

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**1. DAHİLİYE KLİNİĞİ**  
**Şef: Dr. Durmuş ŞENDAĞ**

**FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA SİSTEMİNE GÖRE**  
**DÜŞÜK VE YÜKSEK RİSKLİ DİSLİPİDEMİK HASTALARDA**  
**LİPOPROTEİN(a)' NİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERİ**  
**ve MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Betül EKİZ**

**İSTANBUL - 2007**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**1. DAHİLİYE KLİNİĞİ**  
**Şef: Dr. Durmuş ŞENDAĞ**

**FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA SİSTEMİNE GÖRE**  
**DÜŞÜK VE YÜKSEK RİSKLİ DİSLİPİDEMİK HASTALARDA**  
**LİPOPROTEİN(a)' NİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERİ**  
**ve MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Betül EKİZ**

**İSTANBUL - 2007**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair bilgi ve deneyimlerini biz asistanlarımıza aktaran, sorunları çözmemizde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bizleri meslektaşları ve arkadaşları sayarak ciddi değer veren, yanında çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim klinik şefim, değerli hocam Sn. Dr. Durmuş ŞENDAĞ'a,

Eğitimim süresince dostluk ve birikimlerini bizlerle paylaşan klinik şef yardımcım Dr. Emin CENGİZHAN'a,

Hastane başhekimimiz Sn. Dr. Rafet YIĞITBAŞ'a,

Eğitimime katkıda bulunan Dr. Yavuz ERYILMAZ, Dr. Hilmi ÇİFTÇİ, Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Rotasyonlarım sırasında benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen İntaniye Kliniği şefi Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Göğüs Hastalıkları Kliniği şefi Dr. Haluk C. ÇALIŞIR'a,

Bizlerin yetişmemize bilimsel tartışmaları ile katkıda bulunan klinik uzmanlarımız Dr. Ferruh KULU, Dr. Recep DEMİRCİ, Dr. Can Murat AKINCI, Dr. Figen EKENELE'e,

İhtisas sürem boyunca dostluk, yardım ve desteklerini hissetmekten her zaman mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

Yardım ve emeklerini esirgemeyen, servis ve koroner yoğun bakım ünitemizdeki hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

İyi bir doktor ve insan olabilmem için ellerinden gelenin çok daha fazlasını yapan meslektaşlarım-ablalarıma ve minnettarlığımı kelimelerle ifade edemeyeceğim anneme ve babama,

Sonsuz teşekkür ederim...

## KISALTMALAR

<b>Apo-(a)</b>	: Apolipoprotein-(a)
<b>CM</b>	: Şilomikron
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HDL-K</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDL</b>	: Ara(orta) yoğunluklu lipoprotein
<b>IL- 6</b>	: İnterlökin-6
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KKH</b>	: Koroner kalp hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LDL-K</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
<b>LP</b>	: Lipoprotein
<b>LPL</b>	: Lipoprotein lipaz
<b>Lp(a)</b>	: Lipoprotein(a)
<b>Mİ</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>TA</b>	: Tansiyon Arteriale
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>VLDL-K</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
<b>YA</b>	: Yağ asitleri

# İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	Sayfa No
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
1. KORONER ARTER HASTALIĞI .....	4
2. LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER.....	8
2.1. LİPİD TÜRLERİ, YAPI VE FONKSİYONLARI...	8
2.2. LİPOPROTEİNLER .....	12
2.3. LİPOPROTEİN(a) .....	18
3. DİSLİPİDEMİ .....	29
4. FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMASI .....	51
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>54</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>56</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>62</b>
<b>ÖZET / SUMMARY</b> .....	<b>69</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>70</b>

# GİRİŞ

Koroner kalp hastalıkları, günümüzde mortalite ve morbidite sıralamasında birinci sıradadır<sup>(1)</sup>. Bu durum şu an için özellikle Batı toplumlarında geçerli olmakla birlikte<sup>(2)</sup>, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tahminlerine göre, bu durumun 2020 yılında tüm Dünya için geçerli olabilmesi söz konusudur<sup>(3)</sup>. Mortalite sıralamasında bu denli önemli bir yere sahip olduğundan, KVH'ın gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerini saptamak için özellikle son kırk yılda geniş ölçekli çalışmalar yapılmış olup her geçen gün bu çalışmalara bir yenisini eklenmekte ve yeni bir minör risk faktörü ortaya atılmaktadır.

Erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların patolojisindeki primer lezyon olan aterosklerozun da sıklığı giderek artmakta olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre 2005 yılında hemen hemen tüm dünya ülkelerinde bir numaralı ölüm nedeni olmuştur. Ayrıca koruyucu yöntemlere de uyulmadığı için prevalansı giderek artmaktadır<sup>(4)</sup>. Ülkemizden Sn. Altan Onat ve arkadaşlarının yürüttükleri TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre, ülkemizde 60-69 yaş grubunda koroner arter hastalığı prevalansı % 14'ü aşmaktadır<sup>(5)</sup>. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir<sup>(6)</sup>.

Tıbbın özellikle son yıllardaki çok hızlı gelişimi ile birlikte, beklenen ortalama insan ömrü uzamış, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık harcamalarının işgal ettiği yer daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları, hastalık gelişikten sonraki sağlık harcamalarının ne denli yüksek boyutlara ulaşabileceğini de gözler önüne serdiğinden, artık tedavi edici hekimlikten önce koruyucu hekimliğin ön plana alınmasına ve hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlere yönelik girişimlerin başlatılmasına yönelinmiştir. İşte buradan yola çıkılarak, mortalite sıralamasında birinciliği elden bırakmayan kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) korunma

tedbirlerinin, hangi hastada, ne zaman başlatılması gerektiğine dair çalışmalar hızlandırılmış ve “risk faktörü” terimi ortaya çıkmıştır. Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalarda, daha sonra KVH'nın ortaya çıkışı ile ilgili olduğu saptanan kimi özellikler risk faktörü olarak kabul edilmiş ve risk faktörlerini ortaya koymak üzere çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri belirlenmiş ve değiştirilebilir risk faktörlerine sahip bireylerin hastalık gelişmeden önceki dönemde saptanması ile bu risk faktörlerini ortadan kaldırmak için gerekli tedbirlerin ivedilikle alınması önerilmiştir.

Risk faktörü kavramı, koroner kalp hastalıklarının önlenmesindeki stratejilerin geliştirilmesinde önemli bir atılım olmuştur. Son 30 yılda, kalp-damar hastalıklarının gelişmesinde rolü olan çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Framingham Kalp Çalışması<sup>(7)</sup> toplumda genel risk faktörlerinin tanımlanmasında hayati rol oynamıştır. Bu çalışmada geniş ölçüde araştırılan risk faktörleri sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, çeşitli kolesterol fraksiyonları ve diabetes mellitus olmuştur. Yaş ilerledikçe mutlak risk arttığından, ileri yaş da bir risk faktörü olarak kapsama alınmıştır. Aterosklerotik kalp hastalığından korunma stratejilerinin, tıbbi bilgiler arttıkça evrim geçirdiği bir gerçektir. Global riski azaltma yaklaşımlarının başında, kişinin risk derecesini belirlemek ve tedavi hedeflerini ona göre saptamak gelmektedir.

Aslında toplumsal stratejilerin belirlenmesinde klasik risk faktörleri oldukça başarılıdır. Ancak bireysel risk belirlemede bazen yetersiz kalmaktadır. Çalışmalara göre, klasik risk faktörlerine sahip kişilerin bir kısmı hiçbir zaman koroner olay geçirmemektedir. Buna karşılık, miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp, yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Tüm bu sebepler dolayısıyla yeni risk faktörleri için arayışlar sürmektedir<sup>(8)</sup>.

Çeşitli epidemiyolojik ve prospektif çalışmalarda lipid bozuklukları, bu risk faktörleri arasında merkezi konuma gelmiş olup tedavide ana hedef durumundadır. Yapılan deneysel çalışmalarda hiperlipidemi oluşturarak damar duvarında aterosklerotik lezyonların yaratılabilmesi bir yana, hiperlipidemi düzeyi ile hastalık ilişkisinin çok

yakın paralellik göstermesi ve en önemlisi tedavi ile aterosklerotik sürecin geri döndürülebilmesi bu risk faktörünün tedavisini çok önemli bir konuma getirmektedir<sup>(9)</sup>.

Son zamanlarda koroner kalp hastalıklarının önlenmesi için geliştirilecek stratejileri, pratik olarak değiştirebileceği düşünülen 3 yeni biyokimyasal belirteç üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir. Bunlar CRP, homosistein ve Lipoprotein(a)'dır.

Yeni risk faktörlerinden biri olan Lipoprotein(a)'nın, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve plazminojenle yapısal benzerliği dolayısıyla ateroskleroz ve tromboz etiyopatogenezinde rol alabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bir çok vaka kontrol çalışması ve retrospektif çalışmada, Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, prospektif çalışmalarda bu ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır<sup>(10,11,12,13,14)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, yeni minör risk faktörlerinden biri olarak görülen Lp(a)'nın, klinik etkinliği kanıtlanmış bir risk skorlama sistemi olan Framingham Risk Skorlama Sistemi'ne göre düşük ve yüksek riskli oldukları saptanan vakalardaki spot kan düzeylerine bakarak, bir risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini ve majör risk faktörleriyle arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.



# GENEL BİLGİLER

## 1. KORONER ARTER HASTALIĞI:

Ateroskleroz, arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur<sup>(15)</sup>. Aterosklerotik süreç tüm vasküler yatağı etkiler; yani panvasküler bir hastalıktır. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olur<sup>(16)</sup>. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucunda gelişen, damar lümeninin tamamen kapanmasına yol açan tromboz, aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanabilir<sup>(4,17)</sup>. Damarlarda tıkaçıcı lezyonlar oluşturup iskemik semptomlarla kendini gösteren aterosklerozun, ölümlü sonuçlanabilen klinik biçimlere dönüşmesi; aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler (aterotromboz) ile olmaktadır. Plağın yaralanması, endotel fonksiyonlarının daha da bozulması ve inflamasyona yol açan hücreler ile bazı maddelerin etkinliklerinin artması sonucunda trombüs oluşur. Akut iskemik olayların altında yatan bu olaylar dizisi, “ateroskleroz ve tromboz” diye adlandırılacak iki ayrı süreç gibi görünmekle birlikte, birbiriyle sıkı bir etkileşim, hatta bağımlılık içinde olmaları nedeniyle aterotromboz olarak adlandırılmaktadır<sup>(18,19)</sup>.

Ateroskleroz, yaygın tutulum alan bir hastalıktır. Bütün orta ve büyük boy elastik ve müküler arterleri tutabilir. Gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren (10 yaş civarı) başlar, erken dönemde damar lümenini tam tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra (lümen çapı % 70 daralınca), genellikle erkeklerde dördüncü, kadınlarda beşinci dekattan sonra başlar.

Aterotromboz lokal oklüzyon veya distal emboli oluşturarak üç temel klinik duruma yol açar: Koroner kalp hastalığı (KKH), iskemik inme (serebrovasküler hastalık) ve periferik arter hastalığı (PAH). Ölümcül sonuçlara yol açan bu hastalıkların hepsi birden “Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)” olarak tanımlanır<sup>(15,19)</sup>. Aterotrombozun temel yerleşim yerleri koroner arterler, karotisler, abdominal aorta, alt ekstremitelerdir.

arterleri ve böbrek arterleridir. Nedeni tam bilinmese de brakial arter, internal mammarial arter ve hatta miyokard içi koroner arterlerde ateroskleroz görülmez<sup>(19,20)</sup>. Anatomik lokalizasyonun önemine bakılmaksızın patofizyoloji benzerdir. Vasküler bir yatakta aterotrombotik bir olayın görülmesi, diğer bir vasküler yatakta da benzer olayların görülme riskini arttırır. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık deyimi benimsenmiştir.

Ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Son 20 yıl içinde yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma, ateroskleroza yol açan etkenleri tanımlamıştır. Yakın zamana kadar aterom plağının sadece yağ, kalsiyum ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülürdü. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaşıncaya klinik sonuçlara neden olduğu ve lümeni tam tıkayınca da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda moleküler çalışmalar sonucunda böyle olmadığı anlaşıldı. Artık aterom plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarındaki hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları maddeler ve bunların birbirleri ile etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir. Aterom plağının lümeni ne kadar daralttığı yanında, plağın ne kadar stabil-dinamik olduğu da önemlidir<sup>(4,16,17)</sup>.

Kardiyovasküler hastalıktan korunma ve tedavideki başarı, aterosklerotik lezyonların oluşumuna eşlik eden mekanizmalar ve risk faktörlerinin anlaşılmasıyla yakından ilişkilidir. Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere “majör risk faktörleri” denilmektedir. Majör risk faktörleri popülasyondaki risk artışının % 90' ından sorumludur<sup>(4,16,17,183)</sup>.

**1.Yaş:** Amerikan kılavuzlarında, erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir. ESH/ESC 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü esas alınmaktadır<sup>(4,21,22)</sup>.

**2. Cinsiyet:** Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır.

**3. Sigara kullanımı:** En önemli düzeltilebilen çevresel risk faktörlerinden birisidir. Sigara endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeyini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi indükler. Bu etkilerle protrombotik etki oluşturur. Çok sayıda çalışmada sigara içenlerde fatal koroner olayların % 70 arttığı, nonfatal koroner olayların 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. TEKHARF çalışmasına göre, Türk erkeklerinin % 60'ı, kadınların %20'si sigara kullanmaktadır<sup>(5)</sup>.

**4. Aile öyküsü:** Ailede veya birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde, erken koroner ateroskleroz riski 12 kat fazladır. Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında; tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, DM ve diğer metabolik bozukluklar gibi poligenik bozukluklar vardır.

**5. Hipertansiyon:** Kan basıncının 140/90 mm Hg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi görüyor olmak bu risk faktörünün pozitif kabul edilmesi için yeterlidir. Hipertansiyon, birkaç mekanizma ile ateroskleroza neden olur. Hipertansiyonun erken evrelerinde endotel disfonksiyonu vardır. Endotele bağımlı vazodilatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar permeabilitesinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit yapışabilirliği endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir.

**6. Hiperkolesterolemi:** Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda lipidlerin rolü hakkında bildiklerimiz, diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Plazma

kolesterolu, özellikle düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünün (LDL-K) en aterojenik lipoprotein olduğu şüphe götürmez bir gerçektir. LDL-K düzeyi yüksek olmadığında, öbür risk faktörleri bulunsa bile KKH nadirdir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak LDL-K düşürülmesinin yalnızca KKH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KKH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı ortaya çıkmıştır.

Kolesterol seviyesi ile ilgili olarak farklı kılavuzlarda farklı değerler sınır olarak belirlenmiştir. Aralarında küçük farklılıklar vardır. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) 2002 Korunma ve Tedavi Kılavuzu<sup>(16)</sup>, kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ile ilgili olarak 2001'de Amerika'da yayınlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III )<sup>(21)</sup> kriterlerini benimsemiştir. Bu iki kılavuzda; total kolesterolün 200 mg/dl'nin altı normal, 240 mg/dl'nin üstü yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl olması düşük, ≥60 mg/dl olması ise yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayınladığı Avrupa Kılavuzu'ndaki lipid değerleri ise biraz daha farklıdır: Total plazma kolesterolü < 190 mg/dl (5 mmol/L) ve LDL-K< 115 mg/dl (3 mmol/L) olmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve diyabetiklerde hedefler daha düşük olmalıdır: Total plazma kolesterolü < 175 mg/dl (4.5 mmol/L) ve LDL-K< 100 mg/dl (2.5. mmol/L). HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1 mmol/L), kadınlarda <46 mg/dl (1.2 mmol/L) olması ve trigliseridlerin > 150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması artmış KKH riskini yansıtır.

**7. Diabetes mellitus:** Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması DM olarak tanımlanır. DM bir risk faktörü olmasının yanında, KKH varlığına eş değer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.DM'nin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. DM'de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL paterni, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerinde artış ve tromboza eğilim de vardır. DM'de LDL düzeyi normal olmasına rağmen, küçük yoğun LDL oranı yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikozile olabilir

ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta % 80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir.

**8. HDL-Kolesterol düşüklüğü:** HDL kolesterolün ateroskleroz gelişmesinde koruyucu bir rolü vardır. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı sanılmaktadır. HDL kolesterolün 60 mg/dl ve üzerinde olması KVH riskini azaltır ve risk hesaplanmasında bir risk faktörünün düşürülmesini sağlar.

Sonuç itibarı ile ateroskleroz küçük yaşlardan itibaren yağlı çizgilenmeler ile kendini gösteren, hayat boyu devam eden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Koroner arterler ve diğer arterlerde izlenen ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon, lipid birikimi, düz kas hücre proliferasyonu ve sıklıkla kalsifikasyonla karakterizedir<sup>(23)</sup>. Miyokard infarktüsü, inme ve ani kardiyak ölüm, progressif aterosklerotik hastalık nedeniyle ortaya çıkan ölümcül sonlanım noktaları olup damarlarda meydana gelen yeniden şekillenme prosesi ile yakından ilişkilidir<sup>(24)</sup>. Son yıllardaki çalışmalarla, hem primer hem de sekonder korunmada önemli adımlar atılmasına rağmen, aterotromboza bağlı kardiyovasküler hastalıklar dünyada birinci sırada gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir<sup>(25)</sup>.

## **2. LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER:**

**2.1. LİPİD TÜRLERİ, YAPI VE FONKSİYONLARI:** Lipidler hidrofob özelliğe sahip oldukları için suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrelerin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılabilmesini sağlayan hücre zarında bulunurlar. Ayrıca besin deposu ana formu (trigliseridler), adrenal steroidler, cinsiyet hormonları ve safra asitlerinin yapı taşları (kolesterol) ve hücre içi ve dışı aracı (prostaglandinler ve fosfatidil inositol) olarak işlev görmektedirler. Lipidler yağ asitleri ve kompleks lipidler olmak üzere iki ana grupta incelenebilirler<sup>(26)</sup>.

**2.1.1. Yağ asitleri :** Yağ asitleri (YA), başlıca doğal katı ve sıvı yağlarda esterler halinde bulunur. Yağ asitleri, lipidlerin moleküler yapı yönünden en basit şeklidir. Uzunluğu çift bağın sayısı ve pozisyonu açısından farklılıklar gösteren çok sayıda yağ asidi tipi bulunmaktadır. Başlıca iki tür yağ asidi vardır: Çift bağı olmayan doymuş yağ asitleri –ki bu tür yağ asitlerinin bütün karbon atomları hidrojen ile tamamlanmıştır – ve bir veya daha fazla çift bağı olan doymamış yağ asitleri

Stearik asit( doymuş bir YA örneği):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$



Oleik Asit (doymamış bir YA örneği):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7 \text{CH} = \text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$

Linoleik asit (doymamış bir YA örneği):

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4 \text{CH} = \text{CHCH}_2\text{CH} = \text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$

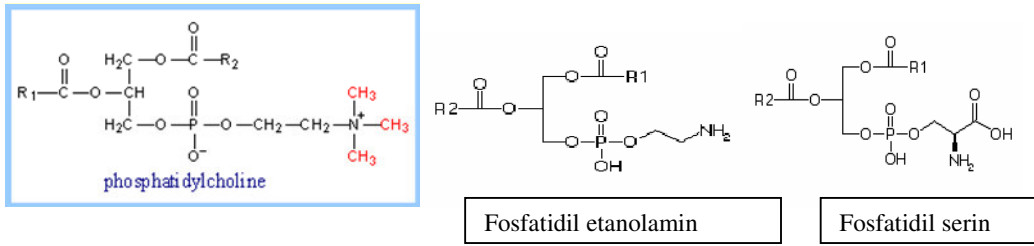
Yağların büyük bir kısmı diyetle alınır. Bununla birlikte insan, yağ asitlerinin birçoğunu sentezleyebilir. YA, dokularda kompleks lipidleri, yani TG' leri oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleştirilir. Kanda ise, serbest yağ asitleri şeklinde, albumine bağlı olarak ya da kompleks lipidler halinde lipoproteinlerin üzerinde taşınırlar. YA, önemli enerji kaynaklarından olup kompleks lipidlerin biyosentezinde de kullanılmaktadır<sup>(27)</sup> .

**2.1.2. Kompleks lipidler:** Trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol bu guba girer.

**2.1.2.1. Trigliseridler (TG):** Bir molekül gliserol ile üç molekül yağ asidinin etkileşmesiyle oluşurlar. En çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asitlerinin depo şekli olarak görev alırlar. TG sentezi karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yoluyla, ince barsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid üzerinden meydana gelir. Diyet trigliseridleri, şilomikronlar şeklinde emildikten sonra intestinal lenf kanalcıklarına ve daha sonra da duktus torasikus yoluyla sistemik dolaşıma girerler.

Endojen yağ asitlerinden türeyen TG'ler ince bağırsaktan köken alırsa da asıl sentez yeri karaciğerdir ve buradan kana çok düşük yoğunluklu lipoprotein olarak salgılanırlar<sup>(28)</sup>.

**2.1.2.2. Fosfolipidler:** Gliserol yapısının üç hidroksil grubundan ikisinde esterleştirilmiş YA, üçüncüsünde ise fosfat esteri bulunduğundan bu ismi alırlar. Fosfatidik asit adı verilen bu yapıda -sırası ile- fosfatidil kolin, fosfatidil serin ve fosfatidil etanolamin meydana getirmek üzere kolin, serin ve etanolamin gibi birer hidrofil molekülü hidroksil gruplarına esterleştirilmiştir. Hidrofob ve hidrofil moleküllerin bir araya getirilmesi, bu yapıların su-lipid sınırında fonksiyon görebilmelerini sağlar. Bu nedenle fosfolipid molekülleri hücre membranlarının ve lipoproteinlerin yüzey tabakalarının ideal birer elemanıdır. Kompleks lipidler içerisinde en fazla hidrofilik özelliğe sahip olanı fosfolipidlerdir<sup>(29)</sup>.



**2.1.2.3. Kolesterol:** Sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. 27 karbon atomundan oluşur. Dokular ve plazma lipoproteinlerinde hem serbest kolesterol olarak hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biriyle esterleşmiş olarak bulunur.



Kolesterol sentezi, iki asetil-Co A molekülünün esterleşmesi ile başlar ve aşağıdaki basamakları izler:

2Asetil CoA → Asetoasetil CoA → 3- Hidroksi- 3- Metilglutaril CoA (HMG CoA) → Mevalonik Asit → 5- Pirofosfomevalonik asit → İzopentenil pirofosfat (IPP) → DPP → GPP → FPP → Skualen → Lanosterol → Kolesterol

Kolesterol sentezi asetat ile başlar. Üç asetat molekülü HMG-co A oluşturacak şekilde dönüşüme uğrar. Daha sonra bu enzim, HMG CoA redüktaz tarafından mevalonik aside çevrilir. Birçok aşamalardan geçen mevalonik asit sonunda kolesterole dönüşür. Kolesterol biyosentezinde HMG-co A redüktaz önemli bir rol oynar ve sentezde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler. Bu enzimin inhibisyonu kolesterol biyosentezini azalttığı için HMG-co A redüktaz inhibitörleri yani statinler klinikte hücrel kolesterol sentezini inhibe etmek için kullanılır. Hücrelerdeki kolesterol artışı da “feed-back” etkisi ile HMG-co A redüktaz aktivitesini ve kolesterol biyosentezini azaltır. HMG CoA’ dan Mevalonik asit oluşumunu katalizleyen enzim olan HMG CoA redüktaz, endoplazmik retikulumun bir iç membran proteindir. Enzimin aktif bölgesi sitozolün içine doğru uzanır. Kolesterol, HMG CoA redüktazın geri beslemeli bir inhibitörüdür, böylece daha fazla kolesterol sentezi önlenmiş olur. Hormonal düzenlemede ise insülin kolesterol sentez hızını artırırken, glukagon kolesterol sentez hızını azaltır.

Serbest kolesterol bütün hücre membranlarının bir komponenti olduğu gibi, birçok dokuda da başlıca bu şekilde bulunur. Ancak adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda daha ziyade esterleşmiş formda bulunur. Ayrıca intestinal lenfoid sistem ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü esterleşmiştir. Birçok dokunun kolesterol sentezleme yeteneği olmakla birlikte, normalde vücutta yeni sentezlenen kolesterolün hepsi karaciğer ve ince barsağın distal kesiminde oluşur. Diyetle alınan kolesterol, hayvan metabolizmasının tipik bir ürünü olduğundan yumurta sarısı, et, karaciğer ve beyin gibi hayvansal besin maddelerinde bulunur. Bitkisel gıdalar kolesterol içermez. Kolesterol karaciğer, adrenal bez, beyin ve barsaklar gibi birçok organın farklı hücrelerinde üretilmektedir.

Vücuttan yalnız karaciğer yolu ile atılabilen kolesterol safraya ve dolayısıyla bağırsağa salgılanabilir, ya da safraya girerek safra asitlerine çevrilebilir. Bağırsağa atılan kolesterolün yaklaşık % 50’si yeniden emilerek dolaşıma girer. Kalan % 50’si ise dışkı ile atılır. Safra kesesindeki safra asitlerinin hemen hemen tamamı( % 97’si) bağırsaklardan geri emilerek karaciğere taşınır. Kolesterol ve safra asitlerinin bağırsaklardan alınarak yeniden karaciğere gönderilmesi şeklinde meydana gelen bu



dolaşıma “enterohepatik dolaşım” adı verilir. Yeniden emilen kolesterol ve safra asitleri, karaciğerde “de novo” kolesterol ve safra asidi sentezini düzenler.

Kandaki kolesterol düzeyi, esas olarak LDL reseptörleri tarafından kontrol edilir. Bu LDL reseptörleri, hepatositler dahil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve kandan kolesterol bakımından zengin lipoproteinlerin( LDL) alımını düzenleyici olarak işlev görürler. Lipoproteinler, yüzeylerinde bulunan apo-B100 ve apo-E adı verilen proteinler aracılığıyla LDL reseptörlerine bağlanırlar. LDL reseptörleri tarafından alınan bu lipoproteinler, proteinlerin ve lipidlerin hidrolize edildiği lizozomlara iletilirken reseptörler yeniden hücre yüzeyine dönerler. Hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı, bu hücrelerdeki kolesterol miktarı tarafından kontrol edilir. Kolesterol miktarı arttıkça, sentez edilen reseptör sayısında azalma meydana gelir, hücrenin kolesterol gereksinimi varsa reseptör sayısı da artar.<sup>(30)</sup>.

**2.2 LİPOPROTEİNLER:** Lipoproteinler (LP) kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan lipid-protein kompleksleridir. Lipoproteinler diyet kolesterolünün, uzun zincirli yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, TG, kolesterol, ve yağda çözünen vitaminlerin karaciğerden periferik dokulara ve kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında hayati rol oynar.

**2.2.1. Lipoproteinlerin çeşitleri:** Lipoproteinler, vücut sıvılarıyla temastaki hidrofilik lipidler ile (fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol), “apolipoprotein” olarak isimlendirilen proteinleri içeren dış tabaka ve hidrofobik lipidleri (TG, kolesterol esterler) içeren çekirdekten oluşur.

Yoğunluklarına göre şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak beş ana sınıfa ayrılırlar<sup>(31)</sup>. Lipoproteinler elektroforetik mobilitelerine göre de farklılaşırlar (pre-beta, beta ve alfa)( Tablo 1).

**Tablo 1: Lipoproteinlerin özellikleri.**

Lipoprotein <sup>a</sup>	Yoğunluk gr/ml <sup>b</sup>	Boyut nm <sup>c</sup>	Elektroforetik Hareket <sup>d</sup>	Apolipoproteinler		Diğer içerikleri
				Majör	Diğerleri	
Şilomikronlar (CM)	0,93	75-1200	Orijin	Apo-B48	AI,AIV,CI,CII, CIII	Retinil esterler
Şilomikron artıkları	0,93-1,006	30-80	Yavaş pre-β	Apo-B48	E,AI,AIV,CI, CII,CIII	Retinil esterler
VLDL	0,93-1,006	30-80	Pre- β	Apo-B100	E,AI,AII,AV, CI,CII,CIII	Vitamin E
IDL	1,006-1,019	25-35	Yavaş pre- β	Apo-B100	E,CI,CII,CIII	Vitamin E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	Apo-B100		Vitamin E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	Apo-AI	AII,AIV,E, CIII	LCAT,CETP paroksonaz
Lp-(a)	1,050-1,120	25	Pre- β	Apo-B100	Apo-(a)	-

<sup>a</sup> Tüm lipoprotein sınıfları, değişen oranlarda fosfolipidler, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol ve trigliserid içerirler(bakınız tablo 2).

<sup>b</sup> Partikül yoğunluğu, ultra-sentrifügasyon ile belirlenir.

<sup>c</sup> Partikül boyutu, jel elektroforezi kullanılarak ölçülür.

<sup>d</sup> Partikülün agaroz jel elektroforezindeki hareketi, büyüklüğünü ve yüzey elektriksel yükünü yansıtır; LDL'nin pozisyonu β, HDL'nin pozisyonu α olarak adlandırılır.

Lipoproteinlerin genel görevi, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınması için bir araç işlevi görmeleridir<sup>(30)</sup>.

**Tablo 2: Lipoproteinlerin içerik yüzdeleri<sup>(32)</sup>.**

% ağırlık	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Total lipid	98-99	90-92	VLDL ile LDL arasındaki değerler	75-80	40-48
TG	80-95	45-65		4-8	2-7
Kolesterol esterler	2-4	15-23		47-51	24-45
Fosfolipidler	7-9	15-21		28-30	42-51
Protein	1-2	6-10		18-22	45-55

Apolipoproteinler LP'lerin yapısı ve bütünlüğü için gerekli olmakla birlikte LP'lerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına ve LP metabolizmasında görevli enzimlerin aktivasyonuna da aracılık ederler. Karaciğer ve barsakta sentezlenen ApoA-I, tüm HDL partiküllerinde bulunurken, ApoA-II HDL'lerin 2/3'ünde bulunur. ApoB CM, VLDL, IDL ve LDL'in ana yapısal proteini olup, her bir LP partikülü Apo B- 48 (CM) veya ApoB- 100 (VLDL, IDL, LDL)'den birini taşır. Apo B- 48 barsakta sentezlenirken, Apo B-100 karaciğerde sentezlenir. ApoE çok sayıda kopya halinde CM,

VLDL ve IDL' de bulunur ve Apo- C' lerin her üç serisi gibi TG'den zengin parçacıkların metabolizma ve klirensinde görev alır<sup>(31)</sup>(Tablo 3).

**Tablo 3: Majör apolipoproteinler<sup>(31)</sup>.**

Apolipoprotein	Kaynak	İlişkili Lipoprotein	İşlevi
Apo A-I	Bağırsak, karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini! LCAT' i aktive eder.
Apo A-II	Karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini!
Apo A-IV	Bağırsak	HDL, CM	Bilinmiyor
Apo A-V	Karaciğer	VLDL	Bilinmiyor
Apo B-48	Bağırsak	CM	Şilomikronun yapısal proteini!
Apo B-100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	VLDL, LDL, IDL ve Lp(a)' nin yapısal proteini! LDL reseptör ligandı!
Apo C-I	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Bilinmiyor
Apo C-II	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	LPL' in kofaktörü!
Apo C-III	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Lipoproteinlerin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.
Apo D	Dalak, beyin, testis, adrenaller	HDL	Bilinmiyor
Apo E	Karaciğer	CM artıkları, IDL, HDL	LDL reseptör ligandı!
Apo H	Karaciğer	CM, VLDL, LDL, HDL	Fosfatidil serine bağlanmada yüksek affiniteli!
Apo J	Karaciğer	HDL	Bilinmiyor
Apo L	Bilinmiyor	HDL	Bilinmiyor
Apo (a)	Karaciğer	Lp(a)	Bilinmiyor

**2.2.1.1. Şilomikronlar:** En büyük lipoprotein olarak plazmanın ultrasantrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilirler. Ana işlevleri, dışarıdan alınan kolesterol ve trigliseridlerin, metabolize edilecekleri veya depolanacakları dokulara taşınmalarıdır. Barsak lümeninden emilerek epitel hücrelerinde kolesterol esterleri ve TG' lere dönüştürülen diyetdeki yağlar, apo B -48, apo A-I ve apo A-IV ile birleşerek şilomikron partiküllerini oluşturur. Emilen şilomikronlar lenfatikler aracılığıyla dolaşım sistemine ulaşır. Şilomikronlar, postprandiyal plazmada bulunur. Normalde 12 saatlik açlıktan sonra kanda şilomikrona rastlanmaz. Şilomikron kalıntıları, karaciğer tarafından plazmadan temizlenir. Şilomikronların temizlenmesi lipoprotein lipaz (LPL) adlı enzim tarafından düzenlenir. Şilomikron kalıntılarının damar endotelini zedeleyerek aterosjenik oldukları

düşünülür. Bu nedenle kandan temizlenmelerinin gecikmesi istenmemektedir. LPL ve apo C-II' nin kalıtsal olarak eksikliği, şilomikronların temizlenmelerinin gecikmesine neden olabilir. Bu da hastaların klinik olarak aterogenezele karşımıza çıkmasına neden olur<sup>(33)</sup>.

**2.2.1.2. VLDL:** Yapı ve içerik olarak şilomikronlara benzerse de, TG içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla, sentez yeri ve taşıdıkları TG'in türünün farklı olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen TG'yi taşımaktır. Ancak bazı VLDL'ler ince barsakta da sentezlenirler ve safra kaynaklı YA ile endojen kolesterolün reabsorpsiyonunda rol alırlar. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatic sentez hızının ve karaciğere serbest YA akışının fazlaştığı durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. Lipoliz sonucu VLDL partikülleri daha da küçülür ve "VLDL kalıntıları" ya da "IDL (orta yoğunluklu lipoprotein)" adını alır. Orta (ara) yoğunluklu lipoprotein tanımı VLDL'nin LDL'ye dönüşürken ara ürün olmasından kaynaklanır<sup>(34)</sup>. Karbonhidrat nedenli hipertrigliseridemi VLDL partiküllerinin hem sayısı hem de büyüklüğü artar ve buna bağlı olarak da LDL kolesterolde bir düşüş meydana gelir.

**2.2.1.3. IDL:** Ailesel hiperkolesterolemide IDL birikiminin görülmesi, onun normalde LDL reseptörlerince temizlendiğini göstermektedir. Bu bağlanmada, IDL yüzeyinde yerleşmiş olan apo E aktif rol oynar.

**2.2.1.4. LDL:** İnsanlarda kan kolesterolünün % 60-75'i dolaşımdaki kolesterolün ana kaynağı olan LDL ile taşınır. Plazmada LDL' nin yarılanma ömrü 2-3 gündür.

LDL partikülleri boyut, yoğunluk ve kimyasal kompozisyon bakımından farklılıklar göstermektedir<sup>(35)</sup>. Austin ve arkadaşları, LDL' yi tip A(büyük: çapları>25.5 nm ve daha az yoğun) ve tip B (küçük: çapları<25.5 nm ve yoğun) olmak üzere başlıca iki sınıfa ayırmıştır. B fenotipinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bilinmektedir. Oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL, büyük LDL'ye oranla dolaşımdan daha geç temizlenmektedir<sup>(36)</sup>. LDL' nin 2/3'ü karaciğer tarafından ve LDL

reseptörleri ile tanınır alınırken, 1/3'ü periferik hücreler tarafından alınırlar. İnsanda plazma LDL düzeyi ve karaciğer LDL reseptörü sayısı arasında ters bir orantı vardır. LDL reseptörü plazma kolesterol düzeylerinden sorumlu ana faktördür, bunun yanı sıra VLDL sentez hızı, LPL ve diğer lipazların aktiviteleri, VLDL reseptörü ve diğer metabolik olaylar LDL düzeylerini belirler. Doymuş yağdan ve kolesterolden zengin bir diyet LDL reseptörü sayısını azaltırken, kan LDL kolesterol düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır<sup>(37)</sup>.

**2.2.1.5. HDL:** HDL lipoproteinler içerisinde en heterojen olanıdır, yapısı ile fonksiyonu arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Kompozisyon farklılığı şekil, boyut, yoğunluk ve yüzey yük farklılıklarına neden olduğundan heterojeniteden sorumludur. Ultrasontrifügasyon ile HDL, yoğunluklarına göre HDL<sub>2</sub> (1.063- 1.125 gr/ml) ve HDL<sub>3</sub> (1.125-1.21 gr/ml) olarak iki fraksiyona ayrıştırılmaktadır. HDL<sub>2</sub>'nin plazmadaki konsantrasyonu ve içerdiği protein, HDL<sub>3</sub>'ten daha azdır. Son çalışmalarda HDL'nin daha fazla alt grupları olduğu gösterilmiştir. Modifiye PAGE (poliakrilamid gradyant gel elektroforezi) yöntemi ile 14 kadar alt HDL alt grubu elde edilmektedir.

HDL hem karaciğer hem de ince barsakta sentezlenir ve "nascent" formu, elektron mikroskopunda iki tabakalı diskler şeklinde görülür<sup>(38)</sup>. Bu nascent partiküller, başlıca apo E, apo C, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşurlar. Daha sonraları, apo E'lerin yerini apo A1'ler alır ve serbest kolesterol LCAT aracılığıyla kanda esterleştikçe partikül küreselleşmeye başlar. Apo E ve apo C, başlıca karaciğerde sentezlenirken, apo AI hem karaciğer hem de ince bağırsaklarda eşit oranda sentezlenir.

**2.2.2. Lipoprotein Metabolizması:** Lipoprotein metabolizması iki yol ile meydana gelmektedir. Bunlar oluşan lipidin kaynağına göre, eksojen ve endojen yollardır. Karaciğer, bu iki yolda da bir koordinatör olarak rol alır. Apolipoproteinler, enzimler ve reseptörler de bu yolun regülasyonunda görev alırlar.

**2.2.2.1. Eksojen Yol:** Lipoproteinlerin büyük kısmı diyetdeki yağın taşınmasında kullanılır. Yağlı bir yemekten sonra, diyetdeki kolesterol ve trigliserid ince barsak epitel hücrelerinde şilomikron denilen büyük lipoprotein partiküllerini oluşturur. Şilomikronlar mezenterik lenf kanallarından duktus torasikus yolu ile genel dolaşıma geçer. Bu

sekresyon sırasında şilomikronlar apo A-I, apo A-II ve apo A-IV' ü taşır, sekresyondan sonra ise apo C ve HDL'den transfer edilen apo E'yi kazanır. Daha sonra, şilomikronlar yağ dokusu ve iskelet kasındaki kapillerlerin endotelial yüzeylerine bağlanır. Burada LPL enzimine maruz kalır ve serbest YA ile monoglisidler açığa çıkar. Şilomikronların içerdiği apo C-II, LPL'yi aktive eder. YA, endotelial hücreler arasından geçerek yağ ve kas hücrelerine girer. Orada ya yeniden triglisidlere esterleşir, ya da oksitlenir. Şilomikronların çekirdeklerindeki TG'ler serbest bırakıldıktan sonra, geri kalan kısmı kapiller endotelinden ayrılarak tekrar dolaşıma katılır. Böylece TG'den fakir ve kolesterol esterlerinden zengin bir partikül oluşur. Oluşan partikül aynı zamanda apo B, apo C-III ve apo E'den zengindir. Bu madde karaciğere girer ve orada apo E'nin hepatositlerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanması ile hepatositlerde tutulur, hücre içine alınarak lizozomlarda parçalanır.

Özetle, şilomikron transport işleminin sonucu, diyetteki TG'in yağ dokusuna, kolesterolün ise karaciğere taşınmasıdır. Karaciğere ulaşan kolesterolün bir kısmı safra asitlerine çevrilir. Kolesterolde safra asitlerinin meydana gelmesi 7- $\alpha$  hidroksilaz enziminin aktivitesine dayanmaktadır. Böylece diyetteki yağın absorpsiyonu kolaylaşır. Ayrıca bir kısım kolesterol de metabolize olmadan safra yoluna atılır. Kolesterolün geri kalan kısmı ise, karaciğer tarafından diğer organlara dağıtılır.

**2.2.2.2. Endojen Yol:** Diyetle aşırı miktarda karbonhidrat alındığı zaman, karaciğerde TG sentezi artar. Karaciğer diyet ile alınan karbonhidratı YA'lerine çevirir. YA, gliserol ile esterleştirilir ve oluşan TG'ler VLDL halinde kana verilir. Bu işlem hepatositlerin endoplazmik retikulumunda meydana gelir. Bu partiküller, TG'den zengin ve aynı zamanda kolesterol esterleri de içeren bir çekirdek ile karakterizedir. VLDL ile bağlanan ana protein apo B100'dür. VLDL kolesterol partikülleri doku kapillerlerine taşınır ve orada LPL enzimi ile reaksiyona girer. LPL, yağ dokusu ve diğer dokuların endoteliumunda bulunur ve bu enzim bir aktivatör olarak apo C-II'nin varlığına ihtiyaç gösterir. Böylece VLDL kolesteroldeki TG'ler hidrolize edilir ve açığa çıkan YA, yağ dokusunda TG sentezi için kullanılır. Bu arada oluşan VLDL kolesterol artıklarının bir kısmı, yani LDL, karaciğer tarafından katabolize edilir, kalan VLDL kolesterol artıkları ise yeniden değişime uğrar. Bu işlem sırasında apo B hariç tüm apolipoproteinler,

özellikle apo E, partikülden çıkar. Sonuç olarak, VLDL partikülü kolesterolde zengin LDL'ye dönüşür. LDL kolesterolün çekirdeği hemen tamamen kolesterol esterlerinden ibarettir ve yüzeyinde sadece apo B bulunur. Normal bir insanda plazmada bulunan total kolesterolün 3 / 4'ü LDL kolesterol partikülleri içerisinde. LDL partikülleri önemli miktarda kolesterol ve çok az TG ile birlikte LDL reseptörlerine bağlanan apo B100 içerirler.

LDL kolesterol, karaciğer haricinde adrenal korteks hücreleri, lenfositler, kas hücreleri gibi çeşitli ekstrahepatik parankim hücrelerine kolesterol sağlamaktadır. Bu hücrelerde, hücre yüzeyine yerleşmiş LDL reseptörleri vardır. Bu reseptöre bağlanan LDL kolesterol, reseptörün sağladığı ortamda endositoza uğrar ve hücrelerdeki lizozomlar tarafından sindirilir. LDL kolesteroldeki kolesterol esterleri, lizozomal kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilir ve serbest bırakılan kolesterol hem membran sentezi için, hem de steroid hormon prekürsörü olarak kullanılır.

Karaciğer ve diğer dokular tarafından sekrete edilen HDL partikülleri HDL<sub>3</sub> 'ten ek bir protein parçası kazanarak HDL<sub>2</sub>'ye değişir. HDL partikülleri hızla serbest kolesterolü alır ve vücut hücreleri arasında taşır. Bu partiküller bazı dokulardan kolesterolün temizlenmesinde önemli rol oynar. HDL ile birlikte olan protein, apo A-I, LCAT enziminin aktivatörüdür. Hücreler ölür ve yenilenirken plazmaya esterlenmemiş kolesterol salgılanır. O da, başlangıçta plazmada HDL kolesterole bağlanır. Bu serbest kolesterol, LCAT enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyon sonucunda YA ile birleşir. HDL kolesterol yüzeyinde oluşan kolesterol esterleri, VLDL ve sonunda LDL kolesterole gönderilir. Böylece bu siklusa kolesterol, HDL kolesterol yolu ile ekstrahepatik hücrelerde LDL kolesterole dönüştürülür.

### **2.3. LİPOPROTEİN(a)**

Kare Berg ve arkadaşları tarafından LDL' nin farklı bir çeşidi olarak tanımlanan ve 1987'de yapısı belirlenen Lipoprotein(a) [Lp(a)] son zamanlarda, özellikle kardiyovasküler sistemdeki etkileri de ortaya çıktıktan sonra, yoğun araştırmaların hedefi haline gelmiştir.

Ateroskleroz için güçlü, bağımsız ve genetik bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp(a) vücutta iki önemli fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir:

- 1- Lipid transport sistemi,
- 2- Pıhtılaşma sistemi.

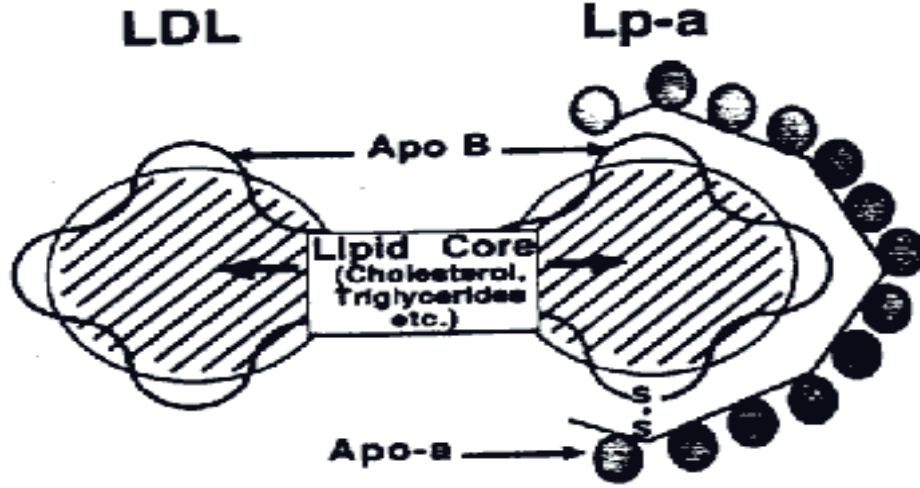
İşte bu yüzden, Lp(a)'nın ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş<sup>(39)</sup> ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır<sup>(40,41)</sup>.

Lp(a), plazma lipoprotein ailesindeki heterojenitenin en iyi örneklerinden biridir. Agaroz jelde VLDL gibi pre-beta bandında yer alır, hidrate edilmiş dansitesinin 1.063 gr/ml'den yüksek (1.050-1.120 gr/ml) olması dolayısıyla HDL gibi yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında sayılır. Büyüklük ve lipid içeriği açısından LDL'ye benzemekle beraber, LDL'den daha büyüktür (çapı 230 Å), daha fazla protein molekülüne sahiptir ve daha yüksek oranda glikozile olmuştur. Lp(a) Apo-B100'e bir disülfid bağıyla bağlanan ve apo-(a) olarak isimlendirilen ayrı bir ek antijene sahip olması nedeniyle diğer lipoproteinlerden ayrılır. Yine plazma konsantrasyonları <0.1 ile >180 nmol/l gibi geniş bir aralıkta değiştiğinden, diğer lipid risk faktörlerinden plazma konsantrasyonu açısından da ayrılmaktadır.

Lp(a)'nın toplam kütlelerinin % 40'ını serbest veya esterleşmemiş kolesterol oluştururken, % 17-24'ünü fosfolipidler, % 17-29'unu proteinler, ancak % 9'dan daha az bir kısmını trigliseridler oluşturur. 300- 800 kD kadar olan apo-(a) kütlelerinin % 23'ünü, Lp(a)'nın elektronegatif potansiyelinden sorumlu olan O- ve N- glikozidler kaplar.

Lp(a), merkezde LDL, çevrede oldukça polimorfik karakterli, glikoprotein yapıda ve yapısında hiç amfipatik heliks taşımayan apolipoprotein-(a) içermektedir. Aynen LDL'de olduğu gibi, her bir Lp(a) partikülü tek bir molekül apolipoprotein B-100 (apo B-100) içermektedir. Hem apo-B hem de lipid-merkez proaterojeniktir.



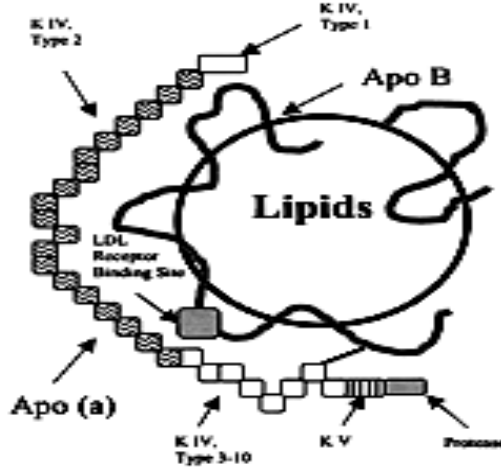


*Şekil 1: LDL ve Lp(a) 'nın bileşenleri.*

Lp(a) birleşiminin ilk olarak, apo-B ile apo-(a) arasındaki, Lizin ve Lizin analoglarıyla etkili biçimde engellenebilen, non-kovalent bağla kurulduğu ve sonra iki apolipoprotein arasındaki di-sülfid bağla güçlendirildiği bilinmektedir.<sup>(42,43,44)</sup> Apo-(a) kringel IV tip 9 Cys 67 ile apo-B100 Cys 3734 arasındaki tek disülfid yapıdaki kovalent bağ ana bağlantıyı sağlarken, ek non-kovalent bağlar apolipoproteinler arasındaki bağlantıyı kolaylaştırma, kurma ve güçlendirmede yardımcı olurlar.

Apo-(a) glikoproteininin, plazminojenle çok çarpıcı bir aminoasit sıralanma homolojisine sahip olduğu ve Lp(a)'nın plazminojen gen süper-ailesinin bir üyesi olduğu<sup>(45)</sup> bilinmektedir. Plazminojen ve apo-(a) genleri, zincir içi disülfid bağlarla stabilize edilen kıvrımlı yapıları kodlayan dizelere sahiptirler ve bu dizeler 'kringle (K) domain' olarak adlandırılır.

Plazminojen geni 5 farklı K domainini (K1'den K5'e kadar) kodlayan sıralamaya sahipken, bunlardan ikisi (K4 ve K5) apo-(a) geninde de bulunmaktadır. Apo-(a) geni 10 farklı plazminojen benzeri K4 domainine sahiptir ve bunlar K4 tip 1-10 olarak adlandırılır. Her bir kringle ortalama 80-85 aminoasitten oluşur ve ortalama 10 kD ağırlığındadır. K4 tip 1 ve 3-10 birer kopya halinde bulunurken, apo-(a) alt biriminin, plazminojenin kringle 4 tip 2 domainine homolog bir domainden 40'tan fazla kopyaya kadar sahip olduğu bilinmekte ve bu nedenle hem moleküler ağırlığı hem de molekül büyüklüğü ciddi değişkenlikler göstermektedir.



*Şekil 2: Lp(a)'nın yapısı.*

Lp(a)'nın plazminojene olan bu yapısal benzerliğinden dolayı, fibrine ve endotelial hücre yüzeyine bağlanan plazminojenle yarıştığı ve fibrin yıkımını engellediği öne sürülmektedir. Lp(a), vasküler yüzeylere bağlanan plazminojen aktivatörleri ile de yarışarak plazminojen aktivasyonunu engellediği gibi, PAI-1 gibi plazminojen aktivasyonunun geri dönüşümsüz inhibitörleri ile yarışarak plazminojen aktivasyon süresinin daha da uzamasına yol açabilir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda fibrinolitik aktiviteyi engelleyici etkisi ağır basmaktadır<sup>(46)</sup>.

Lp(a)'nın aterosklerozdaki rolü değişik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Lp(a)'nın aterojenik ve trombojenik özelliklerinin altında yatan olası mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir<sup>(47)</sup>

1- Plazminojenin yarışmalı inhibisyonu sonucu fibrinolizin engellenmesi: Fibrin ve hücre yüzeyine bağlanmada plazminojenle yarışarak plazminojen aktivasyonunu azaltır (Ancak fibrin ve fibrinojene bağlanma özelliği apo(a) polimorfizmine bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir.).

2- Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) 'yı inhibe eder ve düz kas hücre büyümesi ve gelişimini artırır.

3- Köpük hücreleri içine girer.

4- Plazminojen aktivatörünün bağlanma noktalarına bağlanır ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını artırır.

5- Fibrin, monosit, endotel hücreleri ve çeşitli doku faktörlerine bağlanarak bunları aktive eder.

6- LDL oksidasyonunu artırır.

7- Endotelyal ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü-1) ekspresyonunu artırır.

8- TFPI(Doku faktörü yolu inhibitörü) inaktivasyonuna yol açar.

Apo-(a) plazminojene ciddi anlamda homolog olduğundan<sup>(45)</sup>, plazminojenle periferel kan damarları ve vasküler endotel hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan reseptörlere bağlanmak için yarışarak, plazmin oluşumunu<sup>(48)</sup> ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü  $-\beta$  aktivasyonunu engeller<sup>(49)</sup>. Bu da fibrinolizin gecikmesine ve vasküler düz kas hücresi büyümesinin hızlanmasına yol açar<sup>(50,51)</sup>. Aynı zamanda Lp-(a)'nın aortanın aterosklerotik lezyonlarında biriktiği ve köpük hücresi oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir<sup>(52)</sup>.

Apo-(a), kan damarlarına kolayca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir yapıya sahiptir. Fibrin/fibrinojenin yanı sıra kollajen, elastin, fibronektin ve glikozaminoglikanlar gibi damar duvarının hücrel ve hücre dışı birçok komponentine ve monosit membran proteinlerine bağlanma yetisindeki Lp(a)'nın, insan evrimi sırasında esansiyel hale gelen askorbik asitin yerine, hasarlanan damar duvarını tamir etme görevini üstlendiği ileri sürülmektedir. Ancak apo-(a)'nın yapışkanlığı LDL, VLDL ve kalsiyum gibi diğer kan akımı infiltratları için ideal bir kapan işlevi görür. Dolaşımdaki bu maddeler, debrisin üzerine tabakalar halinde yığılarak ateromatöz kitlenin daha da büyümesine yol açar. Plak biriktikçe, daralma alanına daha fazla Lp(a) oturur. Lp-(a) damar duvarının hücre dışı matriksinde, duvardan kolayca ayrılacak değişime uğramamış ayrı lipoprotein partikülleri halinde birikir. Bu bulgu damar duvarındaki Lp(a) birikiminin geri dönüşümlü olduğu görüşünü destekler.

Bu lipid moleküllerinin arter duvarına nasıl yapıştığı sorusuna verilen cevap Nobel ödülüne layık görülmüş ve lipoprotein üzerinde yerleşmiş Lizin (ve Prolin) Bağlayıcı Alanlar (Lysine Bindind Sites-LBS) terimi literatüre girmiştir. Lp(a) veya kolesterolü bağlayan alanlar, damar duvarı zedelendiğinde kanla arasındaki bariyer

ortadan kalkan kollajenin Lizin veya Prolin aminoasitleridir. Lp(a)'nın lizine bağlanmasında dominant rolü, apo-(a) kringle IV-10'un lizin bağlayıcı alanlarından özellikle Trp72'nin oynadığı ortaya çıkmıştır.

Apo-(a)'nın kringle IV tip 5-8 domaininin kendine has bir hücre yüzeyine bağlanıcı özelliği olup, yapısında doğal olarak bu domaini taşıyan apo-(a) fragmanlarının insanlarda aterojenik olduğu düşünülmektedir<sup>(53)</sup>.

Lp(a) partikülünün koroner arter hastalığında ilk evrelerden biri olan lipid oksidasyonuna ileri derecede yatkın olduğu ve makrofajlarca fagosite edilerek aterosklerotik plağın gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir<sup>(54)</sup>. Her ne kadar aterojenik olsa da, Lp(a)'ya damarsal lezyonların ve doku hasarının tamirinde, yara iyileşmesinin sağlanması ve hızlandırılmasında etkili, evrimsel bir avantaj olarak bakılabilir. C. Pauling ve M. Rath'e Nobel ödülü kazandıran klasik "birleşik teori"ye göre, insanlardaki tıkaçıcı kardiyovasküler hastalıklar kronik askorbat (vitamin C) eksikliğinden kaynaklanan dejeneratif bir sonuçtur ve Lp(a)'nın ekstrasellüler alanda fazla miktarda birikimi aslında güçlü biyolojik savunma mekanizmalarından biridir. Lp(a)'nın büyüme faktörü benzeri özellikleri, damarsal hasarın tamirine ve lipoproteince taşınan çok miktardaki kolesterolün de yardımıyla hücre rejenerasyonuna neden olur. Herkes tarafından kabul görmese de, Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olarak davrandığı düşünülmektedir. Apo-(a) gen dizisi, genin transkripsiyonunu hızlandırmakla görevli bir çok interlekin-6 (IL-6)-cevaplı elementler içerir. IL-6, apo-(a) mRNA sentezinde ciddi düzeyde, doza bağlı artışa yol açtığından in vivo oluşturulan akut faz reaksiyonlarına plazma Lp(a) düzeyindeki ciddi artışlarla karşılık verilir. İşte bu yüzden, Lp(a) düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sırasında, gebelikte, son dönem böbrek yetersizliğinde ve onkolojik hastalarda yükselebileceği de akılda tutulmalıdır.

Lp(a)'nın vasküler hasar olan alanlarda biriktiği saptanmış olup<sup>(55,56,57)</sup> Lp(a)'nın ateroskleroza katkısının apo-(a)'nın plak içeriğini oluşturan maddelerle girdiği etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir.

Metabolik çalışmalar Lp(a)'nın apo-(B) içeren diğer lipoproteinlerin bir ürünü olmadığını, ayrı olgun bir lipoprotein olarak karaciğerden salgılandığını göstermiştir. Her ne kadar son yapılan araştırmalarda adrenal bezler, akciğer, hipofiz, beyin ve testis gibi dokularda apo-(a) transkriptleri saptanmış olsa da, dolaşımdaki apo-(a) başlıca daha düşük moleküler ağırlıklı bir prekürsör olarak karaciğerde sentezlenip olgun forma dönüştürüldükten sonra kan akımına salınır. Babun hepatosit kültürlerinde yapılan çalışmalar, anti-apo(a) antiserumu ile inhibe olmasından yola çıkılarak Lp(a)'daki apo-(a) ile LDL veya VLDL'deki apo-B birleşiminin hücre dışı alanda gerçekleştiğini göstermiştir. Bu birleşim için apo-(a) kringler'lerinde lizin bağlayıcı cepçiklere ihtiyaç olduğu ve bunların lizin analogu olan 6-amino hegzanoik asit ile inhibe olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(58)</sup>. Yani dolaşımdaki LDL ile apo-(a), hücre dışı alanda birleşerek Lp(a) oluştururlar.

Lp(a) seviyelerinin, apo-(a)'nın katabolik hızından ziyade, apo-(a) sentez hızına bağlı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır<sup>(59)</sup>.

Transgenik hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yapılan model çalışmaları Lp(a)'nın katabolizmasında hepatik eliminasyon yollarının etkin olduğunu düşündürmektedir ve Lp(a)'yı bağlayıp endositozla hücre içine alan reseptörlerin varlığı ortaya konmuştur<sup>(60)</sup>. Kostner ve arkadaşları son zamanlarda, memeli hepatik hücre yüzeyinde asialoglikoprotein yapıda bir reseptör tanımlamış ve bu reseptörün desiyalile glikoproteinleri selektif olarak bağlayıp internalize eden endositotik, tekrar tekrar kullanılabilen bir reseptör olduğunu ortaya koymuşlardır<sup>(61)</sup>.

Dolaşımdaki Lp(a)'nın katabolizmasına bakıldığında, lipoprotein lipazın Lp(a)'nın hücrelere bağlanmasını 5 kat, bu hücrelerce yıkılmasını 3 kat hızlandırdığı bilinmekle birlikte, Lp(a)'nın oksidatif modifikasyonunun monosit-makrofajca fagosite edilmesini hızlandırarak bu yolla yıkımdan kurtardığı da ortaya çıkmıştır.

Yapılan çok sayıda çalışmada normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dl aralığında olduğu gösterilmiştir. Lp(a) plazma düzeylerinin, büyük ölçüde apo-(a) geni ile belirlendiği ve kalıtsal bir geçiş olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar apo-(a)'nın, 6. kromozomun telomerik alanındaki genomik DNA'nın 400 kilobazlık bir kısmındaki apolipoprotein-(a) gen topluluğunca (6q26-27)<sup>(62)</sup> kodlandığını ve Mendelian dominant olarak kalıtıldığını göstermiştir, yani Lp(a) seviyeleri yüksek olan ebeveynlerin çocukları % 50 ihtimalle yüksek Lp(a) seviyelerine sahip olacaktır. Lp(a) plazma düzeyi molekül ağırlığıyla ters orantılı olmasına rağmen aynı apo-(a) izoformuna sahip kişilerde de konsantrasyon farklılıklarının görülmesi üretim hızındaki farklılıklara bağlanmıştır<sup>(63)</sup>. Bu değişkenliğin gen transkripsiyonu, protein translasyonu veya her ikisindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>(64)</sup>. Normalde bebeklerde düşük olan plazma düzeyi iki yaşında erişkin düzeyine ulaşır.

Lp(a) konsantrasyonunun neredeyse % 90'ı genetik regülasyon altındadır<sup>(62)</sup>. Lp(a) seviyelerindeki değişkenliğin büyük kısmından (% 40) LPA isimli apo-(a) geninin internal sekansındaki kantitatif polimorfizmler sorumlu iken, promoter sekansındaki kalitatif polimorfizmler sadece küçük bir rol oynar (% 10-14). Bu genetik düzenlemeye rağmen, bazı metabolik anormallikler plazma Lp(a) düzeylerini etkiler. Lp(a) seviyelerini düzenleyici mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamışsa da, akut faz cevabı, hormonal homeostasis, kontrolsüz diyabet, karaciğer ve böbrek yetersizliği ve LDL reseptör genindeki defektlerin halen karanlık noktaları bulunan bu lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Hipotiroidi, akromegali, tiroglitazon kullanımı ve inflamasyon Lp(a) düzeylerini arttırırken, hipertroidi, karaciğer hastalığı ve aşırı alkol alımı Lp(a) düzeylerini azaltmaktadır. Yine aynı şekilde, özellikle proteinürik olan diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, böbrek nakli ve diyaliz hastalarının, özellikle de sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi gören hastaların<sup>(65)</sup> Lp(a) seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bilinmektedir<sup>(66,67,68,69)</sup>. Renal hastalıklarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda Lp(a) düzeyleri proteinüri ile doğru olarak artmaktadır<sup>(70)</sup>.

İzoform büyüklüğü genetik olarak belirlenen, yani apo-(a) gen lokusundaki boyut polimorfizminin (özellikle de promoter alandaki pentanüklid tekrarı ve kodlanma bölgesindeki kringle IV tekrarındaki polimorfizmler belirleyicidir!), heterojenitesinden sorumlu olduğu Lp(a)'nın serum seviyeleri, düşük veya yüksek moleküler ağırlıklı izoformlarının oranından da etkilenmektedir. Yüksek moleküler ağırlıklı izoformlu

sağlıklı bireylerde Lp(a) seviyeleri daha düşükken, düşük moleküler ağırlıklı izoformlu sağlıklı bireylerde Lp(a) seviyeleri daha yüksektir. Hepatositler tarafından apo-(a) sekresyonunun, kringle-IV tekrarının belirlediği apo-(a) izoform moleküler ağırlığından etkilendiği zaten bilinen bir gerçektir<sup>(71)</sup>. Yüksek moleküler ağırlıklı apo-(a) izoform prekürsörlerinin, endoplazmik retikulumda glikozilasyonu ve katlanma işlemleri daha uzun süre aldığından, matürasyon işlemleri sırasında apo-(a) izoformlarının kesilmesi de zaman almakta ve bu sekresyon hızını yavaşlatmaktadır. Tersine küçük apo-(a) izoform proteinleri hücre içi matürasyon safhalarını daha hızlı geçmekte ve bu yüzden sekresyonları da daha hızlı olmaktadır. İşte bu mekanizmaların apo-(a) izoform moleküler ağırlığı ve serum Lp(a) konsantrasyonları arasındaki ters ilişkinin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir<sup>(72,73)</sup>.

Plazma Lp(a) seviyeleri apo-(a)'nın boyut heterojenitesinden (kringle IV tekrarının sayısına göre moleküler ağırlığı 300.000 ile 800.000 arasında değişir)<sup>(45,74)</sup> ciddi düzeyde etkilendiğinden, apo-(a)'nın boyut değişikliklerinin özellikle erkeklerde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır<sup>(75-85)</sup>. Kamboh tarafından bulunan ve Marcovina tarafından geliştirilen, yüksek çözünürlüklü apo-(a) izoform boyutunu belirleme tekniğinin kullanılmaya başlaması ile birlikte apo-(a) izoformları ayrıntılı olarak ayrılabilmiştir. Bu teknikle yapılan çalışmalarda en az bir çeşit küçük izoforma sahip olan kişilerdeki total Lp(a) seviyelerinin kardiyovasküler hastalık veya prelinik vasküler değişikliklerle bağlantısı olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(75,83,86,87)</sup>. Rubin ve arkadaşlarının belli etnik kökenli kişilerde yaptıkları bir çalışmada, küçük apo-(a) molekülünün her zaman baskın Lp(a) formu olmadığı, daha sıklıkla büyük moleküler ağırlıklı formlarının baskın olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(88)</sup>. Hatta pulse-alan DNA elektroforezi kullanılarak yapılan çalışmalarda, küçük allelin eksprese olmadığı, sadece tek bir apo-(a) izoformuna sahip kişiler tanımlanmıştır. İşte bu nedenden ötürü, izoforma veya allele özel seviyelerin kullanımının Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilmesinde özellikle erkeklerde daha tanımlayıcı olabileceği öne sürülmüştür<sup>(86,89)</sup>.

2004 yılı Ağustos ayında Clinical Chemistry dergisinde yayınlanan ve 5 yıllık takip boyunca anginası olan ve olmayan erkeklerin bazal Lp(a)'larının değerlendirildiği

'The Physicians' Health Study' isimli karşılaştırmalı bir çalışmada, küçük apo-(a) boyutunun anginayı öngörmede Lp(a) konsantrasyonuna oranla daha güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(90)</sup>. Bu çalışmada, Lp(a) konsantrasyonu ve apo-(a) izoformunun erkeklerde anginayı ön görebileceği ve yüksek LDL ve Lp(a) düzeylerine sahip kişilerde angina görülme riskinin, her ikisinin de düşük bulunduğu kişilere oranla 4-12 kat daha yüksek bulunmasından yola çıkılarak LDL ile Lp(a)'nın sinerjistik çalışmaları sonucuna varılmıştır. Erkeklerdeki küçük izoformlu Lp-(a) seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bu güçlü delillere rağmen, kadınlardaki durum daha belirsizdir<sup>(89,91,92)</sup>.

Son zamanlarda, apo-(a) aterojenitesinden sorumlu olabileceği düşünülen yeni bir mekanizma ortaya atılmıştır. Witztum ve arkadaşlarının yaptıkları bir seri çalışmada, Lp(a) ile ilintili aterojenitede anahtar rol alan okside fosfolipidler tanımlanmıştır<sup>(93,94,95)</sup>. Proinflamatuvar okside fosfolipidler, apo-(a)'nın makrofaj IL-8 üretimi ile ilişkili olduğu bilinen kringle-V parçasına kovalent olarak bağlanır<sup>(93)</sup>. Yapılan çalışmaların sonuçları, Lp(a)'nın diğer dokulardan veya diğer lipoproteinlerden transfer edilen okside fosfolipidleri sıkıca bağlayan bir alıcı gibi davrandığını ortaya koymuştur<sup>(95)</sup>. Buradan yola çıkılarak, Lp(a)'nın potansiyel olarak zararlı okside lipidleri bünyesine alan ve böylece bu fosfolipidleri içeren- başlıca LDL olmak üzere- diğer lipoproteinlerin damar duvarına alınmasını engelleyen bir çöpçü görevini üstlendiği düşünülebilir. Ancak, damar duvarına alınabilecek okside fosfolipid içeren Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimini hızlandırabileceği de açıkça ortadadır. Bu ihtimal üzerine yapılan ve 2005 Temmuz'unda yayınlanan bir makalede, okside fosfolipid: apo B-100 oranı ile Lp(a) seviyelerinin koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı (damar lümenini % 50'den daha fazla daraltan stenoza sahip damar sayısı) ile ilişkisi araştırılmış ve güçlü ve kademeli bir ilişki saptanmıştır. Dolaşan okside LDL seviyelerinin, özellikle 60 yaş ve daha genç popülasyonda, anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH ile güçlü bir bağlantıya sahip olduğu görülmüştür. Sonuçta okside fosfolipid ve Lp(a) seviyelerinin KAH varlığı ve yaygınlığı ile güçlü ve kademeli bir ilişkisi olduğu ortaya çıkmış ve Lp(a)'nın aterojenitesinin kısmen taşıdığı proinflamatuvar okside fosfolipid içeriğinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(96)</sup>.



Sonuçlar, apo-(a) molekülünde tek bir kopya kringle-V bulunduğundan, okside fosfolipid bağlama potansiyelinin apo-(a) boyutundan bağımsız olacağını öngörmekle beraber; apo-(a) boyutunun, şekil değişikliğine neden olma yoluyla, okside fosfolipid bağlanma bölgesini etkileyebileceği ihtimali de göz önünde tutulmalıdır.

Plazmadaki Lp(a) konsantrasyonu yaşla birlikte hafifçe artar ve ırklara göre değişir. Örneğin siyah ırkta Lp(a) konsantrasyonu, beyaz ırka göre daha yüksektir<sup>(97)</sup>. Lp(a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenir. Menopoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın, yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. WHO-MONICA projesinde hem kadın hem de erkeklerde yaşla zayıf bir korelasyon bildirilmiştir<sup>(98)</sup>. Lp(a) seviyeleri ile LDL, HDL ve total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak kardiyovasküler riski değerlendirmede Lp-(a) ve LDL kolesterolü karşılaştırırken dikkat edilmesi gereken bir nokta da, LDL konsantrasyonları ölçümlerinde sadece kolesterol seviyeleri belirtilirken, Lp(a) seviyesi ölçümlerinde tüm partikülün konsantrasyonunun yani hem lipid hem de protein içeriğinin hesaba katılmakta olduğudur.

Lp(a)'nın myokard infarktüsü ve inme sonrasında da kan düzeylerinin arttığı bildirilmiştir<sup>(99,100)</sup>.

Diyetteki yağ miktarının apo(a) m-RNA düzeylerini arttırdığı yönünde de bulgular mevcuttur<sup>(64)</sup>. Lp(a), insan plazmasında, lizin sefaroza bağlanma yeteneklerine göre gruplandırılmış dört farklı alt grup halinde bulunur: Lp(a)Lys-, Lp(a)Lys+1, Lp(a)Lys+2, Lp(a)Lys+3. Kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak Lp(a)'nın patojenitesi, lizin bağlayıcı bölgenin aktivitesine bağlı olabilir ki bu aktivite Lp(a)'ya fibrinolizi engelleme yetisi verir. Yapılan çalışmalar, Lp(a)Lys+, Lp(a)Lys+2 ve Lp(a)Lys+3' ün aterotrombotik özelliğe sahip olduğunu göstermiştir<sup>(101)</sup>. Yine aynı çalışmada bakır iyonunun, Lp(a)'nın lizin bağlayıcı bölgesinin aktivitesini artırıp, aterotromboza eğilimi arttıracak şekilde kimyasal modifikasyona yol açtığı ortaya çıkmıştır.

### 3. DİSLİPİDEMİ:

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenleri sıralamasında birinciliğini hala korumaktadır. Son 3 on-yılda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; yüksek kan kolesterol seviyeleri KKH gelişiminde değiştirilebilir majör risk faktörlerinden biridir ve özellikle LDL kolesterol, aterosklerozda rol alan ve birincil hedef olarak görülen majör lipoprotein alt grubudur.

İlk olarak Anitschow, kolesterolden zengin besinlerle beslediği hayvanlarda aterosklerotik lezyonların geliştiğini ve aterosklerotik plaklarda önemli miktarda kolesterol bulunduğunu gösterdi. Daha sonra yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalar, serum veya plazma kolesterol değerinin bir risk faktörü olarak önemli olduğunu ortaya koydu. Yine takip eden çalışmalarda düşük yoğunluklu lipoproteinlerle(LDL) koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin(HDL) koruyucu rolü tespit edildi.

Koroner kalp hastalığını ön görmede, Framingham Kalp Çalışması'nın sonuçlarından yola çıkarak ortaya konan majör risk faktörleri iki grupta toplanabilir:

1- Değiştirilebilir olanlar: Sigara içimi, hipertansiyon, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü.

2- Değiştirilemeyenler: Yaş (erkek  $\geq$  45, kadın  $\geq$  55 yaş), erkek cinsiyet, erken KKH' na dair aile anamnezi (birinci derece erkek akrabada $<$ 55, birinci derece kadın akrabada $<$ 65 yaş KKH), genetik anormallikler!

Yine aynı çalışmanın ortaya koyduğu ve halen yenilerinin eklenmeye devam ettiği, asıl etkilerini majör faktörlere eğilim yaratarak ortaya koydukları sanılan minör risk faktörleri ise obezite, fiziksel inaktivite, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısıdır. Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanı sıra yeni risk faktörleri de saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein(a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar(Cytomegalovirüsler, Chlamidya pnömonia, Helicobacter pylori) gibi. Yeni risk faktörleri2 sınıfa ayrılabilir( tablo 4):

- a- Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler,
- b- İnflamasyon göstergeleri.

**Tablo 4: Yeni risk faktörleri<sup>(18)</sup>**

Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler	İnflamasyon göstergeleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fibrinojen</li> <li>✓ PAI-1, tPA</li> <li>✓ APC rezistansı</li> <li>✓ v-WF, F VII, F VIII</li> <li>✓ Hiperhomosisteinemi</li> <li>✓ Lp(a)</li> </ul>	<p>1- Akut faz reaktanları</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CRP</li> <li>✓ Fibrinojen, vWF, F VII, PAI-1, tPA</li> <li>✓ Cu, Fe</li> <li>✓ Lp(a)</li> </ul> <p>2-Periferik belirleyiciler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ICAM-1</li> <li>✓ VCAM-1</li> <li>✓ E-Selektin</li> <li>✓ Hsp-60</li> </ul> <p>3- IL-6, TNF-<math>\alpha</math></p> <p>4- Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2</p>

Ayrıca aterojenik diyet, bozulmuş açlık glukozu, diğer protrombotik ve proinflamatuvar faktörler de gittikçe daha fazla önem kazanmaya başlamaktadır.

Aterosklerozla ilgili en yaygın ve en önemli düzeltilebilir majör risk faktörü olan dislipidemi, plazma lipidlerinin anormal düzeyde olması olarak tanımlanır. Yaygın lipid anormallikleri arasında total kolesterol, LDL kolesterol, Lp(a) ve TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL parçacıklarının baskın olması yer alır. Bu anormallikler tek başına veya kombine halde bulunur.

Hiperlipidemiler klasik olarak, primer ve sekonder hiperlipidemiler olmak üzere iki grupta incelenir. Bu hiperlipidemiler fenotipik olarak birbirlerinden pek de farklı değildir. Fark, genellikle sekonder hiperlipidemilerde esas sebep ortadan kaldırıldığında lipid profilinin düzelmesindedir. Sekonder hiperlipidemiler yükselen ana lipid fraksiyonuna göre veya fizyopatolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

**A- Sekonder hiperlipidemilerin yükselen ana lipid fraksiyonuna göre sınıflandırılması:**

**1- Hiperkolesterolemi yapan sebepler:**

Hipotiroidi  
Kolestaz  
Nefrotik sendrom  
Anoreksiya nevroza  
Akut intermittan porfiri  
Bazı ilaçlar: Östrojenler, tiazid diüretikleri, siklosporinler

**2- Hipertrigliseridemi yapan sebepler:**

Şişmanlık  
Diyabetes mellitus  
Üremi  
Alkolizm  
Lipodistrofi  
Glikojen depo hastalıkları  
Sepsis  
Gebelik  
İleal bypass cerrahisi  
Stres  
Akut hepatit  
Monoklonal gammopatiler(Multiple myeloma, vb)  
Bazı ilaçlar: Östrojenler, tiazid diüretikleri,  $\beta$ -blokerler  
Gut  
Bulimia nevroza  
Akromegali  
Otoimmün hastalıklar

**B- Sekonder hiperlipidemilerin fizyopatolojik olarak sınıflandırılması:**

1- TG yapımı ve endojen VLDL sentez artışı: Obezite, östrojenler, gebelik, glukokortikoidler, regüle Tip 2 DM, akromegali, alkol

2- TG uzaklaştırılmasının azalması, LPL fonksiyon bozukluğu: Kontrolsüz Tip I DM, hipotiroidi, üremi, disglobulinemi( SLE, MM gibi)

3- Remnant uzaklaştırılmasında azalma: Hipotiroidi

4- Yüzey lipid birikimi: Kronik karaciğer hastalığı

5- LDL uzaklaştırılmasında azalma: Hipotiroidi, anoreksiya nevroza

6- Kombine hiperlipidemiler( örneğin LDL ve VLDL kolesterol artışı): Hipotiroidi, glukokortikoidler, nefrotik sendrom

Klinik bulgu ve laboratuvar verilerine dayanarak sekonder hiperlipidemileri dışlayıp, primer hiperlipidemilerin tanısını koymak gerekir. Her bir primer hiperlipidemi farklı KAH riski taşır ve bu sebeple farklı tedavi yaklaşımları gerektirir. Ailesel hiperlipidemiler fenotipik olarak 6 grupta incelenir( tablo 5):

**Tablo 5: Ailesel hiperlipidemilerin fenotipik sınıflaması.**

HL tipi	Artan lipoprotein	Artan lipid fraksiyonu	Örnek	KAH riski
I	CM	TG	LPL eksikliği	-
IIa	LDL	Kolesterol	Ailesel hiperkolesterolemi Defektif apoprotein B100	+++
IIb	VLDL+LDL	TG+ Kolesterol	Ailesel kombine hiperlipidemi	++
III	IDL	TG+ Kolesterol	Ailesel disbetalipoproteinemi	+++
IV	VLDL	TG	Ailesel hipertrigliseridemi	?
V	CM+VLDL	TG+ Kolesterol	Apo C-II eksikliği Ailesel hipertrigliseridemi	?

Dislipideminin uygun tedavisi, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve periferik arter hastalıkları riskini % 25–50 oranında azaltır. LDL kolesteroldeki her % 1’lik düşüş ve HDL kolesteroldeki her % 1’lik artış ile kardiyovasküler olay riskinin sırasıyla %2 ve %3 azaldığı tahmin edilmektedir. KKH’ nin diğer önemli düzeltilebilir risk faktörleri arasında TG, Lp(a), küçük-yoğun LDL parçacıkları, Homosistein, C-reaktif protein(özellikle yüksek duyarlılıklı CRP: hs-CRP) ve fibrinojen seviyelerinin yüksekliği yer alır<sup>(102)</sup>.

1985’ te ilki, 1993’te ikincisi ve 2001 Mayıs’ ında üçüncüsü yayınlanıp<sup>(104)</sup>, 2004’ te güncelleştirilen<sup>(21)</sup>, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli’nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif terapötik yaklaşımın önemini vurgulamıştır.

NCEP-ATP III' ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

NCEP-ATP III'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır<sup>(21)</sup>:

- 1- Yaş ( erkekler  $\geq 45$  yaş; kadınlar  $\geq 55$  yaş)
- 2- Sigara kullanımı( son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),
- 3- Hipertansiyon( Kan basıncı  $> 140/ 90$  mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),
- 4- Düşük HDL kolesterol( $< 40$  mg/dl veya  $< 1.05$  mmol/l)(HDL kolesterolün  $\geq 60$  mg/dl veya  $\geq 1.55$  mmol/l olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır!),
- 5- Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (  $< 55$  yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve  $< 65$  yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması).

HDL seviyesinde her 1 mg/dl'lik artış, KAH riskini % 2-3 oranında azaltır<sup>(7)</sup>. Hatta HDL düşüklüğü, erken yaşta ateroskleroz gelişen erkek hastalarda en sık görülen lipid metabolizma bozukluğudur<sup>(103)</sup>.

Diyabetik dislipidemi, TG yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dl), HDL kolesterol düşüklüğü ( $< 40$  mg/dl) ve kolayca oksitlenen ve oldukça aterojenik olan küçük-yoğun LDL parçacıklarının artmasıyla karakterizedir. LDL kolesterol düzeyleri normal veya hafif yüksektir ve genellikle diyabetik olmayan hastalardaki düzeylerden farklı değildir. Diyabetik dislipidemi hastalarında sıklıkla oldukça aterojen olan küçük LDL parçacıklarının oranının fazla oluşundan, protrombojenik hemostatik fonksiyondan (bozuk fibrinoliz, aktive trombositler) ve endotel disfonksiyonundan ötürü KKH hızlı ilerler. Diyabetik dislipideminin, LDL' nin 150–220 mg/dl olmasıyla benzer bir kardiyovasküler risk taşıdığı hesaplanmaktadır. Üstelik KKH bulunmayan diyabetik hastalardaki kardiyovasküler olay riski, diyabetik olmayan KKH hastalarıyla aynıdır ve

diyabet hastalarının % 80 kadarı sonunda kardiyovasküler nedenlerle ölmektedir. Diyabete eşlik eden kötü kardiyovasküler prognoz düşünüldüğünde, NCEP-ATP III, diyabeti pozitif bir risk faktörü olmaktan ziyade, “koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri” olarak yeniden sınıflandırmış ve KKH hastalarıyla aynı LDL hedeflerini ve ilaca başlama düzeylerini önermiştir.

Prospektif çalışmaların son zamanlarda yapılan meta-analizleri, yüksek TG’lerin de KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Genel toplumda yükselmiş TG seviyelerine katkıda bulunan faktörler şu şekilde sıralanabilir: Fazla kilolu veya obez olmak, fiziksel hareketsizlik, sigara veya aşırı alkol kullanmak, karbonhidrat oranı yüksek diyetler (alınan enerjinin % 60’ından fazlası karbonhidrat), çeşitli hastalıklar (Tip 2 DM, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi), kimi ilaçlar (kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, beta-blokerlerin yüksek dozları) ve genetik hastalıklar(ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel hipertrigliseridemi ve ailesel disbetalipoproteinemi, vb...).

NCEP-ATP III kılavuzu, TG düzeyleri yüksek hastalarda ( $\geq 200$  mg/dl) tedavinin ikinci hedefinin LDL + VLDL kolesterol toplamı (“non-HDL kolesterol” olarak ifade edilen total kolesterol- HDL kolesterol farkı) olması gerektiğini savunur. Yüksek serum TG düzeyli vakalarda non-HDL kolesterol hedefi, LDL-K hedefinin 30 mg/dl fazlası ile sınırlandırılmıştır. Buradan da anlaşıldığı gibi, VLDL-K düzeyinin normal üst sınırı 30 mg/dl olmalıdır.

ATP III’e göre iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan kişilerde, KKH riskinin saptanmasında Framingham risk skorlaması olarak bilinen ek bir hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Kadın ve erkekler için ayrı ayrı düzenlenmiş, yaş, HDL kolesterol, tedavi altında veya tedavisiz sistolik kan basıncı, total kolesterol ve sigara içiminin göz önüne alındığı bu skorlama sisteminde hesaplanan toplam puan, kişilerin gelecekteki 10 yıllık KKH riskini tahmin etmede kullanılmaktadır.

Lipid tedavisine duyulan gereksinim ve tedavinin yoğunluğu, kişinin kardiyovasküler olay riskiyle bağlantılıdır. En yüksek risk altındaki kişiler, en agresif

tedaviye gereksinim duyarlar. Güncellenmiş NCEP-ATP III kılavuzu majör koroner olayların (koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI) 10 yıllık riskine dayalı olarak 4 risk kategorisi tanımlar: Yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük:

1- Yüksek risk: KKH ve KKH riski eşdeğerleri: Bu kişilerin 10 yıllık majör koroner olay (koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI) riskleri  $> \%20$ ' dir. Bu grupta şu özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan kişiler yer alır: Saptanmış KKH (eski Mİ, sessiz iskemi, angina pectoris, eski CABG veya koroner anjiyoplasti/stent); abdominal aort anevrizması dahil olmak üzere periferik arter hastalığı; karotis arteri hastalığı (geçici iskemik atak veya karotis kökenli inme, asemptomatik karotis stenozu  $> \%50$ ); diğer aterosklerotik damar hastalıkları (örneğin; renal arter stenozu); diabetes mellitus (açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya standart 75 gr'lık Glukoz yüklemesinden iki saat sonraki plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl) veya 10 yıllık KKH riskinin  $> \% 20$  olmasına yol açan çoklu risk faktörleri. Yüksek risk altındaki hastalar için ATP III'ün LDL hedefi  $< 100$  mg/dl'dir. Çok yüksek risk altındaki hastalar için opsiyonel olarak  $< 70$  mg/dl'lik daha düşük bir LDL hedefi göz önüne alınmalıdır.

Çok yüksek risk altındaki hastalara örnek olarak saptanmış kardiyovasküler hastalığına ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlası bulunanlar verilebilir:

( a ) Çoklu majör risk faktörleri(özellikle diyabet);

( b ) Ciddi ve yetersiz düzeyde kontrol altında olan risk faktörleri(özellikle süregelen sigara kullanımı);

( c ) Metabolik sendromun risk faktörleri(özellikle  $\geq 200$  mg/dl olan artmış TG ve  $< 40$  mg/dl olan düşük HDL kolesterolle birlikte  $\geq 130$  mg/dl olan HDL dışı kolesterol);

( d )Akut koroner sendromlu hastalar.

2- Orta-yüksek risk: Çoklu( $\geq 2$ ) risk faktörleri ve  $\% 10-20$ 'lik 10 yıllık KKH risk,

3- Orta-düşük risk: Çoklu( $\geq 2$ ) risk faktörleri ve  $< \%10$ 'luk 10 yıllık KKH risk,



4- Düşük risk: 0–1 risk faktörü taşıyan vakalar. Bu kişiler < % 10'luk 10 yıllık olay oranıyla daha düşük bir koroner olay riski altındadır. Bu vakalarda, Framingham risk değerlendirmesi hesaplamasına gerek yoktur(Tablo 6 ve 7).

**Tablo 6 : Framingham Risk Skoru: Koroner Kalp Hastalığı'nun 10 yıllık riski (Ölüm veya Ölümcül olmayan MI)**

Birinci Adım: Toplam Puanı hesaplayın.					
Yaş (yıl)		Puan (erkek/kadın)			
20-34		-9 / -7			
35-39		-4 / -3			
40-44		0 / 0			
45-49		3 / 3			
50-54		6 / 6			
55-59		8 / 8			
60-64		10 / 10			
65-69		11 / 12			
70-74		12 / 14			
75-79		13 / 16			
HDL kolesterol (mg/dl)		Puan (erkek/kadın)			
≥60		-1 / -1			
50-59		0 / 0			
40-49		1 / 1			
<40		2 / 2			
Sistolik KB ( mmHg)		Tedavi altında olmayan		Tedavi altında	
< 120		0 / 0		0 / 0	
120-129		0 / 1		1 / 3	
130-139		1 / 2		2 / 4	
140-159		1 / 3		2 / 5	
≥ 160		2 / 4		3 / 6	
Total kolesterol	Yaş: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
160-199	4 / 4	3 / 3	2 / 2	1 / 1	0 / 1
200-239	7 / 8	5 / 6	3 / 4	1 / 2	0 / 1
240-279	9 / 11	6 / 8	4 / 5	2 / 3	1 / 2
≥ 280	11 / 13	8 / 10	5 / 7	3 / 4	1 / 2
Sigara	Yaş: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Sigara içmeyen	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Sigara içen	8 / 9	5 / 7	3 / 4	1 / 2	1 / 1
TOPLAM PUAN:		Erkek:-----		Kadın: -----	

**Tablo 7: Framingham Risk Skoru: Koroner Kalp Hastalığı'nın 10 yıllık riski  
(Ölüm veya Ölümcül olmayan MI)**

İkinci adım: KKH' nin 10 yıllık riskini belirleyin!		
Toplam puan( yukarıdaki tablodan)	10 yıllık risk ( % )	
	Erkek	Kadın
< 0	< 1	< 1
0	1	< 1
1	1	< 1
2	1	< 1
3	1	< 1
4	1	< 1
5	2	< 1
6	2	< 1
7	3	< 1
8	4	< 1
9	5	1
10	6	1
11	8	1
12	10	1
13	12	2
14	16	2
15	20	3
16	25	4
17	≥ 30	5
18	≥ 30	6
19	≥ 30	8
20	≥ 30	11
21	≥ 30	14
22	≥ 30	17
23	≥ 30	22
24	≥ 30	27
≥25	≥ 30	≥ 30

**Tablo 8: NCEP ATP III' e göre LDL ve HDL dışı kolesterol hedefleri.**

<b>Risk kategorisi</b>	<b>Tanımlama</b>	<b>LDL hedefi(mg/dl)</b>	<b>Non-HDL hedef (mg/dl)<sup>a</sup></b>
Yüksek	KKH veya KKH risk eşdeğeri (10 yıllık KKH riski > % 20)	< 100 (Opsiyonel < 70) <sup>c</sup>	< 130 (Opsiyonel < 100) <sup>c</sup>
Orta-yüksek	$\geq 2$ risk faktörüyle birlikte 10 yıllık KKH riski % 10-20 <sup>b</sup>	<130 (Opsiyonel < 100) <sup>d</sup>	< 160 (Opsiyonel < 130)
Orta-düşük	$\geq 2$ risk faktörüyle birlikte KKH için 10 yıllık risk < % 10 <sup>b</sup>	< 130	< 160
Düşük	0-1 risk faktörü	< 160	< 190

<sup>a</sup> Non-HDL (HDL dışı) kolesterol = Toplam kolesterol – HDL kolesterol. HDL dışı kolesterol ( LDL + VLDL kolesterol), TG  $\geq$  200 mg/dl olan kişiler için LDL kolesterolün ardından tedavinin ikinci hedefidir.

<sup>b</sup> NCEP ATP III' e göre sahip olunan toplam majör risk faktörlerinin sayısına karşılık hesaplanan Framingham risk skor puanı 10 yıllık KKH riskini yansıtmaktadır.

<sup>c</sup> Çok yüksek riskli hastalardaki tedavi hedefidir.

<sup>d</sup> Orta-yüksek riskli hastalarda, başlangıçta veya yaşam tarzı değişikliklerine uyulurken saptanan LDL = 100-129 mg/dl ise, mevcut klinik çalışma verilerine dayanılarak, LDL<100 mg/dl olacak şekilde önlemler alınmalıdır.

Framingham veri tabanına bakıldığında, 10 yıllık risk değerlendirilmesinde total kolesterolün LDL'den daha güçlü olduğuna dair daha fazla veri bulunduğundan risk hesaplanırken total kolesterol kullanılır. Ancak tedavinin birincil hedefi yine LDL'dir.

**Tablo 9: ATP-III risk kategorilerine göre LDL-kolesterol hedefleri ve terapötik eşik değerler**

<b>Risk kategorisi</b>	<b>LDL kolesterol hedefi</b>	<b>YTD'ye başlamak için eşik değer</b>	<b>İlaç tedavisi için eşik değer<sup>8</sup></b>
Yüksek risk: KKH <sup>1</sup> veya KKH-eş değeri <sup>2</sup> (10 yıllık risk > %20)	< 100 mg/dl (opsiyonel hedef < 70 mg/dl) <sup>5</sup>	≥100 mg/dl <sup>7</sup>	≥100 mg/dl <sup>9</sup> (< 100 mg/dl: İlaç tedavisi opsiyonel!) <sup>8</sup>
Orta-yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü <sup>3</sup> (10 yıllık risk : % 10-20)	< 130 mg/dl <sup>6</sup>	≥ 130 mg/dl <sup>7</sup>	≥ 130 mg/dl ( 100-129 mg/dl : İlaç tedavisi opsiyonel!) <sup>10</sup>
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü <sup>3</sup> (10 yıllık risk: < %10)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥160 mg/dl
Düşük risk: 0-1 risk faktörü <sup>4</sup>	< 160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl: LDL düşürücü tedavi opsiyonel)

<sup>1</sup>KKH terimi, MI, kararsız angina, kararlı angina, koroner arterlere yönelik işlem (anjiyoplasti veya bypass cerrahisi) öyküsünü veya klinik olarak önemli miyokard iskemisi kanıtlarının varlığını içermektedir.

<sup>2</sup> KKH-eş değeri terimi, aterosklerotik hastalığın non-koroner klinik formlarını (periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotis arter hastalığı [geçici iskemik atak, karotis kaynaklı inme, bir karotis arterin % 50'yi aşan tıkanıklığı]), diyabetes mellitusu, ciddi KAH için 10 yıllık riskin % 20'nin üzerinde hesaplandığı 2'den fazla majör risk faktörüne sahip olma durumlarını içermektedir.

<sup>3</sup> Risk faktörleri, sigara içimi (son 1 ay içinde en az 1 sigara içmiş olmak), hipertansiyon (TA > 140/ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak), düşük HDL kolesterol (< 40 mg/dl), erken KKH'ne dair aile öyküsü( 1. derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, 1. derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KKH) ve ileri yaşı(erkek ≥ 45 yaş, kadın ≥ 55 yaş ) içermektedir.

<sup>4</sup> 0 veya 1 risk faktörlü neredeyse tüm hastalarda 10 yıllık risk % 10'dan azdır ve bu yüzden 0 veya 1 risk faktörlü hastalarda 10 yıllık risk değerlendirmesine gerek yoktur.

<sup>5</sup> Çok yüksek riskli hastalarda opsiyonel tedavi hedefi < 70 mg/dL ve hipertrigliseridemik vakalarda non-HDL kolesterol hedefi <100 mg/dL' dir.

<sup>6</sup> Opsiyonel LDL kolesterol hedefi <100 mg/dL' dir.

<sup>7</sup> Yaşam tarzı ile ilintili risk faktörlerine (obezite, fiziksel inaktivite, TG yüksekliği, düşük HDL veya metabolik sendrom gibi) sahip yüksek ve orta-yüksek riskli tüm vakalar, LDL kolesterol değeri ne olursa olsun, bu risk faktörlerini değiştirmek için terapötik yaşam tarzı değişikliklerine adaydır.

<sup>8</sup> LDL düşürücü ilaç tedavisi başlandığında, LDL kolesterol düzeyini en az % 30–40 düşürecek yoğunlukta bir tedavi uygulanması önerilir.

<sup>9</sup> Başlangıç LDL düzeyi < 100 mg/dl ise, LDL düşürücü ilaç kullanımı, mevcut klinik çalışma verilerine dayanılarak, tedavi seçeneklerinden biridir. Yüksek riskli bir vakada TG yüksekliği veya HDL düşüklüğü de mevcutsa, LDL düşürücü ilaca fibrat veya nikotinic asit eklenmesi düşünülebilir.

<sup>10</sup> Orta-yüksek riskli vakalarda, başlangıç veya tedavi altındaki LDL kolesterol düzeyi 100- 129 mg/dl arasında ise, mevcut klinik çalışma verilerine dayanılarak, LDL kolesterol düzeylerini < 100 mg/dl'ye indirmek üzere LDL düşürücü tedaviye başlamak tedavi seçeneklerinden biridir.

ATP-III kılavuzu temel alındığında, Lp(a) KVVH için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biridir<sup>(104)</sup>. Bostom ve arkadaşları, yayınladıkları prospektif bir çalışmada, Lp(a)'nın özellikle kadınlarda ve genç erkeklerde koroner kalp hastalığı açısından güçlü ve bağımsız bir öngürücü olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>(113)</sup>.

NCEP kılavuzlarına göre koroner arter hastalığı gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireylerin %37'sinde serum Lp(a) düzeyleri yüksek bulunurken, düşük riskli kabul edilen bireylerin ancak %14'ünde Lp(a) düzeyleri yüksek bulunmuştur<sup>(105)</sup>. Bu yüzden; Lp(a)'nın KAH ve diğer vasküler hastalıkların riskine yaptığı katkının önemini ve bunun altında yatan mekanizmaları anlamak günümüz tıbbı için bir gereklilik haline gelmiştir.

Değiştirilebilir minör risk faktörlerinden olan ve halen üzerinde yoğun çalışmaların devam ettiği Lp(a)'nın getirdiği risk, diğer lipid risk faktörlerinden farklı

olarak, tüm konsantrasyon aralığı boyunca yüksek olmayıp, sadece en yüksek % 25'lik dilimde artmaktadır<sup>(87,106,107,108,109,110)</sup>.

Yapılan bir istatistiksel araştırmada, miyokard infarktüsü için en kuvvetli belirleyicinin öncelikle LDL kolesterol olduğu ve bunu sırasıyla ailesel miyokard infarktüsü hikayesinin varlığı, fibrinojen seviyesinin yüksekliği ve Lp(a) düzeyinin yüksekliğinin izlediği gösterilmiştir<sup>(111)</sup>. Lp(a), çoğu geleneksel risk faktörlerinden bağımsızdır ve KKH riskini artırma açısından LDL ile sinerjistik etki gösterir. Birçok çalışma Lp(a) konsantrasyonlarının sadece LDL kolesterol düzeyleri eş zamanlı olarak yüksek bulunduğunda KKH riskine katkıda bulunduğunu öne sürerken<sup>(87, 107,109,110,112)</sup>, diğer kimi çalışmalar böyle bir ilişkiyi ortaya koyamamışlardır<sup>(91,108,113)</sup>. Yine de eş zamanlı Lp(a) birikimi olmaksızın tek başına LDL birikiminin, insan aterosklerotik lezyonlarının ilerlemesinin belirlenmesinde primer bir faktör olarak kabul edilemeyeceği görüşü hakimdir.

Hopkins ve arkadaşlarının erken KKH saptanan bir hasta kohortunda yürüttükleri bir çalışmada<sup>(120)</sup>, Lp(a)'nın ancak eş zamanlı yüksek total kolesterol veya yüksek total kolesterol/ HDL-K oranının varlığında, gerçekten yüksek bir rölatif riskle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Tek bir lipid anormalliğinden ziyade, birden çok anormalliğin aynı anda bulunmasının riski anlamlı hale getirdiği bir gerçektir. Maher'in KKH bulunan, hem LDL-K hem de Lp(a) düzeyleri yüksek olan erkek hastalarla yaptığı bir başka çalışmada ise, LDL kolesterolün agresif olarak düşürülmesi ile birlikte Lp(a)'nın aterojenik potansiyelini kaybettiği yorumunda bulunulmuştur<sup>(112)</sup>.

2001 yılında yayınlanan PROCAM çalışmasında LDL kolesterolü>158 mg/dl olup Lp(a) düzeyleri yüksek bulunan hastalarda KKH riskinin neredeyse 3 kat<sup>(109)</sup>, 2002'de yayınlanan PRIME çalışmasında ise LDL>163 mg/dl olan yüksek Lp(a)'lı vakalarda riskin 4 kat arttığı sonucuna varılmıştır<sup>(107)</sup>. Tersine, Bruneck çalışmasında Lp(a) konsantrasyonları ile erken karotid stenozu arasındaki ilişkinin sadece LDL>128 mg/dl grubuna sınırlı olduğu, ilerlemiş koroner aterosklerozun LDL ile ilişkisini kaybettiği görülmüştür<sup>(87)</sup>. Bu çalışmada, küçük boyutlu apo-(a)'nın artmış Lp(a) ile birlikte olduğunda, ilerlemiş stenotik ateroskleroz için güçlü bir ön görücü olduğu, hatta 22'den az K4 tip 2 tekrarı içeren küçük moleküler ağırlıklı apo-(a) izoformlarının,

ilerlemiş ateroskleroz için Lp(a) konsantrasyonundan bağımsız olarak tek başına risk ön görücüsü olduğu vurgulanmış, ancak aterosklerozun erken dönemlerinde apo-(a) izoformlarından ziyade Lp(a) konsantrasyonlarının ön görücü işlevini üstlendiği sonucuna varılmıştır.

Apo-(a) izoform boyutu ile apo-(a) boyutundan bağımsız bir metodla ölçülen Lp(a) konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi, erkeklerdeki angina pectoris gelişim riski açısından irdeleyen 'the Physicians' Health Study' isimli çalışmanın prospektif verileri göstermiştir ki; hem Lp(a) konsantrasyonu hem de apo-(a) izoform boyutu gelecekteki angina riski için ön görücüdür. Çok değişkenli bir modelle apo-(a) boyutu ve Lp(a) konsantrasyonunun bağımsız katkıları temel alındığında, LDL > 160 mg/dl olan erkeklerde, küçük apo-(a) izoform boyutunun daha ciddi düzeyde risk oluşturduğu ve diğer değişkenlerin katkıları ile düzeltildiğinde dahi bağımsız bir risk faktörü olma değerini devam ettirdiği görülmüştür<sup>(90)</sup>.

Benzer şekilde yüksek Lp(a), yüksek fibrinojen birlikteliği de KAH riskini önemli ölçüde arttırmaktadır<sup>(14)</sup>.

Son zamanlarda yapılan bir meta-analizin de açıkça ortaya koyduğu gibi, Lp(a) konsantrasyonları arttıkça koroner kalp hastalığı riski de artmaktadır<sup>(114,115)</sup>. Yine birçok retrospektif, vaka kontrollü çalışma, yüksek Lp-(a) seviyeleri ile artmış KKH, iskemik inme ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur<sup>(103,116,117,118)</sup>. Vasküler hastalığın önceden tahmininde Lp(a) seviyelerinin LDL'den yaklaşık 10 kat daha spesifik olduğu ve doğru bilgi verdiği ve hatta yüksek serum Lp(a) seviyelerinin aterosklerozun progresyonunu hızlandırarak KAH'nın yayılımı ve ciddiyetini arttırdığı, MI sonrası sağkalımı azalttığı öne sürülmektedir

2001 yılında yayınlanan ARIC çalışmasına göre, Lp(a)'nın KAH ön görme yetisi beyaz ırkta, siyah ırka göre çok daha güçlüdür<sup>(114)</sup>.

Birçok büyük, prospektif çalışmada, Lp(a) erken aterosklerotik vasküler hastalık için güçlü bir öngörücü olarak tarif edilmiştir. Lp(a) seviyeleri hiperkolesterolemik

hastalarda koroner kalp hastalığı riskini belirlerken, erken koroner aterosklerozlu kadın ve erkeklerde genel olarak Lp(a) fazlalığı saptanmıştır. Erken MI 'lı hastalarda gözlenen en sık lipoprotein metabolizma bozukluğu ailesel Lp(a) fazlalığıdır. Lp(a), aterotrombotik riske, fibrinolizi engelleme, arter duvarında kolesterol birikimini arttırma, LDL' nin oksidasyonunu hızlandırma gibi birçok mekanizma ile katkıda bulunur.

Elektroforetik yöntemler 30 mg/dl veya üzerindeki total Lp(a) değerlerini saptayabilmekte olup, bu değer 10 mg/dl veya üzerindeki Lp(a) kolesterolü değerlerine karşılık gelmektedir. Bu düzeyler 75. persantilin üzerinde olup KKH için artmış riski temsil etmektedir. Framingham'da orta yaşlı kadınlar ve erkekler(n = 2678) için 90. persantilin üzerine denk gelen düzeyler, total Lp(a) için  $\geq 38$  mg/dl olarak saptanmıştır.

Ancak LDL için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)'nin yaklaşımı dikkate alınarak, Lp(a) kolesterolünün ortalama 75. persantil düzeyi olan 0,259 mmol/L (=10 mg/dl= 0,344 gr/lt Lp-(a) kitlesi) ölçümlerde eşik değer olarak kabul edilmektedir. Amerika toplumunun % 25'inde, erken KKH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen total Lp(a)'nın  $\geq 30$  mg/dl değerleri saptanmış olup<sup>(119)</sup>, total kolesterolün  $\geq 240$  mg/dl, HDL kolesterolün  $\leq 35$  mg/dl değerleri ile eşleştirilmiştir. Beyaz ırk için Lp-(a) hedefi  $<30$  mg/dl'dir.

Total Lp(a)'nın  $\geq 30$  mg/dl değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığına da bağlı olarak, KKH riskini 2–6 kat arttırmaktadır<sup>(112,113,120,121)</sup>.

Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının akut koroner sendromlu vakalarda artmış kardiyak ölüm, PTCA ve CABG sonrası restenoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Son zamanlarda yapılan kimi çalışmalar, kararsız angina pectoris plaklarında daha fazla Lp(a) birikimini de göz önüne alarak, angina patogenezinde Lp(a)'yı da suçlamaya başlamışlardır. Artmış Lp(a) düzeylerinin, reseptör aracılı endotel uyarımının yol açtığı vazodilatör kapasiteyi selektif olarak engellediği ve bu yolla miyokardiyal iskemiye katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.



1998'de 'Journal of American College of Cardiology'de yayınlanan bir çalışmada, % 70'ten fazla anjiyografik stenozu olan vakaların Lp(a) konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış ve yüksek Lp(a) seviyelerinin ciddi stenoz gelişimine katkıda bulunan bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(122)</sup>. Birçok vaka kontrollü prospektif klinik çalışma, ateroskleroz ilintili hastalıklar ile yüksek Lp(a) seviyeleri arasında bağlantı kurmuştur. 1617 iskemik kalp hastalıklı vaka ve 10035 kontrolü içeren 12 prospektif çalışmanın bir meta-analizinde, kadın ve erkeklerde benzer etki ile Lp(a)'nın iskemik kalp hastalığı (İKH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(123)</sup>. Lp(a)'nın ancak LDL kolesterolün de yüksek olduğu durumlarda İKH riskini arttırdığı<sup>(14,124)</sup> belirgin primer veya sekonder dislipidemi olmayan vakalarda KAH progresyonu ile bağlantısını kaybettiği görülmüştür<sup>(125)</sup>.

Danesh ve arkadaşlarının 2000 yılında 'Circulation' dergisinde yayınladıkları, 10 yıllık izlem süresinde ölümcül olan veya olmayan MI geçiren 5436 koroner arter hastasının, 18'i genel toplum bazlı, 9'u daha önce hastalığı bilinen vakaları içeren toplam 27 prospektif çalışmanın meta-analizinde, bazal Lp(a) seviyesi en yüksek üçte birlik dilimde saptanan vakalardaki KAH riskinin, en düşük üçte birlik dilimle kıyaslandığında risk oranının 1.6 (% 95 güvenirlilik aralığı:1,4-1,8; 2P<0.00001) olduğu görülmüştür<sup>(115)</sup>. Analiz, genel toplum bazlı olan 18 çalışma ile sınırlandırıldığında da benzer sonuçlar bulunmuştur ( birleşik risk oranı:1.7; % 95 güvenirlilik aralığı: 1.4- 1.9; 2P<0.00001). Lp(a)'nın bilinen klasik vasküler risk faktörleri ile korelasyonu çok zayıf bulunmuş ve sonuçlar çalışmanın boyutuna, yapıldığı coğrafik bölgeye, kohortun tipine (populasyon temelli veya daha önce bilinen hastalığından dolayı çalışmaya alınan grup), ortalama hasta yaşına, izlem süresine, kan depolama ısısı ve süresine, inceleme metoduna göre düzeltildiğinde dahi bahsedilen risk oranlarında kayda değer değişiklik olmadığı ortaya çıkmıştır.

1998'de 'European Heart Journal'da yayınlanan, Stubbs ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Lp(a)'sı  $\geq 30$  mg/dl olan MI ve kararsız angina vakalarında kardiyak ölüm riski Lp(a) $\leq 30$  mg/dl olan vakalara oranla sırasıyla % 62 ve % 80 daha yüksek bulunmuştur<sup>(126)</sup>.

2005 yılında 'Diabetes Care' dergisinde yayınlanan bir çalışmada, ortalama 10 yıllık tip 2 diyabet öyküsü olan 100 vaka başlangıç Lp(a) düzeyleri alınarak prospektif olarak 10 yıllığına izlenmiş ve vakaların %23'u kardiyovasküler nedenlerden (%18'i KKH, % 5'i inme) ölmüştür. Kardiyovasküler nedenlerden ölen vakaların ortalama Lp(a) konsantrasyonları (15.5 mg/dl (0.5–75 aralığında), sağ kalan veya kalp-damar hastalığı dışı nedenlerden ölen vakaların ortalama Lp(a) konsantrasyonlarından (6 mg/dl [0.5–85],  $P = 0.03$ ) daha yüksek bulunmuştur. Buradan hareketle, tip 2 diyabetik vakalarda Lp(a) konsantrasyonunun kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüş, Lp(a) düzeyinin ölçümünün, kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm açısından yüksek risk taşıyan tip 2 diyabetik vakaların ayırt edilmesinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Ölçülen Lp(a) konsantrasyonu  $\geq 20$  mg/dl bulunan diyabetik vakalarda, Amerikan Diyabet Birliği(ADA) tarafından önerilen hedeflere ulaşılabilmesi için sıkı bir takip yürütülmesinin birincil hedef olduğu vurgulanmıştır<sup>(127)</sup>.

Lp(a) seviyeleri, vasküler ve endovasküler cerrahi prosedürler sonrası gelişebilecek tıkaçıcı olayların güçlü bir öngörücüsü olduğu gibi, birçok romatolojik hastalıkta görülen trombotik ataklardan da sorumlu tutulmaktadır.

Hindistan'da anjiyografik olarak KAH kanıtlanmış 206 hasta ile yapılan bir çalışmada, tutulan koroner arter sayısı arttıkça, vakaların Lp(a) düzeylerinde de anlamlı bir artış olduğu ortaya çıkmış ve Lp(a)'nın KAH ile direkt ilişkili olduğu yorumuna varılmıştır<sup>(39)</sup>.

2002 yılında 'Journal of Internal Medicine' dergisinde yayınlanan 1216 KAH vakasının ortalama 6,7 yıl izlendiği prospektif bir çalışmada, vakaların % 30'unun Lp(a) seviyelerinin 30 mg/dl' den yüksek olduğu ve bu seviyenin ölüm riski için bağımsız bir ön görücü olduğu ortaya çıkmıştır. Bu düzeyin kötü prognostik gösterge olduğu ve agresif ikincil korunma programlarına tabi tutulacak hastaları belirlemede yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır<sup>(128)</sup>.

2005 yılında 'European Heart Journal'da yayınlanan, 'Nurses' Health Study' de 8 yıl takip edilen, KKH gelişmiş 228 vakanın incelendiği bir çalışmada başlangıç Lp(a)

düzeyleri ile KKH gelişim riski arasındaki ilişki irdelenmiştir. Vücut kitle indeksi, aile hikayesi, hipertansiyon, diyabet, post-menopozal hormon kullanımı, fiziksel aktivite, kan alma karakteristikleri ve alkol alımı açısından düzeltilindiğinde; Lp(a) > 30 mg/dl olan vakalarda Lp(a) < 30 mg/dl olan vakalarla karşılaştırıldığında olay gelişimi açısından odds oranının 1.9 (% 95 güvenirlilik aralığı: 1.3–3.0) olduğu görülmüştür. Yine Lp(a)'nın tromboz ve inflamasyon göstergesi olarak değerini saptamak için Lp(a) ve fibrinojen düzeyleri sırasıyla  $\geq 30$  mg/dl ve  $\geq 400$  mg/dl olan kadınlarda KKH için odds oranının her iki düzeyi de belirtilen değerlerden düşük olan kadınlarla karşılaştırıldığında 3.2 (% 95 güvenirlilik aralığı: 1.6–6.5; P=0.05); Lp(a) ve CRP düzeyleri  $\geq 30$  mg/dl ve  $\geq 3$  mg/dl gibi yüksek değerlerde saptanan kadınlarda odds oranı 3.67 (% 95 güvenirlilik aralığı: 2.03–6.64; P= 0.06) bulunmuş ve sonuçta Lp(a) >30 mg/dL olmasının kadınlarda KKH gelişimi riskini 2 katına çıkardığı, fibrinojen ve CRP sonuçlarından da yola çıkılarak tromboz ve inflamasyonla ilintili olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(129)</sup>.

2001 yılında 'Circulation'da yayınlanan 10 yıllık izlem süresinde KKH gelişen 725 vakanın irdelendiği ARIC çalışmasında, LDL, HDL ve TG düzeyleri ile karşılaştırıldığında diğer lipid risk faktörleriyle ilişkisi de zayıf olduğundan, Lp(a)'nın KKH için orta düzeyde rölatif risk göstergesi olduğu ve her iki cinsiyette de bağımsız risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(114)</sup>. Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmaların güncel bir meta-analizinde, Lp(a) düzeyleri en yüksek üçte birlik dilimde yer alan kişilerde KKH için rölatif risk erkeklerde 1,7 saptanmış iken, belki de kadınlarda daha az veriye sahip olduğumuzdan, kadınlarda bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa kavuşmadığı ortaya çıkmıştır.

Lp(a) seviyeleri kadınlarda menopoz sonrası dönemde ortalama % 25 kadar artarken, Testosteron' un da Lp(a) arttırıcı etkisi bilinmektedir.

Bilinmesi gereken bir diğer nokta, Lp(a) düzeyinin ölçüm tekniklerinin de gelişme aşamasında olduğudur. En önemli sorun Lp(a)'nın normal düzeyinin belirlenmesidir. Sağlıklı popülasyonda Lp(a) düzeyleri arasında 1000 kata ulaşan

farklara rastlanabilmektedir. Irklar arasında da farklar mevcuttur. Bu sebeple her hastaya Lp(a) düzeyi bakmak anlamlı gibi gözükmemektedir.

Elimizdeki veriler henüz Lp(a)'nın rutin olarak taranmasını haklı çıkaracak kadar güçlü değildir. Ancak son zamanlarda, yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının önemli klinik sonuçlar doğurabileceği hasta gruplarında Lp(a) ölçümü yapılması konusunda tam bir görüş birliği olmasa da, ölçüm yapılması gereken hasta grupları;

- 1- Erken aterosklerozlu vakalar,
- 2- Erken KKH açısından güçlü bir aile anamnezi olan vakalar,
- 3- Geleneksel klasik risk faktörlerini taşımadığı halde KVH'ı olduğu kanıtlanmış vakalar,
- 4- İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan yüksek LDL kolesterolü vakalar,
- 5- Statin tedavisi altında LDL kolesterol düzeyi düşmeyen hastalar,
- 6- Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının restenoz riskini arttırabileceği koroner anjiyoplastili vakalar,
- 7- Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının graft stenozu riskini arttırabileceği CABG'li vakalar olarak sıralanmaktadır.

Standart statin tedavisine dirençli hiperkolesterolemik vakalarda Lp(a) yüksekliğinden şüphelenmek gerekir. LDL kolesterolün hesaplanan değeri Lp(a) içerisindeki LDL'yi de kapsadığından ve Lp(a) statin tedavisine cevap vermediğinden, Lp(a)'nın gizlenmiş ciddi yükseklikleri statin tedavisinin başarısız olduğu şeklinde yanlış yorumlara neden olabilir. İşte bu yüzden, LDL kolesterolün gerçek değerini bulmak için Lp(a) kolesterol konsantrasyonunun total LDL'den çıkartılarak düzeltilmesi gerekir. Lp(a)'nın içerdiği kolesterol konsantrasyonu kabaca "Lp(a) konsantrasyonu x 0,3" formülü ile hesaplanır<sup>(130)</sup>.

Yapılan hiçbir klinik çalışma Lp(a)'yı düşürmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi düşüreceğine dair kesin kanıtlar ortaya koyamadığı gibi, halihazırda hiçbir kılavuzda Lp(a)'yı düşürmeye yönelik tıbbi girişim önerilmemektedir<sup>(104,131)</sup>.

Her ne kadar, Lp(a) yüksekliđi olan vakalarda primer hedef LDL kolesterolü dūřürmek ise de, refrakter hiperkolesterolemili, erken ateroskleroz ađısından gūçlü bir aile öyküsü olan ve kendisinde erken ateroskleroz saptanan vakalarda Lp(a)'yı dūřürmeye yönelik özel tedavi yöntemlerine bařvurmak gerekebilir.

Lp(a) seviyelerini düzenlemede apo-(a) sentez hızı en kuvvetli belirleyici olduğundan, Lp(a) partikülünün üretimine müdahale edebilecek girişimlerde bulunmak bir tedavi ihtimali olarak karşımıza çıkabilir<sup>(64,132,133)</sup>. Ancak gerek üretim gerekse de yıkımına dair Lp(a) metabolizması ile ilgili bilgilerimiz henüz çok sınırlı olduğundan, Lp(a)'yı metabolik yolları kullanarak dūřürmeye yönelik strateji geliştirmek de şimdilik pek mümkün değildir<sup>(134)</sup>.

Lp(a) diyet, kilo kaybı, egzersiz gibi yaşam stili değişikliklerinden ciddi düzeyde etkilenmez<sup>(135)</sup>. Ancak, Kiortsis ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada, başlangıç Lp(a) düzeyleri yüksek obez kadınların dūřük kalorili diyetle beslenip kilo verdiklerinde Lp(a) düzeylerinin dūřtüđü görülmüştür<sup>(136)</sup>. Yine son zamanlarda yayınlanan, özel diyet formlarının lipidler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı randomize çarpraz bir çalışmada, tekli doymamış yađ asitlerinden zengin bademin Lp(a) konsantrasyonlarını ciddi düzeyde dūřürdüđü gözlenmiştir<sup>(137)</sup>. Nilausen ve arkadaşlarının 1999'da yayınladıkları bir çalışmada soya takviyesinin total kolesterol, LDL ve TG'yi dūřürmesine rağmen Lp(a)'yı arttırabileceği, kazein ağırlıklı beslenmenin ise Lp(a)'yı dūřürebileceđi ortaya çıkmıştır<sup>(138)</sup>.

Günlük 3-4 gr gibi yüksek dozlarda nikotinik asit<sup>(139)</sup>, fenofibrat<sup>(140)</sup>, gemfibrozil, omega 3 yađ asitleri, neomisin, stanozolol, N-asetil-sistein, askorbik asit, Prolin, Lizin, postmenopozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve plazmaferezin Lp(a)'yı biraz dūřürebildiđi gösterilmiřtir.

LDL veya Lp(a) aferez yöntemlerinin Lp(a) konsantrasyonunu % 50 (hatta daha fazla) dūřüren, řu ana kadarki en etkili Lp(a) dūřürücü yöntem olduđu bilinmektedir<sup>(141,142)</sup>. Fakat bu yöntemlerin maliyetleri çok yükü olduđundan, ancak çok ciddi ailesel hiperkolesterolemi vakalarında kullanılmaları uygun görülmektedir. Halen

mevcut kolesterol düşürücü ilaçlardan statinler ve safra asidi bağlayıcı reçineler dahil bir çoğunun, plazma Lp(a) seviyeleri üzerine etkisi tartışmalıdır. Statinlerin plazma Lp(a) düzeyine etkisine dair birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada simvastatin kullanan hiperkolesterolemili vakalarda Lp(a) seviyelerinde hafif bir artış saptanırken<sup>(143)</sup>, atorvastatin alan diğer bir grupta % 36 artış saptanmıştır<sup>(144)</sup>. Pravastatinin Lp(a) seviyesini etkilemediği<sup>(145)</sup>, ancak fluvastatinin Lp(a) seviyesinde ciddi düzeyde düşüşe neden olduğu saptanmıştır<sup>(146)</sup>. Daha yakın zamanda büyük bir hasta kohortunda yapılan bir çalışmada, hem atorvastatin hem de simvastatinin 6 haftalık uygulanması sonucunda Lp(a) değerlerinde hafif ancak anlamlı bir düşüş sağlanmıştır<sup>(147)</sup>. Statinlerin Lp(a) üzerindeki etkilerini ve bazal Lp(a) konsantrasyonu ile apo-(a) izoform boyutunun bu etkideki rollerini açıkça ortaya koyabilmek için daha büyük kohortlarla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyacımız olduğu bir gerçektir.

Aksine, iki vitaminin uygun dozlarının- Niasin (Nikotinik asit = vitamin B3)<sup>(148)</sup> ve askorbik asit (vitamin C)- plazma Lp(a) seviyelerini düşürdüğü ileri sürülmektedir<sup>(149,150,151)</sup>. NADPH'in yapısında buluna niasinin ve NADP'nin NADPH'e indirgenmesinde rol alan askorbik asitin, Lp(a) seviyelerini NADPH aracılığı ile düşürdüğü sanılmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavi olan östrojen replasmanı Lp(a)' yı ortalama % 25 düşürürken, erkeklerde ve östrojen replasman tedavisi için kontraendikasyonu olan kadınlarda ilk basamak tedavi olan nikotinik asit Lp(a)' yı % 35 kadar düşürür<sup>(152)</sup>. 1985 yılında "Atherosclerosis" dergisinde yayınlanan Gurakar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tedaviye neomisin eklemek düşüşü % 50'lere kadar çıkartmıştır.

Östrojen replasman tedavisi, başlangıç Lp(a) seviyeleri yüksek olan kadınlarda daha ciddi Lp(a) düşüşlerine neden olmaktadır. HERS çalışmasının alt grup analizinde, östrojen replasman tedavisinden kardiyovasküler yarar gören tek alt grubun, Lp(a) değerleri yüksek olan kadın hastalar olduğu görülmüştür. 1998'de "Circulation" dergisinde yayınlanan bir makalede, başlangıç Lp(a)'sı > 20 mg/dl olan vakalarda östrojen replasman tedavisi Lp(a)'da %50 düşüş sağlarken, Lp(a)'sı < 20 mg/dl olan

vakalarda ancak %10 düşüş sağlanabilmiştir. Yine aynı şekilde post-menopozal kadınlarda Tamoxifen kullanımının da Lp(a)'yı anlamlı düzeyde düşürdüğü saptanmıştır<sup>(153)</sup>.

Kaptoprilin, içeriğindeki sülfhidril grubu vasıtasıyla, Lp(a)'yı parçalayıp plazma seviyelerini düşürdüğü 1996'da Sogaard ve arkadaşlarınca yapılan çalışma ile de desteklenmiştir<sup>(154)</sup>.

Japonya Osaka Üniversitesi'nden Shinozaki ve arkadaşlarının yaptıkları 24 vakalık küçük bir çalışmada, 24 ay gibi uzun süreli Eicosapentaenoik asit (EPA) kullanımının serum Lp(a) seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır.

L-lizin ve L-prolin, damar duvarı ve aterosklerotik lezyona bağlanmak için Lp(a) ile yarışır. Bu aminoasitlerin tedavi amaçlı kullanılmalarının damar duvarında daha fazla Lp(a) birikiminin önüne geçeceği, hatta zaten birikmiş olan Lp(a) ve diğer aterojenik lipoproteinlerin damar duvarından ayrılmalarına yol açarak plağın küçülmesini sağlayacakları ileri sürülmektedir. L-prolin bu açıdan L-lizinden birkaç kat daha güçlüdür. Buradan yola çıkarak Frank ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Lizin analogu olan Traneksamik asitin, insanlarda Lp(a) birleşimini engellemek yoluyla Lp(a) konsantrasyonlarını azalttığı ortaya konmuş, ancak bunun henüz klinik yararlılığı açıkça ortaya konamamıştır<sup>(155)</sup>. 2003'te Becker ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada, in vitro şartlarda Lizin analogları ile apo-(a)'da oluşturulan konformasyonel bir değişikliğin, Lp(a)'nın kovalent birleşim basamağının hızını ciddi anlamda arttırdığı görülmüş ve bu bilgidен yola çıkılarak, Lp(a)'nın kovalent birleşimi işlemini inhibe edecek yeni nesil bileşiklerin keşfinin plazma Lp(a) konsantrasyonlarını düşürebileceği fikri ortaya atılmıştır<sup>(156)</sup>.

Yüksek doz niasinden başka; 2 gr/gün dozunda L-karnitinin<sup>(157)</sup>, 3 gr/gün askorbik aside eklenen 3 gr/gün L-lizin monohidratın da<sup>(158)</sup> Lp(a)'yı düşürdükleri yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.

Yapılan deneysel çalışmalarda, aspirinin kültüre ekilmiş insan hepatositlerinde, apo-(a) mRNA ekspresyonunu suprese edip apo-(a) gen transkripsiyonunu azaltmak suretiyle Lp(a) üretimini azalttığı ortaya konmuştur<sup>(159,160)</sup>. Akaika ve arkadaşlarının aterosklerotik hastalığı olan 70 vakada yapılan bir çalışmada 81 mg/gün' lük aspirin tedavisinin serum Lp(a) düzeylerini düşürdüğü görülmüştür. Daha ilginç olanı, bu düşüşün apo-(a) izoform boyutundan bağımsız olarak, daha yüksek Lp(a) seviyeli hastalarda daha çarpıcı boyutta olduğunun bulunmasıydı. Bu sonuç, başlangıçta daha yüksek genetik transkripsiyonel aktiviteye sahip bireylerde, aspirinin apo-(a) gen transkripsiyonunu daha fazla engellemiş olmasına bağlandı<sup>(161)</sup>. Aspirinin bu etkisinin, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan bireylerde aspirinin sahip olduğu anti-aterosklerotik etkinin altında yatan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmekte ise de, bunu doğrulayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sharp ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada, apo-B 100 peptidinin 4372-4392. aminoasitleri arasında kalan kısmının apo(a)- apoB bağlanmasını tamamen engellediği ortaya konmuş ve bu ve benzeri peptid inhibitörlerin Lp(a) birleşimini engelleme yoluyla Lp(a) üretiminin önüne geçebilecek yeni bir tedavi stratejisi olabileceği ümidi doğmuştur<sup>(162)</sup>.

#### **4. FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMASI:**

Şu anda bilinen koroner aterosklerotik vasküler hastalık risk faktörlerinin çoğu, toplum bazlı yapılan büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bunlardan en güvenilir olanları Framingham Kalp Çalışması (Framingham Heart Study)<sup>(7)</sup>, Toplumlardaki Aterosklerotik Risk Çalışması (the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)<sup>(114)</sup>, Honolulu Kalp Çalışması (the Honolulu Heart Study)<sup>(163)</sup>, ve Güçlü Kalp Çalışması (the Strong Heart Study)<sup>(164)</sup> isimli çalışmalardır.

Framingham hesaplamaları genel olarak toplam koroner kalp hastalıklarını yani angina pectorisi, tanımlanmış veya tanımlanmamış myokard infarktüsünü, koroner yetersizliği (kararsız angina) ve KKH' dan ölümleri ön görmek üzere düzenlenmiştir.



Framingham Kalp Çalışması, Massachusetts'in Framingham kasabesindeki 30–60 yaşları arasındaki hastaliksız erişkin popülasyonun uzun süreli gözetimi yolu ile KVVH gelişimi ile ilişkili yapısal ve çevresel faktörleri saptayabilmek amacıyla 1948'de başlatıldı ve 10.000'den fazla hasta çalışmaya dahil edildi. Devam eden KVVH epidemiyolojik çalışmalarından Framingham'ı ayıran en önemli özellik olan üç kuşağın da prospektif verilerinin elde edilebilmesini sağlayan Framingham Offspring Çalışması, KKH belirleyicisi olarak ailesel ve genetik faktörleri değerlendirmek için Framingham Kalp Çalışması ile bağlantılı olarak başlatıldı. 1949'dan beri Framingham Kalp Çalışması kohortu düzenli aralıklarla geniş muayeneye tabi tutulmuş, ilk 12 muayene tamamen NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) tarafından yapılmış olup, daha sonra Boston Üniversitesi Tıp Merkezi NHLBI ile bağlantılı olarak muayeneleri üstlenmiştir. 2002 yılında 3. kuşak çalışması başlatılmış olup şu ana kadar ilk kohortun 3900 adet torunu kalp, akciğer, kan hastalıkları açısından yeni risk faktörlerine ulaşabilmek için çalışmaya dahil edilmiştir.

Framingham Kalp Çalışması, Amerika'daki genel popülasyonda, KKH oluşumuna risk faktörlerinin katkısını tanımlamada çok önemli bir rol oynadı. Framingham Kalp Çalışması'nda genişçe çalışılan majör risk faktörleri sigara içimi, HT, yüksek serum kolesterol ve çeşitli kolesterol alt grupları, düşük HDL, DM ve yaşlılıktır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, yüksek serum kolesterolünü kontrol etmek yoluyla KKH'nı önlemede Framingham verilerinin kullanımının önünü açmıştır. NCEP kılavuzları, kolesterol düşürücü tedavinin yoğunluğuna Framingham'daki risk faktörlerinin toplamı ile hesaplanan mutlak riske göre karar vermektedir.

Framingham Offspring Çalışması'nda, Lp(a)'nın kadınlarda ve 55 yaşından genç erkeklerde KKH için bağımsız bir ön görücü olduğu ortaya çıkmıştır.

Framingham çalışmasında, 1971–1975 yılları arasında 20–54 yaşları arasında olan ve o dönemde KVVH'ı olmayan 2191 erkek vakanın 15 yıl sonraki kontrollerinde, başlangıçta Lp(a) seviyeleri yüksek olan grubun 55 yaşından önce erken KKH gelişme riski, Lp(a) seviyeleri düşük olan gruba oranla neredeyse iki kat daha yüksek bulundu<sup>(113)</sup>.

Son Framingham kohortunda ortalama Lp(a) seviyeleri erkeklerde 14 mg/dl, kadınlarda 15 mg/dl (her iki cins için standart deviasyon 17 mg/dl) olarak saptanmıştır<sup>(165)</sup>.

Framingham skorlaması KKH' na dair klinik bulgusu olmayan kişilerdeki riski yansıtmaktadır. Bu yüzden, skorlama sadece birincil korunma için geçerlidir, yani KKH henüz gelişmemiş kişilerde anlamlıdır. Koroner aterosklerotik hastalık klinik olarak kendini gösterdiğinde, gelecekte koroner olay geçirme riski, KKH olmayan kişilere oranla, -diğer risk faktörleri olsun olmasın- belirgin olarak yüksek hale gelir, ve artık Framingham risk skorlaması geçersiz hale gelir<sup>(166)</sup>.

Framingham risk skorlamasında mutlak risk, verilen bir zaman dilimi içerisinde (son raporda 10 yıl) KKH gelişme ihtimali olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar, mutlak risk skorları koruyucu stratejileri değerlendirmek amacıyla kullanılıyorsa da, çalışmanın 4 handikapı akılda tutulmalıdır. Birincisi, Framingham skorları yıllarca önce hesaplanan değerler üzerinden işlem görmektedir, genel toplumda verilen herhangi bir risk faktörü seviyesi için mutlak risk o zamandan beri değişmiş olabilir. İkincisi, herhangi bir risk faktörünün Framingham toplumundaki mutlak riski diğer tüm toplumlar için de aynı olmayabilir. Üçüncüsü, Framingham risk skorları ortalama değerleri temsil etmektedir, ancak Framingham toplumunda kişiler arasında ciddi risk değişkenliği olabilir. Örneğin; Framingham skorlamasında yer verilmeyen birçok faktör kişiler için mutlak riski potansiyel olarak değiştirebilir. Son olarak da; Framingham skorları olması gerektiği gibi esnek değildir. Yani, risk faktörlerinin her birinin değiştirilmesi ile elde edilecek risk azaltılmasının derecesi, o faktörün getirdiği risk artışı kadar ciddi boyutta bir azalmaya neden olmayabilir<sup>(166)</sup>.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onanmış olup hastalardan ayrıca bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Ekim 2005- Şubat 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye kliniği ve Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran uygun vakaların 12 saatlik açlıkta lipid profilleri çalışılmış ve diyabet hariç sekonder dislipidemiye neden olabilecek durumları (kontROLSÜZ hipotiroidizm, nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, hepatobiliyer hastalıklar, oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi, glukokortikoid ve bağımlılık düzeyinde alkol kullanımı gibi) taşıyan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yaş, sigara içimi, hipertansiyon, HDL düzeyleri, aile hikayesi sorgulanarak NCEP-ATP III'e göre dislipidemik olduğu saptanan vakaların Framingham risk skora göre 10 yıllık KAH riski hesaplanmıştır. 0-1 majör risk faktörü taşıyan vakalar "düşük riskli" kabul edilirken;  $\geq 2$  majör risk faktörü taşıyan vakalardan, hesaplanan Framingham risk skoru  $\geq \% 20$  bulunanlar ve tüm diyabetik hastalar "yüksek riskli" olarak kabul edilmiştir. Hesaplamalara göre düşük veya yüksek risk grubuna giren 31-80 yaşları arasındaki, ortalama yaşları 54,03 ( $\pm 9.07$ ) olan 121'i kadın, 52'si erkek, toplam 173 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların demografik özellikleri tablo a'da belirtilmiştir.

Lipoprotein(a) düzeyleri Marmara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda Dade Behring cihazı ile, tam heparinize plazma veya serum santrifüje edildikten sonra, BN Prospec serum kullanılarak partikülle-güçlendirilmiş immünonefelometrik yöntemle ölçülmüştür. Kullanılan kit N Latex Lp(a) reaktifi olup içerisinde 3x2 ml N Latex Lp(a) reaktifi içeren poliklonal tavşan antikorları bulunmaktadır. Sonuçlar mg/dl olarak verilmektedir.

Total kolesterol, HDL kolesterol ve TG ölçümleri, S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy Poliklinikleri Biyokimya Laboratuvarı'nda 5200 AU Olympus marka otoanalizörde fotometrik olarak yapılmıştır ve sonuçlar mg/dl olarak verilmektedir.

### İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo 10 : Vakaların demografik özellikleri.**

Demografik özellik	Cinsiyet ( % )		Total
	Kadın	Erkek	
<b>Cinsiyet</b>			
Sayı( %)	121 ( % 69,9)	52 ( % 30,1)	173
<b>Yaş ortalaması( ± SD)</b>	52,84 (± 8,54)	56,79 (± 9,72)	54,03 (±9,07)
<b>Sigara</b>			
İçenler	24 ( % 19,8)	17 ( % 32,6)	41 ( % 23,7)
İçmeyenler	97 ( % 80,1)	35 ( % 67,3)	132 ( % 76,3)
<b>Hipertansiyon</b>			
Yok	72 ( % 59,5)	23 ( % 44,2)	95 ( % 54,9)
Var	49 ( % 40,5)	29 ( % 55,8)	78 ( % 45,1)
<b>Aile öyküsü</b>			
Yok	106 ( % 87,6 )	43 ( % 82,7 )	149 ( % 86,1 )
Var	15 ( % 12,4 )	9 ( % 17,3 )	24 ( % 13,9 )
<b>Diabetes mellitus</b>			
Yok	70 ( % 57,9 )	25 ( % 48,1 )	95 ( % 54,9 )
Var	51 ( % 42,1 )	27 ( % 51,9 )	78 ( % 45,1 )
<b>Risk faktörü olarak HDL</b>			
HDL ≥ 60 mg/dl	30 ( % 24,8 )	7 ( % 13,5 )	37 ( % 21,4 )
40 ≤ HDL < 60 mg/dl	73 ( % 60,3 )	27 ( % 51,9 )	100 ( % 57,8 )
HDL < 40 mg/dl	18 ( % 14,9 )	18 ( % 34,6 )	36 ( % 20,8 )

## SONUÇLAR

Çalışma Ekim 2005- Şubat 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye kliniği ve Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine polikliniklerine başvuran yaşları 31 ile 80 arasında değişmekte olan; 121'i (% 69.9) kadın ve 52'si (% 30.1) erkek olmak üzere toplam 173 olgu üzerinde yapılmıştır.

NCEP- ATP III' e göre dislipidemik kabul edilen tüm vakaların, Framingham risk skorlama sistemine göre önümüzdeki 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski hesaplandı. 0-1 majör risk faktörü taşıyan vakalar “düşük riskli” kabul edilirken,  $\geq 2$  majör risk faktörü taşıyan vakalardan hesaplanan Framingham risk skoru  $\geq \% 20$  bulunanlar ve tüm diyabetik hastalar “yüksek riskli” olarak kabul edildi. Vakaların risk dağılımı tablo I'te verilmiştir.

**Tablo 11 : Çalışmaya alınan vakaların risk dağılımı.**

Framingham risk grubu	Cinsiyet		Total
	Kadın	Erkek	
Düşük risk	62 ( % 51,2 )	8 ( % 15,4 )	70
Yüksek risk	59 ( % 48,8 )	44 ( % 84,6 )	103
Total	121	52	173

**Tablo 12 : Lipoprotein (a) Düzeyine Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

	Lipoprotein (a)	
	r	p
Yaş	0,109	<b>0,152</b>

r: Pearson korelasyon testi

Lipoprotein (a) düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 13: Cinsiyete Göre Lipoprotein (a) Düzeyinin Değerlendirilmesi**

		Lipoprotein (a)		Test ist.; p
		< 30 mg/dl n (%)	≥ 30 mg/dl n (%)	
Cinsiyet	Kadın	87 (% 71,9)	34 (% 28,1)	$\chi^2:2,531$
	Erkek	31 (% 59,6)	21 (% 40,4)	$p:0,112$

$\chi^2$ : Ki-kare testi

Lipoprotein (a) düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kadın olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 28.1 iken; erkek olgularda bu oran % 40.4'tür ( $p > 0,05$ ).

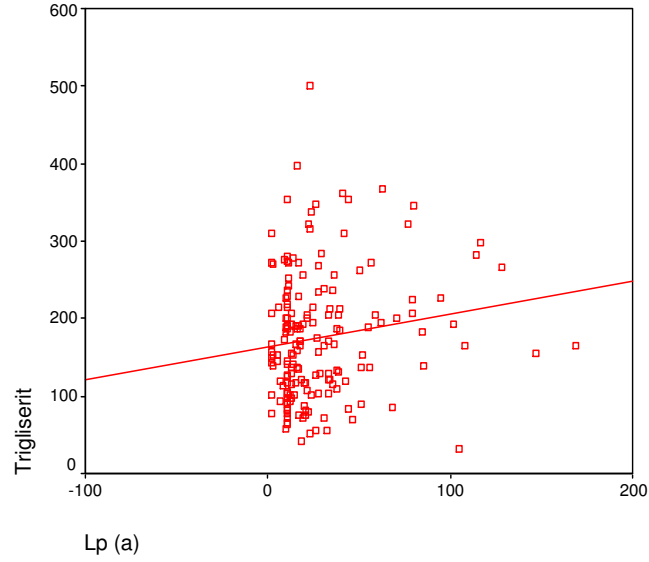
**Tablo 14: Lipoprotein (a) ile Kolesterol Parametrelerinin İlişkisi**

	Lipoprotein (a)	
	r	p
Trigliserit	0,149	<b>0,050*</b>
Total Kolesterol	-0,019	<b>0,809</b>
HDL	-0,146	<b>0,055</b>
LDL	-0,020	<b>0,796</b>

r: Pearson korelasyon testi

\*  $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

Lipoprotein (a) düzeyi ile trigliserit arasında pozitif yönde; % 14.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



**Şekil 3: Lipoprotein (a) Düzeyi ile Trigliserit Korelasyon Grafiği**

Lipoprotein (a) düzeyi ile total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Lipoprotein (a) düzeyi ile HDL arasında negatif yönde; % 14.6 düzeyinde bir korelasyon bulunmakla birlikte bu ilişki anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Lipoprotein (a) düzeyi ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15: Risk Faktörlerine Göre Lipoprotein (a) Değerlendirilmesi**

		Lipoprotein (a)		Test ist.; p
		< 30 mg/dl n (%)	≥ 30 mg/dl n (%)	
<b>Framingham Risk Grubu</b>	<b>Düşük Risk</b>	49 (% 70,0)	21 (% 30,0)	$\chi^2:0,174$ $p:0,676$
	<b>Yüksek Risk</b>	69 (% 67,0)	34 (% 33,0)	
<b>Risk Faktörü Olarak Yaş</b>	<b>K&lt;55, E&lt; 45</b>	60 (% 73,2)	22 (% 26,8)	$\chi^2:1,770$ $p:0,183$
	<b>K≥55, E≥45</b>	58 (% 63,7)	33 (% 36,3)	
<b>Risk Faktörü Olarak HDL</b>	<b>HDL&gt;60 mg/dl</b>	24 (% 64,9)	13 (% 35,1)	$\chi^2:8,495$ $p:0,014^*$
	<b>40≤HDL≤60</b>	76 (% 76,0)	24 (% 24,0)	
	<b>HDL&lt;40 mg/dl</b>	18 (% 50,0)	18 (% 50,0)	
<b>Sigara</b>	<b>Var</b>	32 (% 78,0)	9 (% 22,0)	$\chi^2:0,174$ $p:0,676$
	<b>Yok</b>	86 (% 65,2)	46 (% 34,8)	
<b>Diyabet</b>	<b>Var</b>	54 (% 69,2)	24 (% 30,8)	$\chi^2:0,069$ $p:0,794$
	<b>Yok</b>	64 (% 67,4)	31 (% 32,6)	
<b>Hipertansiyon</b>	<b>Var</b>	48 (% 61,5)	30 (% 38,5)	$\chi^2:2,914$ $p:0,088$
	<b>Yok</b>	70 (% 73,7)	25 (% 26,3)	
<b>Aile Hikayesi</b>	<b>Var</b>	17 (% 70,8)	7 (% 29,2)	$\chi^2:0,089$ $p:0,766$
	<b>Yok</b>	101 (% 67,8)	48 (% 32,2)	

$\chi^2$ : Ki-kare testi

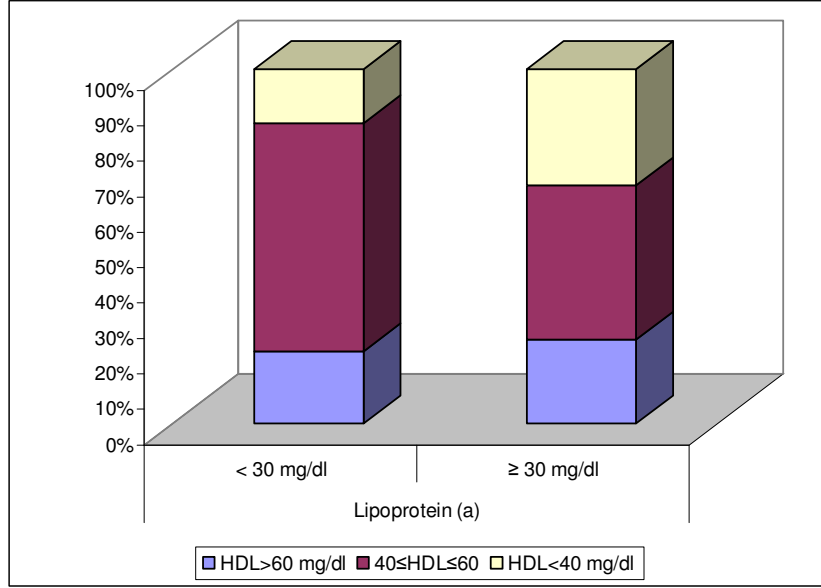
\*  $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

Lipoprotein (a) düzeyi ile Framingham risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Düşük risk grubundaki olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 30 iken; yüksek risk grubundaki olgularda bu oran % 33'tür.

Lipoprotein (a) düzeyi ile risk faktörü olarak yaşın arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte 55 yaş ve üzeri kadın olgular ile 45 yaş ve üzeri erkek olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranının (% 36.3); 55 yaş altı kadın olgular ile 45 yaş altı erkek olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranından (% 26.8) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.



Lipoprotein (a) düzeyi ile risk faktörü olarak HDL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). HDL düzeyi 40'ın altında olan olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranının (% 50); HDL düzeyi 60 ve üzerinde üzerinde (% 35.1) ve 40 ile 60 arasında (% 24) olan olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranlarından anlamlı düzeyde yüksektir.



**Şekil 4 :Lipoprotein (a) Düzeyine Göre Risk Faktörü Olarak HDL Dağılımı**

Lipoprotein (a) düzeyi ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Sigara kullanan olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 22 iken; sigara kullanmayan olgularda bu oran % 34.8'dir.

Lipoprotein (a) düzeyi ile diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Diyabetli olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 30.8 iken; diyabeti olmayan olgularda bu oran % 32.6'dır.

Lipoprotein (a) düzeyi ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte hipertansiyonu olan olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranının (% 38.5); hipertansiyonu olmayan olgularda Lipoprotein

(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranından (% 26.3) daha yüksek oluğu dikkat çekicidir.

Lipoprotein (a) düzeyi ile aile hikayesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Aile hikayesi olan olgularda Lipoprotein (a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 29.2 iken; aile hikayesi olmayan olgularda bu oran % 32.2'dir.

## TARTIŞMA

Dislipideminin, çağımızın hastalığı kabul edilebilecek aterosklerozdaki rolü artık yadsınamayacak bir gerçektir. Yapılan deneysel klinik çalışmalarla, majör lipid fraksiyonlarının aterosklerotik lezyonun gelişimine yaptığı katkı açıkça ortaya konmuş olduğundan, çalışmalar artık yeni lipid fraksiyonları ve diğer minör risk faktörleri üzerinde yoğunlaştırılmıştır.

Lp(a) ateroskleroz ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuş ve birçok olgu-kontrol çalışmasında miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığından ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Lp(a)'nın  $\geq 30$  mg/dl değerleri KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak prospektif çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Prospektif "Iceland çalışması"nda, yüksek Lp(a) düzeylerinin Mİ gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiş ancak yine prospektif "Helsinki Heart Study" isimli çalışmanın sonuçları bu bulguyu desteklememiştir<sup>(167)</sup>. Benzer şekilde "US Physicians' Health Study"de de Lp(a) ile artmış KAH riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Başka çalışmalarda ise Lp(a)'nın etkilerinin diğer risk faktörlerine bağlı olduğu iddia edilmiştir. Her ne kadar plazma Lp(a) konsantrasyonları ile diğer vasküler risk faktörleri arasında önemsenmeyecek kadar az bir ilişki olsa da, bu çalışmalar Lp(a)'ya atfedilen riskin diğer risk faktörlerinin eş zamanlı varlığına bağlı olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya koymuşlardır. Gottingen çalışmasında sadece serum LDL düzeyi yüksek olan hastalarda Lp(a) düzeyi ile KAH arasında ilişki saptanmıştır<sup>(111)</sup>. PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) çalışması, Lp(a)'nın koroner olaylar için risk faktörü olduğunu doğrulamış, "4S"<sup>(168)</sup>, "Quebec Cardiovascular Study"<sup>(14)</sup> ve "NHLBI Family Heart Study"<sup>(121)</sup> sonuçları ise Lp(a) yüksekliğinin başka risk faktörlerine de sahip erkeklerde koroner riski arttırdığını, risk yükü az bireylerde Lp(a)'nın ek katkısı olmadığını göstermiştir. "Quebec Cardiovascular Study"<sup>(14)</sup> isimli prospektif çalışmada, Lp(a)'nın KKH riskini bağımsız olarak arttırmadığı ancak total kolesterol, LDL-K ve aterojenik lipidlerin majör apolipoproteini olan apolipoprotein-B'yi yükseltme riskini arttırdığı ve HDL-K'ün koruyucu etkinliğini azalttığı görülmüştür.

“FATS( the Familial Atherosclerosis Treatment Study)” çalışmasında, bazal Lp(a) düzeyinin aterosklerotik olaylar için güçlü bir ön görücü olduğu ancak tedavi grubunda LDL düzeyi 100 mg/dl’nin altına indirildiğinde Lp(a)’nın ön görücü değerini kaybettiği görülmüştür<sup>(112)</sup>. Daha yakın zamanda yapılan “PRIME(the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction)” çalışmasında, KAH öyküsü olmayan, 50-59 yaşları arasındaki 9133 Fransız ve kuzey İrlandalı erkekte oluşan prospektif kohortta Lp(a)’nın KAH risk faktörü değeri incelenmiştir<sup>(107)</sup>. Artmış Lp(a) seviyeleri, miyokard infarktüsü ve angina pectoris riskini arttırmış, bu etki özellikle yüksek LDL kolesterollü erkeklerde ön planda göze çarpmıştır. “Quebec kardiyovasküler çalışması”nın sonuçları, Lp(a)’nın erkeklerde iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olmadığını, ancak artmış apo-B ve total kolesterol varlığında riski arttırdığını, yüksek HDL düzeylerinin koruyucu etkinliğini zayıflattığını ortaya koymuştur<sup>(14)</sup>. Yine “PROCAM” çalışmasında, artmış Lp(a) ile diğer risk faktörleri arasında benzer bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada, 35-65 yaş arası 788 erkek hasta 10 yıl boyunca izlenmiş ve Lp(a) düzeyi ile KAH arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu, Lp(a) yüksekliği ile birlikte düşük HDL veya yüksek LDL düzeylerinin varlığının bu korelasyonu daha da arttırdığı görülmüştür. Sonuç olarak, yüksek Lp(a) konsantrasyonlarının, hesaplanan toplam riski yüksek veya orta düzeyde yüksek olan(hesaplanan 10 yıllık koroner olay riski > % 10) erkeklerde miyokard infarktüsü riskini daha da arttırdığı, ancak düşük riskli hastalarda riski anlamlı düzeyde arttırmadığı sonucuna varılmıştır<sup>(109)</sup>.

Benzer bir ilişki Lp(a) ve anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH arasında da gösterilmiştir<sup>(169,170)</sup>. Yüksek Lp(a) düzeyi aynı zamanda koroner arter bypass cerrahisi sonrası greft restenozu ile de ilişkilendirilmiştir. Hoff ve arkadaşları, koroner arter bypass cerrahisi uygulanmış 167 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada greft stenozu saptananların Lp(a) düzeylerini, stenozu olmayanlara göre iki kat yüksek bulmuşlardır<sup>(171)</sup>. Hearn ve arkadaşları koroner anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen hastalarda ortalama Lp(a) düzeylerini, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır<sup>(172)</sup>. Lp(a), kalp transplantasyonu sonrası hızlanmış ateroskleroz gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir<sup>(173)</sup> Yüksek serum Lp(a) düzeyli çocuklarda genç yaşta miyokard infarktüsü sıklığı da retrospektif artmış olarak rapor edilmiştir<sup>(174)</sup>.

Benzer şekilde yüksek Lp(a) - yüksek fibrinojen birlikteliği de KAH riskini önemli ölçüde arttırmaktadır<sup>(14)</sup>.

Bunların yanında Lp(a)'nın KAH ile ilişkisi üzerine negatif çalışmalar da vardır. "WOSCOPS" çalışmasında serum Lp(a) düzeyi ile ciddi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki gösterilememiştir<sup>(175)</sup>. "Helsinki Heart Study" ve "Physicians' Health Study"de de aynı şekilde orta yaşlı erkeklerde Lp(a) düzeyi koroner arter hastalığının bağımsız belirleyicisi olarak saptanmamıştır<sup>(167)</sup>.

Nascetti ve arkadaşları tarafından İtalya'da erişkin popülasyonda yapılan ve 1996'da yayınlanan 1319 vakalık "Brisighella çalışması"nda, Lp(a) ile KVH ve diğer risk faktörlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, Lp(a) seviyelerinde, her iki cinsiyet için de kontrol ve KVH grubunda, HT, obezite ve DM gibi diğer risk faktörleri göz önüne alındığında dahi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar buldukları sonuçlardan yola çıkarak, Lp(a)'nın KVH için bağımsız ve prediktif bir risk faktörü olarak kabul edilemeyeceği yorumunda bulunmuşlardır<sup>(176)</sup>.

"Physicians' Health Study" çalışmasında, Lp(a) konsantrasyonları ile gelecekte karşılaşılabilecek miyokard infarktüsü, inme ve periferik damar hastalığı riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır<sup>(12,90,177,178)</sup>. Ancak bu çalışmada kullanılan Lp(a) ölçüm metodunun, KKH ile asıl ilişkisi olduğu saptanan küçük apo-(a) formlarını olduğundan daha düşük konsantrasyonda ölçen bir metod olduğu daha sonra ortaya çıkmıştır.

1997' de Miyao ve arkadaşlarının Tokyo'da 60 yaş üzerindeki 354 tip 2 diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada, Lp(a) konsantrasyonu ile KAH arasında ciddi düzeyde ilişki bulunamamış, ancak yüksek Lp(a) düzeylerinin yaşlı diyabetik hastalarda serebrovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

'Heart' dergisinde 2006'da yayınlanan Marcucci ve arkadaşlarının yaptıkları, başarılı koroner stentleme sonrası majör advers kardiyak olay(major adverse cardiac events= MACE) sıklığının PAI-1, homosistein, Lp(a) ve trombofilik polimorfizmlerle ilişkisinin değerlendirildiği 520 vakalık bir çalışmada, Lp(a)'nın MACE için bağımsız bir ön görücü olmadığı ortaya çıkmıştır<sup>(179)</sup>.

Koroner arter cerrahisi geçirmiş bireylerde Lp(a) düzeylerinin greft oklüzyon sıklığıyla ilişkisini araştıran Eritslund ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, Lp(a) ile oklüzyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır<sup>(180)</sup>.

Bu çalışmaların aksine; 1997’ de ‘European Heart Journal’ da yayınlanan bir çalışmada, kararsız angina pectoris hastalarında bazal Lp(a) seviyeleri ile yüksek riskli hastaların saptanmasında diyagnostik öneme sahip kardiyak Troponin-T seviyeleri karşılaştırılmış ve aralarında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak Lp(a)’ nın plak stabilizasyonunun erken fazını aksattığı yorumunda bulunulmuştur<sup>(181)</sup>.

2000 yılında yayınlanan ve Lp(a) ile KAH ilişkisini araştıran ve ortalama izlem süresi 10 yıl olan 27 prospektif çalışmanın meta-analizinde, hastalar bazal Lp(a) değerlerine göre üç gruba ayrılmışlar ve en yüksek değerlere sahip grubun KAH riskinin en alt gruptakilere göre %70 fazla olduğu görülmüştür. Klasik vasküler risk faktörleri ile plazma Lp(a) arasında güçlü bir korelasyon bulunmamıştır<sup>(115)</sup>.

Lp(a) düzeyindeki değişikliklerin akut vasküler olayları öngörmedeki değerini araştıran 10 yıllık prospektif bir çalışmada, bilinen vasküler hastalığı veya risk yükü olan hastalarda 6 yıllık Lp(a) ölçümleri yapılmış ve her iki grupta da artan kan düzeylerinin anlamlı prediktif değeri olduğu gözlenmiştir<sup>(182)</sup>.

Framingham çalışmasında Lp(a) düzeyi yüksekliğinin, yüksek LDL veya düşük HDL ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden olduğu gösterilirken, bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerde görülen risk artışından daha az olduğu izlenmiştir<sup>(113)</sup>.

ATP-III kılavuzu temel alındığında, Lp(a) KVVH için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biridir<sup>(104)</sup>. NCEP kılavuzlarına göre koroner arter hastalığı gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireylerin %37’inde serum Lp-(a) düzeyleri yüksek bulunurken, düşük riskli kabul edilen bireylerin ancak %14’ünde Lp-(a) düzeyleri yüksek bulunmuştur<sup>(105)</sup>.

“ARIC” çalışmasında diğer lipid parametrelerinden bağımsız istatistiksel anlamlılığı ortaya konmuş olsa da; ölçüm maliyeti, direkt terapötik girişimin henüz var olmaması, diğer lipid risk faktörlerine Lp(a)’nın eklenmesinin KAH ön görüsüne getireceği ekstra kazancın henüz ciddi boyutlarda olmaması, yükselmiş Lp(a) düzeyinin tedavisinin ileride oluşacak kardiyovasküler olayları azalttığına dair geçerli veri olmaması nedeniyle, Lp(a) ölçümünün klinikte kullanımının günümüz şartlarında etraflıca sorgulanması gerektiği bir gerçektir.

1998 yılında ‘Clinical Chemistry’ dergisinde yayınlanan 14 çalışmanın bir meta-analizinde, Lp(a) kitle ünitesi ile ifade edilen Lp(a) konsantrasyonlarının çalışmalar arasında ciddi farklılıklar gösterdiği ve bu yüzden ölçüm standardizasyonunun gerekliliği ortaya çıkmıştır<sup>(123)</sup>. 14 prospektif çalışmanın 12’sinde daha sonra iskemik kalp hastalığı gelişen hastaların başlangıç Lp(a) konsantrasyonlarının iskemi gelişmeyen hastalara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ortaya çıkmış, ancak bu etkinin büyüklüğü çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Bu farklılığın ise örneklerin depolandığı ısının farklı olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

İşte bu çelişkili sonuçlar nedeniyle, Lp(a)’nın KAH ve diğer vasküler hastalıkların gelişme riskine yaptığı katkının önemini ve bunun altında yatan mekanizmaları anlamak günümüz tıbbi için bir gereklilik haline gelmiştir.

Biz bu çalışmada, yeni minör risk faktörlerinden biri olarak görülen Lp(a)’nın, klinik etkinliği kanıtlanmış bir risk skorlama sistemi olan Framingham Risk Skorlama Sistemi’ne göre düşük ve yüksek riskli oldukları saptanan vakalardaki düzeylerine bakarak, bir risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini ve majör risk faktörleriyle arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik.

173 dislipidemik hasta ile yapılan bu çalışmada, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM varlığı, total kolesterol ve LDL ile Lp(a) yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Lp(a) düzeylerinin çevresel faktörlerden etkilenmediği, asıl olarak genetik regülasyon altında olduğuna dair daha önce yapılan büyük ölçekli çalışmalarda elde edilen veriler, bu yöndeki bulgularımızı desteklemektedir.

Bulgularımızın ortaya çıkardığı Lp(a) düzeyi ile HDL düzeyleri arasında saptanan, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan negatif yöndeki ilişki; Lp(a) düzeyi ve bir risk faktörü olarak HDL düzeyi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki ile birleştirildiğinde klinik açıdan anlam kazanabilir. Ancak bu yönde bir yorum yapılabilmesi için daha büyük bir kohortla çalışmaya gereksinim vardır.

Sadece dislipidemik vakaların alındığı çalışmamızda saptadığımız Lipoprotein (a) düzeyi ile trigliseritler arasındaki pozitif yöndeki ilişki, sağlıklı kişilerin de dahil olduğu genel toplum bazlı daha büyük ölçekli bir çalışma ile desteklenmek gereksinimi doğurur.

Biz yaptığımız bu çalışmada, Lipoprotein (a) düzeyi ile Framingham risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Framingham risk skorlama sistemine göre yüksek riskli vakaların, ileride kardiyovasküler hastalıkla karşılaşma ihtimali yüksek vakalar olduğu ve bu kişilerin Lp(a) düzeylerinin yüksek olabileceği varsayımından yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, risk grubu ile Lp(a) yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum Lp(a) düzeyi ile ciddi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olmadığını savunan ve bulgularımızı destekleyen birçok güvenilir çalışma bulunmakla birlikte; anlamlı ilişki saptayamamamızın altında çeşitli sebepler olabilir.

Birincisi; çalışmaya sadece dislipidemik vakalar alındığından, lipid profilleri normal kişileri çalışma dışı bıraktığımızdan, zaten aterosklerotik süreci başlamış olma ihtimali yüksek vakalarımızda Lp(a)'nın aterosklerotik gücü maskelenmiş olabilir.

İkincisi; çalışmamızda kullandığımız Lp(a) ölçüm metodu, total Lp(a) kitlesini ölçmekte olup apo(a) boyut heterojenitesini saptayamamaktadır. Çalışma kitimiz, ateroskleroz açısından daha riskli olduğu bilinen küçük boyutlu apo(a)'nın oranını saptayamadığından, Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği sonucu çıkmış olabilir. İzoforma veya allele özel seviyelerin kullanımının Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilmesinde özellikle erkeklerde daha tanımlayıcı olabileceği daha önce yapılan geniş ölçekli çalışmalarda zaten ortaya çıkmış bir gerçektir.<sup>(86,89)</sup>.



Üçüncüsü herhangi bir risk faktörünün Framingham toplumundaki mutlak riski diğer tüm toplumlar için de aynı olmayabilir. Bu nedenle Türk toplumunda yaptığımız bu çalışmanın Framingham çalışması ile arasındaki uyumsuzluk, ırk farkına da bağlı olabilir.

Çalışmamızın vaka sayısı 173 ile sınırlı olması dolayısıyla sonuçlarımızın daha geniş populasyonlarda izoforma hassas yöntemlerle çalışılacak daha fazla sayıda çalışma ile teyit edilmesi gerçeği göz ardı edilemez.

## ÖZET

Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı için güçlü, bağımsız bir öngörücü olduğunu öne süren çalışmalara karşılık, böyle bir ilişki olmadığını savunan pek çok çalışma sonucu da bulunmaktadır. Lp(a)'nın Framingham risk skorlama sistemine göre bir risk faktörü olarak kabul edilip edilemeyeceğini sorguladığımız bu çalışmada, Lp(a) düzeyi ile Framingham risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Lipoprotein (a) düzeyi ile trigliseritler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmasına rağmen, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM varlığı, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL ile Lp(a) yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

## SUMMARY

While there are some studies suggesting that Lp(a) is a strong and independent predictor of coronary heart disease, some other studies conclude that there is not present such a relationship between these parameters. In our study that we interrogated the predictive value of Lp(a) as a risk factor according to the Framingham risk scoring system, there is not a statistically significant relationship between the Lp(a) level and Framingham risk group. Although there is a statistically significant positive relationship between TG levels and high levels of Lp(a), there is not such a relationship between Lp(a)'s high levels and other parameters such as age, sex, smoking status, HT, DM, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol.

## KAYNAKLAR

1. 2001 Heart and Stroke statistical update. Dallas: American Heart Association; 2000.
2. Rayner M, Petersen S. European Cardiovascular Disease Statistics. London, British Heart Foundation, 2000.
3. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva, WHO, 1996.
4. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.
5. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, İstanbul: TEKHARF Ohan Matbaacılık; 2000: 16-23.
6. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15
7. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. Arteriosclerosis 1998; 8: 737-41.
8. Pahor M, Elam MB, Garisson RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. Arch Intern Med. 1999; 159: 237-45.
9. Kaş Y, Şahin M. Ateroskleroz, Aterotromboz ve Kardiyovasküler Korunma. (2003 Avrupa Kalp Korunma Kılavuzu'nun Işığında). Syf:4-5.
10. Schaeffer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, Mc Namara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, et al. Lp(a) levels and coronary heart disease in men. JAMA 1994; 271: 999-1003.
11. Salooma V, Rasi V, Pekkanen J, et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; FINRISK Haemostatic Study. Eur Heart J 1994; 15: 1293-99.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Stamfer MJ. A prospective study of Lp(a) and the risk of myocardial infarction. JAMA 1993; 270: 2195-99.
13. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HBJ. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 1994; 120: 1012-25.

14. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-525.
15. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* December 2003; Vol.10 (Supl 1): 1-78.
16. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
17. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H(ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001: 31-66.
18. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma*. Şubat 2003; Cilt 3, Sayı 1: 4-15.
19. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz*. Nisan 2004; Cilt 4; Sayı 2: 186-191.
20. Can İ, Oto A. Aterotromboz Epidemiyolojisi ve Kardiyovasküler Hastalık Kavramı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz*. Nisan 2004; Cilt 4; Sayı 2: 180-185.
21. 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: 3143-3234.
22. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertension* 2003;Cilt 3, 21: 1011-1053.
23. Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2002; 113: 668-80.
24. La Rosa JC. Atherosclerotic risk factors in cardiovascular disease. *J Reprod Med* 1986; 31: 906-12.
25. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.

26. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. Principles and practise of endocrinology and metabolism. JB Lippincott Company, Philadelphia 1991. Editor KL Becker. Syf: 1219- 1229.
27. D John Bettergide: LIPIDS: Current Perspective. 1. baskı, Martin Dunitz Ltd, London, 1996. syf: 1-20.
28. Schaefer EJ, Levy RE. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Eng J Med. 1985; 312: 1300-1310.
29. Thompson GR: A handbook of hyperlipidemia. First press, Current Science Ltd., London, syf: 3-23, 1990.
30. Mahley RW: Aterogenezisin hücresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çeviri editörü: O. Gökdemir, K.E.Palaoğlu, Merck & Co., New Jersey, syf: 33-57, 1993.
31. Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Rader D, Hobbs H. Chapter 335: Disorders of lipoprotein metabolism.16. baskı, McGraw-Hill Company;2005. syf: 2286-8.
32. Gülay Hergenç. Lipoprotein fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji Dergisi, cilt:1, sayı: 20, 2005, syf: 2.
33. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: The pathogenesis of atherosclerosis, dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease and acute myocardial infarction. 5. baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; 1105-1291.
34. Packard CJ, Munro A, Lorimer AR, Gotto AM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. J Clin Invest 1984; 74: 2178-2192.
35. Rainwater DL, Moore OH, Shelledy WR, Dyer TD, Slifer SH. Characterisation of composite gradient gel for the electrophoretic separation of lipoproteins. J Lipid Res 1997; 38: 1261-1266.
36. Rainwater DL, Martin LJ, Comuzzie AG. Genetic control of coordinated changes in HDL and LDL size phenotypes. Clin Exp Med 2001; 1: 121-125.
37. Gülay Hergenç. Lipoprotein fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji Dergisi, cilt:1, sayı:20, 2005, syf: 7-8.

38. Hamiton RL, Williams MC, Fielding CJ, Havel RJ. Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Invest* 1976; 105: 111-126.
39. Ramanand P Sinha, Satyendra Tewari, Sudeep Kumar, Aditya Kapoor, Naveen Garg, PK Goel, Nakul Sinha. Comprehensive Lipid Tetrad Index and Lipoprotein(a) as a Marker for Coronary Artery Disease. Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow.
40. Dahlen GH. Lp-(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 105: 111-126.
41. Rabbini LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of haemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis* 1994; 105:1-7.
42. Ernst A, Helmhold M, Brunner C, Petho-Schramm A, Armstrong VW, Muller HJ. Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32–36 of human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1995; 270: 6227-6234.
43. Trieu VN, McConathy WJ. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem* 1995; 270: 15471-15474.
44. Gabel BR, May LF, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) assembly. Quantitative assessment of the role of apo(a) kringle IV types 2–10 in particle formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1559-1567.
45. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-137.
46. Edelberg JM; Pizzo SV. Lipoprotein (a) in the regulation of fibrinolysis. *J Atheroscler Thromb* 1995;2 Suppl 1: S5-7.
47. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1170-1176.
48. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301-303.

49. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- $\beta$  is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460-462.
50. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;339:303-305.
51. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a). *Science* 1993; 260:1655-1658.
52. Nielsen LB, Stender S, Jauhiainen M, Nordestgaard BG. Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein (a) in atherosclerotic compared with non lesioned rabbit aorta. *J Clin Invest* 1996;98:568-571.
53. Cecilia M. Devlin; Sung-Joon Lee; George Kuriakose; Craig Spencer; Lev Becker; Itamar Grosskopf; Carol Ko. An Apolipoprotein(a) Peptide Delays Chylomicron Remnant Clearance and Increases Plasma Remnant Lipoproteins and Atherosclerosis In Vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.2005; 25: 1704.
54. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992; 41: 1215-1224.
55. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 579-592.
56. Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TM, Guyton JR, et al. Quantitation and localization of apolipoproteins [a] and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593-603.
57. Papagrigrakis E, Iliopoulos D, Asimacopoulos PJ, Safi HJ, Weilbaecher DJ, Ghazzaly KG, et al. Lipoprotein(a) in plasma, arterial wall, and thrombus from patients with aortic aneurysm. *Clin Genet* 1997; 52: 262-271.
58. White AL; Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem* 1994 Nov 18; 269 (46): 28716-23.
59. Rader DJ, Cain W, Zech LA, Kindt M, Usher D, Brewer HB Jr: Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a)

- isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest* 91:443-447, 1993
60. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 14-23.
  61. Hrzenjak A, Frank S, Wo X, Zhou Y, Van Berkel T, Kostner GM. Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism. *Biochem J*. 2003; 376: 765-771.
  62. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52-60.
  63. Mann AG, Kraft HG, Rader DJ et al. Human in vivo catabolism of lipoprotein-(a). *Circulation* 1989; 89: II-181.
  64. White AL, Lanford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein-(a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 75-80.
  65. Misra M, Seed M, Reaval D, Doherty E, Brown E. The effects of renal replacement therapy on lipoprotein-(a). *Atherosclerosis* 1994; 109: 277A.
  66. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-482.
  67. Wanner C, Rader D, Bartens W, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 263-269.
  68. Gruber KK, Hoffner SM, Tuttle KR. Increased Lp(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 333.
  69. Anwar N, Bhatnagar D, Short CD, Mackness MI, Durrington PN, Prais H, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:71-4.
  70. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W. Lipo(a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;7:597-601.
  71. Brunner C, Lobentanz EM, Pethö-Schramm A, Ernst A, Kang C, Dieplinger H, et al. The number of identical kringle IV repeats in apolipoprotein(a) affects its processing and secretion by HepG2 cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 32403-32410.



72. Gavish D, Azrolan N, Breslow JL. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of kringle IV/kringle V encoding domains in the apo(a) gene. *J Clin Invest* 1989; 84: 2021-2027.
73. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758-2763.
74. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein(a) phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-465. .
75. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, Hoppichler F, Boerwinkle E, Utermann G. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease: A study in six populations. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 1214–1226.
76. Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Muhlberger V, Schonitzer D, Utermann G. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 713–719.
77. Gazzaruso C, Garzaniti A, Buscaglia P, Bonetti G, Falcone C, Fratino P, Finardi G, Geroldi D. Association between apolipoprotein(a) phenotypes and coronary heart disease at a young age. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 157–163
78. Bowden J-F, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ. Lp(a) concentration and apo(a) isoform size: relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 1561–1568.
79. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1494–1499
80. Ruiz J, Thillet J, Huby T, James RW, Erlich D, Flandre P, Froguel P, Chapman J, Passa P. Association of elevated lipoprotein(a) levels and coronary heart disease in NIDDM patients: relationship with apolipoprotein(a) phenotypes. *Diabetologia*. 1994; 37: 585–591.

81. Parlavecchia M, Pancaldi A, Taramelli R, Valsania P, Galli L, Pozza G, Chierchia S, Ruotolo G. Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men <55 years of age. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 346–351
82. Lindén T, Taddei-Peters W, Wilhelmsen L, Herlitz J, Karlsson T, Ullström C, Wiklund O. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their regulation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis.* 1998; 137: 175–186.
83. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, Powe NR, Fink NE, Giaculli F, Coresh J. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease. The CHOICE Study. *Circulation.* 2002; 106: 2812–2818.
84. Holmer SR, Hengstenberg C, Kraft HG, Mayer B, Poll M, Kurzinger S, Fischer M, Lowel H, Klein G, Riegger GAJ, Schunkert H. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 107: 696–701.
85. Mølgaard J, Klausen IC, Lassvik C, Færgeman O, Gerdes LU, Olsson AG. Significant association between low-molecular-weight apolipoprotein(a) isoforms and intermittent claudication. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 895–901.
86. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, DiTullio MR, Homma S. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1828–1833
87. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis. Prospective results from the Bruneck Study. *Circulation.* 1999; 100: 1154–1160.
88. Rubin J, Paultre F, Tuck CH, Holleran S, Reed RG, Pearson TA, Thomas CM, Ramakrishnan R, Berglund L. Apolipoprotein(a) genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. *J Lipid Res.* 2002; 43: 234–244.
89. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC, Tuck CH, Myerson M, Rubin J, Francis CK, Marx H, Philbin E, Reed RG, Berglund L. High levels of lipoprotein(a) carrying

- a small apolipoprotein(a) isoform is associated with coronary artery disease in both African American and Caucasian men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2619–2624.
90. N. Rifai, J. Ma, F. M. Sacks, P. M. Ridker, W. J. L. Hernandez, M. J. Stampfer and S. M. Marcovina. Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men: The Physicians' Health Study *Clin. Chem.*, August 1, 2004; 50(8): 1364 - 1371.
  91. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein (a) levels and apo (a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 239–245.
  92. Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, Kargman DE, Todd E, Jones J, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Relation of apo(a) size to carotid atherosclerosis in an elderly, multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 141–146.
  93. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, Miller E, Lipkind G, Tsimikas S, Bergmark C, Getz GS, Witztum JL, Scanu AM. Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem.* 2003; 278: 52841–52847.
  94. Silaste ML, Rantala M, Alfthan G, Aro A, Witztum JL, Kesäniemi YA, Hökkö S. Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 498–503.
  95. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 360–370.
  96. Sotirios Tsimikas, M.D., Emmanouil S. Brilakis, M.D., Elizabeth R. Miller, B.S., Joseph P. McConnell, Ph.D., Ryan J. Lennon, M.S., Kenneth S. Kornman, Ph.D., Joseph L. Witztum, M.D., and Peter B. Berger, M.D. Oxidized Phospholipids,

- Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, July 7, 2005; 353(1): 46 - 57.
97. Molitern DJ, Leffert CC, Lange RA et al. Plasma Lipoprotein(a) is not a risk factor for atherosclerosis in blacks. *Circulation* 1992;86:1337.
  98. Slunga L, Asplund K, Jhonson O, Dahlen GH. Lipoprotein(a) in a randomly selected 25-64 year old population: The Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993;46:617-24.
  99. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989;78:145-50.
  100. Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein(a): Structure properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14.
  101. Kadkhodaei-Elyaderani M., Faezi Zadeh Z. An in vitro study of effect of copper ion on subspecies of lipoprotein(a) in human serum. *FEBS Journal* 2005; 272 (s1), [Abstract number: H2-O13P]
  102. Christie M. Ballantyne, M.D.; James H. O'Keefe, Jr., M.D.; Antonio M.Gotto, Jr., M.D., D.Phil. Dislipideminin temel ilkeleri.Çeviri editörü: Prof. Dr. Vedat Sansoy. 2006. syf:1-2.
  103. Genest J, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein-(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 792-802.
  104. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
  105. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Chemistry* 49: 1785-1796, 2003; 10. 1373 / clinchem. 2003.023689.
  106. Klausen IC, Sjol A, Hansen PS, Gerdes LU, Moller L, Lemming L, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and coronary heart disease in men: a nested case-control study. *Atherosclerosis* 1997; 132: 77-84.

107. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377-384.
108. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, Durrington PN, MacKness MI, Elwood PC, et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein(a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 947-956.
109. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 434-439.
110. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.
111. Cremer P, Nagel D, Labrot B et al. Lipoprotein-(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Europ J Clin Invest* 1994; 24: 444-453.
112. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274: 1771-1774.
113. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and premature coronary heart disease in Framingham men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276: 544-548.
114. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-1113.
115. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
116. Jurgens G, Koltringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* 1987; 37: 513-515.

117. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59:199-204.
118. Valentine RJ, Grayburn PA, Vega GL, et al. Lp(a) lipoprotein is an independent, discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 1994; 154:801-806.
119. Hunninghake DB, Stein EA, Mellies MJ. Effects of one year of treatment with pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on lipoprotein(a). *J Clin Pharmacol* 1993; 33:574-580.
120. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:2783-2792.
121. Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: Results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis.* 1998; 141(2):333-345
122. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1260-1266
123. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998;44:2301-6.
124. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997;129:221-30.
125. Marburger C, Hambrecht R, Niebauer J, Schoepenthou M, Scheffler E, Hauer K, Schuler G, Schlierf G. Association between lipoprotein(a) and progression of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1994;73:742-6.
126. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998; 19:1355-1364.

127. C. Hernandez, G. Francisco, P. Chacon, and R. Simo. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Patients: A 10-year follow-up study. *Diabetes Care*, April 1, 2005; 28(4): 931 - 933.
128. Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlen GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* 2002;252:27-35.
129. Iris Shai, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur. Heart J.*, August 2, 2005; 26(16): 1633 - 1639.
130. Seman LJ, Jenner JL, McNamara JR, Schaefer EJ: Quantification of lipoprotein(a) in plasma by assaying cholesterol in lectin-bound plasma fraction. *Clin Chem* 40:400 -403, 1994
131. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003; 49: 1785–1796.
132. Koschinsky ML, Cote GP, Gabel B, van der Hoek YY. Identification of the cysteine residue in apolipoprotein(a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B-100. *J Biol Chem*. 1993; 268: 19819–19825.
133. Steyrer E, Durovic S, Frank S, Gießauf W, Burger A, Dieplinger H, Zechner R, Kostner GM. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. *J Clin Invest*. 1994; 94: 2330–2340.
134. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): Intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10: 225–236.
135. Brewer H. Effectiveness of diet and drugs in the treatment of patients with elevated Lp(a) level. In Scanu A, editor: *Lipoprotein(a)*. Orlando, FL: Academic Press, 1990:211.
136. Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, Bruckert E, Beucler I, Valsamides S, et al. Changes in lipoprotein(a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:153-157.

137. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327-1332.
138. Nilausen and Meinertz . Lipoprotein(a) and dietary proteins: casein lowers lipoprotein(a) concentrations as compared with soy protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69:419-425.
139. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115:209-218.
140. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, et al. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154:441-449.
141. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J, Mucbe R, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, et al. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989;19:235-240.
142. Pokrovsky SN, Adamova I, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs* 1991;15:136-140.
143. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447-1452.
144. Dujovne CA, Harris WS, Altman R, Overhiser RW, Black DM. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:350-353.
145. Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJ, Lindemans J, Bruschke AV. Modulation of lipoprotein(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1491-1499.



146. Duriez P, Dallongeville J, Fruchart JC. Lipoprotein(a) as a marker for coronary heart disease. *Br J Clin Pract* 1996;77A:54-61.
147. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002;164:305-311.
148. Crouse JR, 3rd. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis* 1996;7:321-326.
149. Enstrom JE, Kanim LE, Klein M: Vitamin C intake and imortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194-203.
150. Guraker A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr: Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985; 57: 293-301.
151. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A: Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *Journal of Internal Medicine (England)* 1989; 226: 271-276.
152. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation*. 1998; 97:979- 986.
24. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, Heiniluoma KM, Hogue MM, Morrison A, et al.
153. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, Heiniluoma KM, Hogue MM, Morrison A, Doyle EM, Ukena T, Weale V, Baker S . Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1586-1593.
154. Sogaard P, Klausen IC, Rungby J, Faergeman O, Thygesen K. Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Denmark. *Cardiolgy* 1996 Jan-Feb;87(1):18-22.
155. Frank S, Durovic S, Kostner K, Kostner GM. Inhibitors for the in vitro assembly of Lp(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1774-1780.

156. Becker L, Webb BA, Chitayat S, Nesheim ME, Koschinsky ML. A ligand-induced conformational change in apolipoprotein(a) enhances covalent Lp(a) formation. *J Biol Chem* 2003;278:14074-14081.
157. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, Pazzucconi F, Bondioli A, Baldassarre D, et al. L-Carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:247-251.
158. Dalessandri KM. Reduction of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2001;161:772-773.
159. Azuma H, Yamaguchi H, Mima N, Shirakawa M, Miyamoto K, Kanagawa Y, et al. An in vitro system for identifying agents capable of changing serum lipoprotein(a) concentration by regulating the transcriptional activity of the apolipoprotein(a) gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;227:570-575.
160. Kagawa A, Azuma H, Akaike M, Kanagawa Y, Matsumoto T. Aspirin reduces apolipoprotein(a) (apo(a)) production in human hepatocytes by suppression of apo(a) gene transcription. *J Biol Chem* 1999;274:34111-34115.
161. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002;48:1454-1459.
162. Sharp RJ, Perugini MA, Marcovina SM, McCormick SP. A synthetic peptide that inhibits lipoprotein(a) assembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:502-507.
163. Claudia Ìmke, Beatriz L. Rodrigez, John S. Grove, Judith R. McNamara, Carol Waslien, Alan R. Ketz, et al. the Honolulu Heart Study. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2005;25:1718.
164. Barbara V. Howard , David C. Robbins, Maurice L. Sievers, Elisa T. Lee, Dorothy Rhoades, Richard B. Devereux, Linda D. Cowen, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in Diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. the Strong Heart Study . . *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20:830.

165. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. *Circulation* 1993; 87:1135-1141.
166. Grundy et al. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492
167. Jauhiainen M, Koskinen P, Enholm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. A nested case-control study of the Helsinki Heart Study Participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67.
168. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lipoprotein(a) level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52:524-561
169. Dahlen GH, Guyton JR, Atar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of Lp(a) plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758-65
170. Genest J, Jenner JL, Mc Namara JR, et al. Prevalence of Lp(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039-45
171. Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, Jurgens G, O'Neil J. et al. Serum Lp(a) levels as a predictor of vein graft stenosis after coronary bypass surgery in patients. *Circulation* 1998;77:1238-44
172. Hearn JA, Donohue BC, Ba'albaki H et al. Usefulness of serum Lp(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992;69:736-9
173. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, et al. Lp(a) and accelerated coronary arterial disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992;340:1500-1502.
174. SR Srinivasan, GH Dahlen, RA Jarpa, LS Webber, and GS Berenson. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991;84:160-169.

175. Gaw A, Brown EA, Docherty G, et al. Is a lipoprotein(a)- cholesterol a better predictor of vascular disease events than the total lipoprotein mass? A nested case control study from the WOSCOP study. *Atherosclerosis* 2000;148:95-100.
176. Nascetti S; D'Addato S; Pascarelli N; Sangiorgi Z; Grippo MC; Gaddi A. Cardiovascular disease and Lp(a) in the adult population and in the elderly: the Brisighella study. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1996 Sep-Dec;18(5-6):205-12)
177. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995;273:1269-1273.
178. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-2485.
179. R Marcucci, D Brogi, F Sofi, C Giglioli, S Valente, A Alessandrello Liotta, M Lenti, A M Gori, D Prisco, R Abbate and G F Gensini . PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein (a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting .*Heart* 2006;92:377-381
180. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnor M, et al. Influence of serum Lp(a) and Homocysteine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994;74:1099-1102.
181. Stubbs P; Seed M; Moseley D; O'Connor B; Collinson P; Noble M. A prospective study of the role of lipoprotein(a) in the pathogenesis of unstable angina. *Eur Heart J* 1997 Apr;18(4):603-7
182. Hong SJ, Seo HS, Park CG, Rha SW, Oh DJ, Ro YM. Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration has predictive value in acute vascular events. *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt4):285-91.
183. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, et al. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis*. 1985; 57:293- 301.

