

Yüksek riskli kararsız anginanın patogeneğinde lipoprotein(a)'nın önemi

The importance of lipoprotein(a) in pathogenesis of the high risk unstable angina

Mustafa Yazıcı, Sabri Demircan, Firdovsi İbrahimli, Emre Aksakal, Mahmut Şahin, Olcay Sağkan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kardiyak troponin-I (cTn-I) düzeyleri ile tanımlanan yüksek ve düşük riskli kararsız anginalı hastalarda lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeylerini karşılaştırmak ve miyokard hasarı ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda, başvuru sırasında Lp(a) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü için, başvurudan 12 ve 24 saat sonra da cTn-I ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hastalar cTn-I değerleri 1.0 ng/ml'nin altındaki 59 hasta cTn-I negatif kararsız angina, cTn-I değerleri 1.0 ng/ml ve üzerindeki 53 hasta cTn-I pozitif kararsız angina olarak gruplandırıldı. Tüm hastalarda anjiyografik olarak koroner arter hastalığının şiddeti belirlendi.

Bulgular: Başvurudaki Lp(a) düzeyleri, cTn-I pozitif grupta cTn-I negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (52.94±6.02 mg/dl ve 15.73±2.52 mg/dl, p<0.0001). Lipoprotein(a) ile cTn-I düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardı (r=0.870, p<0.0001). Ancak Lp(a) değerleri ile Gensini skoru, çok damar hastalığı oranı ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p>0.05). Ayrıca, cTn-I pozitif ve negatif gruplar arasında, Gensini skoru açısından da fark yoktu (p>0.05).

Sonuç: Artmış Lp(a) değerleri ve Lp(a) ile cTn-I arasındaki anlamlı ilişki, yüksek riskli kararsız anginalı hastalarda Lp(a)'nın, koroner arter hastalığının şiddetinden ziyade, plak destabilizasyonu ve trombozis için risk faktörü olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca yüksek Lp(a) düzeyleri kararsız anginalı hastalarda miyokard hasarının gelişmesi ile ilişkili olabilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 13-7*)

Anahtar kelimeler: Lipoprotein(a), kararsız angina, troponin-I, miyokard hasarı

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to compare lipoprotein (a) [Lp(a)] levels in patients with low and high risk unstable angina pectoris which is defined according to the cardiac troponin-I (Tn-I) levels and to investigate their relation with myocardial damage.

Methods: From patients with chest pain; venous blood samples were collected for measuring serum Lp(a) and CRP (C-reactive protein) levels on admission and serum cTn-I levels 12 and 24 hours after admission. Fifty-nine patients with serum cTn-I levels <1.0 ng/ml were assigned as negative unstable angina group and 53 patients with serum cTn-I levels ≥1.0 ng/ml were assigned as positive unstable angina groups, respectively. Severity of coronary artery disease was determined by angiography in all patients.

Results: Compared with cTn-I negative group, Lp(a) levels were significantly higher in cTn-I positive group (52.9±6.0 mg/dl vs 15.7±2.5 mg/dl, p<0.0001). There was a significant correlation between Lp(a) and cTn-I levels (r=0.870, p=0.0001). We could not establish any correlation between Lp(a) levels and Gensini score or between multiple vessel disease and LDL cholesterol levels (p>0.05). Also, there was no significant difference between cTn-I positive and negative groups with respect to Gensini score (p>0.05).

Conclusion: Increased Lp(a) levels and significant relation between Lp(a) and cTn-I levels support that Lp(a) can be a risk factor for plaque destabilization and thrombosis rather than severity of coronary artery disease in patients with high risk unstable angina. Furthermore, high levels of Lp(a) may be related with myocardial injury in patients with unstable angina. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 13-7*)

Key words: Lipoprotein(a), unstable angina, troponin-I, myocardial injury

Giriş

Kararsız angina pektoris, intrakoroner plak rüptürü ve eklenen trombus, çoğu olguda klinik sendroma eşlik eder (1). Prognozun; plak rüptürünün şiddetine, plağı iyileştiren ve stabilize eden tamir mekanizmalarına, homeostatik, trombotik, fibrinolitik mekanizmalar arasındaki hassas dengeye bağlı olduğu ileri sürülmek-

tedir (2). Kararsız anginada, plak rüptürü ve trombus oluşumu miyokardiyal kan akımında geçici bir bozulmaya yol açarak, kardiyomiyositlerden troponinlerin salınmasına neden olur (3). Kardiyak troponin I (cTn-I) kalbe spesifik kontraktıl bir proteindir. Kararsız anginalı hastalarda yüksek cTn-I serum düzeyleri kötü prognoz riski ile ilişkilidir ve artmış trombus riskini yansıtır (4,5). Bu hasta grubunda, cTn-I artışı ile belirlenen riskli klinik durumla, lipoprotein(a) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı tartışmalıdır.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Mustafa Yazıcı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kurupelit 55139 - Samsun-Türkiye
Tel: 0 362 4576000-3489, Fax: 0 362 4577700, E-posta: drmeyaz@hotmail.com

Not: Bu çalışma 2003 Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Lipoprotein(a)'nın önemi, plazminojene gösterdiği yapısal benzerlikten ve koroner arter hastalığı riskiyle ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Yüksek Lp(a) seviyelerinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) örneğinde olduğu gibi, arter duvarında okside olup makrofajlar tarafından fagosite edilerek, köpük hücrelerinin oluşmasında rol oynadığı gösterilmiş ve koroner arter hastalığı için proaterojenik olduğu bildirilmiştir (6). Apolipoprotein(a) geninin, plazminojen geni ile yakın yapısal benzerliği nedeniyle, plazminojen reseptörlerine bağlandığı ve açıkta kalan plazminojenin hipertrombotik bir durum yaratarak trombus oluşumunu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (7,8). Yalnızca plazminojene değil, aynı zamanda faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne de yapısal benzerlik taşıması, Lp(a)'nın lipid metabolizmasıyla pıhtılaşma sistemi arasında bir bağlantıyı simgeliyor olabileceği şeklindeki spekülasyona yol açmıştır (9). Lipoprotein(a)'nın fibrinolitik sistem üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda, fibrin pıhtılarının erimesini yavaşlattığı saptanmıştır (10,11). Ancak, Lp(a)'nın patogenezdaki rolünün plazminojene benzerliğinden ve normal fibrinolyze karışmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı net olarak anlaşılmış değildir. Yüksek Lp(a) seviyelerinin akut koroner sendromlarda bağımsız bir risk faktörü olabileceği konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur.

Bu çalışmanın amacı, cTn-I seviyesine göre tanımlanan yüksek ve düşük riskli kararsız anginali hastalarda Lp(a) düzeylerini karşılaştırmak ve Lp(a)'nın miyokard hasarı ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Bu çalışma, göğüs ağrısı yakınması ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda yapıldı. Her hastadan başvuru sırasında Lp(a) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Koroner risk faktörleri, göğüs ağrısının sınıflandırması, başvuru sırasında göğüs ağrısının varlığı, başvuruda ve hastanede yatış süresince elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri kaydedildi. Miyokard hasarını belirlemede maksimal yararlılık gösterdiği zaman aralığı olan, semptomların başlangıcından 12-24 saat sonra cTn-I ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Başvuruda ve üç gün boyunca günlük kreatin kinaz (CK), CK-MB, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümleri WHO'nün biyokimyasal tanısal enzim kodlaması için kullanıldı (Referans aralıkları sırasıyla 35-195 U/L, 0-25 U/L, 8-46 U/L, 95-500 U/L).

WHO kriterlerine (12) göre miyokard infarktüsü (MI) tanısı konulanlar ve Braunwald sınıflamasına göre sınıf III kararsız angina dışındaki hastalar çalışmaya alınmadı. Kardiyak troponin-I'nin "cut-off" değeri ile ilgili standart olmayıp, önemli birçok yazıda minimal miyokard hasarı için belirlenen sınır değeri olarak 1.0 ng/ml değeri kullanılmıştır (13,14). Biz de çalışmamızda cTn-I değerleri 1.0 ng/ml'in altındaki 59 hastayı cTn-I negatif kararsız angina, 1.0 ng/ml ve üzerindeki 53 hastayı Tn-I pozitif kararsız angina olarak gruplandırdık.

Lipoprotein(a) ölçümü: Uzun süre serum depolanması sırasında oluşabilecek serum Lp(a) düzeylerindeki azalma dikkate alınarak ölçümler taze venöz kan örnekleriyle yapıldı. Lipoprotein(a) ölçümlerinde (DADE BEHRING GmbH Hamburg/Germany) kiti ile "particle-enhanced" immünonefelometrik (BN sistemi kullanarak) yöntemi kullanıldı. Ortalama "intra-assay" ve "inter-assay" % CV (Coefficients of Variation) değerleri sırasıyla 2.2 ve 5.7 idi. Sonuçlar üretici firmanın kitindeki standartlar ve kontro-

lün örneklerle okunmasıyla ng/ml olarak ölçüldü. Referans aralığı, 0 ile 30 mg/dl kabul edildi.

C-reaktif protein ölçümü: Serumda Bio B cihazı ile turbidimetri yöntemi kullanılarak yapıldı ve CRP için normal serum düzeyleri 0-7 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum troponin-I ölçümü: Değerlendirme için venöz kan örneklerinden elde edilen 50µL serum kullanıldı. Serum troponin-I seviyeleri IMMULITE Analyser (EURO/DPC,UK) kiti ile tespit edildi ve 0.20 ng/ml ve üzerindeki değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Lipid analizi: Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol (Boehringer Mannheim System, Mannheim-Germany/Hitachi 717) enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü (Referans aralığı, sırasıyla 0-200 mg/0-200 mg/dl, 0-160 mg/dl, 35-75 mg/dl).

Kardiyak enzimler: Başvuru sırasında ve üç gün boyunca günlük CK-MB, CK, AST, LDH ölçümleri enzimatik teknik ile (Rocche/Hitachi 911-917) ölçüldü.

Koroner anjiyografi: Tüm hastalarda medikal tedavi sonrası klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra, "Phillips optimus 1050 C cihazı" kullanılarak sağ femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılırdırmalar yapılarak görüntülendi. Herhangi bir major koroner arterde en az %50 darlık saptanması iskemik kalp hastalığının kanıtı olarak değerlendirildi (13,15). Prematür aterosklerozun patogenezdaki rolü göz önüne alındığından koroner arterlerdeki her lezyon anlamlı kabul edildi. Koroner arterlerdeki lezyonlar en az iki kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrah tarafından değerlendirildi.

Gensini skoru: Lüminal darlık ve lokalizasyonu göz önüne alınarak koroner arter hastalığının şiddetini belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir (16). Tüm hastalarda Gensini skoru, darlık derecesi ile birlikte, darlığın eksantrik veya konsantrik oluşu değerlendirildikten sonra bu lezyonun koroner anatomik konumuna göre bir katsayı ile çarpımından elde edildi.

Tutulan damar sayısı: Sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkümfleks (Cx) ve sağ koroner arter (RCA) sırasıyla değerlendirildi. Aynı damarda birden fazla lezyon olduğunda tek damar hastalığı olarak kabul edildi. Damar sayısı aritmetik olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler "ortalama ± standart sapma", sürekli olmayan değişkenler "oran" olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Buna göre, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılması Student "t" testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman testi ile değerlendirildi. Değerlerin p<0.05 bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Başvuru sırasında hastalarda göğüs ağrısının varlığı, süresi ve karakteri, başvuru öncesi göğüs ağrısının sınıflandırması yönünden gruplar içinde ve gruplar arasında tam bir homojen dağılım yoktu (Tablo 1).

Başvuru sırasında Lp(a) düzeyleri Braunwald sınıf III kararsız angina tanısı konan 112 hastada ölçüldü. Tanısal zaman süresince cTn-I düzeyleri 53 hastada 1.0 ng/ml ya da üzerinde, 59 hastada ise 1.0 ng/ml'nin altında idi.

Başvuru sırasındaki Lp(a) düzeyleri, cTn-I pozitif grupta cTn-I negatif gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.0001$). Kardiyak troponin-I pozitif ve negatif gruplar koroner arter hastalığının şiddeti yönünden değerlendirildiğinde, iki grubun Gensini skorları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Yine iki grupta cTn-I seviyeleri ile çok damar hastalığı arasında ilişki ve anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Başvuru sırasında, her iki grupta CRP değerlerinde yükselme saptandı ancak, cTn-I pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

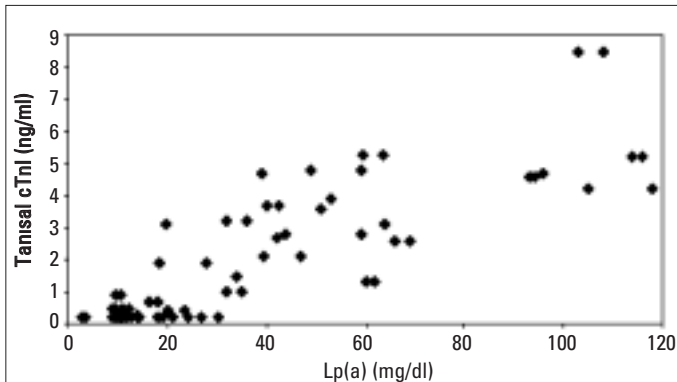
Korelasyon analizinde Lp(a) düzeyleri ile cTn-I düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.870$, $p<0.0001$) (Resim 1). Ancak, Lp(a) düzeyleri ile Gensini skoru ($r=0.059$, $p=0.695$) ve çok damar hastalığı arasında ($r=0.048$, $p=0.761$) ve LDL-kolesterol düzeyleri ile Lp(a) düzeyleri ($r=0.068$, $p=0.653$) ve Gensini skoru ($r=0.001$, $p=0.993$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 1. Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler*	TnI<1.0 ng/ml (n=59)	TnI>1.0 ng/ml (n=53)	p
Yaş, yıl	60.2±2.1 (33-75)	57.2±2.0 (33-75)	AD
Erkek cinsiyet, %	72	69	AD
Hipertansiyon, %	51	56	AD
Diyabetes mellitus, %	32	37	AD
Sigara kullanımı, %	46	52	0.068
Hızlanmış angina, %	39	41	AD
Başvuruda istirahat ağrısı, %	47	51	AD
Başvuruda ST veya T değişikliği, %	42	49	0.070
Total kolesterol, mg/dl	200.0±47.0 (113-268)	204.9±57.0 (133-351)	AD
Trigliserid, mg/dl	186.3±81.0 (55-325)	196.5±95.0 (65-412)	AD
HDL kolesterol, mg/dl	34.9±8.0 (25-53)	30.2±10.0 (23-58)	AD
LDL kolesterol, mg/dl	127.4±40.0 (46-193)	130.2±44.0 (68-232)	AD
Lp(a), mg/dl	15.7±2.5 (9.5-61.2)	52.9±6.0 (16.8-114.0)	0.0001
Ortalama tanısal cTn-I, ng/ml	0.32±0.23 (0.20- 0.98)	3.46±1.60 (1.30-8.50)	0.0001
CRP, mg/dl	16.9±13.0 (7.2-58.0)	15.4±71.0 (9.0-30.4)	AD
Üç damar hastalığı oranı, %	57	64	AD
Gensini skoru	14.9±14.0 (2-50)	18.6±17.7 (2-62)	AD

* Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerleri olarak verildi.

AD- anlamlı değil, CRP- C-reaktif protein, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL- düşük yoğunluklu lipoprotein, Lp(a)- lipoprotein(a), TnI- troponin I



Resim 1. Hastaların başvuru sırasındaki lipoprotein(a) düzeyleri ile pik kardiyak troponin-I düzeyleri arasındaki ilişki

cTnI- kardiyak troponin I, Lp(a)- Lipoprotein(a)

Tartışma

Göğüs ağrısı sendromu olan hastalarda CK-MB ve EKG normal sınırlardayken, yüksek cTn-I düzeyleri "minör miyokard hasarı" nı gösterir (17,18). Kararsız anginalı hastalarda saptanan artmış cTn düzeyleri, sorumlu lezyondan gelen trombosit mikrombolilerinin ve labil trombüsün, distale embolizasyonunun neden olduğu miyokard hasarını yansıtır (1, 19). Bu hastalardaki artmış cTn düzeylerinin, gelecekteki kardiyak olaylar yönünden yüksek riskli alt grubu tanımladığı bildirilmiştir (20-22). Kararsız anginalı hastalarda yapılan anjiyografik çalışmalarda; cTn-I pozitifliği, intrakoroner trombüs varlığı ve kompleks lezyon morfolojisi gibi yüksek riskli anjiyografik anatomi ile ilişkili bulunmuştur (5, 22, 23).

Lipoprotein(a)'nın köpük hücre oluşumunu hızlandırarak, aterosklerotik plaklardaki lipid birikimini artırdığı ve yumuşak plak oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (6, 24, 25). Kararsız

anginalda, bu plaklar yırtıldığında, plak hasarının sonuçlarının daha şiddetli olduğu bilinmektedir. Lipoprotein(a)'nın plak destabilizasyonu ve kritik olmayan lezyonlarda gelişen tromboz için yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmüş ve yüksek Lp(a) düzeylerinin plak stabilizasyonunda yetersizliği ve erken rüptür oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir (26-29).

Lipoprotein(a)'nın protrombotik etkisini araştıran çalışmalarda, plazminojen reseptörleriyle etkileşmesinin, fibrin üzerindeki plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi engellediği ve hipertrombotik bir durum yaratarak trombus oluşumunu kolaylaştırdığı kanıtlanmıştır (30). Terres ve ark (31) cTn-I pozitif kararsız anginalı hastalarda sistemik koagülasyonun, cTn-I negatif gruba göre anlamlı olarak arttığını ve bu artışın uzun süre devam etmesinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda, Lp (a) düzeyleri, cTn-I pozitif kararsız

anginalı grupta, cTn-I negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Lp(a) ile cTn-I değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki, cTn-I düzeylerindeki artışın, daha derin plak hasarına yanıt olarak oluşan homeostatik trombojenik duruma bağlı olabileceğini ve yüksek Lp(a) düzeylerinin bu süreçte önemli katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki aynı zamanda, yüksek riskli kararsız anginalı hastalarda miyokard hasarı gelişmesinde, artmış Lp(a) düzeylerinin önemli etkisinin olabileceğini de göstermektedir. Bu etki, önceki çalışmaların sonuçları da göz önüne alındığında; Lp(a)'nın koagülasyon mekanizmaları ile etkileşerek trombus oluşumunun devamını ve yoğunluğunu sağlanmasına bağlı olabilir. Bu durum, cTn-I düzeylerinin yüksek seyretme nedenini de açıklayabilir. Bizim sonuçlarımız, Stubbs ve ark. nın (32) çalışmasıyla da uyumludur. Stubbs ve ark. (32) Lp(a) düzeylerini, cTn-T negatif ve pozitif kararsız anginalı hastalarda karşılaştırmışlar ancak, koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkisini anjiyografik çalışmayla değerlendirmemişlerdir.

Lipoprotein(a)'nın koroner arter hastalığı ile ilişkisinde, Lp(a)'nın neden mi sonuç mu olduğu kesin belli değildir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, erkek ve kadın cinsiyet ve ırklar arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir (33, 34). Genel kanı, LDL ve Lp(a)'nın birbirlerine additif etki yaptıkları ve Lp(a)'nın yüksek LDL konsantrasyonlarında önemli olduğu şeklindedir (35). Çalışmamızda tüm hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri ile Lp(a) düzeyleri ve koroner arter hastalığının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Aynı şekilde, cTn-I negatif ve pozitif gruplardaki hastaların Lp(a) düzeyleri ile koroner arter hastalığının şiddeti arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Anjiyografik değerlendirmede, hastaların büyük çoğunluğunda 3 damar hastalığı vardı. Ancak, cTn-I pozitif ve negatif grup arasında, koroner arter hastalığının şiddeti açısından anlamlı bir fark yoktu ve bu sonuç Zampoulakis ve ark. nın (27) sonuçları ile de uyumlu idi. Lipoprotein(a)'nın özellikle ateroskleroz plağı içinde yoğunlaştığı (36, 37) ve hücre içerisine lipid transportunu artırdığı bilinmektedir (38). Bu durum sonuçlarımızla birlikte değerlendirildiğinde, Lp(a)'nın, aterosklerozun şiddetinden ziyade, yumuşak plak oluşumuna katkı sağladığını düşündürmektedir.

Son olarak vurgulanması gereken önemli bir nokta, yüksek riskli kararsız anginada aynı zamanda bir akut faz reaktanı davranışı gösterebilen Lp(a)'nın (39) artışının, bu hasta grubunda devam eden daha fazla bir inflamatuvar aktivitenin sonucu olabileceğidir. Ancak cTn-I pozitif ve negatif hastalarda Lp(a) düzeyleri farklı iken inflamasyonun daha spesifik bir göstergesi olan CRP'nin farklılık göstermemesi, Lp(a)'nın rolünün inflamasyon dışındaki mekanizmalarla olduğu düşüncesinin desteklenmektedir.

Sonuç olarak bizim gözlemlerimiz, yüksek riskli kararsız anginanın patogeneğinde ve bu hastalarda miyokard hasarının gelişmesinde Lp(a)'nın önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yüksek Lp(a) düzeylerinin kararsız anginalı hastalarda kötü prognoz yönünden yüksek riskli alt grubu tanımlayabileceği ileri sürülebilir.

Kaynaklar

- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolisation culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-8.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
- Terres W, Kummel P, Sudrow A, Reuter H, Meinertz T, Hamm CW. Enhanced coagulation activation in troponin T positive unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1998; 135: 281-6.
- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Aubry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999; 137: 815-20.
- Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1992; 267: 4143-51.
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding and plazminojen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240-5.
- Seed M, Doherty E, Stubbs P. Lipoprotein(a): a prothrombotic risk factor for coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 206-15.
- Avellone G, Di Garbo V, Abruzzese G, Campisi D, Giannola G, De Simone R, et al. Elevated levels of lipoprotein (a) in patients suffering from myocardial infarction with carotid atherosclerotic lesions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 331-9.
- Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, Furie B, Lawn RM, Furie BC. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat Med* 1995; 1: 256-9.
- Sangrar W, Bajzar L, Nesheim ME, Koschinsky ML. Antifibrinolytic effect of recombinant apolipoprotein(a) in vitro is primarily due to attenuation of t-PA-mediated Glu-plasminogen activation. *Biochemistry* 1995; 34: 5151-7.
- World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
- Almeda FQ, Calvin JE, Parrillo JE, Sun FG, Barron JT. Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatine kinase and creatine kinase-MB levels. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1286-9.
- Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as a biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 448-51.
- Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 275-1.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- Ohnishi N, Iwasaki K, Kusachi S, Hirami R, Matano S, Ohnishi H, et al. Low incidence of minor myocardial damage associated with balloon coronary stenting detected by serum troponin T comparable to that with balloon coronary angioplasty. *Jpn Heart J* 1998; 39: 139-46.
- Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac Troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 31-57.
- Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1985; 73: 418-27.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.

21. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-10.
22. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-85.
23. Bugiardini R, Pozzati A, Borghi A, Morgagni GL, Ottani F, Muzi A, et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 460-4.
24. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. *Circulation* 1989; 80: 17-23.
25. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
26. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97: 2110-6.
27. Zampoulakis JD, Kyriakousi AA, Poralis KA, Karaminas NT, Palermos ID, Chimonas ET, et al. Lipoprotein(a) is related to the extent of lesions in the coronary vasculature and to unstable coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2000; 23: 895-900.
28. Williams JK, Bellinger DA, Nichols TC, Griggs TR, Bumol TF, Fouts RL, et al. Occlusive arterial thrombosis in cynomolgus monkeys with varying plasma concentrations of lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 548-54.
29. Ichinose A, Suzuki K, Saito T. Apolipoprotein (a) and thrombosis: molecular and genetic bases of hyperlipoprotein(a)-emia. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 237-43.
30. Angles-Cano E. High antifibrinolytic activity of Lipoprotein(a) containing small apolipoprotein(a) isoforms. *Circulation*. 2000; 102: E184-5.
31. Terres W, Kummel P, Sudrow A, Reuter H, Meinertz T, Hamm CW. Enhanced coagulation activation in troponin T positive unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1998; 135: 281-6.
32. 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; 18: 603-7.
33. Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS. Racial (black/white) differences in serum lipoprotein(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children: Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991; 84: 160-7.
34. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Roheim PS, McGill HC Jr, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in young: Apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 753-61.
35. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, et al. The association between serum Lp(a) and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-57.
36. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: Insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis* 1999; 143: 229-43.
37. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): The debate. *Am J Cardiol* 1998; 82: 26-33.
38. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. In: Becker KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Co; 1990. p. 1219-29.
39. Min WK, Lee JO, Huh JW. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clin Chem* 1997; 43: 1891-5.