

Kaliteli İlaç İçin Yaptıklarımız

T. C.
SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Ö N S Ö Z

İLAC en değerli varlığımız olan sağlığımızın vazgeçilmez parçasıdır.

Hekimlerimizin önerdiği tedavi, ancak uygun seçilmiş ve kendisinden beklenen özellikleri eksiksiz taşıyan İLAÇ'la mümkün olabilir.

İLAC, gerektiğinde yalnız hayat kurtarmakla kalmayıp, hastanın fiziksel ya da ruhsal durumunu iyileştirerek yaşamın «kalitesini» yükseltir.

Kendisinden beklenen bu özellikleri verebilmek için İLAÇ, her zaman belirlenmiş standartlarda olmak zorunda bulunduğundan üretimi de, diğer endüstri dallarına kıyasla çok daha farklı özen, ciddiyet ve dikkat ister. Bu çok özel endüstri dalı, aynı zamanda çağdaş gelişmelere ve sürekli ilerleyen teknolojiye ayak uydurmak için, kendini yenilemek ve mükemmele doğru yol almak zorundadır.

Ülkemizde İLAÇ'a ilişkin tüm konularla sorumlu tek birim olan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, işte bu noktadan hareketle, sizlere her zaman kusursuz, beklenen etkiye sahip ve güvenli İLAÇ sunulabilmesi ve ilacın piyasada her zaman bulunabilmesi için yoğun ve kapsamlı bir görevi üstlenmiş bulunmaktadır.

Bakanlığımız bu görevi yürütürken, siz Sayın tüketicimizin çıkarlarını herşeyden üstün tutan bir anlayışla konuya yaklaşmakta, son yıllarda yaptığı çok olumlu çalışmalarla İLAÇ'ta kaliteyi sağlamış olmanın kıvanç ve onurunu taşımaktadır.

Bu çalışmalarımızı tanıtmak, zaman zaman aklınıza takılan sorulara cevap vererek sizleri aydınlatmak amacıyla, elinizde bulunan bu kitapçığı, hizmetinize sunmuş bulunuyoruz.

Sağlıklı ve huzurlu günler dileklerimizle...

**İLAC VE ECZACILIK
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

1. İLAÇ NEDİR?

İlaç, hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir faaliyetini değiştirmek için kullanılan kimyasal, bitkisel ve biyolojik kaynaklı maddelerdir.

Bu maddeler belirli kurallara göre, belirli dozlarda basit veya birleşik olarak ilaç haline getirilir ve hastanın kullanımına sunulur.

2. İLAÇTAN NE BEKLENİR?

İlaç herşeyden önce etkili olmalıdır. Yani tanımında belirtildiği gibi, koruyucu, teşhis sağlayıcı veya tedavi edici olmalıdır.

İlaç aynı zamanda güvenli olmalıdır. İlacı kullanan kişide ortaya çıkan yan ve istenmeyen etkilerin, zararlı etkilerin, kabul edilebilir ölçüde olması gerekir.

3. İLACIN SİZE ULAŞINCAYA KADAR HANGİ AŞAMALARDAN GEÇTİĞİNİ BİLİYOR MUSUNUZ?

Bir maddenin ilaç olarak piyasaya çıkması için uzun süre yoğun araştırmalar yapılır. İlk önce ilaç olabileceği düşünülen maddenin ne gibi etkileri bulunduğu araştırılır.

Daha sonra bu madde deney hayvanları ve insanlar üzerinde denenerek, klinik araştırmalar tamamlanır. Bu aşamada ilacın beklenen etkisi yanında, yan etkileri de belirlenir. Gerekirse bu etkileri en aza indirmek için etken maddenin yapısında değişiklikler yapılır.

Daha sonra, son şeklini almış etken maddeyi, size en uygun bir ilaç biçiminde sunmak için çalışmalar sürdürülür. Bu çalışmalar tamamlandığında artık «ilaç» kendisinden beklenen tüm etkileri verebilecek güçtedir.

Bu ilacı Türkiye’de piyasaya çıkarmak isteyen firma Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı’na ilaç hakkındaki tüm bilgileri vermek zorundadır. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nde danışman olarak görev yapan ve belirli aralıklarla düzenli olarak toplanan «İlaç Danışma Bilimsel Komisyonu» bu başvuruları inceler. Söz konusu komisyonda ilgili fakültelerin öğretim üyeleri ve klinik hekimleri yer alır. Bu inceleme sonucu, o ilacın etkinliği, güvenilirliği ve hepsinden önemlisi ülkemiz yararına olup olmadığı etraflıca tartışıldıktan sonra uygun bulunanların ruhsat almasına karar verilir.

Ancak ilacın piyasaya çıkması için bu karar yetmez. Üretilen ilaçlardan alınan örnekler, Bakanlık laboratuvarlarında kontrol ettirilerek istenilen niteliklerde olup olmadığı araştırılır. Daha sonra bu ilacın fiyatı yine, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nce saptanır. En son olarak da, Genel Müdürlüğümüze gönderilen numune, ambalaj,

ambalaj üzerindeki bilgiler, prospektüs v.s. gibi özellikleri yönünden incelenip, uygun bulunduktan sonra satış izni verilir.

4. İLACIN ZARARLI ETKİLERİ NASIL ORTAYA ÇIKAR? GÜVENLİ İLAÇ KULLANIMI NASIL SAĞLANIR?

İlacın kullanılanın yararına olması esastır. Ama içindeki kimyasal maddelerin tamamen zararsız olması da imkânsızdır. Bu maddeler normal olarak vücutta bazı organlarda istenen etkilerin yanında, diğer organlarda istenmeyen, rahatsız edici etkilere yol açabilir. Buna «İlacın Yan Etkileri» diyoruz.

Bir de bu maddelerin ilaç haline getirilişi yani üretimi sırasında (tablet, şurup, ampul, v.s.) yapılan işlemler uygun değilse, çeşitli zararlı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Ayrıca ilacın bilinçsiz ve yanlış kullanışı da çok önemli sağlık sorunlarına yol açabilir.

5. İLACIN HER AŞAMADA KONTROLÜ NEDEN ÇOK ÖNEMLİDİR?

İlaç yüksek bir teknoloji ürünüdür ve her zaman birinci kalitede olmak zorundadır. Yaşamın ilk şartı olan sağlığı doğrudan etkilediği için bu hassas ürünün kontrollü olarak üretilmesi, depolanması, taşınması, saklanması, reçeteye yazılması ve kullanılması gereklidir.

6. İLACIN KALİTESİ NASIL KONTROL EDİLİR?

İlacın kalite kontrolü birkaç aşamalı bir işlemdir. İlacın kaliteli üretilmesi herşeyden önce üretimin sürekli kontrolü ile mümkündür. Bu kontrol hem yapılan işlemlerin belli kurallara uygunluğunu, hem de her aşamadaki ürünün laboratuvarlarda yapılan çeşitli analizlerini içerir. Ayrıca, ilaç ambalajının, ambalaj ve prospektüslerindeki bilgilerin, ilaç üretim yerlerinin kontrolü de «kalite kontrol» içinde değerlendirilmektedir.

Burada unutulmaması gereken nokta, ilaçta kalite kontrolünün önce ilacın ruhsatlandırılması için yapılan incelemelerle başladığıdır.

7. TÜRKİYE'DE ÜRETİLEN BÜTÜN İLAÇLARIN SİZE KUSURSUZ OLARAK SUNULMASINDAN KİM SORUMLUDUR?

Anayasamızda Devlete verilen «halkın sağlığını koruma» görevini Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yürütür. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı içinde ilaçlardan sorumlu birim ise İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ'dür.

8. BU SORUMLULUK NASIL YÜRÜTÜLÜR?

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, ilacın en mükemmel biçimde sizlere ulaşması için çeşitli çalışmalar yapar. Bunlar kısaca ilacın ve üretim yerinin önceden incelenerek ruhsata bağlanması; bu üretim yerlerinin sürekli denetimi; piyasadan ve üretim yerlerinden alınan numunelerin analizi ve satış izni uygulamasıdır.

Bütün bu görevleri yürütmek için İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Bakanlık Müfettişleri, illerdeki Sağlık Müdürlüklerindeki eczacılar ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü ile işbirliği halindedir.

9. İLACIN KALİTELİ ÜRETİMİNİ SAĞLAYAN GMP KURALLARI NELERDİR?

GMP, İngilizce «Good Manufacturing Practices» denilen ve «İyi Üretim Uygulamaları» anlamındaki sözlerin baş harflerinin kullanılmasıyla oluşan uluslararası bir kısaltmadır.

Anlamı, ilacın üretim yerinde tüm girdilerden başlayarak (hammadde, ambalaj, v.s.) belirli kurallara uygun şekilde işlem görmesidir, görmesidir.

Açacak olursak, önce ilaç yapımında kullanılan her türlü madde ve malzemenin nereden geldiği, ne özellikler taşıdığı saptanır. Bunlar kullanılmadan önce ayrı depolarda bekletilip, kalite kontrolünde uygun bulunduktan sonra üretime alınırlar. Üretimin her safhasında kalite kontrol işlemleri devam eder. Son ürün, ambalajlanmış; prospektüsü, varsa diğer malzemesi ambalaj içine yerleştirilmiş ve üzerine üretim tarihi, seri numarası, son kullanma tarihi basılmış haldedir.

Bu arada ilaç üretiminin yapıldığı binalar, depolar, makine ve malzemeler, bölümler ilacın özelliklerine uygun büyüklükte, şekilde ve özellikte olmak zorundadır. Yani ilaç steril (mikroplardan arınmış) ise, steril sahalarda üretilir. Mesul müdür ve diğer personel belirlenmiş meslek gruplarından ve belirli özelliklere de sahip olmalıdır. Üretim, kalite kontrol, depoda uygulanan karantina ve temizlik bakım işlerinin kayıtları her seri ilaç için tam ve düzenli olarak tutulur.

GMP Kuralları ilacın firmadan çıkışıyla sınırlı değildir. Tüketiciden ve sağlık personelinin gelen her türlü şikâyetin de kayıtlara geçirilmesi; uygun önlemlerin alınması ve sağlığı etkileyebilecek her tür şikâyetin firma tarafından İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilmesi de zorunludur.

Kısaca; GMP İlaçta Kalite demektir.

10. TÜRKİYE'DE GMP UYGULAMASI NE ZAMAN BAŞLADI?

Bu uygulama 1 Kasım 1984'te ilgili yönetmeliğin Resmi Gazete'de yayınlanması ile başladı.

11. ÜLKEMİZDE UYGULANAN BU KURALLARIN DÜNYA'DAKİ BENZERLERİNDEN FARKI VAR MIDIR?

Ülkemizde ilaçla ilgili her türlü uygulamada Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği standartlar esas alınmaktadır. Yani uygulamalarımız, gelişmiş ülkelerin uygulamaları doğrultusunda ancak kendi yapımıza daha uygun hale getirilmiş şekildedir.

12. GMP, İLAÇ ENDÜSTRİSİ OLAN KAÇ ÜLKEDE UYGULANMAKTADIR?

GMP, dünyada 36 ülke tarafından uygulanmaktadır. Bir ülkede GMP Kuralları uygulanıyor ise, uluslararası kalitede üretim yapılıyor demektir.

13. BİR İLAÇ ÜRETİCİSİNE ÜRETİM YERİ İZİNİ NASIL VERİLİR?

Önce üreticinin, hangi tip ilaç yapacağı dikkate alınarak, gerekli bina, teçhizat, malzeme ve personele sahip olup olmadığı belgelerden incelenir. Bu konulardaki belgeler tatmin edici ise, Bakanlık Müfettişleri ve teknik elemanlardan oluşan bir ekip buraya giderek, üretim yerini görür. İlaç üretimi için yalnız GMP Kurallarına uygun bulunan yerlere üretim izni verilir. Üretime geçtikten sonra da denetimler devam eder.

14. TARIM İLAÇLARI, KOZMETİKLER VE İLAÇLAR AYNI FABRİKADA ÜRETİLEBİLİR Mİ?

İnsan sağlığını korumak için ilaç fabrikalarında her türlü önlemlerin alınması zorunludur. Bu nedenle kozmetikler ancak ilaç üretilen yerlerden ayrı katlarda üretilebilir. Tarım ilaçlarının ise çok zehirli özellikleri yüzünden ilaç üretilen binalardan tamamen farklı binalarda üretilmeleri hükme bağlanmıştır.

15. İLAÇ FABRİKALARININ DENETİMİ KİMLER TARAFINDAN YAPILIR?

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı müfettişlerinden, ilaç konusunda özel eğitim görmüş olanlar, Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha İlaç Kontrol Şubesinden teknik elemanlar, gerektiğinde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü eczacıları ekipler oluşturarak ilaç fabrikalarını denetlerler. Daha sonra izlenmesi istenen bazı durumların kontrolü için Sağlık Müdürlükleri Eczacılık Şubelerinden de yardım istenebilir.

16. DENETİMDEN GEÇEMEYEN İLAÇ FABRİKASINA NE GİBİ BİR İŞLEM UYGULANIR?

Denetimlerde ilaç üretiminin kalitesini tehlikeye sokacak durum görülürse fabrika kapatılır. Aksaklık bazı bölümlere aitse, kapama kısmen yapılabilir. Üretici Fabrikada aksaklıklar ve yanlışlıklar düzeltilinceye kadar üretim yapılamaz. Yeniden üretime geçmek için yeni bir denetimle istenen düzenlemenin yapıldığını Bakanlığa göstermek zorunludur.

17. TÜRKİYE'DE EN OK DENETLENEN İŞYERLERİNİN İLAÇ FABRİKALARI OLDUĞUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Genel Müdürlüğümüz, ilaç fabrikalarını yılda en az bir kez teftiş eder. Gerekli durumlarda bazı fabrikalar için bu sayı artar. Türkiye'de yılda ortalama 300 denetim yapılan bir başka endüstri yoktur.

18. ECZANELERDE SATILAN İLAÇLARIN KALİTE KONTROLÜ NASIL YAPILIR?

Eczanedeki ilaçlar, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı elemanlarınca, iki türlü kontrol edilir.

Birincisi; ambalaj içinde eksik ilaç bulunması, ilaçta gözle görülebilen hata ve değişiklikler gibi yanlışlıkların kontrolü (Ayrıca ilacın üzerinde belirtilen son kullanma tarihinin geçmemiş olması da bu hatalar arasına girer).

İkincisi; düzenli olarak Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı elemanlarınca, piyasadan alınan örneklerin Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü laboratuvarlarında kontrolü (Bu hizmetler, dünyada kabul edilen en son ilaç standartları gözönüne alınarak ilaçların vasıflarına uygun olup olmadıkları çeşitli analizlerle tesbit edilerek yürütülür.).

19. İLAÇ ANALİZİ YAPAN LABORATUARLAR HANGİ KURUMA BAĞLIDIR?

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı adına ilaç analizlerini Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığına bağlı İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü 5 ayrı bölüm ve 24 laboratuvardaki uzman kadrosu ile yapar.

20. ANALİZ SONUCUNDA «HATALI» OLARAK BELİRLENEN İLAÇ İÇİN HANGİ İŞLEMLER UYGULANIR?

Yapılan analizlerde uygun olmadığı belirlenen ilaçlar derhal üretici firmasına bildirilerek belli bir sürede piyasadan geri çekilmesi istenir. Bu işlem İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün hatalı ilaçların

geri çekilmesine ilişkin yayınladığı yönetmelik esaslarına göre yapılır. Firma bu ilaçların, bedelini de ödeyerek ecza depoları ve eczanelerden geri çekmek, kendi depoarında bulunanları da satmamak durumundadır. Firma aynı zamanda Bakanlığa bu ilaçları dağıttığı yerleri, topladığı miktarları ve aynı hatanın tekrarlanmaması için aldığı önlemleri bildirmek zorundadır.

Firmaya geri çekme duyurusunun yapıldığı tarihten, Bakanlığa alınan önlemlerin bildirilmesine kadar bu ilacın üretimi yapılamaz.

Bakanlık, bozuk çıkan ilaçların piyasada bulunup bulunmadığı da Sağlık Müdürlükleri aracılığıyla kontrol ettirir.

Bozuk ürün, eğer ıslah edilemiyorsa derhal imha ettirilir.

Bozuk ürünün hata derecesine göre sorumlular hakkında yasal işlem yapılır.

21. HER İLACIN YILDA KAÇ DEFA ANALİZİNİ YAPIYORUZ?

Genel Müdürlüğümüzde ilaçta kalite güvenliğinin sağlanması için çalışan Kontrol Programları ve Takibat Şubesi, fabrikalarda yapılan denetimlerin yanısıra piyasada dolaşan her ilacın analizinin yapılmasını programlamaktadır. Aylık programlar halinde ülkenin her köşesinden gelen numune ilaçlar analize gönderilmekte, gelen analiz sonuçları değerlendirilmektedir.

Bazı ilaçlara ihale, şikâyet veya bazı diğer nedenlerle daha fazla sayıda kontrol yapılmaktadır.

Ayrıca ithal edilen ilaçlar ve ilaç hammaddeleri de ayrı programlarla analiz ettirilmektedir.

22. İLAÇ ANALİZLERİ İÇİN NASIL VE NEREDEN NUMUNE ALINIR?

Bir ilacın analizi, ilk kez ruhsatlandırma işlemi için, firma tarafından gönderilen numunelerle yapılır. İlacın piyasaya çıkmasından sonra «İlaç Kontrol Programları» çerçevesinde eczane ve ecza depolarından yayınlanan numune alma yönergesine uygun olarak numuneler alınır. Üretim yerleri programlarına göre ise, üretim yerlerine gidilerek üretilmekte olan ve depoda bulunan ilaçlardan örnek alınır. Teftişler sırasında da numuneler alınabilmektedir.

Çeşitli kuruluşlar ihalelerle satın aldıkları ilaçlardan örnekler olarak analiz için Bakanlığımıza göndermektedirler.

Bakanlık, ayrıca yurt içinde üretilen ilaç hammaddelerinden de numune olarak analize tabi tutulmaktadır.

23. YILLARA GÖRE İLAÇ ANALİZ SONUÇLARINI GÖRMEK İSTER MİSİNİZ?

	Toplam	Uygun	Hatalı	% Hata
1981	921	734	184	20
1982	2165	1726	439	20
1983	3108	2600	508	16.3
1984	2421	2243	169	7
1985	1911	1777	134	7
1986	1060	970	90	8.5
1987	2943	2702	241	8

Hatalı ilaç oranı bütün dünyada % 8 olarak kabul edilmektedir.

24. SİZİN İLACI GÜVENLE KULLANABİLMENİZ İÇİN SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI'NDA KAÇ GÖREVLİNİN ÇALIŞTIĞINI BİLİYOR MUSUNUZ?

İlacın size güvenli bir şekilde ulaşmasını sağlamak için bugün İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde 104, Refik Saydam İlaç ve Kozmetikler Araştırma Müdürlüğü'nde 98, ayrıca 67 ilin Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüklerindeki eczacı, personel ve Bakanlık Müfettişleri çalışmaktadır. Size hizmet veren bu personel, konularında ayrıca eğitilmiş eczacı, kimyager, biyologlardır.

25. RUHSATLI İLAÇ NE DEMEKTİR.

Ruhsatlı ilaç, formül, etki özellikleri ve çeşitli araştırmalarda elde edilen verilerin incelenmesi ve yapılan analizleri sonucu, üretilerek tüketiciye ilaç olarak sunulabileceğine karar veren üründür. Türkiye'de bu işi Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde çalışan İlaç Ruhsatlandırma Bilimsel Komisyonu yapar.

26. NEDEN RUHSATSIZ İLAÇ KULLANILMASINA İZİN VERMİYORUZ?

Şimdiye kadar açıklamaya çalıştığımız gibi, ilaç, sağlıkla doğru-
dan ilgili olduğu, zaten hasta olan kişilerde kullanıldığı için çok dik-
katli olunması gerekli bir üründür. Hele bu ürünün çok küçük mik-
tarlarının vücudun farklı bölge ve sistemlerinde çok etkili olması, ko-
nunun önemini daha da arttırmaktadır. Üstelik bu ürünler, çevre ko-
şullarına hassastır. Üretiminde ve hatta üretildikten yıllarca sonra
aynı özellikleri taşıyabilmesi gereklidir. Hastaya, tavsiye edene ve

kullanana doğru ve eksiksiz uyarılar ve bilgileri vermelidir. En uygun kullanma şeklinde olmalıdır. Ortaya çıkabileceği bilinen veya bilinmeyen yan etkiler izlenecektir. Hastanın durumuna göre, hastalığın mı yoksa ilacın mı daha zararlı olduğu incelenecektir; bu ilacın ülkede üretilip hastaya sunulması uygun mudur, karar verilecektir. Sonuç olarak ilaçlar için ruhsat şartı koşulmasının nedeni, ilacın her aşamada kontrolünü sağlamak, hastaya etkili ve güvenli kullanım imkânı sunmaktır.

27. İLAÇ KULLANIRKEN RAHATSIZ EDİCİ BİR ETKİ GÖRÜRSENİZ NE YAPMALISINIZ?

İlaç kullanırken hissettiğiniz her rahatsız edici etkiyi doktorunuza bildirmeli, doktora ulaşmanız mümkün değilse eczacınıza sormalısınız.

28. «İLACIN YAN ETKİSİ» NE DEMEKTİR?

Bir kısım ilaçta yan etki ilacın normal farmakolojik etkisinin bir uzantısıdır. Yani, belli ilaçlar kullanılırken, örneğin, uyku verebileceğini, kilo almaya neden olabileceğini veya baş ağrısı yapabileceğini önceden biliriz. Burada önemli olan bu yan etkilerin hastalığın etkilerinden fazla olmaması ve kabul edilebilir ölçüde ortaya çıkmasıdır.

Bir takım yan etkiler ise, kullanım sırasındaki bazı ihmallerden kaynaklanır. Örneğin, ilacın kullanma zamanlarına dikkat edilmemesi veya ilaçla alınmaması gereken besinlerin yenmesi etkisizlik durumu yaratabilir. Kullanılan başka bir ilaç, doktorun verdiği ilaçla etkileşebilir, ilaçla alınan alkol bazı ilaçların etkisini şiddetlendirir.

Ayrıca «Advers Etki» dediğimiz bazı yan etkiler de vardır ki, bunlar tıbbın şu andaki bilgilerle nedenini çözemediği ve tamamını bilemediği reaksiyonlardır. Ancak, çeşitli klinik araştırmalarda ve daha çok bir hastanın ilaç kullanımı sırasında saptanan olaylarda ortaya çıkar.

29. İLACIN YAN ETKİSİ ÖNLENEBİLİR Mİ?

İlacın yan etkilerinden bir kısmının önlenmesi mümkündür. İlacın doğru kullanımı, mümkün olan durumlarda dozun azaltılması veya yan etkinin tedavisi için başka bir ilaçla tedavi gibi. Bazı yan etkiler ise ilacın bir süre kullanımından sonra kendiliğinden kaybolmaktadır.

Hayati önem taşıyan çeşitli allerjik etkiler ortaya çıkarabilecek ilaç gruplarının doktor kontrolünde kullanılması, diğer bir önlemdir.

Ancak «Advers Etki» şeklinde ortaya çıkan bazı yan etkilerin, genellikle ortaya çıkış mekanizmaları henüz bilinmediğinden önlen-

mesi güçtür. Advers İlaç Etkilerinin İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ndeki Merkeze bildirilmesi bu açıdan çok önemlidir.

30. SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI İLAÇLARIN YAN VE İSTENMEYEN ETKİLERİNİN SAPTANMASI KONUSUNDA NELER YAPMAKTADIR.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın ilaçtan sorumlu birimi olan İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, ruhsat aşamasında ilacın yan etkilerini gözönünde tutmakta, daha sonra Dünya Sağlık Örgütü'nden bu konuda gelen uyarıları dikkate alarak gerekli önlemleri almaktadır.

Bunun dışında, Kasım 1985'ten beri, ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan «Advers Etki»lerinin izlenmesi için kurulan «İLAÇ ADVERS ETKİLERİNİ İZLEME ve DEĞERLENDİRME MERKEZİ» çalışmalarına devam etmektedir.

31. İLAÇ ADVERS ETKİLERİNİ İZLEME ve DEĞERLENDİRME MERKEZİ NE İŞ YAPAR?

Merkezimiz, doktor, eczacı ve diğ hekimlerinden hastalarında ilaç kullanımı sırasında gördükleri yan etkileri bildirmelerini bekler. Bu amaçla bastırılan özel formları ülke çapında sağlık personeline dağıtmış bulunmaktayız. Gelen bildirimleri inceliyor ve kayıtlarımıza geçiyoruz. Bu konuda diğ er ülkelerde görülen etkileri de dikkate alıyor ve çeşitli kaynakları kullanarak araştırmalar yapıyoruz. Sorun görülen durumlarda gerekli uyarıları yapıp, önlemleri alıyor ve bildirimi gönderen kişiye de bilgi veriyoruz.

32. BU MERKEZ SİZE NASIL YARDIMCI OLUR?

İlaçla ilgili bir sorunuz varsa, doktorunuza veya eczacınıza danışınız. Onları, konuyu Merkezimize bildirmeleri için uyarınız.

İlaçların bazı istenmeyen etkilerini saptamak için başka bir yol yoktur.

Merkezin amacı, sizin ilacı tüm bir güvence ile kullanmanızı ve ilaçtan tam yararlanmanızı sağlamaktır.

33. GÖRÜNÜŞÜNDEN ŞÜPHELENDİĞİNİZ İLAÇLAR İÇİN NEREYE VE NASIL BAŞVURMALISINIZ?

Şüphelendiğiniz ilacı mümkünse açmadan, bir dilekçe ile Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne veriniz. Gereken, en çabuk şekilde yapıp, size bilgi verilecektir.

34. İLAÇ KUTULARI, İÇ AMBALAJ VE PROSPEKTÜSTEKİ BİLGİLER NE İŞE YARAR?

Kısaca bu bilgiler sağlık personeli ve tüketicinin ilacı en doğru ve güvenceli bir şekilde kullanılabilmesi içindir. Bu nedenle tüm bu bilgilerin hem tüketici hem de sağlık personeli tarafından son derece dikkatli okunması çok önemlidir.

35. İLAÇ KUTULARI ÜZERİNDE İMAL VE SON KULLANMA TARİHLERİNİ BELİRTMEK ZORUNLU MUDUR?

İlaç kutuları üzerinde ilacın üretim ve son kullanma tarihinin belirtilmesi zorunlu tutulmuştur. Çünkü ilaçların özelliklerini koruyabildikleri bir zaman süresi vardır. Bu süre her ilaç için ayrı olarak belirlenir. Yani bazısının kullanma ömrü bir yıl iken, bazısı beş yıl olabilir. Üzerindeki son kullanma tarihi, bu ilacı o tarihten sonra kullanmamanız konusunda sizi uyarmalıdır.

36. İTHAL EDİLEN İLAÇ HAMMADDELERİ NASIL KONTROL EDİLİR?

İthal edilen ilaç hammaddeleri için de Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'ndan izin alınması zorunludur. Bu izin verilirken bütün dünyada uygulanan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen sistem kullanılır ve ilaç hammaddelerinin geldiği ülkenin sağlık otoritesinden alınmış, fabrikanın GMP kurallarına göre üretim yaptığına dair bir belge istenir. Bu belge o hammaddenin o ülkede istenen tüm koşullara uygun olduğunu gösterir.

Bu belgenin yanı sıra bu hammaddelerden dönem dönem örnekler alınarak analiz sertifikalarına uygunluğu kontrol ettirilmektedir.

37. TÜRKİYE'NİN İLAÇ İLE İLGİLİ ULUSLARARASI İŞBİRLİĞİ İLAÇ KALİTESİNİ NASIL ETKİLEDİ?

İlaç kontrolünün her aşamasında, dünyanın gelişmiş devletleri ve Dünya Sağlık Örgütü ile sürekli işbirliği içindeyiz. GMP, sertifika, teftiş gibi uygulamaları Dünya Standartları ile sürdürüyoruz ve devamlı bir bilgi alışverişi halindeyiz. Ayrıca ilaçta sağlanmış olan bu çok sıkı işbirliği sayesinde; yurt dışında alınan her karar gecikmeksizin İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nce değerlendirilmekte ve karar bağlanmaktadır. Buna karşılık bizim aldığımız tüm kararlar da yine gecikmeksizin bu ülkelere duyurulmaktadır. Bütün bunlar size ulaşan, ilacın, gelişmiş ülkelerde üretilenlerle aynı kalitede olması demektir.

38. ÇEŞİTLİ ÜLKELERİN SAĞLIK BAKANLIKLARININ İLAÇ KONUSUNDAKİ ÇALIŞMALARIMIZI ÖRNEK ALDIKLARINI BİLİYOR MUSUNUZ?

Fransa, Lüksemburg, Hollanda, Bulgaristan, Portekiz, Romanya, Yugoslavya, İngiltere, Güney Afrika gibi ülkeler yapılan çalışmaların İngilizceye çevrilerek bütün dünyaya dağıtılması sonucu ilaç konusundaki uygulamalarımızı takdirle karşıladıklarını ve birçoğu da; kendilerine örnek alacaklarını belirtmişlerdir.

39. İNGİLTERE'DE İLAÇ KONUSUNDA YAPILAN BİR TOPLANTIYA KATILAN 125 ÜLKEDEN SADECE BEŞİNE KONUŞMA HAKKI VERİLDİ. BU BEŞ ÜLKEDEN BİRİNİN TÜRKİYE OLDUĞUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Türkiye'nin çok kısa bir süre içinde uygulamaya koyarak yürüttüğü ilaçla ilgili düzenlemeler, toplantıya katılan ülkeler arasında hayret ve hayranlıkla karşılandı. Toplantıda konuşma hakkı veren 5 ülkeden birisi olan Türkiye temsilcisi, bu alanda çok sayıda soruyu cevaplandırarak çalışmalarımız hakkında ayrıntılı bilgi verdi.

40. İSPANYA - MADRİT'DE YAPILAN UNİDO 3. İLAÇ KONFERANSINDA TÜRKİYE'YE İLAÇ FABRİKALARININ DENETİMİNDE GÖSTERİLEN BAŞARI VE MÜFETTİŞ EĞİTİMİNDEKİ SÜREKLİLİK İÇİN TEŞEKKÜR EDİLDİĞİNİ BİLİYOR MUSUNUZ?

69 ülkenin katıldığı bu toplantıda Dünya Sağlık Örgütü yetkilileri, Türkiye'ye GMP Uygulaması için yürürlüğe koyduğu bir dizi yasa ve yönetmeliği başarıyla sürdürmesi, devamlı ve başarılı eğitim çalışmaları ve sonuç olarak piyasadaki ilaçların kalite kontrol sonuçlarının daha iyiye gitmesi nedeni ile teşekkür ettiler.

41. DÜNYANIN EN GÜVENİLİR SAĞLIK OTORİTELERİ OLAN FDA (ABD), DHSS (İNGİLTERE), BGA (BATI ALMANYA) ve İKS (İSVİÇRE) GİBİ KURULUŞLARLA SÜREKLİ BİLGİ ALIŞ VERİŞİNDE BULUNDUĞUMUZU BİLİYOR MUSUNUZ?

Evet, yoğun girişimlerimiz sonucu, artık bu ülkelerle ilaçla ilgili her konuda bilgi alış verişinde bulunmaktayız.

42. TÜRKİYE'NİN PİYASAYA VERİLEN İLAÇLARIN BİLİNMEYEN VE İSTENMEYEN YAN ETKİLERİNİ TESBİT İÇİN GÖSTERDİĞİ BAŞARI NEDENİ İLE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ'NÜN İSVEÇ'DEKİ ADR MERKEZİNE ÜYELİK BAŞVURUSUNUN KABUL EDİLDİĞİNİ BİLİYOR MUSUNUZ?

Dünya Amerika Birleşik Devletleri, Rusya, İsviçre, İngiltere, Federal Almanya, İsveç, Fransa gibi ilaç konusunda başarılı çalışmaları olan 26 ülkenin üye olduğu bu kuruluşa Türkiye 27. ülke olarak kabul edilmiştir.

43. ÖZEL SAKLAMA KOŞULLARI OLAN İLAÇLARI GEREKLİ KOŞULLARDA SAKLAMAYA ÖZEN GÖSTERİYOR MUSUNUZ?

Bazı ilaçların kutuları üzerinde ve prospektüslerinde «2-8 C arasında muhafaza ediniz» veya serin ve kuru yerde saklayınız» gibi uyarılar bulunmaktadır. Bu tür ilaçlar, kolaylıkla bozulabilen ilaçlar olduklarından bildirilen sakama koşullarına uygun olarak muhafaza edilmelidir. Bu nedenle ilaçtan beklenen yararın sağlanabilmesi için eczanede olduğu gibi evlerde de ambalaj üzerindeki bilgiler dikkatle okunarak ilaçlar tüketilinceye kadar gerekli saklama koşullarına titizlikle uyulmalıdır.

YAPTIĞIMIZ KONTROLLER, ARAŞTIRMALAR, ANALİZLER, TEFTİŞLER, SİZE SUNULAN İLACIN KALİTE GARANTİSİDİR.

İLAC VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Plazma Lipitleri ve Arterioskleroz

Doç. Dr. Kuddusi CENGİZ

Dr.ERCÜMENT OVALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fak. İç Hast. Bölümü

SAMSUN

GİRİŞ

Arteriosklerozda en önemli faktörün hiperlipidemi olduğu ailesel hiperkolesterolemili hastaların homozigot formlarının 20 yaş civarında arteriosklerozdan ölmeleri nedeniyle kesinlik kazanmıştır. Bu hastalarda arterioskleroz çok büyük ölçüde gelişmekte ve miyokart infarktüsü (MI) 5 kez daha sık olarak izlenmektedir. Yine son yapılan çalışmalarda plazma kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı riski arasında sıkı sıkıya ilişki olduğu işaret edilmiştir.

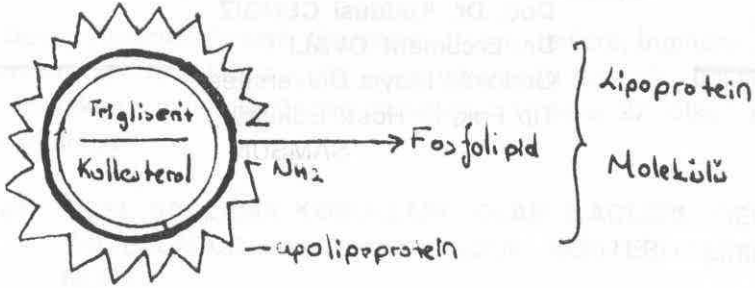
Breslow ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda plazma kolesterolü ile koroner arteriosklerotik hastalıklar (CAD) arasındaki ilişkiyi teyid etmişler ancak Winston Churchill Sen olarak adlandırılan 8. ve 9. dekata kadar her türlü risk faktörünü üzerinde taşıdıkları halde MI geçirmeyen hastalara dikkat çekmişlerdir oysa sigara içmeyen, yüksek kolesterolü diyet kullanmayan, aktif bir hayat yaşamasına rağmen 2. ile 4. dekatta MI geçiren hastaların varlığı bilinmektedir. Breslow eskiden olduğu gibi plazma kolesterolü, HDL kolesterolü HDL kolesterol/total kolesterol oranlarının arterioskleroz için iyi bir gösterge olmadığı, en iyi göstergenin ve arteriosklerozun gelişmesinde en büyük rolün apolipoprotein A-I in oynadığını ifade etmiştir. Breslow bu konuda Apolipoprotein gerçeği üzerine çalışmış ve moleküler düzeydeki mutasyonların arterioskleroz üzerindeki rolünden bahsetmiştir.

Görüldüğü gibi arteriosklerozda hiperlipideminin rolünü anlaşılabilmek için lipoprotein transportunun fizyoloji ve biyokimyasını bilmek zorundayız.

Genel bilgiler

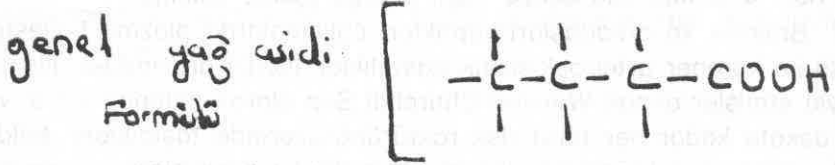
Lipidler suda erimediklerinden dolayı lipoproteinler içinde plazmada taşınırlar. Lipoproteinlerin iki ana tabakası vardır.

- a — core tabakası (Trigliserit ve kollersterol esterlerinden oluşur)
- b — surface tabakası (Posfolipid ve apolipoproteinlerden oluşur)

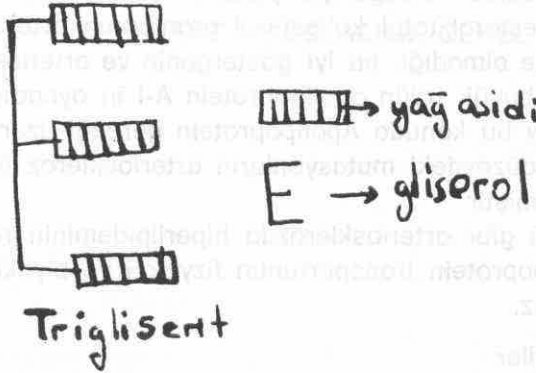


Surface tabakası lipoprotein suda erirliğini sağlar.

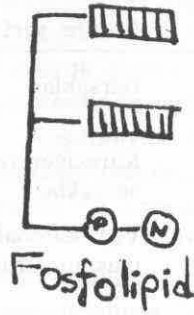
Yağ asidleri : Düz zincirli bileşikler olup boyu, içindeki karbon atomu sayısına bağlıdır. Yağ asidleri içindeki çift bağ kapsayan (Doymamış) ve çift bağ kapsamayan (Doymuş) zincirler halinde bulunurlar.



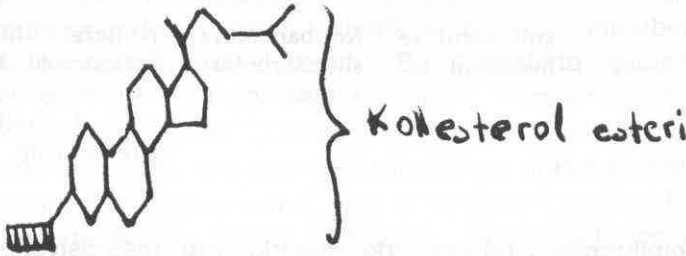
Trigliseritler : 3 yağ asidi ile esterleşmiş gliserolden oluşur. Yağ dokusundaki lipidlerin % 95 i tripliserittir.



Fosfolipidler : Fosfat ve N kapsayan kompleks lipidlerdir. İnsan vücudundaki ana fosfolipidler lesitin ve sfingomyelindir.



Kolesterol : Steroid yapıya sahip olup diğer steroidler, bundan sentez edilir.



Lipoprotein filtrasyon tipleri (tespit yöntemlerine göre)

Ultrasontrifikasyon	Filtrasyon	Elektrotorez	
Şilomikron (10^3 - 10^5 SF)	L	—	Pro Trigliserit KLR
VLDL (20.400 SF) (çok küçük dansiteli lipoproteinler)	M	Pre B	Pro Trigliseri Kol PL
LDL (0.20 SF) (düşük dansiteli lipoproteinler)	S	B	Protein Tri/Kolesterol fosf
HLD (0) (yüksek dansiteli lipoproteinler)	—	—	Protein T Kol Fosfolipid
FFA + Albumin (Serbest yağ asitleri)	—	—	

Lipoprotein tipleri	Majorlipid	Üretim yeri	Fonksiyonu
1 - Şilomikronlar	Trigliserid	Barsaklar	Exojen trigliserid transpatu
2 - VLDL	Triyliserid	Karaciğer ve barsaklar	endojen trigliserid transpatu
3 - LDL (intermedia- teara - lipo- protein)	Kollesterol ve trigliserit,	VDL katobaliz- masının ürünü	— —
4 - LDL	kollesteröl	VLDL kataboliz- masının ürünü	kollesterol ve fosfolipidleri periferik hücrelere ve steroid yapımında kullanılmak üzere taşırlar.
5 - HDL	kollesterol ve fosfolipid	Kc, barsak ve şilomikronların katobalizması sonucu oluşur.	periferal hücrelerden kollesterolü karaciğere taşır ve steroid sentezinde kullanılacak yerlere götürür.

Şilomikronlar : Barsaklarda yapırlılar yağ absorpsiyonu için gereklidirler görevleri eksojen lipidleri karaciğer ve periferal dokulara taşınmasıdır. Şilomikronların büyük kısmı duktustorosikula genel dolaşıma katılırken küçük bir kısmı karaciğere gider. Dolaşımdaki şilomikronlar yağ dokularınca yakalanıp lipoprotein liplaz enzimi ile içindeki trizliseritleri FFA ya çevirip yağ dokusuna aktarır bu olaylar neticesinde şilomikronun boyu ve çapı küçülür. Sonuçta plazma, şilomikronlardan temizlenir ve plazma berraklaşır.

VLDL : Primer olarak karaciğerde üretilir ve endojen lipid metabolizmasında rol oynar.

IDL : (intermediate densty lipoproteinler) : Şilomikron ve VLDL'nin metabolizması sonucu olur. Fonksiyonu iyi bilinmemektedir. Karaciğerdeki kollesterol katobalizmasında rol oynadığı sanılmaktadır.

LDL : Kollesterolü taşıyan majör lipoproteindir kollesterol ve fosfolipidleri periferal hücrelere taşır. Kollesterol endokrin organlarda steroidlerin prekürsürüdür. Normalde LDL direkt olarak sentez edilmez VLDL'nin katabolizması sonucu oluşur. Plazmada LDL'nin konsantrasyonu ile arterioskleroz gelişimi arasında güçlü bağlantılar vardır.

HDL : Arterioscleroz insidansının azalmasında rol oynayan major lipoprotein sınıfıdır. Bir negatif rihs faktörüdür. Kolesterolü steroid sentezinde prekürsör olarak görev yapması için endokrin organlara taşır. Karaciğer ve intestinde yapılır, VLDL ve şilomikron katabolizması sonucunda da oluşabiliyor. HDL₂ ve HDL₃ subfraksiyonları olup, HDL₂'nin azalması arterioskleroz riskinin artmasına yol açmaktadır. HDL₃'teki değişimler bu konuda herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır.

Apolipoproteinler : Artan deliller lipoprotein metabolizmasında ve arteriosklerozda apolipoproteinlerin önemli bir anahtar rolü oynadıklarını göstermiştir.

Apo B : major apolipoprotein olup, LDL'de bulunan apoprotein B'dir. VLDL ve şilomikronlarda da bulunur. 2. tip Apo B vardır. Apo B--100 VLDL, IDL, HDL'de bulunur kc. de sentez edilir. Apo B-48 şilomikronlarda bulunur, intestinde üretilirler. Apo B şilomikron ve VLDL formasyonunda rol oynar. Genetik bir hastalık olan abeta lipoproteineminde Apo B sentezi olmaz. Bu hastalıkta şilomikronlar yoktur, beraberinde yağ mal absorpsiyonuyla beraber seyrederek ve VLDL miktarları çok düşük LDL ise hiç yoktur. Apo B'nin major fizyolojik fonksiyonu LDL reseptörlerini tanıma ve preferal kolesterol metabolizmasında regülasyondur. Apo B seviyeleri familyal hiperkolesterolemide büyük ölçüde artmıştır. Ayrıca arteriosklerozda LDL kolesterolü ve plazma kolesterolü düzeyinden çok daha iyi bir göstergedir. Plazma kolesterolü ve LDL kolesterolünün normal olmasına rağmen arteriosklerotik süreci bulunan kişilerde Apo B düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Apo E : Şilomikron, şilomikron artıkları ve HDL'de bulunan apoliproteindir. Muhtemelen kc ve periferal hücrelerde sentez edilmektedir. Bunun kapsamı içine beyin hücreleri de dahildir. Apo E, LDL ve şilomikron remnant reseptörlerini tanıyarak. Periferden karaciğere uzanan kolesterolün final katabolizmasında rol oynar.

Apo AI HDL'nin major proteindir karaciğer ve intestine sentez edilir. LCAT (lesitin kolesterol acil transferaz enz) enziminin aktivasyonunda bir co-faktör olarak rol oynar, Apo AI'nin major fonksiyonlarından biri de kolesterol transportunda rol oynamaktır. Kolesterolün hücreden temizlenmesinde major faktörüdür. HDL kolesterolü ve/veya Apo AI ile ASKH arasındaki ilişki gösterilmiş ve negatif bir korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır.

Apo C : Karaciğerde sentez edilir. Apo C II'nin fonksiyonları tesbit edilebilmiş ve lipoprotein lipaz enziminin aktivatörü olduğu bulunmuştur.

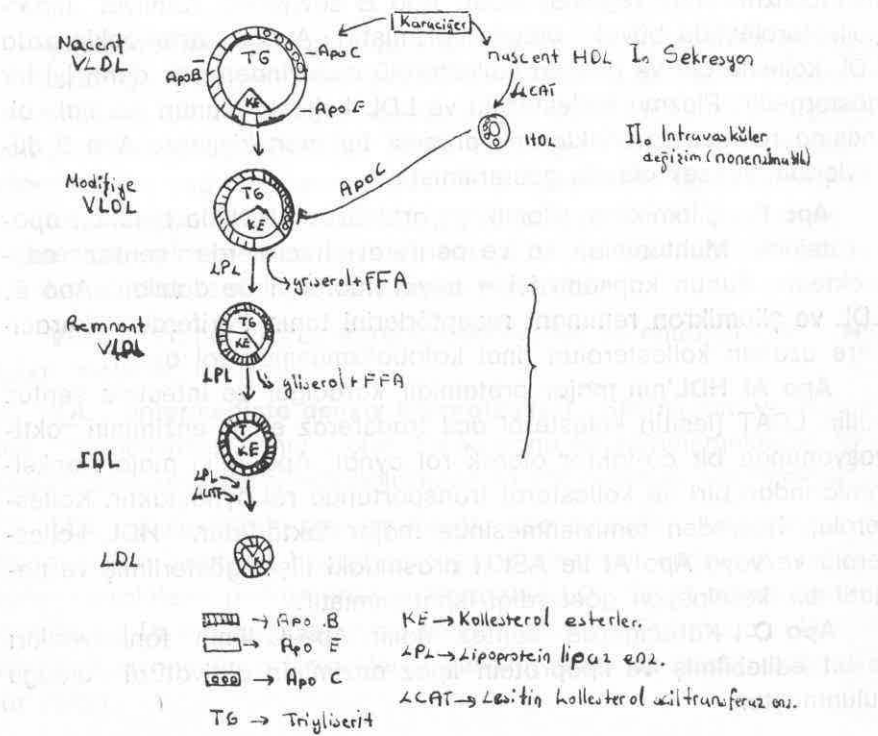
Apo D : Fizyolojik olarak önemli bir apoproteindir. Karaciğerde HDL'den diğer lipoproteinlere kolesterol esterlerinin transferlerini gerçekleştirerek kolesterolün final katabolizmasında rol oynar.

Lipoprotein metabolizmasında enzimler : Lipoprotein metabolizması değerlendirilmesi henüz tam olarak anlaşılamamış olan enzimlerin etkileşmesine bağlıdır.

Lipoprotein lipaz : Anahtar enzimlerden biridir. Parankimal hücrelerde yapılır ve periferde Trigliseritleri yağ asitlerine hidrolize eder. Dolaşımda tesbit edilemezken endotelial hücre yüzeylerinde tesbit edilebilir. Lipoprotein lipaz enzimi VLDL'nin LDL'ye dönüşümünden de sorumludur. Benzer bir enzim olan hepatik trigliserid lipaz enzimi HDL₂'yi HDL₃ çevirmektedir.

LCAT : Plazmada kolesterolün esterleşmesini sağlar plazmada ölçümü mümkündür.

Son günlerde dikkatler lipid transferine çekilmiştir. Örneğin kolesterol esterleri HDL'den VLDL, LDL ve şilomikron öncülerine nakledilir. Kolesterol esterlerinden zengin VLDL ve şilomikronlarda karaciğer tarafından metabolize edilir. Bir diğer lipid transferinde fosfolipidlerin transfer proteinler aracılığıyla lipoprotein sınırları arasında gerçekleşir.



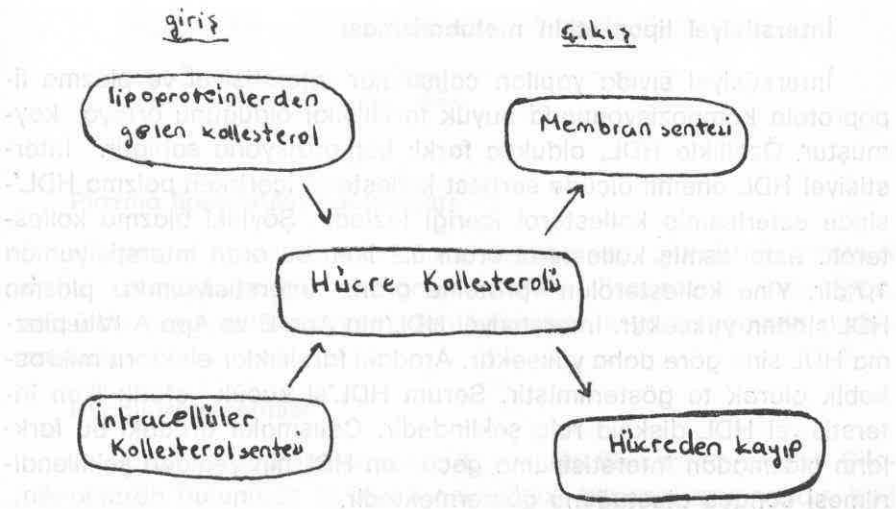
Şemada gösterildiği gibi lipoprotein metabolizması karaciğerde gerçekleştirilir. Karaciğer ve barsaklar nascent lipoprotein adı verilen lipoprotein partiküllerini sekrete ederler. Bunlar plazmada bulunan analoglarından farklıdır. Daha sonra 2. faz başlar bu faz non enzimatik bir proses olup intravasküler değişimin gerçekleştiği fazdır. Apo E ve Apo AI VLDL'den IDL'ye ApoC'de HDL'den VLDL'ye transfer edilirler. Yine bu fazda lipoprotein transferi sonucu lipid konsantrasyonları da değişir. 3. faz enzimatik faz olup VLDL remnant ve LDL formasyonu enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Sonuçta VLDL, LDL, e kadar yıkılır. VLDL remnantların çoğu LDL'ye dönerken bir kısmında karaciğer tarafından katabolize edilir.

Tip III. hiperlipoproteinemiler de VLDL remnant LDL'ye dönüşmemekte ve IDL birikmektedir. (intermediate densitii lipoprotein).

Bunun sonucunda da arterioskleroza eğilim artmaktadır.

Hücre içi kolesterol sentezi ile hücrelere kolesterol alımı arasında bir ilişki vardır. Brown ve Goldstain'nın yaptığı bir çalışmada LDL reseptörlerinin hücrelerin kolesterol hemostazında çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir, kolesterol en çok periferik hücrelerde sentez edilir. Fakat genellikle LDL aracılığıyla gelen kolesterolün kullanımı tercih edilir. Burada esas rolü LDL'yi yakalayan LDL reseptörleri oynar. LDL reseptöre bağlandığında parçalanır ve serbest kolesterol açığa çıkar.

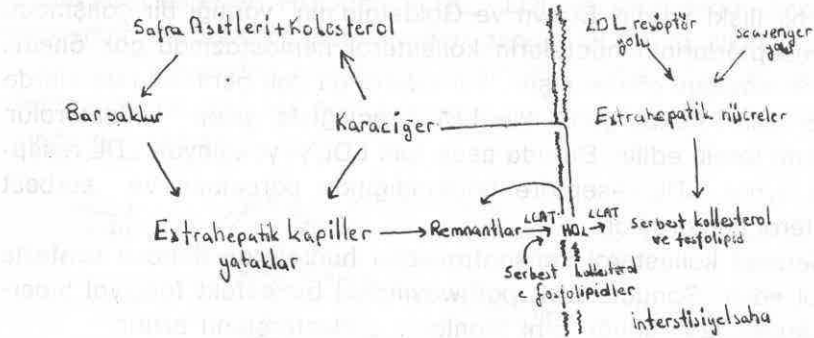
Serbest kolesterol konsantrasyonu hücrelerde denova sentezle kontrol edilir. Sonuçta LDL pathwayındaki bir defekt familial hiperkolesterolemide olduğu gibi planlama kolesterolünü artırır.



Dönüşümlü kollolesterol transportu

Hücre içi kollolesterol içeriği dolaşım ile gelen ve içeride denova sentezle oluşturulan kollolesterolden oluşur. Kollolesterol hücre içinde yeterli düzeye ulaştığında karaciğere taşınır. Bu kollolesterolün dönüşümlü transportu olarak adlandırılır. Kollolesterolün karaciğere taşınmasında en büyük rolü HDL₅ oynar. 1968'de Glomset'in ileri sürdüğü hipoteze göre HDL, LCAT enzimi aracılığıyla içindeki kollolesterolu esterleştirir. Hücre membranında ise bol miktarda bulunan serbest kollolesterol ODL'ye fiziksel gradient farkı ile geçer. Böylece hücreden kollolesterol aktarılmış olur. HDL'de direk karaciğerde veya VLDL remantlarına dönerek karaciğere ulaşır ve katabolize edilir.

Aşağıda gösterildiği gibi Hovel'den alınan şemada endojen kollolesterol metabolizması anlatılmaktadır.



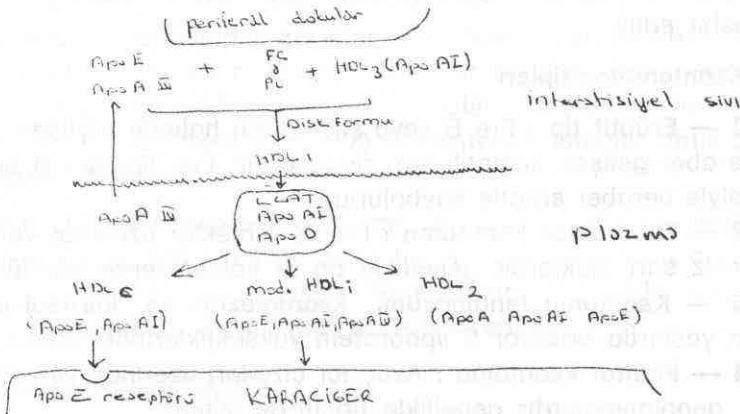
İnterstisyel lipoprotein metabolizması

İnterstisyel sıvıda yapılan çalışmalar interstisyel ve plazma lipoprotein kompozisyonunda büyük farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle HDL₅ oldukça farklı kompozisyona sahiptir. İnterstisyel HDL önemli ölçüde serbest kollolesterol içerirken plazma HDL'sinde esterleşmiş kollolesterol içeriği fazladır. Şöyleki plazma kollolesterolu esterleşmiş kollolesterol oranı 0,2 iken bu oran interstisyumda 1,7'dir. Yine kollolesterolün proteine oranı interstisyumda plazma HDL'sinden yüksektir. İnterstisyel HDL'nin Apo E ve Apo A IV'ü plazma HDL'sine göre daha yüksektir. Aradaki farklılıklar elektorn mikroskopik olarak ta gösterilmiştir. Serum HDL'si küçük sferik iken interstisyel HDL diskoid rulo şeklindedir. Çalışmalar aradaki bu farkların plazmadan interstisyuma geçerken HDL'nin yeniden şekillendirilmesi sonucu oluştuğunu göstermektedir.

Bu yeni HDL, apoprotein içeriklerini sirkülasyondaki serbest Apolipoproteinlerden veya periferel hücrelerde denova olarak sentez edilen apoproteinlerden elde ederler. Plazmadan intertisyuma geçen HDL periferik hücrelerden gelen serbest killesterol ve fosfo lipidlerle motifiye edilirler. Plazmadan intertisyuma geçen HDL fraksiyonu HDL₃ olup apo AI'den zengindir. Görüldüğü gibi hücrelerden killesterolü alan interstisiyel HDL'nin ana taşıını Apo AI oluşturmakta bu da killesterol transportunun nedenli apo AI ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İnterstisiyel HDL (HDL i) deki Apo E periferel dokulardan apo A IV ise plazmadan elde edilir. HDL'i plazmaya geçtiğinde LCAT enzimi ile ilişkiye girerek modifiye olur ve 3 sub gruba ayrılır.

- 1 — HDL₂
- 2 — HDL_c (kc'deki apo E reseptörlerini uyarır)
- 3 — HDL_i (kc'e hızla girip metabolize olur)

Aşağıda şematize edilen bu olayın artiosklerotik plak oluşumunda anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir.



Plazma lipoprotein hastalıkları

Karşımıza hyper ve hypo lipoproteinemiler olarak iki hastalık grubu çıkmaktadır. Her iki grupta defekt lipoprotein formasyon, transport veya katabolizmasından birbirinde veya birkaçında olabilmektedir.

Hypolipoproteinemiler

A — Abetalipoproteinemi : LDL yokluğu ile karakterizedir. Şilomikronlarda bulunmaz VLDL'de çok düşük konsantrasyondadır. Yağ

malabserbsiyonu ile karakterizedir. Apolipoprotein B sentezinde defekt vardır.

B — Familial Hypobetalipoproteinemi : LDL konsatrasyonu % 10 ise % 50 arasında normal bulunur ancak şilomikron formasyonu bozuktur bu hastalar uzun yaşarlar ve sağlıkları iyidir.

C — Familial lipoprotein defekti (Tanyier hast.) : Homozigot formları belirti verir. HDL plazmada yoktur. Kolesterol esterleri dokularda toplanır. Önemli ölçüde şilomikron ve VLDL sekresyonu da azalmıştır. Elektrofrezde pre B bantı bulunmazken B bantı bulunur (endojen triglişeritleri taşır). Bu hastalarda Apo C sentezi yoktur ki bu lipoprotein lipaz aktivatörüdür. Bunun sonucu hastalarda hipertrigliseritemi mevcuttur.

Hiperlipoproteinemiler

Prematüre kardiyavasküler hastalık veya ksantomatoz bulunan olgularda hiperlipoproteinemilerden kuşulanmak gerekir. Bu hastalara özgül bir semptom bulunmazken plazma kolesterol düzeyinin artmış olarak saptanması veya plazmanın bulanık olarak görülmesi ile tesbit edilir.

Ksantomatoz tipleri

1 — Erüptif tip : Pre B veya şilomikron halinde triylişerit artışı ile beraber gelişen kaşıntılı sarı nodüllerdir. Plz. lipitlerinin normale inmesiyle beraber süratle kaybolurlar.

2 — Tüberostaz ksontama : Diz ve dirsekler üzerinde yer alan düzensiz sarı plaklardır genellikle tip III lipidemilerde görülür.

3 — Ksontoma tendinozum, ksantolezma ve korneal arkus : Erken yaşlarda başlıyor β lipoprotein yüksekliklerinde izlenir.

4 — Plantar ksontoma : Avuç içi çizgileri üzerinde yer alan kabarıklık depolanmalardır genellikle tip III de izlenir.

Hiperlipidemiler iki ana gruba ayrılır.

1 — Primer

2 — Sekonder

Primer hiperlipoproteinemiler

Familial lipoproteinlipaz defekti (Tip I) : Şilomikronlar plazmadan çok yavaş temizlenirler. Şilomikron seviyeleri çok yükselmiştir. VLDL'de yüksektir. Fakat LDL ve HDL'de düşüş vardır. Diyetten yağların kısıtlanması ile kısmen düzelirler. Apo C II defektinin bir varyasyonu olarak karşımıza çıkar (Apo C II lipoprotein lipazın cofaktörüdür) koroner arter hastalığı riski düşüktür.

Famlyal kollerolemla (Tip II) : LDL yüksekliği ile karakterizedir. Plazma kolleroleml yüksektir. Tip II b de ilave olarak VLDL'de yükselmiştir. Lipid depolanmaları çok sık izlenir (ksontoma, ksontolezma, atheromlar). Tip II hiperlipoproteinemi hypotrioidizme ikincil olarak ta oluşabilir. Arterio skleroz insidansı yüksektir. Wolman hastalığına benzeyen bu hastalıkta kolleroleml ester hidrolaz bozuk olduğunda kolleroleml ester dokuda birikir. HDL metabolizması ise normaldir.

Famlyal tip III hiperlipoproteinemi : şilomikron ve VLDL remnantları (IDL) artmıştır. (IDL = intermetiade dansity lipoprotein) elektroforezde anormal bir B bantı şeklinde izlenir. Xsontoma ve arterioskleroz mutlaka izlenir. Tedavisinde yağ ve kolleroleml kısılr kişi zayıflatılır. Burada defekt Apo E'dedir. Apo E'nin 3 formu vardır (E2, E5, E4) bu hastalarda E2 tefektif olup Apo E reseptörleri ile ilişkiye girmez.

Famlyal trigliseridemi (Tip IV) : Endojen Trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. VLDL çok yüksek düzeydedir. Kolleroleml çok yüksek olup glukoz intoleransı sıklıkla mevcuttur. HDL ve LDL normalin biraz altındadır. Bu hastalık koroner arter hastalıkları ile sıklıkla beraber seyredir. Yine bu hastalıkla beraber tip II diyabet, obesite, alkol alışkanlığı, progestasyonel hormon alımı görülür. Primer tipte tedavide diyetten karbonhidrat, yağ, kolleroleml kısıtlanır antihiperlipemik ilaçlar kullanılır.

Famlyal tip V hiperlipoproteinemi : şilomikron ve VLDL ikisi birlikte yükselmiştir. LDL ve HDL düşüktür. Ksantomalar sıklıkla verilir. Arterio skleroz insidansı düşüktür. Glukoztoleransı sıklıkla bozuk ve obosite, diyabetle birlikteedir. Diyetle tedavi edilirler.

Sekonder hiperlipemiler

Diabetes Mellitus

Nefrotik Sendrom

Hipotrioidizm

Disglobinemi

Pankreatit

Böbrek yetmezliği

Aşırı alkol

Gebelik

Oral kontraseptifler

Biliyer obstrüksiyon

Glikojen depo hastalıkları

Arteriosklerozun lipid işaretleri

Arteriogenesis 2 önemli olayla oluşur.

1 — Plateletlerden salgılanan growth faktörü rol oynadığı platelet endotel etkileşmeleri ve;

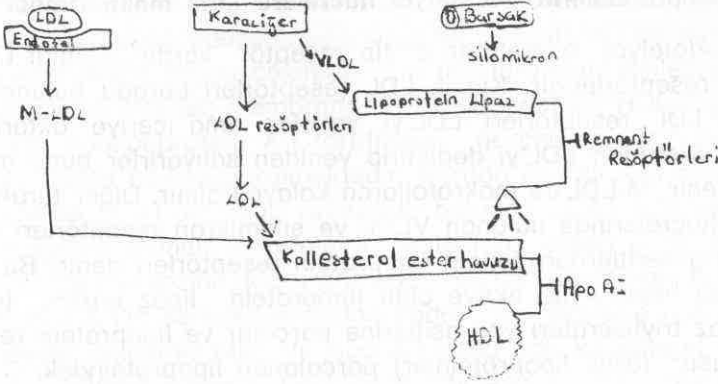
2 — Sellüler kolesterol esterlerinin transportundaki denge ve ya dengesizlikler sonucu olaylanan lipid depolanması.

Arteriogenesisi provoke eden faktörün inanıldığı üzere arter endotel injurisi olduğudur. Bu injuri, Mekanik veya hemodinamik stresle oluşabilir hatta Ag-Ab kompleksleri, kimyasal ajanlar injuriden sorumlu olabilirler. Endotel hasarı gerçekleştiğinde plateletler o bölgeye birikirler ve içlerindeki granülleri boşaltırlar. Bunların içinde platelet growth faktörü diye bilinen önemli bir protein bulunur. Bu hormonun moleküller ağırlığı 30.000 doltundur. Bu hormon salınımından sonra düz kas ve fibroblastlar üzerinde bulunan spesifik reseptörlerce yakalanır sonuçta hücrelerde DNA üretimi, fosforilasyon hızlanır, mikrosomal enzimler artar, hücresel proliferasyon gerçekleşir. Mikrosomal aktivasyon ise kollegen, elastin, mucopolisakaridozları artırır. Görüldüğü gibi platelet-GF ü konnektif doku proliferasyonunda tetik çekici görevi yapmaktadır. Yapılan araştırmalarda safen venden yapılan koroner by-pass ameliyatlarında geç dönemde görülen oklüzyondan bu prosesin sorumlu olduğu ve antiplatelet tedavi ile bu sonucun gecikebileceği gösterilmiştir. By-passtan sonra gelişen oklüzyonda yapılan elektron mikroskopik çalışmalar intimal proliferasyonun tek başına oklüzyonda sorumlu olduğunu; hiperlipemi olmadıkça da lipid toplanmasının olmadığını göstermiştir.

Lipid depolanmasının mekanizması-Küvet-hipotezi ile açıklanmıştır. Bu hipotezde ana tema hücre içi kolesterol esteri miktarının spesifik reseptörlerce ayarlandığı ve küvetten kolesterol esterlerinin boşaltılmasında HDL tarafından özellikle de apolipoprotein A-I tarafından yapıldığıdır. Bu iki proses arasındaki dengesizlik büyük ihtimalle lipid depolanmasından sorumludur.

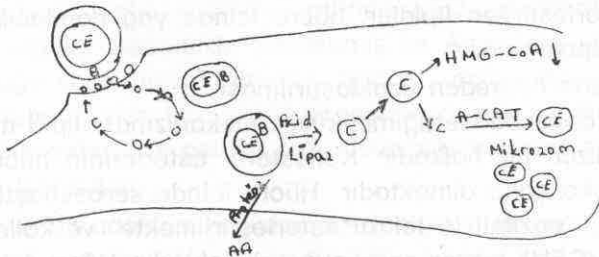
Kolesterolün hücre içine giriş mekanizması

Düz kas fibroblastlarda LDL reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler 1979'da ilk kez Goldstein ve Brown tarafından tariflenmiştir. Bugün bu reseptörler izole edilebilmiş ve karakteristikleri tesbit edilmiştir. Son günlerde bu reseptörlere ait spesifik DNA koonları da gösterilmiştir. LDL reseptörleri Apo B ve Apo E içermektedirler. LDL reseptörlere bağlantıktan sonra içeriye girer ve lizozomlarda lipazlar kolesterol esterlerini serbest kolesterole çevirir-



ken proteazda apoproteinleri ayrıştırır. Lizozom içi kolesterol yeterli düzeye ulaştığında reseptörlerini etkileyerek yeniden LDL alımını durdurur. LDL reseptörleri lizozomlardaki kolesterol boşalana dek reseptörlerin hücre yüzeyindeki coated-pits denen spesifik yeri ile lizozomlar arasında bir sirkülasyona girer. Lizozomlardan salınan kolesterol acil kolesterol acil transteraz enzimi ile tekrar esterleştirilir. (Bu genellikle oleat esteri şeklindedir). Esterler ise hücre düzeyinde yağ damlacıkları olarak birikir.

LDL reseptörleri dışında işleyen bir ek yol daha vardır, bu yolda reseptör aracılığı olmadan LDL içeriye alınmaktadır. Bu yol familial hiper kolesterollemi gibi LDL reseptör defekti bulunan hastalarına göre geçiş gösterir. Homoziyot fonlarında reseptör yokken heteroziyot formlarında % 50 oranında defekt vardır.



- A-CAT : Acil kolesterol acil transferaz enzimi
- HMG-CoA : Kolesterol sentezini kontrol eden enzim
- B : Apolipoprotein B
- C : Kolesterol
- CE : Kolesterol esteri

Lipoproteinlerin endotelial hücelere giriş mekanizması

Endotelial hücelerde 2 tip reseptör vardır. Bunlar LDL ve VLDL reseptörleridir. Klasik LDL reseptörleri burada bulunmaz buradaki LDL reseptörleri LDL'yi yakalar ama içeriye aktarmazlar. Ama yakalanan LDL'yi değiştirip yeniden salıverirler buna modifiye LDL denir. M-LDL'de makrofojlarca kolayca alınır. Diğer taraftan Endotel hücelerinde bulunan VLDL ve şilomikron reseptörleri ki bunlara trigliseritlerden zengin lipoprotein reseptörleri denir. Bu reseptörlerde heparin ile aktive olan lipoprotein lipaz enzimi bulunur. LP-lipaz triyliseritleri yağ asitlerine parçalar ve lipoprotein remnantlar oluşur. (artık lipoproteinler) parçalanmış lipoproteindeki C peptidi HDL'ye aktarılır. (Lipoprotein lipaz adipoz ve kas dokusunda da bulunur). Oluşan remnant partiküller karaciğerin remnant reseptörlerine tekrar alınır veya LDL'ye dönerler hepatik reseptörler Apo B ve Apo E'yi Apo C'den önce tanır. Eğer yeterli miktarda C proteini remnanttan ayrılmadıysa hepatik reseptörler partikülü tanımayacaktır. (Apo C'nin inhibitör etkisi)

Makrofojların rolü :

Makrofojlar Monosit ve fagositik hücelerden oluşur. 2 tip reseptör taşırlar. 1. reseptör endotelial hücelerden salgılanan M-LDL'yi yakalar. Bu reseptörler doyurulamazlar. M-LDL'yi hücre tamamen lipitle dolana kadar veya hücre ölene kadar toplarlar. Bu regülasyon düzensizdir ve çöpü yolu diye adlandırılır. Makrofojlar lipoprotein lipaz tarafından remnant VLDL haline çevrilmiş olan lipoproteinleri 2. reseptörleri olan remnant reseptörleri aracılığıyla toplarlar. İçeri giren kollersterol esterleri lizozomlarda hidrolize edilir, ve serbestleştirilir. Hücre içindeki acil kollersterol acil transferaz enzimi ile tekrar esterleştirilen lipidler, hücre içinde yağ damlacıkları olarak yeniden depolanırlar.

Lipidlerin hücreden uzaklaştırılması

Daha önce bahsettiğimiz küvet mekanizması lipid metabolizmasında yalnızca bir halkadır. Kollersterol esterlerinin hücreden ayrılışı bir başka yolla olmaktadır. Hücre içinde serbestleştirilen kollersterol A-CAT enzimi ile tekrar esterleştirilmekte ve kollersterol ester hidrolazla (CEH) tekrar serbestleştirilmektedir. Hücre içinde bu döngü sürekli devam eder. Bu resirkülasyon lipid depolanmasında ve deponun erimesinde oldukça önemli olup sürekli devam eder. Brown ve arkadaşları introcüllüler özel bir bölgede sürekli CEH aktivitesi göstermişlerdir. Hücrenin kollersterol ester siklusu adı verilen bu siklus oldukça önemlidir. Çünkü serbest kollersterol ya membran içi-

ne girmekte veya A-CAT enzimi ile tekrar esterleştirilmektedir. Membran içine giren kolessterolde özel bir reseptöre alınmadıkça membrandan hücre dışına çıkamaz. İşte membrandaki kolessteroller tekrar esterleştirilmeden membrandan uzaklaştırılması HDL yüzeyinde bulunan Apolipoprotein A-I tarafından gerçekleştirilir. Burada apo A-I'in önemi açıkça görülmektedir. Burada önemli rolü olan bir diğer enzimde LCAT'dır. HDL yüzeyinde bulunan LCAT HDL'ye alınan kolessterolü hemen esterleştirir. Kolessterol esteri suda erime-diğinden hücre merkezine doğru göç eder. Bu da kolessterole bağlan-mış olan apo A-I'in serbestleşmesine neden olur. Böylece apo A-I'in satüre olması önlenmiş olur. Ve Apo A-I daha çok kolessterol yaka-layabilme imkânına kavuşur. Görüldüğü gibi Apo A-I Arteriosklerotik plaktan kolessterolün uzaklaştırılmasında major rolü oynamaktadır. Bu koroner arteriosklerozu olan hastalarda da korole olarak apo A-I'in neden düşük bulunduğunu açıklar. Gerçekten de arterioskle-rotik hastalıklarda Apo A-I, HDL kolessterolünden çok daha iyi bir göstergedir. Çünkü HDL kolessterol ölçümü bize serbest ve bağlı kolessterolün bulunduğu tamamıyla doymuş HDL partiküllerini de içine alacaktır.

Koroner anjiyo yapılmış 105 hastada 1 veya 3 damarı tıkalı olan vakalarda Apo A-I'in seviyesini düşük bulmuşlar buna karşılık koroner sklerozu olmayanlarda Apo A-I yüksek bulmuşlardır.

Yapılan çalışmalar Apo A-I'in en iyi gösterge olduğunu sonra bu-nu sırasıyla Apo A II, ve Apo B'nin takip ettiğini göstermiştir.

Tüm apolipoproteinler HDL kolessterol, HDL kolessterolü/total kolessterol oranından, total kolessterol veya trigliseritden çok daha iyi koroner arter hastalığının göstergeleridir.

Bu göstergeler anjiyo kontrolü altında ASO, periferel arterio sklerozis ve sağlıklı insanlarda incelenmiş ve Apo A-I'in yine en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır. Apo A-I seviyesinin düşüklüğü hastalığın bulunduğu iyi bir göstergesidir. Ancak sağlam insan-larda hastalığın gelecekte gelişip gelişmeyeceğine işaret edip etme-yeceği henüz bilinmiyor.

Breslow ve arkadaşları Houston'da geniş bir grupta yaptıkları bir çalışmada A-I genini DNA üzerinde göstermişler. Yine gen'defekti bulunan kişilerde Apo A-I'in düşük bulunduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda Apo A-I striktüründe mutasyonlarla oluşan ge-niş farklılıklar göstermiştir. Bir teoriye göre de otoantibodiler Apo A-I'in striktürünü değiştirmekte veya plazmadaki miktarını azaltmak-tadır.

Famiyal koroner hastalığı olanlarda tesbit edilen % 90 oranındaki Apo A-I yapı farklılığı genlokusları üzerinde gösterilmiştir. Bu bulgular arterio sklerozun genetik riskinde de en önemli göstergenin Apo AI olduğunu ortaya koymaktadır.

Arterioskleroz epidemiyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar koroner arter hastalığında multifaktöryal etiolojinin rol oynadığını göstermiştir. Bilinen 3 büyük risk faktörü

- 1 — Sigara
- 2 — Hipertansiyon
- 3 — Hyperlipemi'dir.

Sigara :

Sigara yalnızca koroner arter hastalığı (CAD) için risk faktörü değildir. Özellikle kanser ve birçok pulmoner hastalık etiolojisinde rol oynar. Klinik olarak sigara katranı ve nikotinin kardiyovasküler etkileri kesin olarak ispatlanmadığı için küçümsenebilir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sigara içen kadın ve erkeklerde koroner arter hastalığı oranının çok yüksek olduğunu göstermektedir. Bu oran sigarayı bırakanlarda normal popülasyona göre halâ yüksek kalmakta ise de sigara içen gruplara oranla belirgin ölçüde düşmektedir.

Hipertansiyon : (HT)

Diyastolik kan basıncının 115 mmHg'dan yüksek olduğu durumlar belirgin koroner arter hastalığı riskini taşımaktadır. Diyastolik kan basıncı yüksekliğinin tedavisi ise bu riski azaltmaktadır. Yapılan taramalar sistolik kan basıncının yüksekliğinin de risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur.

Orta hafif hipertansif vakalardan oluşan hastalarda tiazid grubu diüretikler ve/veya β blokür uygulamaları koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır. Ancak tamamiyle mortaliteye etkili olmadığı da izlenmiştir.

Hipertansiyon tedavisinde uygulanan nonfarmakolojik tedaviler oldukça yararlı sonuçlar vermiştir. Bu yöntemlerin yan etkilerinin az olması nedeniyle oldukça popülarite kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda obesite ve alkolün kan basıncını yükselttiği ve 20 yaş ve yukarısındaki vakalarda düzenli egzersizle kan basıncı yüksekliğinin kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir.

Hiperlipidemiler

Eskiden beri hiperlipemi araştırmalarının foküsü yüksek trigliserit ve kollersterol üzerine yoğunlaştırılmış, gerçekten trigliserit ve kollersterol düzeyleri ile koroner arter hastalıkları arasında yakın iliş-

ki vardır. Kolesterol 3 lipoprotein grubu ile tanışır. Bunların herbirinin tanıda ayrı bir önemi vardır. Total kolesterolün % 70'ini taşıyan LDL (+) koroner arter hastalığı riskini gösterir. HDL, koroner arter hastalığı ile (—) korelasyon gösterir ve 3. olarak yüksek oranda trigliserid ve kolesterol taşıyan VLDL, koroner arter hastalığı ile (+) korelasyon göstermektedir.

LDL kolesterolü :

Yapılan araştırmalar Diyet ve/veya ilaçlarla LDL kolesterolünün düşürülmesinin koroner arter hastalığı insidansında azalma yaptığını göstermiştir. Ancak Ahrens bu hipotezin iyi test edilmediğini ileri sürmüştür. Çünkü LDL kolesterolü Diyet-ilac tedavisi ile yeterli sürede, yeterli düzeyde ve geniş bir popülasyon üzerinde kontrol altına alınamamıştır. Tedavinin etkin olarak uygulandığı popülasyonlarında koroner arter hastalığından ölüm riskinin azaldığı ancak non-kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Bu ölümlerde primer olarak kansere bağlıdır. Yapılan çalışmalarda artan kanser oranı ile çok düşük kolesterol seviyelerinin beraber olduğu gösterilmiştir.

Kolesterol gibi asitlerini bağlayan bileşiklerinin, orta yaş hiperkolesterolemili hastalarda tedavi ile fatal koroner arter hastalığı ve nonfatal MI. riski % 19 oranında azalmıştır. Benzeri çalışmalar (+) egzersiz testi olan, anjinalı, koroner, by pass geçirenlerde de uygulanmış ve aynı sonuçlar alınmıştır. Ancak Atherotrombotik beyin enfarklarında hafifçe bir artış da gözlenmiştir.

Kolesterolün tedavisi ile koroner arter hastalığından mortalite riski azalırken kazalar sonucu olan ölümlerin artışı mortalitenin değişmesine neden olmuştur.

Total kolesterolün % 25, LDL kolesterolün % 35 oranında tedavi ile düşürülmesi koroner arter hastalığı riskinde % 50 oranında azalma yapılmaktadır. Birçok çalışmada da % 1'lik kolesterol düzeyinin düşüşünün % 2'lik koroner arter hastalığı riskinde azalma yaptığını gösterilmiştir.

Risk faktörleri arasındaki sinerjizma

Birden fazla majör risk faktörü koroner arter hastalığı gelişiminde çok daha etkin olmaktadır. 30-59 yaş grubu insanlarda multibl riskinin bulunması koroner arter hastalığı riskini sinerjistik olarak artırmaktadır.

HDL Kolesterolü :

LDL'nın aksine koroner arter hastalığı ile ters korelasyon gösterir.

Obasite egzersiz :

Obosite HDL kollersterolünü azaltırken egzersiz HDL kollesterolünü artırmaktadır. Egzersiz direk HDL kol. artırırken obositeyi de ortadan kaldırdığından HDL'yi indirek olarak ta yükseltir. Ayrıca egzersizin fibrinolizisi stimüle edici etkisi de vardır.

Postmenopozol Östrojen :

Kadınlarda postmenopozal östrojen tedavisi HDL ve HDL₂ seviyelerini şaşılacak ölçüde artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada postmenopozol östrojen kullanımının koroner arter hastalığı hastalık insidansında kullanılmayan kadınlara göre çok azaldığı gösterilmiştir. Ancak endometriol konser olasılığı bu hastalıklarda artmaktadır.

Sigara İçme : HDL seviyeleri sigara içenlerde doza bağımlı olarak süratle düşer sigara özellikle HDL₃ Fraksiyonunu düşürmektedir. Ancak HDL₃'ün koroner arter hastalığı ile bir ilgisi tesbit edilememiştir. Buna rağmen istatistiksel çalışmalar sigaranın koroner arter hastalığına bağılı mortaliteye yol açtığını göstermektedir. Eldeki veriler bunun HDL mekanizması üzerinden olmadığını düşündürmektedir.

Alkol alımı : Kitle çalışmaları Alkol alımının doza bağımlı olarak HDL seviyelerini yükselttiğini göstermiştir. Bundan yola çıkarak günde 2 kadeh veya daha az alkol alımının koruyucu olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak uzun süre bol miktarda alkol alanlarda koroner arter hastalığı ve mortalitesi içmeyen insanlardan daha sıktır. Diğer taraftan alkolün HDL metabolizması üzerine olan etkileri henüz açık değildir. Sonuçta günde 2 kadeh ve daha az miktarda alkolün koroner arter hastalığı riskini HDL metabolizması üzerinden ve kısmen de alkolün koagülasyon mekanizmasında yaptığı yetmezlik nedeniyle azalttığı sanılmaktadır.

Diğer risk faktörleri :

Diabetes mellitus : Diyabet koroner arter hastalığı iyi araştırılmış bir risk faktörüdür. Diyabette risk hipertansiyon ve hiperlipemiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ancak bu iki risk faktörü diyabetteki olayı tam manası ile açıklayamamaktadır. Çünkü diyabetik kadın hastalarda açlık glukoz düzeyinin koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Erkek açısından bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Erkeklerde ise bu bulgular tesbit edilememiştir.

Trombozis :

Epidemiyolojik çalışmalar trombotik hast. koroner arter hastalığı ile ilişkisini göstermektedir. Bilindiği gibi egzersiz fibrinolizisi aktive etmekte, hafif alkol alımı Koagülasyon yetmezliği oluşturun-

makta, Aspirinde küçük dozlarda platelet fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Yine balık yağı da platelet fonksiyonların azaltmakta lipoprotein düzeylerini de düşürmektedir. Tüm bu sayılan faktörlerin koroner arter hastalığı riskini azaltıcı etkileri istatistiksel olarak tesbit edilmiştir.

Büyük ihtimalle lipid ve pıhtılaşma faktörleri arasında ilişki vardır. Artmış plazma viskozitesi, Plazma fibrinojeni, major fibrinolitik inhibitör olan α_2 Antiplazmin, tip II hiperlipidemilerde yüksek oranda tesbit edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, Fibrinojenin, kollesterol serum düzeyleri ile korele serum düzeyi gösterdiği rapor edilmiştir. Yine kollesterolden zengin lizozom içeren plateletlerin, kollesterol içeriği azalan plateletlerden daha fazla platelet agregasyonunu stimüle eden arakidonik asidi salgıladıkları bildirilmiştir.

Psikososyal faktörler :

Tip I davranış : Koroner arter hastalığı ile sıkı, sıkıya ilişkili tiptir. Bu kişilik tipleri agresif, aceleci, yarışmacı, hırslı insanlardır.

Hyperaktif tipler : Bu kişiler fizik veya psikik stress altında koroner arter hastalığı adaydırlar. Bu kişilerin tedavisi riskin azalmasına yol açmaktadır.

Sosyal durum : İyi olan eş, arkadaş, grup ilişkileri koroner arter hastalığında ve diğer hastalıklarla koruyucu olduğu rapor edilmiştir.

Hayvan çalışmaları : Stres altında bırakılan maymunlarda arteriosklerozun kontrol grubuna göre çok daha hızla geliştiğini göstermiştir ki bu iki grup maymundaki kolesterol ve yağdan fakir diyetle beslenmekteymişler. Yine şartları düzeltildiği stresin ortadan kaldırıldığı farelerde kontrol grubuna göre arteriosklerozun % 60 azaldığı tespit edilmiştir. 1968-78 yılları arasında ABD'de 30-74 yaş arası myokard enfarktüs oranı % 21 azalmıştır. Bunun epidemiyolojistlere göre nedeni sigara tüketiminde azalma, kolesterol alımının azaltılması ve hipertansiyonun kontrolüdür.

REFERANSLAR

- 1 — Horper's Review biyochemistry 1985
- 2 — Clinical chemistry in diagnosis and treatment 1975
- 3 — Molecular genetics of lipoprotein disorders, Jon. L. Breslow circulation 09, no: 6, June 1984
- 4 — Arteriosclerosis and lipoprotein metabolism : Role of cholesterol transport. Paul S. Roheim. Am. J. cardiol 1986; 57 : 3c-10c
- 5 — Lipid Markers for Arteriosclerosis. Bruce A. Kottke Am. J. cardiol 1986; 57 : 11c-17c
- 6 — Epidemiology of Atherosclerosis : An updated Overview Micael H. Criqui Am. J. cardiol 1986; 57 18c-23c