur. Bu yüzden fosfolipid olarak adlandırılır. Fosfatidil serin, fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin gibi tipleri vardır (15).

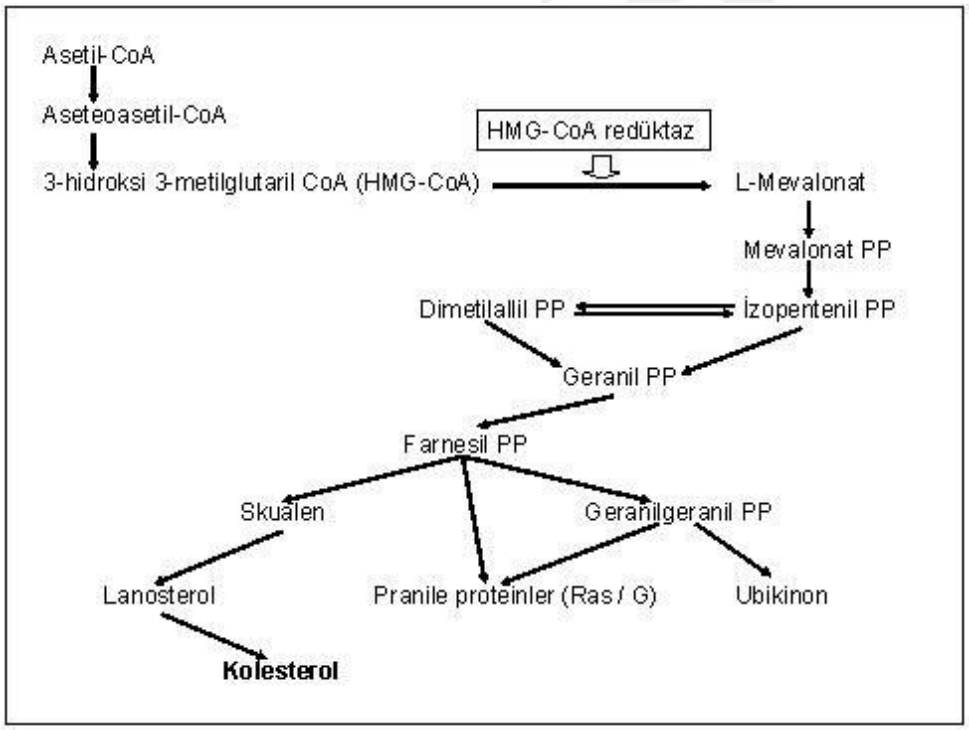
2.1.1.4.Kolesterol

Kolesterol, vücutta çok sayıda önemli fonksiyonu olan, dokuların karakteristik sterol alkolüdür. Oldukça hidrofobik yapıya sahiptir. Dört bileşik hidrokarbon halkasından ve en son halkanın C-17 karbonuna tutunan 8 karbonlu dallanmış

hidrokarbon zincirinden oluşur (16). Suda çözünmez ve yalnızca hücre zarlarının yapısında, lipoproteinlerde, lipid-protein komplekslerde bulunur (17). İnsan vücudunda lipoproteinlere bağlı olarak taşınır (18).

Karaciğer, over, bağırsak, testis, adrenal korteks, plasenta başta olmak üzere vücutta birçok yerden sentezlenir. Hücrelerde, endoplazmik retikulum ve sitoplazmadaki enzimler sayesinde sitoplazmada kolesterol sentezi yapılır. Vücuttaki kolesterol konsantrasyonuna göre de sentez hızı ayarlanır (16).

Temel olarak kolesterol, insan vücudunda asetat molekülünden oluşur. Asetil CoA ve asetoasetil CoA ile başlayan sentez skualen, lanosterol ve son basamak olarak da kolesterole dönüşür. İki adet asetil Coa birleşerek asetoasetil CoA' ya ve sonrasında da üçüncü asetil CoA eklenerek 3-hidroksi-3-metilglutaril-coA' dan 3-hidroksi-3-glutaril-coa redüktaz enzimi yolu ile oluşur. Bu enzim hız kısıtlayıcı enzim, bu basamak da hız kısıtlayıcı basamak olarak görev alır (19,20).



Şekil 1: Asetil coA'dan kolesterole dönüşüm aşaması

Kolesterol ve yağ asitleri hücre zarının önemli bir yapıtaşıdır. Membran akışkanlığını sağlar, geçirgenliğini azaltır ve kalınlığını arttırır. Kolesterol, steroid hormonların, safra asitlerinin, D vitamininin öncüsüdür. Vücuda kesintisiz olarak

kolesterol sağlanması önemlidir. Kolesterol sentez ve metabolizma homeostazının düzenlenmesinde karaciğerin önemli bir işlevi vardır (16,21-23).

İnsanlarda kolesterol karbondioksit ve suya kadar yıkılamaz. Vücuttan atılımı karaciğerden safra yolu ile olur. Belli bir kısmı ince bağırsaktan emilip tekrar dolaşıma katılır. Buna enterohepatik siklus adı verilir. Sterol yapısı, atılmak için safra tuzları ve asitlerine dönüşerek veya bağırsaklarda safra içine kolesterol salgılanması ile atılır. Bağırsakta koprostanol ve kolestanole dönüşürler. Bu bileşikler nötral dışkı sterollerini oluşturur. Safra kesesinde fazla miktarda bulunduklarında kristalleşip safra taşı oluşmasına neden olabilirler (16,24).

2.1.2.Lipoproteinler

Lipoproteinler temel olarak kolesterolü, A, D, E, K gibi yağda çözünen vitaminleri ve trigliseridleri interstisyel sıvı, plazma ve lenf dolaşımı aracılığı ile dokulara transfer eden ve dokulardan da tekrar vücut sıvılarına taşıyan küresel, büyük komplekslerdir. Aynı zamanda diyetteki kolesterolün, yağda çözünen vitaminlerin ve uzun zincirli yağ asitlerinin absorbsiyonunda görevlidir. Yapısını kolesterol esterleri ve trigliseridlerin oluşturduğu bir hidrofobik çekirdek ve fosfolipidler ve esterleşmemiş kolesterolün oluşturduğu hidrofilik bir protein kılıf oluşturur (25).

Lipoproteinler, elektroforezdeki hareketlerine ve dansitelerine göre sınıflandırılırlar. Dansitelerine göre sınıflama en yaygın olarak kullanılandır ve bu şekilde 6 gruba ayrılırlar: şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), lipoprotein a. Elektroforetik hareketliliklerine göre de şilomikron, VLDL (pre ß-lipoprotein), LDL (ß-lipoprotein) ve HDL (α-lipoprotein) olarak sınıflandırılmaktadır (26).

HDL boyut olarak en küçük, yoğunluk olarak en yoğun, şilomikron ve VLDL ise boyut olarak en büyük, yoğunluk olarak en az yoğun lipoproteinlerdir (gb17). Trigliseridlerin taşınmasında asıl görevli olan lipoproteinler şilomikron ve VLDL iken kolesterollerin asıl taşınmasında HDL ve LDL rol oynar (27).

Tablo 1: Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri (18)

Lipoprotein	Dansite, g/cm^3	Boyut, nm	Elektroforetik mobilite	Majör apolipoprotein
Şilomikron	0,950 g/cm^3	80-1000 nm	Orijin	Apo B-48
VLDL	0,930-1006 g/cm^3	30-80 nm	Pre- ß	Apo B-100
IDL	1006-1019 g/cm^3	25-35 nm	Yavaş pre- ß	Apo B-100
LDL	1019-1063 g/cm^3	18-25 nm	ß	Apo B-100
HDL	1063-1210 g/cm^3	7,5-15 nm	α	Apo A-1
Lp(a)	1050-1120 g/cm^3	25 nm	Pre- ß	Apo B-100

Her bir lipoproteinde, o lipoproteine spesifik olan bir apolipoprotein bulunmaktadır. Apo A dan apo E ye toplamda 5 grup apolipoprotein vardır (16,28).

2.1.2.1.Şilomikron

Diyet ile alınan lipidler, ince bağırsaktan emildikten sonra Apo B-48 ile birleşip şilomikrona dönüşürler. Lenfatik sistem aracılığı ile taşınan şilomikronlar, ductus torasicustan sonra kan dolaşımına geçer ve yapısına Apo C ve Apo E katılır. Diyet ile alınan lipidler, bağırsaktan emilim sonrası depo edilecek ve kullanılacakları yerlere taşındıktan sonra kandan kısa süre içinde temizlenirler. Yarı ömürleri yaklaşık bir saattir. Kandaki en yüksek seviyelerine beslenmeden 3-6 saat sonra ulaşırlar. Ateroskleroz ile ilişkisi yoktur.

Şilomikron içerisindeki trigliseridler lipoprotein lipaz ile hidrolize uğrar ve kolesterol içeriği bakımından zengin, büyüklüğü şilomikrondan daha küçük olan şilomikron kalıntıları oluşur. Şilomikron kalıntıları, lipoprotein lipazı inhibe eden Apo C-III ve HDL tarafından tanınan Apo E olmak üzere çeşitli apolipoproteinleri içerirler (29). Şilomikronun lipid içeriğini %88 trigliserid, %4 kolesterol ve %8 fosfolipid oluşturur (26,30).

Boyut olarak en büyük (80-1000 nm), yoğunluk olarak en düşük (0,950 gr/ cm^3) yoğunluklu lipoprotein grubudur (31).

2.1.2.2.VLDL

VLDL, hidrofilik bir dış katman ve içerisinde trigliserid ve kolesterol gibi lipidlerin olduğu reseptör proteinlerini içeren kompleks bir lipoproteindir (32). Yapısı şilomikronlara benzerdir ama daha az trigliserid ve daha fazla fosfolipid, kolesterol, protein içermesi ile şilomikrondan ayrılır. Başlıca karaciğerden sentezlenir. Karbonhidrat açısından zengin ya da yüksek lipid içerikli diyet ile beslenildiğinde, diyabet ve açlıkta olduğu gibi karaciğere yağ asidi gelişinin artması durumunda sentezinde artış görülür. Lipid içeriğini %56 trigliserid, %20 fosfolipid, %23 kolesterol oluşturur. Apo B-100, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E başlıca lipoproteinleridir (26).

Trigliseridleri periferal dokulara taşımak temel görevidir. Lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak trigliseridlerinden ayrılır, VLDL ve HDL arasında HDL'den VLDL'ye kolesterol, VLDL'den HDL'ye ise trigliserid geçişi sağlanır. Taşınma sonrası trigliserid içeriği azalan VLDL'nin çapı küçülür, yoğunluğu artar. Bu hali ile LDL'nin öncüsü durumuna gelir (28).

2.1.2.3.HDL

HDL, periferik dokulardan karaciğere ve VLDL gibi diğer lipoprotein çeşitlerine kolesterol taşınmasında görev alır (30). Yüklü lipoproteinlerdir. Yüklerine göre alfa, beta, pre-beta tipleri vardır. Boyutları 7,5-15 nm arasında değişmektedir (33). Dinsitesi de 1,063 g/ml-1,21 g/ml arasında değişmektedir. Dansitelerine göre HDL_1 (1,050-1,063 g /ml), HDL_2 (1,063-1,12 g/ml) ve HDL_3 (1,12-1,21 g/ml) şeklinde ayrılırlar. Dolaşımdaki Apo E miktarının %50 si HDL_1'in yapısında bulunur ve Apo E içeren tek HDL fraksiyonu HDL_1'dir (34).

Periferik dokulardan karaciğere kolesterol taşınması HDL'nin anti-aterojenik etkisini gösterir. Ek olarak trombozu, inflamasyonu, apopitozisi önleyici etki etmesi ile de aterosklerozu önleme özelliği bulunur. Antioksidan ve antiinflamatuar etkisi de vardır. LDL'nin oksidasyonunu ve endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller. Başlıca apolipoproteini Apo A-I'dir. HDL'nin yapısının %50 sini oluştururlar. Buna ek olarak Apo A-II, Apo A-IV, Apo C-II, Apo C-III, Apo E'yi içerirler (35-38).

2.1.2.4.LDL

Yapısını kolesterol esterleri, serbest kolesterol, trigliseridler, Apo B-100 ve Apo C-III oluşturur. Apo B-100 LDL'nin esas apolipoproteinidir. Lipid içeriği %13 trigliserid, %58 kolesterol, %28 fosfolipid şeklindedir. Öncüleri olan VLDL ve IDL'den boyut olarak daha küçük, dansite olarak daha yoğundur. Dansitesi 1,019-1,063 g/ ml arasındadır. Primer görevi karaciğere periferik dokulardan kolesterol taşımaktır. Serum kolesterolünün %70'i LDL ile taşınır. Bu nedenle LDL aterojenik bir lipoproteindir. Kandaki LDL'nin karaciğerdeki LDL reseptörleri ile tanınıp uzaklaştırılmasında, hücredeki reseptör sayısı ve LDL'nin yapısında bulunan Apo B-100 etkilidir.

Çalışmalarda LDL, friedwald formülü ile hesaplanır (26-28,39-41).

Friedwald formülü: LDL= total kolesterol-(HDL+trigliserid/5) (42).

2.1.2.5.IDL

IDL, VLDL'lerin LDL'ye dönüşümü sırasında ara üründür. Plazmada konsantrasyonları çok düşüktür. LDL öncüsüdür. Dansitesi 1,006-1,019 g/ml arasındadır (34).

2.1.3.Apolipoproteinler

Lipoproteinlerin sentezlenmesinde yapısal görevi olan ve lipoproteinlerin yüzeylerinde bulunan yapısal proteinlerdir. Ek olarak lipoproteinlerin hücre yüzeylerine bağlanmasında ve enzimlerin kofaktörü ve inhibitörü olmada görevlidirler. İntegral ve periferal olarak lipoprotein üzerindeki yerleşim yerlerine göre ikiye ayrılırlar. Apo B-100 ve Apo B-48 integral olup lipoprotein sentezlenmesinde yapısal elemanlardır. Apo E ve Apo C ise periferal olup lipoprotein reseptörlerinin ligandı olarak bulunur (43).

2.1.3.1.Apo A-I

Başlıca karaciğer ve bağırsakta sentezlenir. Plazmada çoğunlukla HDL'nin yapısında bulunur. HDL'nin yapısındaki proteinlerin %70'ini oluşturur. Serbest kolesterolün kolesteril estere dönüşmesinde rol alan lesitin kolesterol açil transferaz enzimini aktive eder (44).

2.1.3.2.Apo A-II

Karaciğerde sentez edilir. HDL'nin yapısal proteinlerinin %20'sini oluşturur. HDL üzerinde en fazla bulunan ikinci apolipoproteindir (44).

2.1.3.3.Apo A-IV

Büyük oranda bağırsaklardan sentezlenir. Plazmada çoğunlukla şilomikron ve HDL'nin yapısında, az bir kısmı da serbest halde bulunur (44).

2.1.3.4.Apo A-V

İnsanlarda büyük çoğunluğu karaciğerde, bir kısmı da ince bağırsakta sentezlenir. Lipoprotein lipaz aracılığı ile yapılan lipolizi aktive eder. Bu nedenle genellikle trigliserid bakımından zengin şilomikron ve VLDL'lerin ve az da olsa HDL'lerin metabolizmasında rol alır. Diğer apolipoproteinler ile karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonu en düşük olan apolipoproteindir (45).

2.1.3.5.Apo B-48

Bağırsaklar tarafından sentezlenir. Şilomikron ve şilomikron kalıntılarının yapısında bulunur (46).

2.1.3.5Apo B-100

Karaciğer tarafından sentezlenir. LDL, VLDL, IDL ve lipoprotein a'nın yapısında bulunur. Özellikle VLDL'nin oluşumu için gereklidir (46).

2.1.3.6.Apo C-I

Yüksek oranda karaciğerden sentezlenir. VLDL, şilomikron gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin metabolizmasında görevli olan lesitin kolesterol açil transferaz enzimini aktive eder (47,48).

2.1.3.7.Apo C-II

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinde rol oynayan lipoprotein lipaz enziminin kofaktörüdür. Fonksiyonunda kayıp olması trigliseridlerin metabolize olamaması ve hipertrigliseridemi ile sonuçlanır (49).

2.1.3.8.Apo C-III

Karaciğer ve bağırsaklarda sentezlenir (50). Lipoprotein lipazın inhibitörüdür. Ek olarak trigliseridden zengin lipoproteinlerin reseptörleri ile olan etkileşimlerini de inhibe eder (51). Plazmada esas olarak trigliseridden zengin lipoproteinlerin yapısında bulunur (şilomikron, VLDL). Şilomikron ve VLDL'nin plazmadaki konsantrasyonlarında önemli bir düzenleyici işlevi görür (52,53).

2.1.3.9.Apo D

Çoğunlukla HDL'nin yapısında bulunur. Lipoproteinler arasında trigliserid ve kolesterol esteri taşınmasında transfer rolü oynar. Dalak, testis, beyin gibi birçok dokudan sentezlenir (54).

2.1.3.10.Apo E

Plazma Apo E'nin %75 i karaciğerde ve daha az oranda beyinde sentezlenir. LDL dışındaki diğer apolipoproteinlerin yapısında bulunur. En fazla trigliseridden zengin lipoproteinlerin yapısında bulunmakla birlikte beyine lipid transportunu düzenler ve kolesterol homeostazında görev alır. Apo E 2, E 3, E 4 en yaygın çeşitleridir (55).

2.1.3.11.Apo a

Başlıca karaciğerde sentezlenir. Plazminojenin yapısına benzer. Yüksek Apo a seviyeleri ateroskleroz riskinin artması ile ilişkilidir. Fibrinolizi inhibe ederek ve lipoproteinlerin makrofajlar ile yıkımını sağlayarak ateroskleroza katkı sağlar (56).

2.2.HİPOKOLESTEROLEMİ

Hipokolesterolemi, plazma lipid seviyelerinin primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) nedenlerle azalmasıdır. Genellikle asemptomatiktir ve rutin lipid taramasında rastlantısal olarak saptanır. Sekonder hipokolesterolemi nedenleri primer hipokolesterolemiden daha sık görülür. Hipokolesterolemi, hipolipidemi, hipobetalipoproteinemi literatürde birbirinin yerine sık kullanılır ve hepsi azalmış plazma kolesterolünü ifade eder. Genellikle tanımlamak için total kolesterol kullanılır. Klinik olarak anlamlı bir farkın ortaya çıkacağı serum kolesterol düzeyi hakkında bir fikir birliği yoktur ve araştırmacılar tarafından farklı eşik değerler kullanılmıştır. Genel olarak 120-150 mg/dl arasında değerler alınmıştır (57). Plazma kolesterol seviyeleri farklı popülasyondaki kişiler arasında çevresel ve genetik faktörler nedeni ile farklılık gösterir (58). Yaşa ve cinsiyete göre 5. Persentilin altındaki total kolesterol seviyelerine bakılır. ABD'deki erkekler için 61-71 mg/dl arasındadır (59). Çin'de ortalama total kolesterol seviyelerinin, yaşam tarzı ve diyet değişikliğine bağlı olarak son on yılda istikrarlıl bir şekilde arttığı gösterilmiştir. (60).

Hipokolesterolemi, erkeklerde daha sık görülür. Morbidite artışı, tekrarlayan hastane yatışları ve komorbid hastalık artışı ile ilişkilidir (61).

Tablo 2: Hipokolesterolemi nedenleri (62)

Primer hipokolesterolemi	Sekonder hipokolesterolemi
Ailesel hipobetalipoproteinemi	Malignite
Abetalipoproteinemi	Hipertiroidi
Şilomikron retansiyon hastalığı	Malignite dışı hematolojik hastalıklar
	Enfeksiyon hastalıkları
	Malabsorbsiyon
	Kronik karaciğer hastalığı
	Sepsis

2.2.1.Primer Hipokolesterolemi

Bazı kalıtsal hastalıklarda düşük LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri görülür. Apo B apolipoprotein metabolizmasında bozukluk veya azalma ile giden nadir görülen genetik bir hastalıktır. Ailesel hipobetalipoproteinemi ve abetalipoproteinemi bunlardan en sık görülenidir (5).

2.2.1.1.Ailesel Hipobetalipoproteinemi

Otozomal dominant kalıtılan, iki formu olan bir hastalıktır. Heterozigot olanların prevalansı 1:3000 iken, homozigot olanların prevalansı 1:1.000.000'dir (63). Apo B geninde meydana gelen mutasyonlar ile ilgilidir (64). Heterozigot olan hastalarda total kolesterol ve LDL, normalin %50'sinden daha düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan bir çalışmada heterozigot olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, heterozigot hasta grubunun LDL ve Apo B seviyeleri kontrol grubunun değerlerinin %30 kadar altında bulunmuştur (65). Homozigot hastalarda ise plazma total kolesterol seviyeleri çok düşük iken Apo B hemen hemen hiç bulunmamaktadır ya da eser miktarda bulunur (63). Heterozigot hastalar genelde asemptomatiktir ve rutin bakılan tetkikler ile tanı konulur, homozigot olanlarda klinik daha şiddetli görülür (66-68). Erken yaşta geçici diyare ve steatore semptomları oluşabilir (69). Özellikle yağlı yemeklerden sonra semptomlarda artış meydana gelir. Diyete uygun beslenildiğinde semptomlarda azalma görlebilir (5).

2.2.1.2.Abetalipoproteinemi

Çok düşük Apo B seviyeleri ile giden, resesif kalıtılan bir hastalıktır (70). 4.kromozomda bulunan mikrozomal transfer protein geninde (MTP) olan mutasyon

sonucu oluşur. MTP, Apo B içeren lipoproteinlerin karaciğer ve bağırsak tarafından salgılanması ya da toplanması için gerekli bir proteindir (67,68).

2.2.1.3.Şilomikron Retansiyon Hastalığı

SARB1 geninde mutasyon ile seyreden, çok nadir görülen, kalıtsal resesif bir hastalıktır. SAR1B geni, enterositlerden şilomikron salınmasını sağlayan SAR1B proteinini kodlar ve bu mutasyon sonucu şilomikron salgılanamaz. Enterositlerde belirgin lipid birikimi olur. Bu hastalarda yağda çözünebilen vitaminlerin eksikliği, nörolojik semptomlar yaratabilen gelişme geriliği ve steatore gözlenebilir (71).

2.2.2.Sekonder Hipokolesterolemi

2.2.2.1.Malignite

Hipokolesterolemi, malignitelerde sık görülen bir bulgudur (72). Malign hücrelerde LDL reseptör aktivitesinde artma olması bazı kanser hastalarında hipokolesterolemi olmasına neden olabilir (73). Gastrointestinal kanserler, akciğer kanseri, hepatosellüler kanser, meme kanseri, baş boyun kanseri, hematolojik maligniteler, adrenal adenom, pankreas tümörleri gibi kanserlerde total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri düşük bulunmuştur. Hematolojik malignitelerden de akut myeloid lösemi, hairy cell lösemi, kronik myeloid lösemi, paraproteinemi ve lenfomalar da hipokolesterolemi ile ilişkilidir (5). Hodgkin hastalığında tanı konulduğunda hipokolesterolemi bulunması prognoz ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (74).

2.2.2.2.Hipertiroidi

Tiroid bozuklukları, lipid metabolizmasını etkilediği için tiroid hormon bozukluklarında lipoprotein birleşmesi ve taşınmasında bozukluk oluşabilir. Hipertiroidi, açıklanamayan bir şekilde hiperlipideminin iyileşmesine neden olabilir. Tiroid hormonları, trigliseridden zengin lipoproteinleri sindirebilen lipoprotein lipaz enzimini inhibe eder (75). Hipertiroidi hastalarında, total kolesterol ve LDL seviyesi düşük seyreder (76). Antitiroid ilaçlarla ve radyoaktif iyot ile ötiroid hale gelmesi durumunda lipid profili de normale döner (77).

2.2.2.3.Malignite Dışı Hematolojik Hastalıklar

Hipokolesterolemi hematolojik bozuklukların çoğunda bulunur (78). Kronik anemisi ve eritropoetik aktivitesi artmış olan hastalarda eritroit hücrelerin artan

kolesterol ihtiyacı nedeni ile hipokolesteroleminin ortaya çıktığı düşünülmektedir (79). Konjenital diseritropoetik anemi, konjenital sferositoz, orak hücreli anemi, beta talasemi, aplastik anemi, sideroblastik anemi hipokolesterolemi yapan anemi nedenleri arasındadır (79-84).

2.2.2.4.Enfeksiyon Hastalıkları

Çeşitli çalışmalarda vücutta inflamasyon olduğunda lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında en az %30 oranında azalma meydana geldiği görülmüştür (8). IL-6 ve TNF-alfa'nın, lipoprotein metabolizmasını in vivo ve in vitro olarak yavaşlattığı gösterilmiştir (85-87).

Ağır enfeksiyonu olan hastalarda düşük total kolesterol ve Apo B düzeyleri olduğu bilinmektedir. Sitokin artışına bağlı olarak gelişir, kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (88). Bazı araştırmacılar hipokolesterolemiyi enfeksiyon belirteci olarak lökositozdan daha önemli bulmuştur (89). Ayrıca sepsiste, akut faz reaktanları ile hipokolesteroleminin korele olduğu gösterilmiştir (90).

Sıtma hastalarında da hipokolesterolemi sık görülmüştür ve enfeksiyon belirteci olarak gösterilebilir (91).

Viseral leishmaniazis ve leptospirozlu hastalarda da hipokolesterolemi gözlenmiştir (79,80).

Brusellada da akut enfeksiyonda, kontrol hastalarına kıyasla daha düşük total kolesterol, LDL, HDL ve Apo B seviyeleri bulunmuştur (92).

Aktif tüberküloz olan hastalarda da düşük total kolesterol seviyeleri görülmüştür ve bu durumun yaygın akciğer tutulumu ve prognoz ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (93).

Kronik hepatit C virüsü (HCV) olan hastalarda karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser gelişmese bile hipokolesterolemi olduğu gösterilmiştir (94). HCV'de interferon ile tedavi, total kolesterol seviyelerinin normalleşmesini sağlar (95).

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu da hipokolesterolemi yapabilmektedir. Asemptomatik taşıyıcıların, taşıyıcı olmayanlardan daha düşük kolesterol düzeyi olduğu gösterilmiştir (96,97).

Bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyonların hepsi proinflamatuar sitokinlerin, lipoprotein metabolizmasındaki etkisine bağlı olarak hipokolesterolemiyi

tetikleyebilir (90). Parazitlerin konak hücre kolesterolünü kullanarak beslenmesi de, paraziter enfeksiyonlarda hipokolesterolemiye neden olabilir (98).

2.2.2.5.Malabsorbsiyon

Yetersiz beslenme ve yağlarda emilim bozukluğu, hipolipidemiye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, çölyak hastalarında hipokolesteroleminin yaygın olduğu ve çölyak diyeti ile beslenmenin total kolesterolü arttırdığı gösterilmiştir (99). Kronik pankreatitli hastalarda da bağırsaklarda pankreatik kaynaklı olan lipid sindiriminin aksaması nedeni ile kolesterol emilimi azalacağından hipokolesterolemi görülür (100).

2.2.2.6.Kronik Karaciğer Hastalığı

Lipidlerin metabolizması için en önemli yer hepatositler olduğu için kronik karaciğer hastalığında hipokolesterolemi sıklıkla görülür. Bu hastalarda serum total kolesterolün düşük olması, yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (101,102).

Apo B'nin tek başına eksikliği abetalipoproteinemi veya ailesel hipobetalipoproteinemiyi gösterirken, Apo A ve Apo B eksikliği birlikteliği kronik karaciğer hastalığının göstergesidir (103).

2.2.2.7.Sepsis

Hastalığın akut seyrinde total kolesterol seviyeleri düşük seyrederken iyileşme döneminde normale geldiği görülür (89,104). Bu hastalarda karaciğerden sentezin yavaşlaması, kolesterol öncüllerinin azalması, apolipoproteinlerin kaybı, artan kolesterol metabolizması gibi birçok hipokolesterolemi yapan mekanizma vardır. Şiddetli pyelonefrit, majör travma, çoklu organ yetmezliği sendromu, sepsis, yanık, cerrahi müdahaleler vb. sonrası IL-6 ve IL-10 seviyelerinin artması da hipokolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir. Hipokolesterolemi hastalığın şiddeti için belirteç olmaktan daha çok kritik hastalarda sepsise ve adrenal yetmezliğe neden olma ihtimali açısından daha önemlidir ve bu hastalarda mortalite riskini arttırabilir (88,89,104-111).

Tablo 3: Sekonder hipokolesteroleminin mekanizmaları (62)

Kronik hastalıklar	**Anemi**
-IL-6, IL-10 ve TNF'ye matuz kalma	-çoğalan eritroid seri için artan kolesterol gereksinimi
-anoreksi nedeni ile yetersiz beslenme	-artmış M-CSF
Kritik hastalarda	-hipersplenizm
-hepatik kolesterol sentezinin baskılanması	-LDL katabolizmasını arttıran antikorlar
-dilüsyonel etki	**Hipertiroidi**
-yanıklarda apoprotein kaybı	-LDL partiküllerinin katabolizması
-artan kolesterol katabolizması	-kolesterolün safradan atılımının artması
Malignite	-artmış lipoprotein lipaz aktivitesi
-kanser hücrelerinde LDL reseptör artışı	-artmış LDL reseptör aktivitesi
-anoreksi nedeni ile yetersiz baslenme	
-TNF etkisi	

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA ONAYI

Bu çalışma retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 22.06.2020 tarihinde E-48865165-302.14.01-19332 numaralı kararı ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2021 tarihinde HNEAH-KAEK 2021/101-3264 numaralı kararı ile onay almıştır.

3.2. OLGULAR

3.2.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamız, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde 2018-2019 tarihlerinde yatırılarak takip edilen, 18 yaş ve üzeri, 657 (%52,4) erkek ve 597 (%47,6) kadın olmak üzere toplamda 1254 olgu ile yapılmıştır.

Veriler retrospektif olarak elde edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastanemizin elektronik sistemi kullanılarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastaneye yatış tarihleri, hastanede yatış süreleri, hastaneye yatış tanıları, hastaneye yatmadan önceki kronik hastalıkları, takipleri sırasında gelişen mortaliteleri, YBÜ ihtiyaçları, serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, serum albümin, total protein, hemoglobin, lökosit, ferritin, C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon düzeyleri Health Information System (HİS) kullanılarak kaydedildi.

Hastalar serum total kolesterol seviyelerine göre 5 gruba ayrıldı. Total kolesterol <120 mg/dl olanlar Grup 1, total kolesterolü 120-159 mg/dl arasında olanlar Grup 2, total kolesterolü 160-199 mg/dl olanlar Grup 3, total kolesterolü 200-239 mg/dl olanlar Grup 4, total kolesterol ≥240 mg/dl olanlar Grup 5 şeklinde gruplandırıldı. Gruplar arası mortalite, YBÜ takip ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanılarak komorbiditeleri karşılaştırıldı.

3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

18 yaş ve üzeri, 2018-2019 tarihlerinde SBÜ Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalardan, ilk 24 saat içinde total kolesterol seviyesi ölçülmüş hastalar.

3.2.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

1.Yatışının ilk 24 saati içinde total kolesterol seviyesi ölçülmemiş olan hastalar,

2.Kolesterol ve trigliserid düşürücü ilaç kullanan hastalar,

3.Gebe ve postpartum dönemde olanlar,

4.Hastanedeki İç Hastalıkları dışı diğer kliniklerden devir alınmış olan hastalar,

5.İç Hastalıkları kliniğinden YBÜ dışı başka kliniklere devredilmiş olan hastalar,

6.Kendi isteği ile hastaneden ayrılan hastalar,

7.Kan transfüzyonu yapılmak için ve/veya kısa süreli ilaç tedavisi almak için yatırılan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

3.3.KULLANILAN CİHAZLAR VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kalorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında, tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında, lipid parametreleri Architect c16000 model cihaz ile ölçüldü.

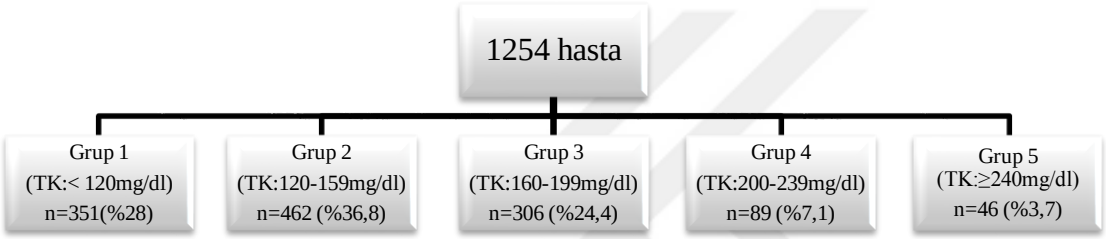
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi

normal dağılım gösteren verilerde Student't testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Birden fazla grubun ortalamaları arasındaki farkın analizi Kruskall Wallis testi ile yapıldı, alt grup karşılaştırmaları Mann Whitney-u testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon Pearson Korelasyon Analizi ile inceledi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği Servisi'nde 2018-2019 tarihlerinde yatırılarak takip edilen tüm hastalar taranmış, çalışmaya dışlama kriterlerine uyan hastalar elendiğinde 1254 hasta dahil edilmiştir.



Şekil 2: Hasta grupları

Çalışma 657'si (%52,4) erkek ve 597'si (%47,6) kadın toplamda 1254 olgu ile yapılmıştır. 351'i (%28) total kolesterol değeri <120 mg/dl (grup 1), 462'si (%36,8) total kolesterol değeri 120-159 mg/dl (grup 2), 306'sı (%24,4) total kolesterol değeri 160-199 mg/dl (grup 3), 89'u (%7,1) total kolesterol değeri 200-239 mg/dl (grup 4), 46'sı (%3,7) total kolesterol değeri ≥240 mg/dl (grup 5) olmak üzere 5 grupta incelenmiştir.

Tablo 4: İç Hastalıkları Kliniği'ne yatış nedenleri

Yatış Nedeni	n	%
Pnömoni	161	12,8
Akut Böbrek Hasarı	193	15,4

Gastrointestinal Hemoraji	130	10,3
Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği	105	8,4
Malignite Tetkik	56	4,5
Akut Pankreatit	69	5,5
Anemi Etyoloji Araştırması	85	6,8
Elektrolit Bozukluğu	62	5
Diyabet Regülasyonu	32	2,6
Üriner Sistem Enfeksiyonu	53	4,2
Oral Alım Bozukluğu	33	2,6
Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükseklik	34	2,7
Diyabetik Komplikasyonlar	30	2,4
Dekompanse Karaciğer Sirozu	33	2,6
Febril Nötropeni	22	1,8
Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı Atağı	13	1
Selülit (Yumuşak Doku Enfeksiyonu)	5	0,4
Sitopeni Etiyoloji Araştırması	26	2
Pulmoner Emboli	4	0,3
Plevral Efüzyon	8	0,6
Hipertansiyon Etiyoloji	12	1
Katater Enfeksiyonu	10	0,8
Diğer	78	6,2

Olguların yatış nedenleri Tablo 5'te görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

Tablo 5: Laboratuvar Bulguları

	Ort±SS
Total kolesterol *(mg/dl)*	148,1±48,1
LDL *(mg/dl)*	92,9±36,7
Trigliserid *(mg/dl)*	136±132,8
HDL *(mg/dl)*	30,4±13,7
Albümin *(g/dl)*	3,17±0,6
Total Protein *(g/dl)*	6,02±1,98
Hemoglobin *(g/dl)*	10,2±2,4
Lökosit *(/mm^3)*	9720±6050
CRP *(mg/dl)*	6,56±7,36
Sedimantasyon *(mm/saat)*	34,2±26,5
Ferritin (ng/ml)	591,7±1275,5

Olguların total kolesterol değerleri ortalaması 148,1±48,1 mg/dl'dir. LDL değerleri ortalaması 92,9±36,7 mg/dl'dir. Trigliserid değerleri ortalaması 136±132,8 mg/dl'dir. HDL değerleri ortalaması 30,4±13,7 mg/dl'dir. Albumin değerleri ortalaması 3,17±0,6 g/dl'dir. Total protein değerleri ortalaması 6,02±1,98 g/dl'dir. Hemoglobin değerleri ortalaması 10,2±2,4 g/dl'dir. Lökosit değerleri ortalaması 9720±6050/mm³. CRP değerleri ortalaması 6,56±7,36 mg/dl'dir. Sedimantasyon değerleri ortalaması 34,2±26,5 mm/saat'tir. Ferritin değerleri ortalaması 591,7±1275,5 ng/ml'dir.

Tablo 6: Temel Karakteristik Özellikler

			Ort±SS
Yaş (yıl)			65,1±18,4
Yatış süresi (gün)			8,1±6,4
Charlson yüzdesi			45,5±39,9
Charlson komorbidite skoru			4,3±2,8
		n	**%**
Cinsiyet	**Erkek**	657	52,4
	Kadın	597	47,6
Mortalite		52	4,2
YBÜ İhtiyacı		106	8,8

Olguların yaşları 18 ile 104 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 65,1±18,4 yıldır. Yatış süreleri 1 ile 49 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 8,1±6,4 gündür. Charlson yüzdeleri ortalama 45,5±39,9'dur. Charlson komorbidite skorları ortalama 4,3±2,8'dir.

Olguların %52,4'ü erkekken, %47,6'sı kadındır. Tüm hastalarda mortalite %4,2 olarak görülmüş ve hastaların takipleri sırasında %8,8'inde YBÜ ihtiyacı gelişmiştir.

Tablo 7: Gruplar arasında yaş, yatış süresi, mortaliteye kadar gene süre, mortalite ve YBÜ ihtiyacının değerlendirilmesi

	Grup1 (n=351)	**Grup2 (n=462)**	**Grup3 (n=306)**	**Grup4 (n=89)**	**Grup5 (n=46)**	**p**
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Yaş (yıl)	65,5±19,4	66±18,4	64,9±17,7	63,4±16	58,2±17,5	[1]**0,017***
Yatış Süresi (gün)	8,6±6,8	8,1±6,5	8±6,4	6,5±3,7	9±7,2	[1]0,284
M.K.G.S. (gün)	11,2±11,1	12±10,3	16,5±11	7±6,9	23	[1]0,377
	n(%)	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	
Mortalite	28(%53)	14(%26,9)	6(%11,5)	3(%5,8)	1(%1,9)	[2]**0,001***
YBÜ İhtiyacı	41(%38,6)	42(%39,6)	18(%17)	3(%2,8)	2(%1,9)	[2]**<0,001***

*[1]Kruskal Wallis Test [2]Ki-Kare Test *p<0.05 (M.K.G.S.: Mortaliteye Kadar Geçen Süre)*

Gruplar arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,017; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in yaş ortalaması, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,017; p<0,05).

Gruplar arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0,284; p>0,05).

Gruplar arasında mortaliteye kadar hastane içinde geçen süre açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,377; p>0,05).

Tüm hastaların servis takibi sonucunda 52'si eksitus olmuş, bunların 28'inin (%53) Grup 1'den, 14'ünün (%26,9) Grup 2'den, 6'sının (%11,5) Grup 3'ten, 3'ünün (%5,8) Grup 4'ten, 1'inin (%1,9) Grup 5'ten olduğu görülmüştür. Mortalitenin gruplar arası dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001; p<0,05).

Tüm hastaların servis takibi sonucunda 106'sında YBÜ ihtiyacı gelişmiş, bunların 41'inin (%38,6) Grup 1'den, 42'sinin (%39,6) Grup 2'den, 18'inin (%17) Grup 3'ten, 3'ünün (%2,8) Grup 4'ten, 2'sinin (%1,9) Grup 5'ten olduğu görülmüştür. YBÜ ihtiyacının gruplar arası dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

Tablo 8: Grup 1 ile diğer grupların karakteristik özellikler, mortalite ve YBÜ ihtiyacı açısından karşılaştırılması

		Grup1(n=351) (TK<120 mg/dl) Ort±SS	Grup2+3+4+5(n=903) (TK ≥120 mg/dl) Ort±SS	p
Cinsiyet	**kadın**	139(%39,6)	458(%50,7)	[1]**<0,001***
	erkek	212(%60,4)	445(%49,3)	[1]**<0,001***
Yaş (yıl)		65,5±19,4	65±17,9	[1]0,668
Yatış Süresi (gün)		8,6±6,8	8±6,3	[1]0,128
		n (%)	**n (%)**	
Mortalite		28(%8)	24(%2,7)	[2]**<0,001***
YBÜ İhtiyacı		41(%12,7)	65(%7,4)	[2]**0,004***

*[1]Kruskal Wallis Test [2]Ki-Kare Test *p<0.05*

Hipokolesterolemi için sınır değeri 120 mg/dl olarak alındı ve Grup 1 diğer gruplar ile karşılaştırıldı.

Grup 1'de cinsiyet dağılımında kadın hasta sayısı 139 (%39,6), erkek hasta sayısı 212 (%60,4), Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 toplamında kadın hasta sayısı 458 (%50,7), erkek hasta sayısı 445 (%49,3) olarak görüldü. Cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:<0,001; p<0,05).

Grup 1, diğer dört grubun toplamıyla karşılaştırıldığında hastaların yaşları ve yatış sürelerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Grup 1'de mortalite ile sonuçlanan hasta yüzdesi %8 (n=28), Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamındaki mortalite ile sonuçlanan hasta yüzdesi %2,7 (n=24) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: <0,001; p<0,05).

Grup 1'de YBÜ ihtiyacı olan hasta yüzdesi %12,7 (n=41), Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamındaki YBÜ ihtiyacı olan hasta yüzdesi %7,4 (n=65) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,004; p<0,05).

Tablo 9: Grup 1 ve 2'nin diğer gruplar ile karateristik özellikler, mortalite ve YBÜ ihtiyacı açısından karşılaştırılması

		Grup1+2(n=913) (TK<160 mg/dl)	Grup3+4+5(n=441) (TK ≥ 160 mg/dl)	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Cinsiyet	**kadın**	354(%43,5)	243(%55,1)	[1]**<0,001***
	erkek	459(%56,5)	198(%44,9)	[1]**<0,001***
Yaş (yıl)		65,8±18,8	63,9±17,5	[1]0,078
Yatış Süresi (gün)		8,3±6,6	7,8±6,1	[1]0,223
		n (%)	**n (%)**	
Mortalite		42(%5,2)	10(%2,3)	[2]**0,014***
YBÜ İhtiyacı		83(%10,8)	23(%5,3)	[2]**0,001***

*[1]Kruskal Wallis Test [2]Ki-Kare Test *p<0.05*

Hipokolesterolemi için sınır değeri 160 mg/dl olarak alındı ve Grup 1 ve Grup 2 diğer gruplar ile karşılaştırıldı.

Grup 1 ve Grup 2'in toplamında kadın hasta sayısı 354 (%43,5), erkek hasta sayısı 459 (%56,5), Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 toplamında kadın hasta sayısı 243 (%55,1), erkek hasta sayısı 198 (%44,9) olarak görüldü. Cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:<0,001; p<0,05).

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar, diğer üç grubun toplamıyla karşılaştırıldığında hastaların yaşları ve yatış sürelerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Grup 1 ve Grup 2'de mortalite ile sonuçlanan hasta yüzdesi %5,2 (n=42), Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamındaki mortalite ile sonuçlanan hasta yüzdesi %2,3 (n=10) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,014; p<0,05).

Grup 1 ve Grup 2'de YBÜ ihtiyacı olan hasta yüzdesi %10,8 (n=83), Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamındaki YBÜ ihtiyacı olan hasta yüzdesi %5,3 (n=23) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,001; p<0,05).

Tablo 10: Grup 1 ile diğer grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1(n=351) (TK<120 mg/dl) Ort±SS	**Grup2+3+4+5(n=903) (TK ≥120 mg/dl) Ort±SS**	**p**
LDL *(mg/dl)*	57±16	106,3±33,1	**<0,001***
Trigliserid *(mg/dl)*	114,5±116	144,3±137,9	**<0,001***
HDL *(mg/dl)*	22,6±11	33,4±13,5	**<0,001***
Albümin *(g/dl)*	2,86±0,6	3,29±0,55	**<0,001***
Total protein *(g/dl)*	5,83±2,68	6,1±1,62	**0,033***
Hemoglobin *(g/dl)*	9,4±2,4	10,5±2,4	**<0,001***
Lökosit *(/mm^3)*	10220±7110	9520±5570	0,070
CRP *(mg/dl)*	7,91±7,64	6,02±7,17	**<0,001***
Sedimantasyon *(mm/saat)*	32,3±26,9	35±26,4	0,113
Ferritin *(ng/ml)*	798,3±1747,6	510,3±1022,8	**<0,001***

Mann whitney u ***p<0,05***

Tablo 11: Grup 1 ve 2'nin diğer gruplar ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1+2(n=913) (TK<160 mg/dl) Ort±SS	**Grup3+4+5(n=441) (TK ≥ 160 mg/dl) Ort±SS**	**p**
LDL *(mg/dl)*	73,8±20,4	128,7±33,6	**[1]<0,001***
Trigliserid *(mg/dl)*	119,4±92,6	166,9±182,2	**[1]<0,001***
HDL *(mg/dl)*	26,9±12,5	36,7±13,5	[1]0,078
Albümin *(g/dl)*	3,04±0,59	3,41±0,54	**[1]<0,001***
Total protein *(g/dl)*	5,92±2,36	6,2±0,88	**[1]0,021***
Hemoglobin *(g/dl)*	9,8±2,4	10,9±2,4	**[1]<0,001***

Lökosit *(/mm^3)*	9900±6720	9370±4550	[1]0,143
CRP *(mg/dl)*	7,54±7,93	4,72±5,72	**[1]<0,001***
Sedimantasyon *(mm/saat)*	34,1±26,9	34,4±25,9	[1]0,865
Ferritin *(ng/ml)*	687,4±1440,6	414±867,8	**[1]<0,001***

*[1]Mann whitney u *p<0,05*

Gruplar arasında LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in LDL değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin toplamının LDL değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05)

Gruplar arasında trigliserid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in trigliserid değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin toplamının trigliserid değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05)

Gruplar arasında HDL değerleri karşılaştırıldığında Grup 1'in HDL değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05). Grup 1 ve Grup 2'nin toplamının HDL değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamının HDL değerlerinden düşük olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,078; p<0,05).

Gruplar arasında albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in albumin değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin toplamının albumin değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05)

Gruplar arasında total protein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup

1'in total protein değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur bulunmuştur (p:<0,033; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin total protein değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,021; p<0,05)

Gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in hemoglobin değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin hemoglobin değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05)

Gruplar arasında lökosit değerleri açısından Grup 1 ile Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında (p:0,070; p>0,05) ve Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,143; p>0,05).

Gruplar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in CRP değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin CRP değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

Gruplar arasında sedimantasyon değerleri açısından Grup 1 ile Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında (p:0,113; p>0,05) ve Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,865; p>0,05).

Gruplar arasında ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in ferritin değerleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05) ve Grup 1 ve Grup 2'nin ferritin değerleri, Grup 3, Grup 4, ve Grup 5'in toplamından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

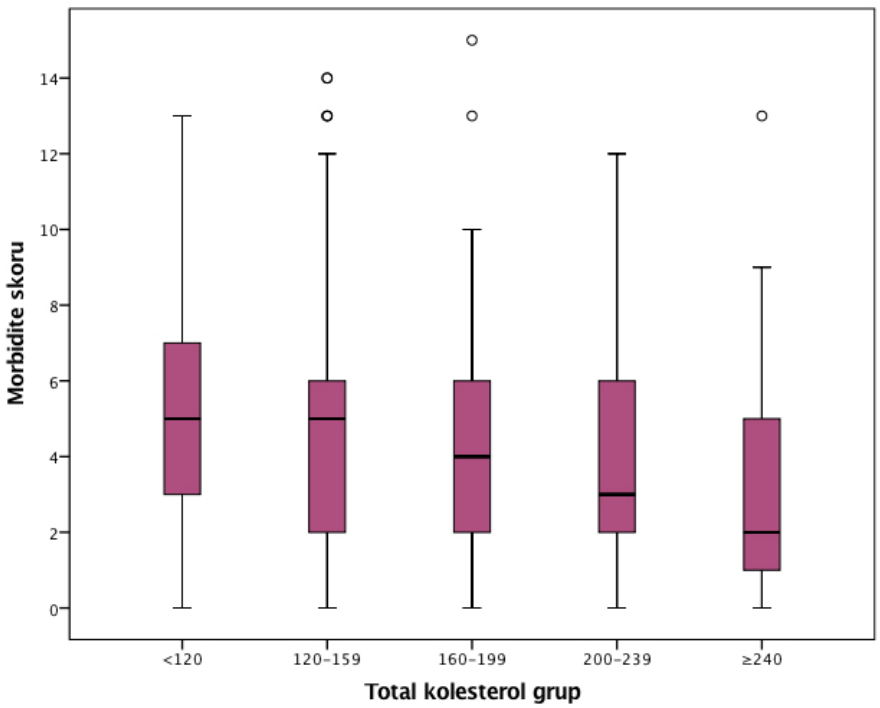
Tablo 12: Gruplar arası Charlson komorbidite skoru ve yüzdesi karşılaştırılması

	Grup1 (n=351)	Grup2 (n=462)	Grup3 (n=306)	Grup4 (n=89)	Grup5 (n=46)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Charlson komorbidite skoru	4,6±2,8	4,3±2,9	4,1±2,8	3,5±2,5	3,3±3	[1]**<0,001***
Charlson yüzdesi	39,6±39,1	44,3±39,4	48,7±40	56,4±40	60,4±40,9	[1]**<0,001***

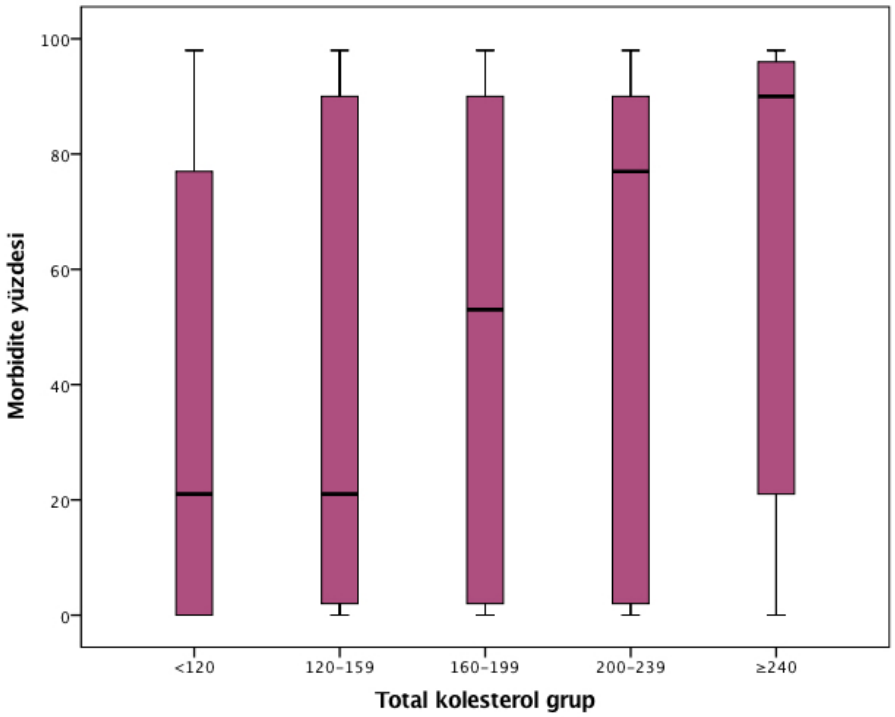
[1]*Kruskal Wallis Test *p<0,05*

Gruplar arasında CKİ'yle hesaplanan Charlson komorbidite skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,001; p<0,05).

Gruplar arasında CKİ'yle hesaplanan on yıllık sağ kalımı gösteren Charlson yüzdesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,001; p<0,05).



Şekil 3: Total kolesterol gruplarına göre morbidite skorları



Şekil 4: Total kolesterol gruplarına göre charlson yüzdesi

Tablo 13: Mortaliteye göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Mortalite		**p**
	Var	**Yok**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
Total kolesterol (mg/dl)	127,9±50,2	149±47,8	0,659
LDL *(mg/dl)*	80,4±48,4	93,4±36,2	0,188
Trigliserid *(mg/dl)*	192,8±263,8	133,7±124,1	**<0,001***
HDL *(mg/dl)*	20,5±14,7	30,8±13,5	0,154
Albümin *(g/dl)*	2,66±0,57	3,19±0,59	0,920
Total Protein *(g/dl)*	5,44±0,89	6,05±2,01	0,913
Hemoglobin *(g/dl)*	9,4±2,3	10,2±2,4	0,140
Lökosit *(/mm^3)*	12520±7340	9600±5970	**0,030***
CRP *(mg/dl)*	10,29±8,03	6,41±7,29	0,295
Sedimantasyon *(mm/saat)*	40,6±28,4	34±26,4	0,823
Ferritin *(ng/ml)*	1316,8±2986,3	562±1142,4	**<0,001***
Charlson komorbidite skoru	6,8±2,5	4,1±2,8	0,143
Charlson yüzdesi	13,6±25,1	46,9±39,8	**<0,001***

*-Mann whitney u *p<0,05*

Eksitus olanların total kolesterol seviyeleri, yaşayanların total kolesterol seviyelerinden düşük olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,659; p>0,05).

Eksitus olanların LDL değerleri, yaşayanların LDL değerlerinden daha düşük olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,188; p>0,05).

Eksitus olanların trigliserid değerleri, yaşayanların trigliserid değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

Eksitus olanların HDL değerleri, yaşayanların HDL değerlerinden düşük olasında rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,154; p>0,05).

Eksitus olanların albümin değerleri ile yaşayanların albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,920; p>0,05).

Eksitus olanların total protein değerleri ile yaşayanların total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,913; p>0,05).

Eksitus olanların hemoglobin değerleri ile yaşayanların hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,140; p>0,05).

Eksitus olanların lökosit değerleri, yaşayanların lökosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,030; p<0,05).

Eksitus olanların CRP değerleri ile yaşayanların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,295; p>0,05).

Eksitus olanların sedimantasyon değerleri ile yaşayanların sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,823; p>0,05).

Eksitus olanların ferritin değerleri, yaşayanların ferritin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

Eksitus olanların charlson skoru değerleri ile yaşayanların charlson skoru değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,143; p>0,05).

Eksitus olanların charlson yüzdesi değerleri, yaşayanların charlson yüzdesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

Tablo 14: YBÜ'ye gidişe göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	YBÜ'ye Gidiş		**p**
	Var	**Yok**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
Total kolesterol *(mg/dl)*	130,6±45	150,6±48	0,945
LDL *(mg/dl)*	83±38,7	94,2±36,3	0,732
Trigliserid *(mg/dl)*	163,5±163,3	132,2±127,5	0,077
HDL *(mg/dl)*	22,4±14,3	31,5±13,2	**0,017***
Albümin *(g/dl)*	2,67±0,58	3,24±0,56	0,457
Total Protein *(g/dl)*	5,9±3,84	6,04±1,54	**0,035***
Hemoglobin *(g/dl)*	9,6±2	10,3±2,5	**0,001***
Lökosit *(/mm^3)*	12430±7360	9330±5740	**<0,001***
CRP *(mg/dl)*	11,19±7,65	5,9±7,07	0,050
Sedimantasyon *(mm/saat)*	44,6±27,3	32,8±26,1	0,414
Ferritin *(ng/ml)*	1160,5±2093,1	511,5±1089,5	**<0,001***
Charlson skoru	6,4±2,7	4±2,7	0,304
Charlson yüzdesi	20,1±29,6	49,1±39,8	**<0,001***

*-Mann whitney u *p<0,05*

YBÜ'ye gidenlerin total kolesterol değerleri, YBÜ'ye gitmeyenlerden daha düşük bulunmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,945; p>0,05)

YBÜ'ye gidenlerin LDL değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerden daha düşük bulunmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,732; p>0,05).

YBÜ'ye gidenlerin trigliserid değeri ile gitmeyenlerin trigliserid değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,077; p>0,05).

YBÜ'ye gidenlerin HDL değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerin HDL değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:0,017; p<0,05).

YBÜ'ye gidenlerin albumin değeri ile gitmeyenlerin albumin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,457; p>0,05).

YBÜ'ye gidenlerin total protein değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerin total protein değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:0,035; p<0,05).

YBÜ'ye gidenlerin hemoglobin değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerin hemoglobin değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:0,001; p<0,05).

YBÜ'ye gidenlerin lökosit değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerin lökosit değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

YBÜ'ye gidenlerin CRP değeri ile gitmeyenlerin CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,050; p>0,05).

YBÜ'ye gidenlerin sedimantasyon değeri ile gitmeyenlerin sedimantasyon değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,414; p>0,05).

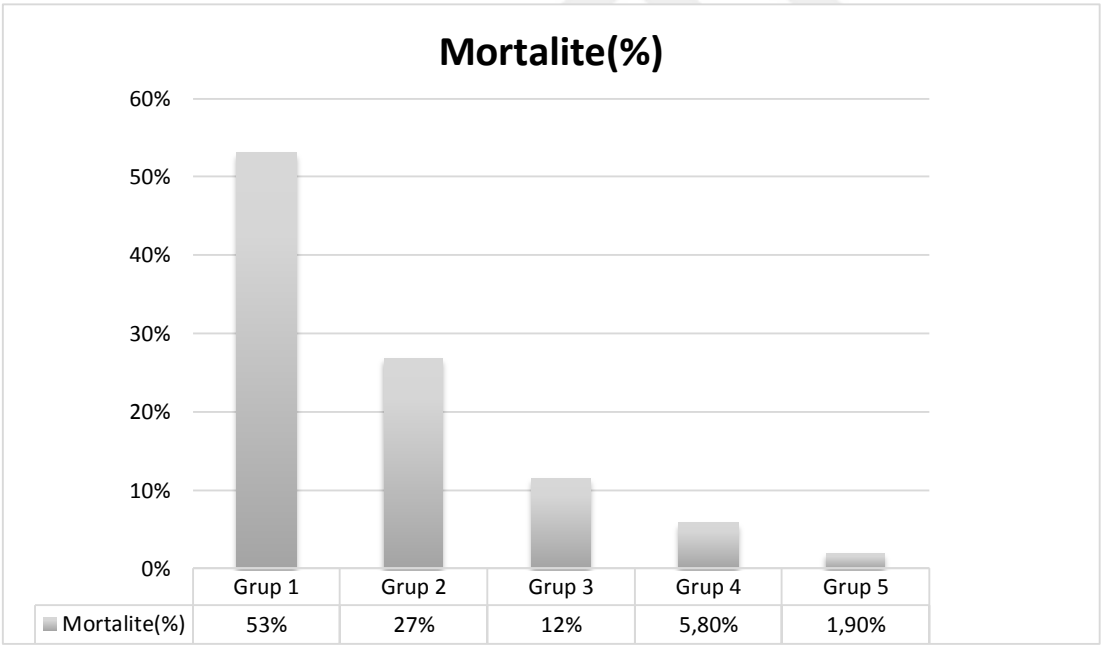
YBÜ'ye gidenlerin ferritin değeri, YBÜ'ye gitmeyenlerin ferritin değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

YBÜ'ye gidenlerin charlson skoru ile gitmeyenlerin charlson skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,304; p>0,05).

YBÜ'ye gidenlerin charlson komorbidite yüzdesi, YBÜ'ye gitmeyenlerin charlson komorbidite yüzdesinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:<0,001; p<0,05).

5.TARTIŞMA

Hipokolesterolemi, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalarda mortalite ve YBÜ takip ihtiyacı gelişmesi riski açısından prediktör olduğunu ve ek olarak hipokolesteroleminin, CKİ skorlamasında on yıllık sağ kalımı gösteren Charlson yüzdesini azalttığını gözlemledik. TK seviyesine göre <120 mg/dl (grup 1), 120-159 mg/dl (grup 2), 160-199 mg/dl (grup 3), 200-239 mg/dl (grup 4) ve ≥240 mg/dl (grup 5) olanlar şeklinde gruplara ayrılıp incelendiğinde mortaliteyi, kolesterol seviyesi düşük olandan yüksek olan gruba doğru sıra ile %53, %26,9, %11,5, %5,8, %1,9 şeklinde bulduk (şekil 5). Serum TK seviyesi düştükçe, hastane içi mortalite ve YBÜ ihtiyacı gelişme sıklığı artış göstermekteydi. Bu sonuçlar, serum TK seviyesinin, hastane içi mortalite ve YBÜ ihtiyacı gerekliliğini saptamada hastanın yaşı, hastanede yatış süresi, komorbiditeleri ve yatış nedeninden bağımsız olarak tek başına kullanılabileceğini göstermiş oldu.



Şekil 5: Gruplar ve mortalite oranları

Hipekolesterolemi hekimler tarafından iyi bilinirken genellikle hipokolesterolemi önemsenmeyerek gözden kaçmaktadır. Hipokolesterolemi İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda sık görülen bir durumdur. Sekonder

hipokolesterolemi daha sık görülür (57). Anoreksi nedeni ile yetersiz beslenme, artan kolesterol metabolizması, artmış LDL reseptör aktivitesi, artmış lipoprotein lipaz aktivitesi, artmış M-CSF, IL-6, IL-10 ve TNF etkisi ile enfeksiyon hastalıklarında, kanserlerde, karaciğer hastalıklarında, malabsorbsiyon durumlarında vb. hipokolesterolemi görülebilir (62). Buna örnek olarak Bentz ve ark'nın 1996 yılında yapmış oldukları bir çalışmada CRP değerinin yüksekliğine göre hastalar sınıflandırılmış, CRP düzeyinin artması ile serum total kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış, total kolesterol negatif akut faz reaktanı olarak nitelendirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda da serum total kolesterol düzeyine göre hastalar sınıflandırıldığında, CRP değerinin total kolesterol düzeyi düşük saptanan hasta grubunda daha yüksek seyrettiğini bulduk.

Manolio ve ark.'nın 1993 yılında yaptığı düşük kolesterol verilerini inceledikleri epidomiyolojik çalışmada, ayaktan başvuran hastalarda hipokolesterolomi (<160 mg/dl) prevalansı kadınlarda %3,7 erkeklerde %11,6 olarak bulunmuştur (113). Yatan hastaları değerlendirdiğimiz bizim çalışmamızda biz TK<160 mg/dl olan hastaların prevalansını erkeklerde %69,8 kadınlarda %59,3 olarak bulduk.

Peng ve ark.'nın Tayvan'da yaptıkları bir çalışmada bakımevinde yaşayan ortalama yaşı 70 olan hastalar malnutrisyon açısından taranmış, hipokolesterolemi (TK<160 mg/dl) prevalansı %29,6 saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda yatışta hipokolesterolemi (TK <160 mg/dl) prevalans değerleri %64,8 saptanmış olup hipokolesterolemi olan hastaların yaş ortalaması, hipokolesterolemisi olmayan hastalara göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Rodriguez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Güney İspanya'da bir üçüncü basamak merkezde bir günden uzun süre yatan tüm genel cerrahi hastalarında serum kolesterol parametreleri ve albümin değerlerinin prognoza etkisi incelenmiş. HDL, LDL ve total kolesterol düşüklüğü mortalite ile ilişkilendirilmiş, HDL'nin diğerlerine göre daha belirleyici olduğu sonucu bulunmuştur (115). Biz çalışmamızda serum total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerini mortal seyreden ve YBÜ'ye giden hastalarda daha düşük bulduk. HDL'nin total kolesterol ve LDL'ye herhangi bir üstünlüğü yoktu.

Acil batın operasyonu yapılan hastaların, rezeke edilmiş akciğer kanseri tanılı hastaların, son dönem kanser hastalarının alındığı birçok çalışmada düşük serum total

kolesterol seviyesi yüksek mortalite ve morbidite seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (116-118). Bizim çalışmamızda da yatış nedeninden bağımsız olarak iç hastalıkları kliniğinde yatan hastaları aldığımızda serum total kolesterol seviyesi düşüklüğü ile mortalite arasında önemli olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptadık ($p<0,05$).

Chiang ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada 101 hemodiyaliz hastası lipid profilinin hastane yatış oranları ve mortalite ile ilişkisi açısından değerlendirilmiş, total kolesterol ve LDL düzeylerinin düşüklüğü hastane yatışı ve mortalite için pozitif prediktör olarak bulunmuştur (119). Biz de çalışmamızda iç hastalıkları kliniği yatan hasta popülasyonunda serum total kolesterol düşüklüğü saptanan hastaların, saptanmayan hastalara göre daha mortal seyrettiğini bulduk.

Windler ve ark.'nın 1994 yılında Almanya'da yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada yatan hastalarda total kolesterol değerleri kontrol edilmiş, yatışta hipokolesterolemi saptanmış olup tekrarlayan tetkiklerde total kolesterol değerlerinin arttığı tespit edilen hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu belirtilmiştir (120). Biz de çalışmamızda hastaların tek bir kolesterol değerini değerlendirip yatışta hipokolesterolemi tespit edilen hastaların mortalitelerini daha yüksek ve normal total kolesterol değerine sahip hastalara göre yoğun bakım ünitesi ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu bulduk.

Shin ve ark.'nın 2020 yılında yaptıkları, mide kanseri olan hastalarda kolesterol düşüklüğünün erken ve geç dönem komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirdikleri Güney Kore çalışmasında hipokolesterolemi olan hastalarda eşlik eden laboratuar bulgusu olarak anemi, lökosit yüksekliği, hipoalbuminemi saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda da anemi ve hipoalbuminemi istatistiksel anlamlı olarak eşlik etmekteydi, lökosit hipokolesterolemi olan grupta daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bonville ve ark.'nın yürüttüğü bir ABD'de yapılan çalışmada SIRS nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatış yapılan hastalarda 1. gün ve 2. gün serum total kolesterol düzeyi değişimleri değerlendirilmiş ve günler arası total kolesterol düzeylerindeki düşüş mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (122). Bizim çalışmamız retrospektif dizayn edilmiş olup prospektif çalışmalarla elde ettiğimiz bulgular desteklenebilir.

Çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden birisi, çalışmanın retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Diğeri ise hastaların yatışlarından önceki kolesterol değerleri ile taburculuk sonrası verilerinin elimizde olmaması ve karşılaştırma yapamamış olmamızdır. Taburcu edildikten sonra başka bir hastanede yatırılan hastaların, YBÜ'ye ve başka branş servislerine nakledilen hastaların hastanede mortalite gerçekleşti ise hastane içi mortalitesi, morbiditesi biz tarafından kaydedilemedi. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığından mortaliteyi ve serum total kolesterol düzeyini etkileyebilecek diğer veriler (sigara, alkol, obezite, vb.) elimizde değildi.

Çalışmamızın güçlü yönü ise sadece İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastaların dahil olduğu geniş bir hasta popülasyonunda, her yaş grubunda hasta ile ve yatış tanılarından bağımsız olarak yapılmış olması, hastanede yattığı tüm süreyi kapsaması, 5 grup halinde total kolesterol gruplarında incelenmesiydi.

6.SONUÇ

Çalışmamızda, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastaların hastane başvurularının ilk 24 saatinde ölçülen serum TK seviyelerindeki düşüklük ile hastane içi mortalite, YBÜ takip gerekliliği ile ters ilişki vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Charlson komorbidite skoru serum TK düzeyi artttıkça azalmakta, Charlson yüzdesi serum TK düzeyi arttıkça artmaktaydı.

Hipokolesterolemi için sınırı TK<120 mg/dl aldığımızda ve TK<160 mg/dl aldığımızda da mortalite ve YBÜ ihtiyacı gerekliliği, kolesterol seviyesi arttıkça azalmaktaydı. Hastanede yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hipokolesterolemi, hastalar için kötü prognozu göstergesi olabilir ve hastaneye yatışlarda prognozu ve mortaliteyi öngörmede bir gösterge olarak kullanılabilir.

7.KAYNAKLAR

1.Singh, S., Chaubey, A., Malhotra, B.D. (2004a). Amperometric cholesterol biosensor based on immobilized cholesterol esterase and cholesterol oxidase on conduction polypyrrole films. Analytica Chimica Acta, 502(2), 229-234.

2.Wang, H., Mu, S. (1999). Bioelectrochemical characteristics of cholesterol immobilized in a polyaniline film. Sensors and Actuators B: Chemical, 56(1-2), 22-30.

3. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. Endocr Pract. 2020 Dec;26(12):1514-1523.

4. Y. Marcel, C. Vezina, B. Teng, A. Sniderman, Transfer of cholesterol esters between human high density lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins controlled by a plasma protein factor, Atherosclerosis 35 (1980) 127–133.

5. Moutzouri E, Elisaf M, Liberopoulos EN. Hypocholesterolemia. Curr Vasc Pharmacol. 2011 Mar;9(2):200-212.

6. AK, Badrinath, and Saranya Nagalingam. "Cholesterol levels: the prognostic significance in ICU patients." (2018).

7. Chiarla C, Giovannini I, Giuliante F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F, Clemente G, Murazio M, Nuzzo G. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. J Crit Care 2010;25:361.

8. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, Parks JS, Sigmon RC, Smith TK, Verdery RB. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. Arterioscler Thromb. 1994;14:8- 13.

9. Özdemir, N. ; Denkbaş, E. Hayat veren yağlar, Omega yağları, Bilim ve Teknik Dergisi , 78,80-83,2003.

10. Kılıç,N. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Palme Yayıncılık, 3. Baskı,363-368, 2005.

11. Holmes, B.; Richards, D.; Brogden, R.; Heel, C. Drugs, Medicine Clinic, 28, 375-378,1984.

12. Landis,M. ; Parker, K. A retrospective examination of the relationship between body mass index and polysomnographic measures of sleep in adolescents, Journal of Adolescent Health, 40,89-91,2007.

13. D John Bettergide: Lipids: Current Perspective. 1. Baskı, Martin Dunitz Ltd, London, 1996; 1-20.

14. Schaefer EJ, Levy RE. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Eng J Med. 1985;312:1300-1310.

15. Thompson GR: A handbook of hyperlipidemia. First press, Current Science Ltd. London, 1990;3-23.

16. Engin, U. (2007). Lipincott Biyokimya. Üçüncü baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 217-225.

17. K. E. Bloch: Sterol structure and membrane function. CRC Crit Rev Biochem 14, 47-92 (1983).

18. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition. Vol. 1, McGraw-Hill Education. 2018: 2889-2909.

19. Andrew P. Lea, Dona McTavish. Atorvastatin: A review of its Pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. Drugs 1997; 53: 828- 847.

20. Mayes PA. Cholesterol synthesis, transport and excretion.Harper's Biochemistry.edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp 249-261,1990

21. Demel & DeKruyff, 1976; Yeagle, 1993).

22. Enzymes in steroid hormone-producing tissues, Vitam. Horm. (1970) 199–234.

23. DeBose-Boyd RA. Significance and regulation of lipid metabolism. Semin Cell Dev Biol. 2018 Sep;81:97.

24. Mayes PA. Cholesterol synthesis, transport and excretion.Harper's Biochemistry.edds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp 249-261,1990

25. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition. Vol. 1, McGraw-Hill Education. 2018: 2889-2909

26. Onat T, Emerk K. Bölüm 5 Lipidler, Temel Biyokimya (2. baskı), Saray Medikal Yayıncılık, 1997: 409-489.

27. Hussain MM, Fatma S, Pan X, Iqbal J. Intestinal lipoprotein assembly. Curr Opin Lipidol 2005; 16:281-285.

28. Yalçın A, Çetin M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. J Fac Vet Med. 2001;20:123-129.

29. Julve J, Martin-Campos JM, Escola-Gil JC, Blanco-Vaca F, Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics, *Clin Chim Acta* 455 (2016) 134–148.

30. Sniderman, A. and Durrington, P. (Eds). (2010). Fast Facts: Hyperlipidemia, Oxford: Health Press Limited, 7-8.

31. Feingold KR, Grunfeld C, *Introduction to Lipids and Lipoproteins*, in: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP (Eds.), Endotext, South Dartmouth (MA), 2000.

32. Magkos F , Sidossis LS. Measuring very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in man in vivo: how different the various methods really are. Curr Opin Clin Nutr Metab Care *7*: 547–555, 2004.

33. Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. Anatol J Cardiol. 2017 Aug;18(2):149-154.

34. Mahley, W.R., Weisgraber, K.H., Farese, R.V.: Wıllıams Textbook Of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23 Çeviri: TEİKKURT, C., Dokuzuncu Baskı, W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.

35. Hollanders, B., Mougin, A., N'diaye, F., Hentz, E., Aude, X., Girard, A.: Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure, Comp. Biochem. Physiol. (B), 84 (1), 83-89, 1986.

36. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis*. 1998;141:17–30.

37. Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Beaudeux JL, Peynet J, Legrand A, Delattre J. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:939–48.

38. Rye K-A, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. Journal of Lipid Research. 2014;55(2) :168-79.

39. Sansoy, V. (Editör.) (2011). Dislipidemilerin tedavi kılavuzu, İstanbul: Logos Yayıncılık, 8-36.

40. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002 Jun 13;417(6890):750-4.

41. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rothenneder M, et al. Effect Of Antioxidants On Oxidative Modification Of LDL; Ann Med;1991; 23: 573-581.

42. Tamer, İ., Dabak, R., Tamer, G., Orbay, E. ve Sargın, M. (ty.). Güncel Kılavuzlar Işığında Hiperlipidemi. Aile Hekimliği Dergisi, 2(3), 6-10.

43. Neal WA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed), Elsevier-Saunders Press, Philadelphia, 2007, pp: 580-592.

44. Wang F, Kohan AB, Lo CM, Liu M, Howles P, Tso P. Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism. Journal of lipid research. 2015 Aug;56(8):1403-1418.

45. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. Gene. 2016 Oct 30;592(1):193-199.

46. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. Curr Opin Lipidol. 2010 Aug;21(4):319-323.

47. Su WP, Sun LN, Yang SL, Zhao H, Zeng TY, Wu WZ, Wang D. Apolipoprotein C1 promotes prostate cancer cell proliferation in vitro. J Biochem Mol Toxicol. 2018 May

48. Vargatu I. Williams Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica (Bucharest). 2016;12

49. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. Atherosclerosis. 2017;267:49–60.

50. Ramms B, Gordts PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Vol. 29, Current Opinion in Lipidology. 20

51. Taskinen MR, Boren J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease Curr Atheroscler Rep. 2016;18:59.

52. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res.* 1985;26(5):556–565.

53. Brown WV, Baginsky ML. Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972;46(2):375–382.

54. Rassart E, Bedirian A, Do Carmo S, Guinard O, Sirois J, Terrisse L, Milne R. Apolipoprotein D. Biochim Biophys Acta. 2000 Oct 18;1482(1-2):185-198.

55. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. J Mol Med (Berl). 2016 Jul;94(7):739-746.

56. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res. 2016;57:1953–1975.

57. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG . Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. Crit Care. 2003; 7(6):413–414.

58. Humphries SE, Peacock RE, Talmud PJ. The genetic determinants of plasma cholesterol and response to diet. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1995; 9: 797-823.

59. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.

60. Cheng TO. Low cholesterol values are no longer common in China. Eur Heart J 2004; 25: 184.

61. Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. Presse Med. 1991,23; 20(39):1935-1938 2011 Mar;9(2):200-212.

62. Elmehdawi R. Hypolipidemia: a word of caution. *Libyan J Med*. 2008;3(2):84-90. Published 2008 Jun 1. doi:10.4176/071221

63. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. J Lipid Res 2003; 44: 878-83.

64. Di Leo E, Magnolo L, Lancellotti S, *et al.* Abnormal apolipoprotein B pre-mRNA splicing in patients with familial hypobetalipoprotei- naemia. J Med Genet 2007; 44: 219-224.

65. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, *et al.* Molecular diagnosis of hypo- betalipoproteinemia: an ENID review. Atherosclerosis 2007; 195: e19-27.

66. Burnett JR, Proos AL, Koutts J, Burnett L. Familial hypobetalipo- proteinaemia: a rare presentation to the lipid clinic. Med J Aust 1993; 159: 272-274.

67. Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY, *et al*. Mutations in MTP gene in abeta- and hypobeta-lipoproteinemia. Atherosclerosis 2005; 180: 311-318.

68. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipo- protein assembly. Biochim Biophys Acta 2000; 1486: 72-83.

69. Levy E, Roy CC, Thibault L, Bonin A, Brochu P, Seidman EG. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoprotei- nemia: transient malabsorption during infancy. J Lipid Res 1994; 35: 2170-2177.

70. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 19.

71. Peretti N, Roy CC, Sassolas A, *et al*. Chylomicron retention di- sease: a long term study of two cohorts. Mol Genet Metab 2009; 97: 136-142.

72. Alexopoulos CG, Blatsios B, Avgerinos A. Serum lipids and lipo-protein disorders in cancer patients. Cancer 1987; 60: 3065-3070.

73. Peterson C, Vitols S, Rudling M, Blomgren H, Edsmyr F, Skoog L. Hypocholesterolemia in cancer patients may be caused by elevated LDL receptor activities in malignant cells. Med Oncol Tumor Pharmacother. 1985; 2(3):143-147.

74. Muller CP, Trilling B, Steinke B. The prognostic significance of total serum cholesterol in patients with Hodgkin's disease. Cancer 1992; 69: 1042-1046.

75. Evagelos N Liberopoulos, Moses S Elisaf. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. HORMONES 2002, 1(4):218-223.

76. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid pa- tients. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5353-5357.

77. Kung AW, Pang RW, Lauder I, Lam KS, Janus ED. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroi- dism. Clin Chem 1995; 41: 226-231.

78. Westerman MP. Hypocholesterolaemia and anaemia. Br J Haema- tol 1975; 31: 87-94.

79. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. Am J Hematol. 2007; 82(3):199-202.

80. Johnsson R, Saris NE. Plasma and erythrocyte lipids in hereditary spherocytosis. Clin Chim Acta.1981,10; 114 (2-3):263-268.

81. Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. J Natl Med Assoc. 2003; 95(9):813-817.

82. Hartman C, Tamary H, Tamir A, Shabad E, Levine C, Koren A, Shamir R. Hypocholesterolemia in children and adolescents with beta-thalassemia intermedia. J Pediatr. 2002; 141(4):543-547.

83. Yokoyama M, Suto Y, Sato H, Arai K, Waga S, Kitazawa J, Maruyama H, Ito E. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. Pediatr Int. 2000; 42(6):613-619.

84. Bjerve KS, Evensen SA, Stray-Pedersen S, Skrede S. On the pathogenesis of acquired hypo-beta-lipoproteinemia. A case associated with sideroblastic anemia. Acta Med Scand.1982; 211(4):313-318.

85. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of circulating cholesterol and apo lipoprotein levels during sepsis. Clin Chem Lab Med. 1999;37:357-62.

86. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H, Arthur KA, Imamura K, Wilmore D et al. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase I and pharmacologic study. J Natl Cancer Inst. 1988;80:1039-44.

87. Van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ, Vellenga E et al. Effects of recombinant humaninterleukin-6 in cancer patients: a phase I–II study. Blood. 1994;84:1434-41.

88. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, *et al.* The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syn- drome. Surg Infect (Larchmt) 2004; 5: 39-49.

89. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. Crit Care. 2003; 7(6):R145-153.

90. Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin.120 cases. Rev Med Interne. 1998; 19 (3):168-172.

91. Badiaga S, Barrau K, Parola P, Brouqui P, Delmont J. Contribution of non-specific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterole- mia. J Travel Med 2002; 9: 117-121.

92. Apostolou F, Gazi IF, Kostoula A, *et al.* Persistence of an athero- genic lipid profile after treatment of acute infection with brucella. J Lipid Res 2009; 50: 2532-2539.

93. Deniz O, Gumus S, Yaman H, *et al.* Serum total cholesterol, HDL- C and LDL-C concentrations significantly correlate with the radio- logical extent of disease and the degree of smear positivity in pa- tients with pulmonary tuberculosis. Clin Biochem 2007; 40: 162-166.

94. Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. Hepatology 2009; 50: 1030-7.

95. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 34: 428-434.

96. Su TC, Lee YT, Cheng TJ, Chien HP, Wang JD. Chronic hepatitis B virus infection and dyslipidemia. J Formos Med Assoc 2004; 103: 286-291.

97. Chen Z, Keech A, Collins R, *et al.* Prolonged infection with hepati- tis B virus and association between low blood cholesterol concen- tration and liver cancer. BMJ 1993; 306: 890-894.

98. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. Metabolism. 1997; 46(6):625-633.

99. Brar P, Kwon GY, Holleran S, Bai D, Tall AR, Ramakrishnan R, Green PH. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. Am J Med. 2006; 119(9):786-790.

100. Vuoristo M, Väänänen H, Miettinen TA. Cholesterol malabsorption in pancreatic insufficiency: effects of enzyme substitution. Gastroenterology. 1992; 102(2):647-655.

101. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1998; 33(11):1213-1218.

102. Hsiao C, Miqdadi J. Hypolipidemia Impacts Mortality in Patients with HIV and Hepatitis C Co-infection. Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 2002; 42:27-30.

103. Ettinger WH, Sun WH, Binkley N, Kouba E, Ershler W. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995; 50(3):M137-140.

104. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. Crit Care Clin. 2006; 22(1):151-159.

105. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. Intensive Care Med. 1999; 25:748–751.

106. Bakalar B, Hyspler R, Pachl J, Zadak Z. Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma. Wien Klin Wochenschr. 2003,28; 115(21-22):775-779.

107. Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. J Trauma. 1980; 20:971–975.

108. Zissin R, Osadchy A, Gayer G, Kitay-Cohen Y. Extrarenal manifestations of severe acute pyelonephritis: CT findings in 21 cases. Emerg Radiol. 2006; 13(2):73-77

109. Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. Crit Care Med. 2005; 33(7):1610-1615.

110. Lindh A, Lindholm M, Rossner S. Intralipid disappearance in critically ill patients. Crit Care Med. 1986; 14:476–480

111. Gui D, Spada PL, De Gaetano A, Pacelli F. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. Intensive Care Med. 1996; 22(8):790-794.

112.Bentz MH, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aiguë de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse. A propos de 120 cas [Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases]. Rev Med Interne. 1998 Mar;19(3):168-72. French.

113.Manolio TA, Ettinger WH, Tracy RP, Kuller LH, Borhani NO, Lynch JC, Fried LP. Epidemiology of low cholesterol levels in older adults. The Cardiovascular Health Study. Circulation. 1993 Mar;87(3):728-37.

114.Peng LN, Liang CK, Chou MY, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ, Chen LK. Association between serum copper, zinc and hospital admissions among care home residents. Arch Gerontol Geriatr. 2010 Jul-Aug;51(1):e24-7

115.Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Gómez-Ortega A, Martínez-Gallego G, Mariscal-Ortiz M, Martinez-Gonzalez MA, Sillero-Arenas M. Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death, and length of hospital stay. Arch Surg. 2002 Jul;137(7):805-12.

116. Lee SH, Lee JY, Hong TH, Kim BO, Lee YJ, Lee JG. Severe persistent hypocholesterolemia after emergency gastrointestinal surgery predicts in-hospital mortality in critically ill patients with diffuse peritonitis. PLoS One. 2018 Jul 6;13(7): e0200187

117. Tomita M, Ayabe T, Shimizu T, Nakamura K. Preoperative Total Serum Cholesterol and Patients' Survival in Resected Nonsmall Cell Lung Cancer. Lung Cancer Int. 2012;2012:463520.

118. Shin HS, Lee HR, Lee DC, Shim JY, Cho KH, Suh SY. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2006 Jun;31(6):493-501

119.Chiang CK, Ho TI, Hsu SP, Peng YS, Pai MF, Yang SY, Hung KY, Tsai TJ. Low-density lipoprotein cholesterol: association with mortality and hospitalization in hemodialysis patients. Blood Purif. 2005;23(2):134-40.

120. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. Clin Investig. 1994 Dec;72(12):939-43.

121. Shin HJ, Roh CK, Son SY, Hoon H, Han SU. Prognostic value of hypocholesterolemia in patients with gastric cancer. Asian J Surg. 2021 Jan;44(1):72-79.

122.Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, Barie PS. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Surg Infect (Larchmt). 2004 Spring;5(1):39-49.