

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ORIGINAL ARTICLE

**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNE
LİPOPROTEİN(A) DÜZEYİNİN ETKİSİ**

Ezgi YILMAZ¹, Elif SARIÖNDER GENCER², Ethem Murat ARSAVA¹, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, ANKARA

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANTALYA

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Lipoprotein(a) (Lp(a)) yüksekliği klinik pratikte kullanılabilme potansiyeline sahip bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür. Yapısal olarak plazminojenle gösterdiği benzerlik nedeni ile antifibrinolitik etkileri bildirilmiştir. Çalışmamızda Lp (a) düzeyinin, akut iskemik inmede intravenöz doku plazminojen aktivatörüne (iv tPA) yanıtı olan etkisi incelenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Son 15 yıl içerisinde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde değerlendirilen IV tPA tedavisi almış ve 72 saat içinde bakılmış Lp(a) düzeyi olan hastalar tPA etkinliği, prognoz ve hemorajik transformasyon açısından incelendi. NIHSS'de 24. saatte en az 4 puan azalma ve ya sıfıra düşme iv tPA tedavisine 'etkin cevap'; 8 puan ya da daha fazla azalma ve ya sıfır ya da bire düşme 'dramatik cevap' olarak kategorize edildi. Üçüncü ayda değerlendirilen modifiye Rankin skoru'na (mRS) göre 0 ve 1 'mükemmel sonlanım'; 0, 1 ve 2 'iyi sonlanım' olarak değerlendirildi. IV tPA ilişkili hemorajik transformasyon Fiorelli's sınıflamasına göre değerlendirildi.

BULGULAR: 203 hastanın (yaş ortalaması 71±14; 108 kadın) %46'sında iv tPA tedavisi ile 'etkin cevap', %29'unda 'dramatik cevap' izlendi. Hastaların 3. aydaki mRS'larına göre %33'ünde mükemmel sonlanım, % 51'inde iyi sonlanım olduğu gözlemlendi. İv tPA tedavisi sonrası hastaların %19'unda herhangi bir ağırlıkta serebral hemoraji saptanırken; %5'inde parankimal hematom tip 2 saptandı. Prognoz, iv tPA cevabı ve tPA sonrası serebral hemoraji durumuna göre yapılan analizlerde Lp(a) düzeyi ve üç farklı kesim değeri ile oluşturulan subgrupların (>30 mg/dl, >60 mg/dl, >100 mg/dl) sıklığı açısından bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızın sonuçları Lp(a) ya bağlı antifibrinolitik etkinin tPA etkinliğini etkilemeyecek kadar düşük seviyede olduğunu düşündürmüştür. Zayıf olduğu düşünülen bu antifibrinolitik etkinin daha iyi ortaya konulabilmesi daha geniş katımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Lipoprotein(a), doku plazminojen aktivatörü, akut iskemik inme.

Yazışma Adresi: Öğr. Gör. Dr. Ezgi Yılmaz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara.

Telefon: 0312 305 18 06

E-posta: igezgi@hotmail.com

Geliş Tarihi: 10.05.2022

Kabul Tarihi: 20.09.2022

Tüm yazarlar ORCID ID: Ezgi Yılmaz [0000-0002-9082-1034](https://orcid.org/0000-0002-9082-1034), Elif Sarıönder Gencer [0000-0003-3881-9559](https://orcid.org/0000-0003-3881-9559), Ethem Murat Arsavaya [0000-0002-6527-4139](https://orcid.org/0000-0002-6527-4139), Mehmet Akif Topçuoğlu [0000-0002-7267-1431](https://orcid.org/0000-0002-7267-1431).

Lütfen bu makaleyi şu şekilde atıf edin: Yılmaz E, Sarıönder Gencer E, Arsavaya EM, Topçuoğlu MA. İntravenöz trombolitik tedavi etkinliği ve güvenilirliğine lipoprotein(a) düzeyinin etkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi; 2023; 29(1): 16-21. doi: [10.5505/tbdhd.2022.99815](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2022.99815)

THE EFFECT OF LIPOPROTEIN(A) LEVEL ON THE EFFICIENCY AND SAFETY OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY

ABSTRACT

INTRODUCTION: Increased lipoprotein(a) (Lp(a)) is an atherosclerotic cardiovascular disease risk factor that has the potential to be used in clinical practice. Antifibrinolytic effects have been reported due to its structural similarity with plasminogen. In our study, the effect of Lp(a) level on the response to intravenous tissue plasminogen activator (iv tPA) in acute ischemic stroke was investigated.

METHODS: Among the patients evaluated at Hacettepe University Hospital in the last 15 years, those who received tPA treatment and had Lp(a) levels checked within 72 hours were reviewed in terms of tPA efficacy, prognosis and hemorrhagic transformation. Response to iv tPA treatment was divided into 2 categories according to NIHSS decrease at 24 hours (effective response: decrease of at least 4 points or zero, dramatic response: decrease of at least 8 points or zero or one) 0 and 1 were rated as 'excellent outcome', 0, 1, and 2 were rated as 'good outcome' according to the modified Rankin score (mRS) evaluated at 3 months. IV tPA-related hemorrhagic transformation was evaluated according to Fiorelli's classification.

RESULTS: 203 patients (mean age 71±14; 108 women) with iv tPA treatment; an 'effective response' was observed in 46% and a 'dramatic response' was observed in 29%. According to the mRS of the patients at 3 months, 33% had an excellent outcome and 51% had a good outcome. After IV tPA treatment; cerebral hemorrhage of any severity in 19% of patients; parenchymal hematoma type 2 was detected in 5% of them. In analyzes performed according to prognosis, iv tPA response and post-tPA cerebral hemorrhage status, there was no difference in Lp(a) level and the frequency of subgroups (>30 mg/dl, >60 mg/dl, >100 mg/dl) formed with three different cut-off values.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The results of our study suggested that the antifibrinolytic effect due to Lp(a) was so low that it did not affect the tPA activity. Prospective studies with larger participation are needed to better demonstrate this antifibrinolytic effect, which is thought to be weak.

Keywords: Lipoprotein(a), tissue plasminogen activator, acute ischemic stroke.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lipoprotein(a) [Lp(a)], klinik pratikte de kullanılabilen bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür (1). Lp(a) kompleks bir molekül olup; kolesterol yüklü düşük dansiteli lipoprotein (LDL) benzeri kısım, apolipoprotein(a) isimli plazminojene benzeyen glikoprotein ve kovalent bağlı apolipoprotein B'den oluşur (2). LDL benzeri kısım, oksidasyona ve endotel penetrasyonu aracılığı ile köpük hücre oluşumuna LDL'den daha yatkın olması nedeni ile aterojenik risk artışından sorumludur. Apolipoprotein(a), plazminojenle gösterdiği moleküler homoloji nedeni ile endotel hücreleri üzerindeki plazminojen bağlanma bölgeleri için plazminojenle yarışa girer. Bu durum fibrinolizin inhibisyonu ve trombojenik risk artışı ile sonuçlanır (3). Artmış Lp(a) düzeyinin azalmış pH'tı permeabilitesi ve uzamış fibrin lizis zamanı ile ilişkili olduğunu destekleyen bazı çalışmalar mevcuttur (4-6). Akut iskemik inme ve Lp(a) ilişkisi için literatürde ihtilafli sonuçlar olsa da 60 yaş altındaki büyük damar aterosklerozuna sahip hastalarda ve Afrika kökenli Amerikalılar'da daha kuvvetli olmak üzere ilişkinin varlığı geniş ölçekli

çalışmalarla gösterilmiştir (7,8).

Akut iskemik inme hastalarında intravenöz (IV) rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA) tedavisi etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olup, ülkemizde de bu endikasyonla 2006 yılında ruhsatlandırılmış ve rutin tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (9,10). Çalışmamızda, Lp(a) düzeyinin potansiyel antifibrinolitik özelliği temalinde IV tPA tedavi yanıtı, prognozu ve komplikasyonları üzerine olan olası etkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Son 15 yıl içerisinde Hacettepe Üniversitesi inme birimlerinde değerlendirilen mekanik trombektomi yapılmaksızın IV tPA tedavisi alan ve 72 saat içinde bakılmış Lp(a) düzeyi olan 203 hasta (yaş ortalaması 70.5±14.3; 108 kadın) IV tPA etkinliği, prognoz ve intraserebral kanama açısından incelendi. Çalışma prospektif olarak oluşturulan inme veri tabanından retrospektif olarak yapıldı. Bu proje planı (Tarih: 19.04.2022, Sayı: 2022/07-39) ve inme veri tabanı (Tarih: 19.04.2022, Sayı: 2022/07-48) için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi.

Tüm hastalara inme etiyojisinin tespiti için rutin kardiyak ve vasküler değerlendirme yapıldı. Sonuçlara göre hastalar "the Causative Classification of Stroke System (CCS)" inme sınıflamasına göre kategorilere ayrıldı (11).

İnme şiddeti, başvuru anında, IV tPA 24. saatinde ve taburculukta değerlendirilen (National Institutes of Health Stroke Scale) NIHSS (12) ile ölçüldü. Hastaların engellilik düzeyinin tespiti Modifiye Rankin Skalası (13) ile 3. ayda yapıldı. Bu skalalara göre NIHSS'de 24. saatte en az 4 puan azalma ve ya sıfıra düşme IV tPA tedavisine 'etkin cevap'; 8 puan ya da daha fazla azalma ve ya sıfır ya da bire düşme 'dramatik cevap' olarak adlandırıldı. 3. ayda değerlendirilen mRS'a göre 0 ve 1 'mükemmel sonlanım'; 0, 1 ve 2 'iyi sonlanım' olarak değerlendirildi (14,15).

IV tPA tedavisi komplikasyonlarından biri olan serebral kanama, Fiorelli's sınıflamasına göre değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre 24-36. saatteki kontrol kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) bulguları 5 kategoriye ayrılır: Hemorajik transformasyon yok; hemorajik infarkt-1 (HI-1), hemorajik infarkt-2 (HI-2), parankimal hematoma-1 (PH-1), parankimal hematoma-2 (PH-2). Diğer kategorilerden farklı olarak PH-2 erken nörolojik kötüleşme, 3 aylık mortalite ile ilişkili olduğundan bu kategorideki hastalar çalışmada ayrı olarak da değerlendirildi (16).

İlk 72 saat içerisinde sabah en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan Lp(a), LDL, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserit, HbA1c değerleri incelendi. Lp(a) düzeyinin bireyler arasındaki varyasyonunun yüksek olması nedeni ile >30 mg/dl, >60 mg/dl, >100 mg/dl gibi farklı kesim değerleri kullanılarak değerlendirmeler yapıldı.

İstatistiksel analiz: Tüm veriler özelliklerine göre ortalama ± standart sapma; ortanca (minimum-maksimum); ortalama (%95 güven aralığı); yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılım veriye göre Kolmogorov-Smirnov ve ya ShapiroWilks testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde verinin ve grupların yapısına göre Mann-Whitney U/ Student-t test ve Chi-square/"exact" test kullanıldı. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 22. sürüm kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

203 hastanın %37.9'unda kardiyoembolizm, %28.6'sında kriptojenik embolizm, %2'sinde diğer nedenler, %4.9'unda sınıflanamayan, %4.4'ünde küçük damar hastalığı, %11.3'ünde kriptojenik, %6.4'ünde büyük damar ateroskleroza, %4.5'inde yetersiz araştırma CSS'e göre etiyojistik neden olarak saptandı.

IV tPA tedavisi ile hastaların % 46'sında 'etkin cevap', %29'unda 'dramatik cevap' izlendi. Etkin cevap grubunda olan hastalar, olmayanlarla sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Hipertansiyon (HT) sıklığı, semptom başlangıcı ile IV tPA arasındaki süre, serebral kanama varlığı sıklığı ve yatış süresinin istatistiksel olarak da anlamlı şekilde etkin cevap grubunda olanlarda daha az olduğu görüldü. Dramatik cevap grubunda olan ve olmayan hastalar aynı parametreler açısından karşılaştırıldığında; HT sıklığı ve yatış süresi yanı sıra HbA1c değerleri de dramatik cevap grubundaki hastalarda istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha az saptandı. Lp(a) düzeyi ve 3 farklı kesim değeri ile oluşturulan kategorilere göre etkin cevap ve dramatik cevap olan hasta gruplarında olmayanlara göre anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Hastaların 3. aydaki mRS'larına göre %33'ünde mükemmel sonlanım, %51'inde iyi sonlanım olduğu gözlemlendi. Her iki grupta da yaş, başvuru NIHSS, HT sıklığı, serebral kanama varlığı, yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Lp(a) düzeyi ve 3 farklı kesim değeri ile oluşturulan kategorilere göre mükemmel sonlanım ve iyi sonlanım gruplarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 2).

IV tPA tedavisi sonrası hastaların %19'unda herhangi bir şiddette serebral hemoraji saptanırken; %5'inde parankimal hematoma Tip 2 izlendi. Her iki grupta yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun saptanırken herhangi bir serebral kanama grubunda atriyal fibrilasyon sıklığı, başvuru NIHSS skoru, kardiyoembolizm sıklığı ve HbA1c'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Lp(a) düzeyi ve 3 farklı kesim değeri ile oluşturulan kategorilere göre serebral hemoraji olan ve parankimal hematoma Tip 2 olan gruplarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. İntravenöz tPA tedavisine yanıt.

	Etkin Cevap			Dramatik Cevap		
	Evete (n=94)	Hayır (n= 108)	p	Evete (n=59)	Hayır (n=143)	p
Yaş	71±15	70±14	0.711	71±15	70±14	0.788
Kadın	%55	%52	0.622	%58	%52	0.446
VKİ	28.3±6.3	26.9±4.2	0.480	28.4±6.6	27.3±4.8	0.628
HT	%64	%77	0.042	%59	%76	0.021
DM	%26	%28	0.719	%19	%30	0.095
AF	%19	%27	0.196	%19	%25	0.318
Başvuru NIHSS	13±6	12±6	0.817	13±6	12±6	0.606
Semptom başlangıcı tPA süresi (dk)	161±60	187±67	0.001	168±63	177±65	0.175
Kanama varlığı	%11	%27	0.004	9	24	0.12
Yatış Süresi	12±16	21±22	<0.001	11±18	19±20	<0.001
Kardiyoembolizm	%46	%47	0.886	%44	%48	0.713
Büyük Damar Ateroskleroza	%7	%6	0.585	%5	%7	0.760
Küçük damar Hastalığı	%2	%7	0.135	%2	%6	0.289
Lp (a) (mg/dl)	37±42.3	34.3±33.4	0.905	36.6±44.7	35.1±34.6	0.838
Lp (a)>30 mg/dl	%44	%42	0.78	%44	%42	0.783
Lp (a) >60mg/dl	%23	%22	0.98	%22	%23	0.985
Lp (a) >100mg/dl	%7	%6	0.788	%7	%7	1
HbA1c	6.2±1.3	6.7±1.7	0.139	5.9±1.3	6.6±1.6	0.020
LDL	123±38.3	123.8±34.2	0.688	122.5±39.5	123.7±34.7	0.354
Trigliserit	122.1±77.6	126±73.9	0.628	123.8±55.6	124.4±82.1	0.432
HDL	43±10.6	44.5±13.1	0.756	43.8±10.8	43.8±12.5	0.871

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atrial Fibrilasyon, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, tPA: doku plazminojen aktivatörü, LP (a): Lipoprotein (a), LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein), HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein),HbA1c: Hemoglobin A1c.

Tablo 2. Prognoz.

	Mükemmel Sonlanım			İyi Sonlanım		
	Evete (n=67)	Hayır (n=136)	p	Evete (n=104)	Hayır (n=99)	p
Yaş	65±15	73±13	<0.001	66±15	75±12	<0.001
Kadın	%52	%54	0.847	%48	%59	0.134
VKİ	28.8±5.8	27.2±5.3	0.117	28.7±6.6	26.7±3.7	0.276
HT	%54	%79	<0.001	%64	%79	0.016
DM	%21	%30	0.163	%24	%30	0.315
AF	%16	%27	0.11	%17	%29	0.043
Başvuru NIHSS	10±6	14±6	<0.001	10±6	15±6	<0.001
Semptom başlangıcı tPA süresi (dk)	171±63	177±66	0.573	170±58	180±71	0.342
Kanama varlığı	%9	%24	0.009	%13	%26	0.013
Yatış Süresi	8±6	21±23	<0.001	9±8	25±25	<0.001
Kardiyoembolizm	%42	%44	0.485	%47	%47	0.991
Büyük Damar Ateroskleroza	%8	%6	0.762	%6	%7	0.705
Küçük damar Hastalığı	%6	%4	0.481	%4	%5	0.743
Lp (a) (mg/dl)	36.6±43.1	34.8±34.9	0.995	39±42.6	31.6±31.5	0.349
Lp (a)>30 mg/dl	%45	%41	0.626	%46	%38	0.263
Lp (a) >60mg/dl	%23	%22	0.936	%25	%19	0.320
Lp (a) >100mg/dl	%8	%7	0.777	%8	%6	0.647
HbA1c	6.3±1.8	6.5±1.4	0.153	6.3±1.5	6.6±1.5	0.055
LDL	126±41.4	122.8±34	0.047	127.6±38.9	119.9±33.6	0.098
Trigliserit	127.9±59.6	122.9±82	0.185	123.8±58.6	125.3±89.8	0.316
HDL	42.5±11.4	44.5±12.2	0.214	43.6±12.1	44±11.9	0.687

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atrial Fibrilasyon, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, tPA: doku plazminojen aktivatörü, LP (a): Lipoprotein (a), LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein), HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein), HbA1c: Hemoglobin A1c.

Lp(a) yüksekliğinin 60 yaş altı ve büyük damar ateroskleroza olan grupta daha belirgin olduğunu belirten çalışmalar olması nedeni ile analizler bu altgruplar için tekrarlandı. Fakat bu analizler de Lp(a) düzeyi

ve 3 farklı kesim değeri ile oluşturulan kategorilere göre IV tPA yanıtı, prognoz ve IV tPA sonrası hemoraji grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (veri sunulmadı).

Table 3. Cerebral hemorrhage after intravenous tPA.

	Serebral Kanama Varlığı			Parankimal Hematom Tip 2 Varlığı		
	Evete (n=39)	Hayır (n=164)	p	Evete (n=11)	Hayır (n=192)	p
Yaş	72±13	70±15	0.593	73±14	70±15	0.556
Kadın	%62	%51	0.246	%55	%53	0.927
VKİ	27.5±5.2	27.7±5.5	0.871	27.1±1.8	27.7±5.5	0.786
HT	%69	%71	0.794	%64	%71	0.733
DM	%31	%26	0.566	%36	%27	0.493
AF	%41	%19	0.003	%18	%23	1
Başvuru NIHSS	15±6	12±6	0.010	16±6	12±6	0.072
Semptom başlangıcı tPA süresi (dk)	167±50	177±67	0.631	158±51	176±65	0.437
Yatış Süresi	24±19	15±20	<0.001	34±30	16±19	0.012
Kardiyoembolizm	%63	%42	0.038	%29	%47	0.450
Büyük Damar Ateroskleroza	%3	%7	0.469	%9	%6	0.526
Küçük damar Hastalığı	%0	%6	0.211	%0	%5	1
Lp (a) (mg/dl)	35.1±36.6	35.5±38	0.712	26.2±31.3	35.9±38	0.334
Lp (a)>30 mg/dl	%41	%43	0.851	%36	%43	0.763
Lp (a) >60mg/dl	%23	%22	0.908	%9	%23	0.462
Lp (a) >100mg/dl	%8	%7	0.735	%9	%7	0.554
HbA1c	6.6±0.9	6.4±1.6	0.048	6.6±0.8	6.4±1.6	0.220
LDL	117.5±33	125.4±37.2	0.324	120.2±40.3	124±36.4	0.514
Trigliserit	110.1±41.2	128.1±81.3	0.505	121.1±52.1	124.7±76.7	0.865
HDL	46.5±15.9	43.2±10.8	0.264	45.3±10.4	43.7±12.1	0.369

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atrial Fibrilasyon, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, tPA: doku plazminojen aktivatörü, LP (a): Lipoprotein (a), LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein), HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein), HbA1c: Hemogloblin A1c.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lp(a) düzeyinin fibrinolitik sistem üzerine etkilerinin düzeyine ilişkin literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Lp(a) düzeyini önemli oranda düşürebilen tedavilerin bulunması; Lp(a)'nın antifibrinolitik etkilerinin insanlarda değerlendirilmesinin önünü açmıştır. Apo(a)'ya yönlendirilmiş Antisense Oligonükleotid [IONIS-APO(a)Rx] ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada Lp(a) düzeyinin düşürülmesi ile pıhtı lizis zamanı ya da koagülasyon ve fibrinolizis belirteçlerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Aynı çalışma çerçevesinde yapılan kontrol deneylerinde Lp(a)'nın 12.5 nmol/l'den 200 nmol/l'e artan düzeylerinde ex vivo olarak değerlendirilen pıhtı lizis parametrelerinde değişiklik izlenmemiştir (17). Bu durum tPA-plazminojen-fibrin ilişkisinin yüksek Lp(a) düzeyinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Benzer bulgular miyokard infarktusu nedeni ile IV tPA tedavisi verilen başka çalışmalarla da desteklenmiştir. Lp(a) düzeyi tromboliz başarısını etkilememiştir (18,19). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada düşük (0-20 mg/dl), orta (21-66 mg/dl) ve yüksek (>66 mg/dl) Lp(a) düzeylerinde farklı tPA konsantrasyonlarında pıhtı lizis zamanı değerlendirilmiş ve artmış Lp(a) düzeylerinde pıhtı lizis zamanında uzama izlenmemiştir (20). Lp(a)'nın fibrinolizis üzerine güçlü etkisi olduğunu vurgulayan klinik ve prelinik çalışmalar da

bulunmaktadır (4-6,21). Şiddetli aort stenozu olan hastalarda CLT2018 ile değerlendirilen fibrin lizisinde Lp(a) ile uzama gözlenmiştir (21). Bu çalışmaların aynı laboratuvarlardan yapılmış olması nedeni ile sonuçların başka laboratuvarlar tarafından da doğrulanması önem taşımaktadır (20). Anstabil anjina pektoris nedeni ile IV tPA tedavisi verilen hastalarda ile 12 saat içinde başlayıp 72 saate kadar sürebilen bir Lp(a) düzeyinde azalma atağı tespit edilmiştir. 72 saat sonrasında Lp(a) bazal değerine tekrar dönmektedir. Bu durum plazmin aracılığı ile Lp(a)'nın intravasküler fibrinojen, fibrine bağlanmasında artış olması ile açıklanmaktadır (22). Çalışmamızda da Lp(a) düzeyi ile IV tPA yanıtı, prognoz ve IV tPA sonrası serebral hemoraji arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamız literatürdeki in vitro çalışmaların bulgularını klinik olarak da desteklemesi nedeni ile önem taşımaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Toplam hasta sayısı az olması nedeni ile korelasyon varlığının tamamen dışlanması mümkün olmamıştır. Hastalarda Lp(a) düzeyi bakılma zamanı arasında farklılıklar vardır. Lp(a) düzeyinin nispeten stabil seyrettiği bilinmekle birlikte akut faz reaksiyonu özelliği de olması nedeni ile sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda Lp(a) düzeyi kütleli mg/dl olarak

ifade edilmiştir. Bu durumda tüm partikül içeriği (apo(a), apoB-100, kolesterol, kolesterol esteri, fosfolipit, trigliserit ve karbonhidrat) ölçüme dahil edildiğinden isoform sensitivitesi öne çıkmaktadır (23,24).

Çalışmamızın sonuçları Lp(a)'ya bağlı antifibrinolitik etki modifikasyonunun IV tPA etkinliğini etkilemeyecek kadar az olduğunu düşündürmüştür. Zayıf olduğu düşünülen bu antifibrinolitik etkinin daha iyi ortaya konulabilmesi için prospektif, daha geniş katımlı ve farklı ırkların da dahil edildiği kohortlarda, isoform insensitif yöntemlerle takip ölçümlerini de içerecek şekilde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2021; 67(1): 154-166.
2. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): Insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(2): 167-174.
3. Ugovšek S, Šebešljen M. Lipoprotein(a)-the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules* 2021; 12(1): 26.
4. Rowland CM, Pullinger CR, Luke MM, et al. Lipoprotein (a), lpa ile4399met, and fibrin clot properties. *Thromb Res* 2014; 133(5): 863-867.
5. Undas A, Stepien E, Tracz W, et al. Lipoprotein(a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J Thromb Haemost* 2006; 4(5): 973-975.
6. Undas A, Plicner D, Stepien E, et al. Altered fibrin clot structure in patients with advanced coronary artery disease: A role of c-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine. *J Thromb Haemost* 2007; 5(9): 1988-1990.
7. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: Results from the biosignal study. *Eur Heart J* 2021; 42(22): 2186-2196.
8. Arora P, Kalra R, Callas PW, et al. Lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke in the regards study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(4): 810-818.
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-1587.
10. Cetiner M, Arsava EM, Topcuoglu M. Thrombolytic therapy for stroke in Turkey: Meta-analysis of published case series. *Turkish Journal of Neurology* 2020; 26(2): 138-141.
11. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58(5): 688-697.
12. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864-870.
13. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Ii. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2(5): 200-215.
14. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, et al. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? *Stroke* 2003; 34(3): 695-698.
15. Topcuoglu MA, Arsava EM, Kursun O, et al. The utility of middle cerebral artery clot density and burden assessment by noncontrast computed tomography in acute ischemic stroke patients treated with thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(2): e85-91.
16. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the european cooperative acute stroke study i (ecass i) cohort. *Stroke* 1999; 30(11): 2280-2284.
17. Boffa MB, Marar TT, Yeang C, et al. Potent reduction of plasma lipoprotein (a) with an antisense oligonucleotide in human subjects does not affect ex vivo fibrinolysis. *J Lipid Res* 2019; 60(12): 2082-2089.
18. Armstrong VW, Neubauer C, Schütz E, et al. Lack of association between raised serum lp(a) concentration and unsuccessful thrombolysis after acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336(8722): 1077.
19. von Hohenberg E, Kreuzer J, Hautmann M, et al. Effects of lipoprotein (a) on success rate of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67(16): 1349-1353.
20. Rijken DC, de Vries JJ, Malfliet J, et al. How significant is the antifibrinolytic effect of lipoprotein(a) for blood clot lysis? *Thromb Res* 2021; 198: 210-212.
21. Siudut J, Natarska J, Wypasek E, et al. Apolipoproteins and lipoprotein(a) as factors modulating fibrin clot properties in patients with severe aortic stenosis. *Atherosclerosis* 2022; 344: 49-56.
22. Hegele RA, Freeman MR, Langer A, et al. Acute reduction of lipoprotein(a) by tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1992; 85(6): 2034-2038.
23. Cegla J, France M, Marcovina SM, et al. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem* 2021; 58(1): 16-21.
24. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, et al. 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(11): 1785-1796.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 19.04.2022, Sayı: 2022/07-39).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: EY, ESG, EMA, MAT. Konsept: EMA, MAT. Tasarım: EY, ESG, EMA, MAT. Veri Toplama veya İşleme: EY, ESG, EMA, MAT. Analiz veya Yorum: EY, ESG, EMA, MAT. Literatür Taraması: EY, ESG, EMA, MAT. Yazma: EY, ESG, EMA, MAT.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.