

Akut Miyokard İnfarktüsünde Lipoprotein(a)'nın Trombolitik Tedavi ve Spontan Reperfüzyona Etkisinin Karşılaştırılması

*Dr. Sinan DAĞDELEN, Doç. Dr. Nevnihal EREN, Dr. İlyas AKDEMİR, Dr. Hasan KARABULUT, Dr. Mehmet YILDIZ, *Dr. Mehmet ERGELEN, Doç. Dr. Nuri ÇAĞLAR
Acıbadem Hastanesi ve *Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Akut miyokard infarktüsünde (MI) lipoprotein-a'nın [Lp(a)] bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, trombolitik tedavi(TT) alan ve almayan hastalardaki etkisi ve mekanizması hakkında bilgilerimiz yeterli değildir. Çalışmamızın amacı TT alan ve almayan hastalarda Lp(a)'nın trombolizis rolünü karşılaştırmaktır. Bu amaçla çalışmaya alınan 78 vaka üç grupta incelendi. Grup-A; 1.5 milyon Ü intravenöz streptokinaz uygulanan 18, Grup-B; total 100 mg intravenöz doku-tipi plasminogen aktivatörü (t-PA) uygulanan 38 ve TT uygulanmayan 22 vaka çalışmaya alındı. Bütün vakalara ilk 7 gün içerisinde koroner anjiyografi uygulanarak, infarktla ilişkili koroner arterin MI'da trombolizis (TIMI) akım derecesi tespit edildi. TIMI-0 ve I başarısız, TIMI-II ve III başarılı perfüzyon olarak değerlendirildi. Lp(a)'nın >30 mg/dl olması yüksek olarak kabul edildi. Grup-A ve B hastalarında, Lp(a) seviyesi yüksek ve düşük olanlardaki patensi oranları arasında anlamlı fark bulunmadı (her ikisi için $p>0.05$). Grup-C hastalarında Lp(a) seviyesi düşük olanlarda, yüksek olanlara göre patensi oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$) [Tablo 1].

Tablo 1. Grupların Lp(a) seviyeleri ve koroner arter açıklığı

| | Grup-A Lp(a) (mg/dl) | | Grup-B Lp(a) (mg/dl) | | Grup-C Lp(a) (mg/dl) | |
|----------------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | Düşük | Yüksek | Düşük | Yüksek | Düşük | Yüksek |
| n | 10 | 8 | 24 | 14 | 12 | 10 |
| TIMI-0 veya I (n) | 3(%30) | 2(%25) | 7(%29.1) | 2(%14.3) | 4(%33) | 9(%90) |
| TIMI-II veya III (n) | 7(%70) | 6(%75) | 17(%70.8) | 12(%85.7) | 8(%66) | 1(%10) |
| Lp(a) (mg/dl) | 11.6±5.9 | 41.3±13.8 | 9.5±6.8 | 51.6±18.2 | 12.3±6.2 | 44.3±17.0 |

Grup-C hastalarının Lp(a) seviyesi, Grup-A ve B ile benzer oranlarda idi ($p>0.05$). Grup-A,B ve C hastalarında, ayrıca Grup-C hastalarından Lp(a) seviyesi düşük ve yüksek olanlar arasında koroner anjiyografi uygulanma süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (hepsi için $p>0.05$).

Sonuç: Lp(a) seviyesi akut MI vakalarında dışardan verilen trombolitik ajanların (streptokinaz ve t-PA) reperfüz-

yon sonucunu etkilememektedir. Bununla beraber dışardan trombolitik ajan almayan Akut MI vakalarında Lp(a) seviyesi düşük olanlarda, olmayanlara göre spontan reperfüzyon alımlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Lipoprotein(a), trombolitik tedavi

Akut miyokard infarktüsünde (MI) trombolitik tedavi koroner arter patensisini artırmakta, infarkt alanını azaltmakta, sol ventrikül fonksiyonlarını korumakta, erken ve geç mortaliteyi azaltmaktadır (1-7). Bununla beraber trombolitik tedavinin başarısını etkileyen faktörler çok farklılık göstermekte ve bu nedenle tedavinin başarısı hastadan hastaya değişmektedir. Tedavinin başarısını etkileyen risk faktörlerini belirlemek erken reperfüzyonun klinik sonuçları bakımından oldukça önemlidir.

Lipoprotein-a(Lp(a)) yüksekliği ile artmış koroner arter hastalığı ve anjiyografik koroner arter skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (8,9). Bununla beraber Lp(a)'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, tek başına bağımsız olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (10-13). Lp(a) düşük dansiteli lipoproteine (LDL) benzemekle ve buna disülfid köprüleri ile bağlanan apoprotein(a) denilen apoproteinden oluşmaktadır (14). Lp(a)'nın in vitro çalışmalarda protrombotik ajan olduğu ve bu etkinin apoprotein(a)'nın plasminogene benzerliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir (15-16). Lp(a) farklı hücrelerde plasminogen-bağlanma yerleri için plasminogen ile kompetitif olarak yarışmakta ve parsiyel antagonist etki göstererek hücre yüzeyindeki fibrinolizisi baskılamakta ve prokoagülan etki göstermektedir (17).

İn vitro çalışmalarda Lp(a)'nın gerek t-PA ve gerekse streptokinazın trombolitik etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (18-19). Bununla beraber hasta üzerinde

Alındığı tarih: 19 Ocak, revizyon 1 Ağustos 2000
Yazışma adresi: Dr. Sinan Dağdelen, Acıbadem Hastanesi, Tekin sok. No:8, Kardiyoloji Kliniği 81020 Kadıköy, İstanbul
Tlf: (0216) 326 3336

yapılmış çalışmalarda akut MI hastalarında Lp(a)'nın trombolitik tedaviye etkisi araştırılmış ve gerek do-ku-tipi plasminogen aktivatörü(t-PA) ve gerekse streptokinazın trombolitik etkinliğini değiştirmediği gösterilmiştir (9,17). Çalışmamızın amacı akut MI'da trombolitik tedavi alan ve almayan hastalarda, Lp(a)'nın trombolitik ajanlara etkileşimi ile trombo- litik tedavi alamayıp spontan reperfüzyona uğrayan hastalardaki endogen fibrinolitik sisteme olan etkisi- ni karşılaştırmaktır.

METOD

Vaka seçimi

Çalışmaya, akut MI tanısı konularak trombolitik tedavi uygulanan 56 (9 kadın, 47 erkek) ve subakut MI tanısı konularak trombolitik tedavi uygulanmayan 22 (1 kadın, 21 erkek) olmak üzere toplam 78 hasta alınmıştır. Akut MI tanısı için hastada tipik göğüs ağrısı olması, en az 3 lead de 1 mV ST elevasyonunun olması ve kardiyak troponin-t seviyesinin yüksek olması esas alınmıştır. Göğüs ağrısı tamamen geçmiş olup >6 saat sonra müracaat eden ve elektrokardiogramında Q dalgaları oturmuş olan hastalar subakut MI olarak kabul edilmiş ve trombolitik tedavi yapılmamıştır. Vakalar üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Grup-A; streptokinaz uygulanan 18 (3 kadın, 15 erkek; yaş ortalaması 51±13), Grup-B; t-PA uygulanan 38 (6 kadın, 32 erkek; yaş ortalaması 52±12) ve Grup C; trombolitik tedavi uygulanmayan 22 vaka (1 kadın, 21 erkek; yaş ortalaması 52±10) çalışmaya alındı. Vakalar randomize edilerek çalışmaya alınmıştır. Yaygın anterior MI olanlar, elektrokardiogramında geniş infarkt bulgusu olanlar, kanama riski az olanlar, son bir yıl içerisinde streptokinaz kullanımı hikayesi olanlar, allerji hikayesi çok sık olanlar hipotansif olan hastalarda trombolitik ajan olarak t-PA, streptokinaza oranla daha fazla tercih edildi. Hastaların infarkt lokalizasyonları; 16'sında (%20.5) inferior MI, 18'inde (%23.0) inferoposterior MI, 3'ünde (%3.8) anteroseptal ve yüksek lateral MI, 13'sinde (%16.6) septal MI, 20'sinde (%25.6) septal MI, 6'sında (%7.6) yaygın anterior MI, 1'inde (%1.2) inferior ve anteroseptal MI ve 1 vakada (%1.2) ise sadece yüksek lateral MI şeklinde idi.

Trombolitik Tedavi

Akut veya subakut MI kabul edilen hastaya 5000 Ü intravenöz bolus heparin ve oral 300 mg aspirin verildi. Grup-A hastalarına ağrının başlangıcından sonraki ilk yarım saat ile 4 saat içerisinde 1.5 milyon ünite intravenöz streptokinaz başlandı ve 45 dakikada uygulandı. Grup-B hastalarına ağrının başlangıcından sonraki ilk yarım saat ile 11 saat içerisinde 1000 ü/saat heparin infüzyonu ile birlikte 15 mg intravenöz bolus, sonrasında 50 mg 30 dakikada ve 35 mg 60 dakikada infüzyon şeklinde t-PA uygulandı.

Laboratuar Parametreleri

Hastaların koroner yoğun bakım ünitesine kabulünde, İV tedavi başlanırken ilk yarım saat içerisinde venöz kan örnekleri alındı. Total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), LDL enzimatik olarak uygun kitlerle değerlendirildi(Boehringer-Mannheim). Lp(a) Tint Elize

kiti kullanılarak ELISA(Enzim-Linked Immunosorbent Assay) ile ölçüldü. Lp(a) seviyesi >30 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirildi (20).

Koroner Anjiyografi

Vakaların tamamına ilk 7 gün içerisinde (ortalama 4.5±1.2 gün) kardiyak kateterizasyon işlemi ve selektif koroner anjiyografi işlemi uygulandı. Koroner anjiyogram görüntüleri sol anterior oblik kraniyal ve kaudal, sağ anterior oblik kaudal ve kraniyal ve anteroposterior kraniyal açılardan görüntü alınarak değerlendirildi. Koroner arter patensisi TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) akım sınıflamasına göre değerlendirildi (21). Buna göre TIMI-0 ve I olanlar başarısız, TIMI-II ve III olanlar ise başarılı perfüzyon olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Vaka verileri ortalama±Standart sapma olarak ifade edildi. Veriler karşılaştırılırken eşleştirilmemiş student -t testi, oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız değişkene etki eden faktörlerin anlamlı olup olmadığını test etmek için varyans analizi yapıldı. P<0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yapılan koroner anjiyografi sonrası Grup-A hastalarının 6'sında (%33.3) TIMI-0 veya I iken, 12'sinde (%66.7) TIMI-II veya III idi. Grup-B hastalarının 9'unda (%23.6) TIMI-0 veya I iken, 29'unda (%76.3) TIMI-II veya III akım tespit edildi. Grup-C hastalarının 13'ünde (%59) TIMI-0 veya I iken, 9'unda (%41) TIMI-II veya III akım tespit edildi. Hastaların hiçbirinde tedavinin kesilmesini gerektirecek major bir yan etki ile karşılaşmadı.

Grup-A hastalarında Lp(a) ortalaması 24.8±18.1 mg/dl olup bunların içerisinde Lp(a) seviyesi düşük olanların (10 vaka; ortalama 11.6±5.9 mg/dl) 3'ünde akım örneği (%30) TIMI-0 veya I ve 7'sinde (%70) TIMI-II veya III iken, Lp(a) seviyesi yüksek olanların (8 vaka; ortalama 41.3±13.8 mg/dl) 2'sinde (%25) TIMI-0 veya I ve 6'sında (%75) TIMI-II veya III idi. Bu grupta Lp(a) seviyesi düşük ve yüksek olanlar arasında trombolitik tedavinin patensi başarısı bakımından anlamlı farklılık bulunamadı (p>0.05).

Grup-B hastalarında Lp(a) ortalaması 25.0±23.8 mg/dl olup bunların içerisinde Lp(a) seviyesi düşük olanların (24 vaka; ortalama 9.5±6.8 mg/dl) 7'sinde akım örneği (%29.1) TIMI-0 veya I ve 17'sinde (%70.8) TIMI-II veya III iken, Lp(a) seviyesi yüksek olanların (14 vaka; ortalama 51.5±18.2 mg/dl) 2'sinde (%14.3) TIMI-0 veya I ve 12'sinde (%85.7) TIMI-II veya III idi. Bu grupta Lp(a) seviyesi düşük

ve yüksek olanlar arasında trombolitik tedavinin patensi başarısı bakımından anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Grup-C hastalarında Lp(a) ortalaması 26.9 ± 20.2 mg/dl olup bunların içerisinde Lp(a) seviyesi düşük olanların (12 vaka; ortalama 12.3 ± 6.2 mg/dl) 4'ünde akım örneği (%33.3) TIMI-0 veya I ve 8'inde (%66.6) TIMI-II veya III iken, Lp(a) seviyesi yüksek olanların (10 vaka; ortalama 44.3 ± 17.0 mg/dl) 9'unda (%90) TIMI-0 veya I ve 1'inde (%10) TIMI-II veya III idi. Bu grupta Lp(a) seviyesi düşük olanlardaki spontan reperfüzyon başarısının, Lp(a) seviyesi yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0.01$) (Tablo-1).

Grup-C hastalarının Lp(a) seviyesinin (ortalama 26.9 ± 20.2 mg/dl), Grup-A ve B ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 24.8 ± 18.1 ve 25.0 ± 23.9 mg/dl) her ikisi ile benzer olduğu görüldü (her ikisi için $p>0.05$).

Grup-A hastalarında Lp(a) seviyesi düşük ve yüksek olanlar koroner anjiyografi işlemi uygulanma süreleri bakımından karşılaştırıldığında (sırasıyla 4.0 ± 0.9 ve 5.5 ± 0.9 gün) aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Grup-B hastalarında Lp(a) seviyesi düşük ve yüksek olanlar koroner anjiyografi işlemi uygulanma süreleri bakımından karşılaştırıldığında (sırasıyla 4.3 ± 1.3 ve 5.1 ± 1.2 gün) aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Grup-C hastalarında Lp(a) seviyesi düşük ve yüksek olanlar koroner anjiyografi işlemi uygulanma süreleri bakı-

mından karşılaştırıldı (sırasıyla 3.8 ± 1.3 ve 4.6 ± 1.1 gün), ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Her üç grup verileri birlikte incelendiğinde, Lp(a) seviyesi düşük ($n=46$) ve yüksek ($n=32$) olanlar koroner patensiye (patensi olmayan $n=27$, patenti olan $n=51$) etkileri bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Her üç grupta yaş, diyabet ve hipertansiyon sıklığı bakımından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca her üç grupta cinsiyet ve diyabet ve hipertansiyon olup olmamasının patensi ve Lp(a) üzerine olan etkisi varyans analizi ile araştırıldığında, her üç araya giren (covariate) değişkenin anlamlı fark göstermediği görüldü.

Hastalara ait trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL değerleri Tablo-1 de verilmiştir.

TARTIŞMA

Lp(a)'nın akut MI için bağımsız bir risk faktörü olmadığı yönünde çalışmalar olmakla birlikte (22,23), GRIPS çalışmasında Lp(a) seviyesi ile akut MI arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (24). Ayrıca Boston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (25) Lp(a)'nın akut MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Lp(a) ve Fibrinolitik Sistem: Lp(a), yapısında bulunan apolipoprotein(a) ile diğer lipoproteinlerden ayrılmaktadır. Bu yapı, içerisinde bir proteaz zinciri

Tablo 1. Grupların Lp(a) seviyeleri ve koroner patensi oranları

| | Grup-A Lp(a)(mg/dl) | | Grup-B Lp(a)(mg/dl) | | Grup-C Lp(a)(mg/dl) | |
|--------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | <30 | >30 | <30 | >30 | <30 | >30 |
| n | 10 | 8 | 24 | 14 | 12 | 10 |
| Kadın | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| Erkek | 12 | 3 | 25 | 7 | 18 | 3 |
| Diabet (n) | 3 | 2 | 6 | 3 | 4 | 3 |
| Hipertansiyon (n) | 4 | 3 | 8 | 2 | 4 | 2 |
| TIMI-0 veya I (n) | 3(%30) | 2(%25) | 7(%29.1) | 2(%14.3) | 4(%33) | 9(%90) |
| TIMI-II veya III (n) | 7(%70) | 6(%75) | 17(%70.8) | 12(%85.7) | 8(%66) | 1(%10) |
| Lp(a) (mg/dl) | 11.6 ± 5.9 | 41.3 ± 13.8 | 9.5 ± 6.8 | 51.6 ± 18.2 | 12.3 ± 6.2 | 44.3 ± 17.0 |
| Trigliserid (mg/dl) | 247 ± 172 | 152 ± 43 | 153 ± 110 | 197 ± 61 | 237 ± 158 | 160 ± 60.1 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 186 ± 53 | 230 ± 24 | 217 ± 46 | 241 ± 49 | 200 ± 37 | 227 ± 56 |
| LDL (mg/dl) | 96 ± 45 | 151 ± 23 | 146 ± 33 | 162 ± 42 | 113 ± 38 | 153 ± 50 |
| HDL (mg/dl) | 41 ± 12 | 49 ± 11 | 41 ± 9 | 39 ± 11 | 40 ± 12 | 42 ± 14 |

LDL: Küçük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Lp(a):lipoprotein(a)

taşımakta ve plasminogen ile yapısal benzerlik göstermektedir (15). Fakat bu yapı plasminogen aktivatörleri tarafından fibrinolitik etki yapmak için aktive edilememektedir (26). Bu nedenle Lp(a), plasminogen aktivatörlerinin fibrinolitik sistem üzerindeki etkinliğini kompetitif olarak açıkça inhibe etmektedir. İn vitro çalışmalarda Lp(a)'nın plasminogen reseptörlerine, fibrine ve hedef hücrelere (endotel hücreleri, monositler ve trombositler) bağlanma suretiyle fibrinolitik etkinliği parsiyel olarak azalttığı gösterilmiş ve bu bulgulardan hareketle Lp(a)'nın trombolizisi inhibe edici etkisi teorik olarak vurgulanmıştır (16,27-29). Buna rağmen Correc ve arkadaşları(30) Lp(a)'nın plasminogen reseptörlerine bağlanma etkisini in vivo olarak göstermeye çalışmış, fakat bunu ispatlayamamışlardır.

Bu bilgiler akut MI'da Lp(a)'nın trombolitik tedavi etkisinin olup olmadığı sorusuna cevap aramayı zorunlu kılmıştır. Bu amaçla akut MI'da yapılan gerek streptokinaz, gerekse t-PA ile yapılan çalışmalarda, söz konusu trombolitik ajanların reperfüzyon başarısının Lp(a)'dan etkilenmediği şeklinde sonuçlar elde edilmiştir (9,17). Fakat in vitro çalışmalarda Lp(a)'nın hem streptokinaz ve hemde t-PA'nın trombolitik etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (18,19). Bizim çalışmamızda da akut MI'da Lp(a) seviyesinin gerek streptokinaz ve gerekse t-PA'nın trombolitik etkinliğini değiştirmediği görülmüştür. Bu bulgular daha önce bu konuda yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Fakat trombolitik tedavi almayan Grup-C hastalarında Lp(a) seviyesinin Grup-A ve B hastaları ile benzer oranlarda olmasına rağmen, Grup-C hastalarında Lp(a) seviyesi düşük olanlardaki patensi oranı, Lp(a) seviyesi yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Bu durum Lp(a) düşüklüğünün akut MI'da spontan reperfüzyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Moliterno ve arkadaşları (31) trombolitik tedavi almayan hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada; spontan reperfüzyon olan vakalarda, olmayanlara göre Lp(a) seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.001$). Bu çalışma verileri bizim Grup-C hastalarımızdaki bulgular ile benzer özellik taşımaktadır. Böylece Lp(a)'nın akut MI'da endogen fibrinolitik sistemi ve spontan reperfüzyonu etkilediği hipotezi ağırlık kazanmaktadır. Lp(a)'nın düşük olması durumunda gerçek anlamda fibrinolitik etkinliğe sahip olan endogen plazminogen hedef hücrele-

re ve fibrine daha fazla bağlanmakta ve Lp(a)'nın yaptığı parsiyel antagonizmadan daha az etkilenmektedir. Bu hipotez Lp(a)'nın fibrinolitik sistem üzerindeki bütün etkileşimlerini açıklamak için yeterli değildir. Çünkü hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, Lp(a) seviyesinin düşük olmasının, beklentilerin aksine, dışardan verilen trombolitik ajanların fibrinolitik etkinliğini neden değiştirmediğini tam olarak açıklamak hala mümkün olmamıştır. PROCAM çalışmasında, Lp(a) seviyesi ile euglobulin lizis zamanı ve diğer fibrinolitik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (32). Fakat akut MI'da dışardan trombolitik ajan almayan hastalar incelendiğinde, Lp(a) seviyesi yüksek olanlarda spontan reperfüzyonun daha az olduğunu gösterilmesi, dışardan verilen trombolitik ajanlarla endogen fibrinolitik etkinliğin çok yüksek seviyelere çıkarılmak suretiyle plasminogen aktivitesinin aşırı stimule edildiği durumlarda, Lp(a)'nın plasminogen ile reseptör kompetisyonu sırasında ihmal edilebilir bir reseptör affinitesine sahip olduğunu düşündürmektedir. Böylece dışardan trombolitik ajan almayan akut MI vakalarında Lp(a) seviyesi düşük olanlarda patensinin daha yüksek olması, daha düşük endogen plasminogen seviyelerinde reseptör affinitesinin Lp(a) affinitesinden daha yüksek olması ile belki açıklanabilir.

Sonuç

Lp(a) yapısal olarak plasminogene benzer, fakat parsiyel antagonist bir etkiye sahiptir. Lp(a) seviyesi akut MI vakalarında dışardan verilen trombolitik ajanların (streptokinaz ve t-PA) reperfüzyon sonucunu etkilememektedir. Bununla beraber dışardan trombolitik ajan almayan akut MI vakalarında Lp(a) seviyesi düşük olanlarda, olmayanlara göre spontan reperfüzyon anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu durum endogen plasminogen aktivitesinin dışardan stimule edilerek artırıldığı koşullarda Lp(a)'nın reseptör affinitesinin ihmal edilebilir düzeyde kaldığını düşündürmektedir. Söz konusu çalışmamız, bu hipotezi açığa kavuşturmak ve öngörülen mekanizmaları ortaya koymak için yeterli veriye sahip değildir. Bu konuda daha geniş vaka serilerine ve daha kapsamlı laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. GISSI Study Group. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986 ;I:397-401

2. **ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group).** Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1988;II:349-60
3. **Cesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al:** Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54
4. **Van der Werf F, Arnold AER:** For the European Cooperative Study Group for recombinant tissue plasminogen activator. Intravenous tissue plasminogen activator and the size of infarcts, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. *BMJ* 1988;297:1364-79
5. **White HD, Norris RM, Brown MA, et al:** Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:850-5
6. **AIMS Trial Study Group.** Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: a preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988;1:545-9
7. **ISIS 3:** A randomised comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1991;229:753-70
8. **Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnager D:** Apolipoprotein (a), AI and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988;1:1070-3
9. **Tokgözoğlu SL, Ozmen F, Kabukçu M, et al:** Does increased lipoprotein(a) impair the effectiveness of thrombolysis with streptokinase?. *Angiology* 1995;46:8,727-31
10. **Kostner GM, Avogaro P, Cazzolara G, Marth E, Bittole-Bon G, Quinci GB:** Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51-61
11. **Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM:** Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758-65
12. **Uterman G:** The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989;246:904-10.
13. **Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec cardiovascular study.** *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:3,519-25
14. **Miles LA, Plow EF:** Lp(a); An interpoler with the fibrinolytic system. *Thromb Haemostas* 1990;63:331-5
15. **Bevvu AD, Durrington PN:** Lipoprotein(a); Structure properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14
16. **Gonzales-Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SV:** Further characterization of the cellular plasminogen binding site. Evidence that plasminogen 2 and lipoprotein(a) compete for the same site. *Biochemistry* 1989;28:213-20
17. **Hodenberg E, Kreuzer J, Hautmann M, Nordt T, Kubler W, Bode C:** Effects of lipoprotein(a) on success rate of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1349-53
18. **Loscarzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM:** Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Atherosclerosis* 1990;10:241-5
19. **Karadi I, Kostner GM, Gries A, Nimph J, Romies L, Malle E:** Lipoprotein(a) and plasminogen are immunohistochemically related. *Biochem Biophys Acta* 1988;960:91-7
20. **Falco C, Estelles A, Dalmau J, Espana F, Aznar J:** Influence of Lipoprotein(a) levels and isoforms on fibrinolytic activity-study in families with high Lipoprotein(a) levels. *Thromb Haemost* 1998;79:818-23
21. **Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al:** Thrombolysis in acute myocardial infarction(TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54
22. **Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al:** Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a tested case-control study of The Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67
23. **Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al:** Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population-based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19
24. **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 Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study(GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24:444-53
25. **Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al:** Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. *JAMA* 1996;276:544-8
26. **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;184:2021-7
27. **Harpel PC, Gordon BR, Parker TS:** Plasmin catalysis binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2374-7
28. **Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL:** Lipoprotein(a) modulation of endothelial surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;339:303-5
29. **Miles LA, Fless CM, Levin EG, et al:** A potential basis for the thrombotic risks associated with Lp(a). *Nature* 1989;339:301-3
30. **Correc P, Kostner GM, Burtin P:** A comparative study of the localisation of plasminogen and lipoprotein(a) in human carcinomas. *Thromb Res* 1990;58:213-20
31. **Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, et al:** Relation of lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:3,935-40
32. **Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R:** Relation of Lp(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem* 1991;67:1349-59