

**Diyet, Farmakolojik Ajanlar ve Aferez Uygulamalarının  
Plasma Lipoprotein (a) Düzeyleri Üzerindeki Etkileri**  
The Effects of Diet, Pharmacological Agents and Apheresis  
Procedures on Plasma Levels of Lipoprotein (a)

M. Kutlay BURAT

ÖZET

Yüksek plazma Lp (a) konsantrasyonu ile aterosklerotik damar hastalıkları gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik kanıtlar ve yakın zamanda yapılan biyokimyasal çalışmalar, plazma Lp (a) konsantrasyonlarının düşürülmesinde büyük bir ilgi uyandırmıştır. Bu makalenin amacı, plazma Lp (a) konsantrasyonlarını güvenli düzeylere indirmede kullanılacak araçların tesbitiyle ilgili çalışmalarını gözden geçirerek tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Diyet, Farmakolojik ajanlar, Aferez, Lipoprotein (a)

SUMMARY

The epidemiological evidence and the recent biochemical studies which show association between elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) (Lp (a)) and the development of atherosclerotic vascular disease, have stimulated a great deal of interest in lowering plasma Lp (a) concentrations. The aim of this paper is to review and discuss the studies in identifying means for bringing plasma Lp (a) concentrations down to safe levels.

**Key words:** Diet, Pharmacological agents, Apheresis, Lipoprotein (a)

GİRİŞ

1963 yılında Berg(1) tarafından tarif edilen Lipoprotein (a) (Lp (a)), düşük dansiteli lipoproteine (LDL) benzer yapıda ancak farklı olarak LDL'deki apolipoprotein B-100'e disülfid köprüsü ile

Redaksiyona verilmiş tarihi : 10.1.1995

\* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

bağlı spesifik bir glikoprotein, apolipoprotein (a) (apo (a)), içeren kolesterolce zengin bir plazma partikülüdür (2-4). Apo (a), plazminojende yer alan proteaza benzer bir bölge, Kringle 4 homoloğu çok sayıda kopya ve bir adet kringle 5 homoloğu bölge içererek plazminojen ile de önemli yapısal özellikleri paylaşmaktadır (5). LDL'ye benzer yönüyle aterojenik özelliklere sahip olan Lp (a) (6-9), apo (a) nın plazminojenle olan yapısal homolojisi ile trombojenik ve/veya antifibrinolitik potansiyele sahip olabilmektedir (10-12).

Çok sayıda çalışmada koroner arter hastalıkları (13, 14), miyokart enfarktüsü (8), ve koroner arter bypass operasyonu sonrası ven graft stenozu(15) ile ilişkisi gösterilen plazma Lp (a) konsantrasyonları, aterosklerotik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve 30 mg / dl den daha yüksek plazma konsantrasyonları 2-5 kat daha yüksek risk. taşımaktadır (6-9). Plazma Lp (a) konsantrasyonları tesbit edilemeyecek kadar düşük düzeylerden, 200 mg / dl nin üzerindeki değerlere varan (10, 16, 17) ve beyaz ırkda daha çok düşük konsantrasyonlara kayma yapan bir dağılım göstermektedir (18). Plasma Lp (a) düzeylerinin güçlü bir genetik kontrol altında olduğu ve normal populasyonda Lp (a) düzeylerinde görülen farklılıkların büyük oranda değişen sayıda Kringle-4 tekrarı yoluyla apo (a) gen lokusundan kaynaklandığı gösterilmiştir (19-22). Bu varyasyon bireylerin farklı apo (a) izoformlarına sahip olması ile yansımakta ve Lp (a) konsantrasyonu ile izoform büyüklüğü arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (23). Diğer taraftan Lp (a) konsantrasyonları her bir apo (a) sınıfında da, büyük farklılıklar göstermekte ve böylece apo (a) fenotiplerinden başka faktörlerin de plazma Lp (a) düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini işaret etmektedir. Aynı apo (a) fenotipine fakat farklı plazma Lp (a) düzeylerine sahip bireylerle yakın zamanda yapılan kinetik çalışmalar, Lp (a)'nm katabolik hızlarının aynı ancak, yapım hızlarının farklı olduğunu ve bu nedenle de, plazma Lp (a) düzeyindeki farklılıkları saptayan major faktörün Lp (a)'nm yapım hızı olduğunu göstermiştir (24). Diğer taraftan genetik hastalıkların da plazma Lp (a) düzeylerini modüle edebildiği, örneğin fonksiyonel olmayan düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin neden olduğu ailesel hiperkolesterolemili heterozigot hastaların da yüksek Lp (a) düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (25). Çok sayıda çalışma cinsiyet, diabetes mellitus (26, 27), karaciğer hastalıkları (28) membranoproliferatif glomerülo nefrit, nefrotik sendrom ve özellikle diabetik nefropatinin küçük boyutlarda da olsa,

plazma Lp (a) konsantrasyonunu etkilediğini göstermiştir (29-33). Diğer taraftan kronik hemodializ uygulanan hastaların normal kontrollere göre Lp (a) düzeylerinin üç kat daha yüksek olduğu (34), ve sürekli peritoneal dializ uygulanan hastaların da yüksek Lp (a) düzeylerine sahip olduğu (35) bildirilmiştir. Çok sayıda kanıt kronik dializ uygulanan hastalarda koroner kalp hastalıkları insidansının yüksek olduğunu göstermektedir (36, 37). Koroner kalp hastalıkları insidansının yüksek olduğu bilinen (38) diabetes mellituslu hastalarda Lp (a) düzeyleri ile ilgili çalışmalar tartışma konusu olmasına rağmen, mikroalbuminüri olan diyabetlilerde Lp (a) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Bunlara ilave olarak kadınlarda estrojen durumu da, plazma Lp (a) düzeylerini etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar postmenopozal kadınlardan Lp (a) düzeylerinin premenopozal kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (40,41). Keza sürekli alkol kullanımı da, plazma Lp (a) düzeyini etkileyebilmektedir. Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada düzenli alkol alımını bırakan alkoliklerde, plazma Lp (a) düzeylerinde dört günü aşan sürelerde büyük artışların meydana geldiği bildirilmiştir (42). Bu nedenlerle plazma Lp (a) düzeylerinin genetik olarak kontrol edilen değişmez fenotipler olarak düşünülmemesi gerekir.

Lp (a)'nın aterosklerotik ve trombojenik ve / veya antifibrinolitik özelliklere sahip olması nedeniyle çok sayıda araştırmacı diyetle yapılacak değişiklikler veya farmakolojik ajanlar ve / veya özel plazmaferez yöntemlerinin kullanımı yoluyla yüksek plazma Lp (a) düzeylerinin düşürülmesini amaçlayan çalışmalara yönelmiştir.

### **Diyetin plazma Lp (a) düzeyi üzerindeki etkisi**

Bugüne değin sadece besinsel rejim uygulaması ile Lp (a) konsantrasyonlarını etkilemeyi amaçlayan çalışmaların büyük kısmı başarısız olmuş veya yetersiz kalmıştır. Rhesus maymunlarında belirgin derecede hiperkolesterolemiye yol açan veya plazma LDL düzeyini yükselten diyet uygulamaları, Lp (a) düzeyleri üzerinde etkili olmamıştır (43-45). Leren ve arkadaşları (46), lipid düşürücü diyetle LDL ve total kolesterolde büyük düşüşler tesbit ettikleri halde, Lp (a) düzeyleri bu durumdan etkilenmemiştir. Çalışmalar normotrigliseridemik durumlarda diyet uygulamasının çok az başarı sağladığını göstermektedir (47, 48). Maile ve arkadaşları (49) normolipidemik bireylerde n-3 yağ asidi verilmesinin Lp (a) düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığı halde, hipertrigliseridemili bireylerde, trigliseritden

(TG) zengin partiküllerin hepatik sentez ve sekresyonunu etkileyen veya Gavish (50) tarafından bildirildiği gibi apo (a)'nın TG'den zengin lipoproteinlerle postprandial birleşimini etkileyen n-3 Yağ asitlerinin kullanımıyla, plazma Lp (a) düzeyinde bir miktar düşüş sağlandığı gösterilmiştir. Keza 1991 yılında Beil ve arkadaşları (51), altı hafta süreyle n-3 yağ asidi içeren diyet uygulayarak yaptıkları çalışmada, hipertrigüiseridemik bireylerde Lp (a) konsantrasyonlarını doza bağımlı olarak düşürdüklerini bildirmiştir.

Lp (a)'nın patolojik etkisi kısmen fibrinolitik sistem üzerindeki inhibisyon yapıcı etkisinden kaynaklanmaktadır (52). Lp (a), arter duvarlarında birikebilmekte (53, 54) ve özgün glikoproteini apo (a), endotel hücre yüzeyindeki bağlanma bölgeleri için plazminojenle yarışmaktadır (55). Lp (a)'nın doku tipi plazminojen aktivatörüne (t-PA) bağlandığı ve böylece plazminojen aktivasyonunu inhibe ettiği in vitro gösterilmiştir. Bu nedenle Lp (a), fibrinlizi inhibe ederek aterotrombotik hastalıklara katkıda bulunabilmektedir. Fibrinolitik sistem mikroalbuminürlü diyabetiklerde etkilenmektedir (56). Yüksek Lp (a) konsantrasyonu, mikroalbuminürlü diyabetik hastalarda olduğu gibi daha fazla t-PA bağlayarak bu faktörün kana daha az salınımına neden olabilmektedir.

Greenland eskimoları ile kıyılarda yaşayan Japonlarda iskemik kalp hastalıkları insidansı düşüktür ve bu durum, serum trigliseridlerini düşüren n-3 yağ asitlerinden zengin besinler tüketmeleri ile açıklanmaktadır (57). Ancak bu yağ asitlerinin total kolesterol ve LDL üzerindeki etkileri zıt yöndedir. Lp (a) üzerinde n-3 yağ asitlerinin etkisini bildiren sadece bir kaç çalışma vardır (49-51). Ayrıca balık yağının plazma fibrinojeni üzerindeki etkisi de tartışmalı olup (58, 59), bir kısım çalışmalar balık tüketiminin fibrinolizi artırdığını (60, 61) gösterirken diğerleri, etkilemediğini (62) veya azalttığını (63, 64) bildirmiştir. Yakın zamanda Haglund ve arkadaşları (65) tarafından yapılan çalışmada, balık yağı verilen tüm bireylerde, plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1) aktivitesinin ve PAT-1 antijeninin 12 ay içerisinde giderek arttığı, plazma t-PA antijen düzeyinin zamanla azaldığı, plazminojen düzeyinin üçüncü aydan itibaren arttığı, plazma Lp (a) düzeylerinin ise, üçüncü ayda küçük fakat önemli derecede azaldığı ve 12 ay süreyle bu düşük düzeyini koruduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serum TG düzeyilerindeki düşüşün en büyük kısmı ilk üç ay içerisinde meydana gelmiş ve 12 aylık çalışma süresi boyunca düşük kalmıştır. Bunun yanında serum total kolesterol,

LDL ve HDL-kolesterol düzeylerinde bir değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar n-3 yağ asitlerinin sürekli olarak TG düzeylerini düşürdüğünü, PAI-1 aktivitesi ve antijen düzeyini t-PA düzeylerim etkilemeden artırdığını göstermiştir. Uzun süreli n-3 yağ asitleri alımında Lp (a) ve fibrinojen düzeylerindeki düşüş n-3 yağ asitlerinin antiaterosklerotik ve antitrombotik etkilerini desteklemektedir.

#### Farmakolojik ajanların Lp (a) düzeyi üzerinde ki etkileri

Yüksek plazma Lp (a) düzeylerinin düşürülmesi amacıyla çeşitli farmakolojik ajanların denendiği çalışmaların büyük kısmı başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Lp (a) ile LDL arasında yapısal benzerlik bulunmasına rağmen, karaciğerde kolesterol sentezini azaltan ve LDL reseptör ekspresyonunu upregüle ederek LDL düzeylerini düşüren HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, Lp (a) düzeylerini etkilememiştir (66-69). Keza etkin bir şekilde LDL düzeyini düşüren Probucol (70), ve safra asitlerini bağlayarak kolesterol düzeyini düşüren kolestiramin uygulaması (66, 68), Lp (a) düzeylerini düşürmede etkili olmamıştır. Bugüne kadar çalışılan ajanlar arasında ancak kolesterol düşürücü ilaçlardan niasin ve neomisin ile bazı steroidler Lp (a) düzeyinin düşürülmesinde başarılı olmuştur.

Gurakar ve arkadaşları (71), hiperlipoproteinemik bireylerde günde 2g dozda verilen niasin'in tek başına plazma Lp (a) düzeyini % 24 kadar düşürdüğünü ve günde 3g neomisin ile birlikte verildiğinde, LDL deki benzer azalmayla bu düşüşün % 45 e ulaştığını bildirmiştir. Keza, Carlson (72), yüksek dozda nikotinik asit ile tedavi edilen hiperlipidemik bireylerin Lp (a) düzeylerinde belirgin düşüş elde ederek Gurakar'ın çalışmasını doğrulamıştır. Niasinin, neomisin ile birlikte verilmesi tip-II hiperüpidemili 14 hastadan 13 ünde HDL düzeyini % 32 artırırken hastaların % 44 ünün niasini tolere edemediği bildirilmiştir. In vivo LDL turnover çalışmaları, nikotinik asidin lipoprotein yapımını azaltarak etkidiğini işaret etmiştir. Apo (a) mRNA başlıca karaciğerde yapılmakta (73) ancak, apo (a) sentezinin regülasyonu ve apo B-100'e bağlandığı yerin kesin lokasyonu bilinmemektedir. Eğer apo (a) sekresyonu için apo B gerekli ise, apo B sentez hızı plazmadaki Lp (a) miktarı için sınırlayıcı olabilecektir. Bu nedenle karaciğerde apo B sentezini azaltan ilaçların plazma Lp (a) düzeyini düşürmesi beklenen sonuçtur.

Yaklaşık 20 yıldır ateroskleroz ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan  $\alpha$ -tokoferil nikotinat'ın serum Lp (a) düzeyleri üzerindeki

etkisi Noma ve arkadaşları (74) tarafından hiperlipidemik 28 hasta üzerinde çalışılmış, ve iki aylık tedavi sonunda başlangıç Lp (a) düzeyleri  $< 18$  mg / dl olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp (a) konsantrasyonları arasında bir fark olmadığı halde, tedavi öncesi Lp (a) düzeyleri  $> 18$  mg / dl olan hastalarda tedavi sonrası bu düzeylerin önemli derecede düştüğü bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada  $\alpha$ -tokoferil nikotinat'ın Lp (a) düzeylerini düşürmesine karşın, kolesterol, HDL-kolesterol ve apo B-100 konsantrasyonlarını artırdığı bildirilmiştir. HDL-kolesterolde artışa neden olarak ek bir önem kazanan bu ilacın kolesterol ve apo B-100'de artışa yol açması nedeniyle de, hiperlipidemi tedavisinde diğer hipolipidemik ilaçlarla birlikte verilmesini gerektirmektedir. Diğer taraftan çok yakın zamanda Sano ve arkadaşları (75) tarafından yapılan çalışmada, dört adet nikotinic asit residüsü içeren bir pentaeritrol esteri olan niceritrol'ün normolipidemik koroner kalp hastalarının Lp (a) düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Üç ay süreyle 1500 mg/gün olarak verilen niceritrol'ün bu süre sonunda serum Lp (a) düzeyinde % 21 düşüş meydana getirdiği, bunun yanında LDL-kolesterol ve apo B-100 düzeylerini de, önemli derecede düşürdüğü bildirilmiştir. İlacın kullanımına son verildikten bir ay sonra Lp (a) düzeyleri başlangıç seviyesine geri dönmüştür. Keza ilacın kullanımı bırakılınca HDL-kolesterol konsantrasyonları da, tedavi öncesi değerlere yaklaşmıştır. Bu bulgular niceritrolün Lp (a) düşürücü etkisini karaciğerde Lp (a) sentez ve sekresyonunu etkileyerek meydana getirdiğini göstermektedir. Yine çok yakın zamanda Seed ve arkadaşları (76) plazma konsantrasyonları 30 mg / dl den daha yüksek olan tip-II hiperlipidemik hastalarda nikotinic asidin Lp (a) üzerindeki etkisini incelemiş, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve Lp (a) düzeylerinde sırasıyla % 16.3, % 25.5, % 23.7, ve % 36.4 oranlarında düşüş meydana geldiğini bildirmiştir. Araştırmacılar yaptıkları invivo turnover çalışmasından nikotinic asidin Lp (a) üzerindeki bu düşürücü etkisinin Lp (a)'nın katabolizmasını hızlandırarak değil, sentez hızını azaltarak meydana getirdiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada nikotinic asidin bilinen yan etkileri nedeniyle kliniklerdeki sınırlı kullanımı göz önüne alınarak, daha az yan etkiye sahip bir nikotinic asit analogu olan Acipimox'un (5-methylpyrazine carboxylic acid 4-oxide) Lp (a) üzerindeki etkisi de incelenmiş, ancak yan etkisinin az olmasına paralel olarak Lp (a) üzerindeki etkisinin de nikotinic asitden daha az olduğu bildirilmiştir.

Schlueter ve arkadaşları (77), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olan fosinopril sodyum ile 12 hafta tedavi edilen proteinürili renal hastalığı olan bireylerde, üriner protein atımı, serum total kolesterol ve plazma Lp (a) düzeylerinde önemli düşüş meydana geldiğini bildirmiştir.

Bezafibrat, klofibrat gibi plazma lipidleri üzerinde hipolipidemik etkiye sahip fibrik asit türevlerinin kısa sürelerde Lp (a) düzeyleri üzerinde etkili olmadığı bildirilirken (66, 71), Bimmermann ve arkadaşları (78), farklı tiplerdeki primer hiperlipoproteinemili 70 hastada 42 hafta süreyle günde 400 mg lık tek doz halinde uygulanan uzatılmış etkili bezafibrat tedavisinin, yüksek Lp (a) düzeylerinde % 39 düşüş meydana getirdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada uzatılmış etkili bezafibrat tedavisiyle en iyi sonucun yüksek Lp (a) düzeyli hastalarda alındığı ve **bunun** cinsiyet ve hiperlipoproteinemi tipinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır.

Gavish ve Breslow (79), disülfit bağıni indirgeyici ajanların apo (a) nın Lp (a)'dan disosiasyonuna yol açarak ve / veya Lp (a) oluşumunu inhibe ederek etkili olacağı düşüncesiyle sistik fibroz ve kronik bronşit tedavisinde kullanılan N-asetil sisteinin (NAC), Lp (a) üzerindeki etkisini iki hasta üzerinde araştırdıkları çalışmada, Lp (a) düzeylerinde o güne kadar elde edilemeyen oranlarda düşüş bildirmişlerdir. Dört hafta süreyle günde 2g ve bunu izleyen dört hafta süreyle günde 4g NAC tedavisi uygulanan çalışmada, düşük doz uygulaması sırasında bir hastada Lp (a) düzeyinin 60 mg / dl den 30 mg / dl ye ve yüksek dozun uygulandığı ikinci dört haftalık dönemde ise 19 mg / dl ye düştüğü, keza ikinci hastada düşük doz uygulaması ile 56 mg / dl den 22 mg / dl ye, ve yüksek doz uygulanan ikinci dört haftalık süre sonunda ise, 14mg/dl ye düştüğü bildirilmiştir. Ancak NAC kullanımına son verildikten sonra dört gün içerisinde Lp (a) düzeyleri, tedavi öncesi değerlerine geri dönmüştür. Oysa Scanu (80), tiollerin ve sistein içeren bileşiklerin Lp (a)'mn yapısı üzerindeki etkilerini araştırdıklarını ve 1-20 mmol / l NAC ile inkübe edilen apoB-apo (a) kompleksi ve apo (a) nın immunoreaktivitesinin reaktifin konsantrasyonu, ortamın pH'sı, ve inkübasyon süresine bağlı olarak etkilendiğini bildirmiştir. Bu nedenle NAC'ın doza bağımlı olarak Lp (a)'da yapısal değişikliklere neden olabileceği ve bu nedenle de, ateroskleroz için yüksek risk olduğu gösterilen yüksek Lp (a) düzeylerinin tedavisinde, NAC'ın potansiyel yararının şüpheli olduğunu ifade etmiştir. Keza Kroon ve arkadaşları (81), median Lp (a) kon-

santrasyonları 14.3 mg/dl olan yedi bireyde dört hafta süreyle günlük 1.2 g ve bunu izleyen iki hafta süreyle 2.4 g NAC verilmesinin Lp (a) düzeylerini etkilemediğini, median Lp (a) konsantrasyonları 87.0 mg/ dl olan 12 hastada ise, sadece küçük fakat önemli değişiklik meydana getirdiğini bildirerek NAC'ın Lp (a) üzerindeki etkisinin klinik açıdan önemsiz ve sadece sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu ileri sürmüştür. Bunun üzerine Breslow, Azrolan ve Bostom (82), Gavish ve Breslow tarafından yapılan çalışmadaki protokolü yeniden gözden geçirdiklerini ve gerçekte hastaların 2g ve 4g lık dozlardan günde iki defa aldıklarını ve iki araştırmacı gurubunda alman çok farklı sonuçların buradan kaynaklandığını ve buna ilave olarak, Gavish'in iki hastasına NAC dışında başka herhangi bir medikasyon uygulanmadığı halde Kroon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların aynı zamanda simvastatin aldıklarını, ve simvastatin alan bazı hastalarda Lp (a) düzeylerinde artışlar meydana gelebildiğini, ve bu nedenle NAC'ın Lp (a) düşürücü etkisinin simvastatin tarafından kaldırılmış olabileceğini ileri sürmüştür. Diğer taraftan Gavish ve Breslow tarafından yapılan çalışmada ilacın verilmesinden 10-12 saat sonra alınan örneklerde hastaların plazmadaki indirgenmiş NAC konsantrasyonunun ölçülebilecek düzeylerde bulunmadığı ve majör NAC metaboliti sisteinin de, kontrollerin plazma düzeylerinden farklı olmadığı ve böylece NAC'ın Lp (a)'nm immunoreaktivitesini etkileyecek kadar yüksek olmadığı ifade edilmiştir. Oysa 1993 yılında Franceschini ve arkadaşları (83) tarafından yapılan çalışmada, 10 hiperlipidemik hastada 1200 mg/gün den başlayarak 3600 mg/güne ulaşan artan dozlarda NAC kullanımının Lp (a) düzeylerim önemli derecede etkilemediği halde HDL-kolesterol düzeylerinin doza bağımlı olarak önemli derecede artış gösterdiği bildirilmiştir. Leering ve arkadaşlarının çok yakın zamanda yaptıkları çalışmada (84), sülfidril bileşiklerinin Lp (a) ran yapısal ve fonksiyonel özelliklerini etkilediğini, ve bu etkinin apo (a) nın bozulan Kringle sayısına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu tartışmalı sonuçlar, NAC'ın Lp (a) düzeyleri üzerindeki etkisinin kesinlik kazanması için daha geniş kapsamlı ve daha ayrıntılı titiz çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

#### Hormonların Lp (a) üzerindeki etkileri

Hormonların plazma Lp (a) düzeyleri üzerindeki etkisini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Lp (a) düzeylerinin hamile kadınlarda değiştiğini (85), anabolik steroidler (86, 87), progesterin (88), estrogen (89-91) ve estrogen-progesterin kombinasyonu



(90-93) ile postmenopozal kadınlarda yapılan tedavinin plazma Lp(a) düzeylerini etkilediğini göstermiştir. Albers ve arkadaşları (86) 1984 yılında, anabolik bir steroid olan Stanozol'un HDL düzeylerinde oluşturduğu azalmayla birlikte plazma Lp(a) konsantrasyonlarında % 65 oranında düşüş meydana getirdiğini fakat LDL düzeylerini etkilemediğini, ilacın kullanımına son verildikten beş hafta sonra plazma Lp(a) düzeylerinin tedavi öncesi düzeylerine geri döndüğünü bildirmiştir. Crook ve arkadaşlarının (87), zayıf bir anabolizan steroid olan Danazol'un Lp(a) düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, bu ajanla Lp(a) düzeylerinde % 80'e ulaşan düşüşlerin yanında LDL düzeylerinde % 38 artış, ve HDL düzeylerinde % 48 düşüş bildirilmiştir.

Diğer taraftan prostat kanserli hastalarda estrogen tedavisi, Lp(a) düzeyini % 50 düşürmüş, orkidektomi tatbiki ise plazma konsantrasyonunu bir miktar artırmıştır (94). Bu etkiler estrogen ve ve testosteronun erkeklerde serum Lp(a) düzeyi üzerinde düzenleyici role sahip olduğunu işaret etmektedir.

Erkeklerde selim prostat hipertrofinde, kadınlarda ise düşük tehdi ve fonksiyonel uterus kanamalarında kullanılan Allylestrenol, androjenik ve estrogenik özelliği olmayan, gonodal ve adrenal inhibisyon yapmayan, sentetik bir progesterondur. Watanabe ve arkadaşları (95), bu sentetik progesteronun tek başına kullanılması ile erkeklerde plazma Lp(a) düzeyinin düşürülebildiğini ve bu ilacın herhangi bir advers etkisinin tesbit edilmediğini bildirmiştir.

Haenggi ve arkadaşları (96) tarafından yapılan çalışmada, postmenopozal kadınlarda günde 2.5 mg olarak uygulanan altı aylık Tibolon tedavisinin, Lp(a) düzeylerinde oldukça önemli bir düşüş (% 26) sağladığı bildirilmiştir. Gestajenifc özelliğinin yanında zayıf yanında androjenik, ve östrojenik özelliklere de sahip olan (97) ve endometriumdaki herhangi bir stimülasyon yapmayan (98, 99) tibolon, sentetik bir steroidtir. Bu çalışmada tibolon tedavisinin aynı zamanda HDL-kolesterolde % 23, apolipoprotein A-I da % 14 düşüş, ve apolipoprotein B de % 17 artışa neden olduğu bildirilmiştir. Tüm olgularda Lp(a) seviyesindeki düşüşe HDL de azalma ve LDL de yükselme eşlik ettiğinden, yüksek Lp(a) düzeyli bireylerin tedavisinde bu ilaçların yararlılığı şüphelidir.

Hormon yerine koyma tedavisi (HRT), postmenopozal semptomların tedavisi ve osteoporozdan korunmada etkin bir yoldur. Epidemiyolojik çalışmalar, postmenopozal estrogen tedavisinin özel-

likle HDL konsantrasyonlarında sağladığı artışın yanında, total kolesterol ve LDL kolesterolü düşürmesiyle kardiovasküler hastalıklardan ölüm riskini azalttığını göstermektedir (100-101). Estrojen yerine koyma tedavisi altında olan postmenopozal kadında bir miktar daha düşük plazma Lp (a) konsantrasyonları bildirilmiştir (89, 90). Ancak estrojenlerin tek başına verildiklerinde koroner vasküler hastalık riskini artırdıkları ve daha önemli olarak, yüksek bir endometrial karsinom riski taşıdıkları bilinmektedir (102). Bu nedenle postmenopozal semptomların tedavisi amacı ile yapılan hormon yerine koyma tedavilerinde estrojenler progestinlerle birlikte verilmektedir (102-104). Soma ve arkadaşları (92), 30 postmenopozal kadını kapsayan çalışmalarında ayda 30 gün 1.25 mg/gün konjuge estrojen (Premarin) ve ayda 10 gün 10 mg/gün medroksiprogesteron (Farlutal) olarak uyguladıkları 6 aylık HRT sonunda, plazma Lp (a) düzeylerinde % 50 düşüş bildirmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, estrojen-progestin tedavisinin kardiovasküler riski sadece LDL kolesterolü düşürüp HDL kolesterolü artırarak değil, aynı zamanda Lp (a) konsantrasyonunu düşürerek de iyileştirebildiğini göstermiştir. Farish ve arkadaşları (88), klimakterik semptomları büyük ölçüde iyileştiren ve kemik kaybım önleyen androjenik progestin noretisteron'un postmenopozal kadınlarda tek başına plazma Lp (a) konsantrasyonunu drastik bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir.

Growth hormon (GH) yetersizliği olan yetişkin hastalarda, kardiovasküler hastalıklardan premature ölüm olguları bildirilmektedir (105). Böyle hastalara GH tatbiki serum kolesterol konsantrasyonlarını düşürmekte ve vücut yağ dağılımında pozitif etki oluşturmaktadır (106, 107). Yüksek serum Lp (a) konsantrasyonunun özellikle yüksek LDL konsantrasyonları ile birlikte olduğunda premature CHD riskini artırmaktadır (108). Lp (a)'nın estrojen tedavisi ile drastik bir şekilde düşmesi (94) ve estrojenin lipoproteinler üzerindeki bazı etkilerini GH ile aralaması (107) nedeniyle GH tatbikinin Lp (a)'yı düşürebileceğinden hareketle yapılan çalışmada, beklenenin tamamen aksine GH tatbikinin LDL-kolesterol ve Lp (a) konsantrasyonlarını artırdığı görülmüştür. Bu nedenle yetişkinlerde GH uygulamasında çok dikkatli olunması gerekmektedir (109).

### **LDL - ve Lp (a) - aferez uygulamalarının plazma Lp (a) düzeyleri üzerindeki etkileri**

Ağır durumdaki tip-II hiperkolesterolemili hastaların tedavisi için geliştirilen çeşitli LDL-aferez yöntemleri, LDL'yi plazmadan

uzaklaştırmak için LDL nin fizikokimyasal ve immunokimyasal özelliklerini kullanan, selektif ve etkin uygulamalardır (110-112). Seçimli olarak apo-B içeren lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında, çift filtrasyon (113), anti-apo-B antikorları kullanımı ile immunoadsorpsiyon (114), asidik şartlarda heparin ile presipitasyon (115, 116), ve dekstran sulfat kolonuna adsorpsiyon (117) dahil, çeşitli yaklaşımlar söz konusudur. Bu son iki yöntem polianyonların apo-B içeren lipoproteinlerle etkileşimine dayanmakta ve Lp (a) ile LDL arasındaki yapısal benzerlikler nedeniyle bu yöntemler Lp (a) konsantrasyonunu da düşürebilmektedir (118, 120). Heparin ile indüklenen ekstrakorporeal LDL presipitasyonu, (HELP) plazma kolesterolünün düşürülmesinde etkinliği kanıtlanmış bir prosedürdür (115). Yöntem, düşük pH'da apo-B içeren lipoproteinlerin heparin ile presipitasyonu, bunu izleyerek presipitatın uzaklaştırılması ve pH'ın ayarlanarak hastaya geri infüzyonu temeline dayanmaktadır. LDL'ye ilaveten, sınırlı sayıda diğer heparin bağlayan proteinler ve lipoproteinler de, HELP uygulaması sırasında uzaklaştırılmaktadır (121, 122).

Dekstran sulfat, Lp (a) dahil apoB-100 içeren lipoproteinleri spesifik olarak bağlayan polianyonik bir afinite absorbanıdır. LIPOSORBER LA-15 sistemi (şekil. 1) yakın zamanda geliştirilmiş, hallow fiber cell separatör ve dekstran sulfat selüloz tanecikleri içeren 150 ml lik iki adet tek kullanımlı kolondan yararlanan LDL aferez tekniğidir (123). Tedavi sırasında bilgisayarlı otomatik kontrol sistemi ile kolonların rejenerere edilebildiği bu sistemin avantajı, küçük bir ekstrakorporeal hacim, kolonun on line rejenerasyonuna bağlı olarak saturasyona uğramadan lipid bağlaması, tek kullanımlı kolon kullanması ve immunoadsorpsiyon tedavisinde hastalarda görülen kolon bileşenlerine olan hassasiyetin görülmemesidir (111). Sistemin, diyet ve ilaç tedavisine cevap vermeyen hastalarda selektif olarak LDL düşürülmesinde emin ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (123, 124). İlaç tedavisine cevap vermeyen ailesel hiperkolesterolemili 54 Heterozigot ve 10 homozigot hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada tekrarlanan LDL aferezi ile, LDL ve Lp (a) düzeylerinin etkin bir şekilde düşürüldüğü ve son aferez uygulamasından 3-4 hafta sonra her iki lipoproteininin plazma konsantrasyonlarının tedavi öncesi düzeylerine geri döndüğü bildirilmiştir (125).

Kardiyak revaskülarizasyonun en yaygın şekli olan perkutane transluminal anjioplasti (PTCA) tekniğinin major problemi, başarılı bir PTCA yi izleyen altı ay içerisinde yaklaşık hastaların % 30 unda

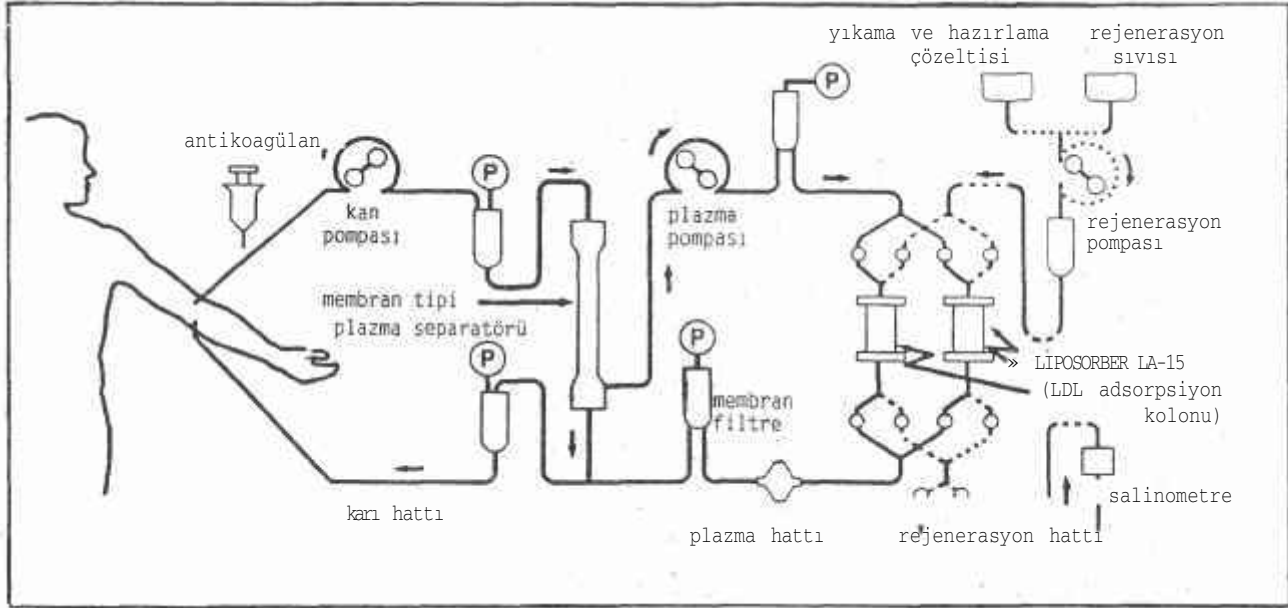
tekrarlanan stenozlardır (126). Hoff ve arkadaşları (15), koroner arter bypass (CABS) operasyonundan sonra tekrarlanan ven graft stenozlu hastalarda bağımsız risk faktörü olan Lp (a) run yüksek düzeylerde bulunduğunu bildirmiştir. Diğer taraftan yakın zamanda yapılan çalışmalar (127, 128), restenozla sonuçlanan intimal veya düz kas hücre proliferasyonunun başlaması ve gelişmesinde, LDL-kolesterol gibi Lp (a) nın da rol aldığı şüphesini uyandırmıştır. Yamaguchi ve arkadaşları (129) LDL-aferezi uygulamasıyla elde edilen Lp (a) redüksiyonunun % 50 den daha düşük olduğu durumlarda uygulamanın niceritrol ve pravastation gibi lipid düşürücü ilaçlarla birlikte yapılmasının daha etkili olduğunu bildirmiştir. Kanemitsu ve arkadaşları (130) plazma separatörü olarak polysulfon hollow fiber, ve Lp (a) absorbanı olarak dekstran sulfat selüloz kolonu kullanarak uzun süreli uyguladıkları LDL aferezinin hiperkolesterolemili hastalarda Lp (a) dahil, tüm serum lipitlerini düşürdüğünü ve PTCA dan sonra restenozdan korunmada başarılı olduğunu göstermiştir. Keza Daida ve arkadaşları (131), PTCA uygulanan 66 hastayı kapsayan çalışmalarında, Lp (a) düzeylerinin özellikle LDL aferezinin lipid düşürücü ilaçlarla birlikte uygulanması yoluyla düşürüldüğünde anjioplastiden sonra restenozun önlenemediğini doğrulamıştır.

Ailesel hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılan farklı ekstrakorporeal yöntemlerle Lp (a) düzeylerinde de, bir miktar düşüş bildirilmiştir (119). Ancak bu yöntemlerin kullanılmasıyla yüksek LDL'li hastalarda LDL eliminasyonu amaçlandığından, Lp (a) konsantrasyonları üzerindeki etkileri spesifik değildir. Pokrovsky ve arkadaşları (132), Lp(a)'yı spesifik olarak insan plazmasından uzaklaştırmak amacı ile geliştirdikleri immunosorbent sistemini (133), koroner arter hastalığı angiografik olarak belgelenmiş ve yüksek Lp (a) düzeyi dışında herhangi bir lipoprotein anomalisi olmayan üç koroner arter hastasında herhangi bir yan etki oluşturmadan toplam 168 kez uyguladıklarını ve bu spesifik Lp (a) aferezinin Lp (a) düzeylerinde % 88'e varan düşüşler meydana getirdiğini, buna karşın LDL ve plazminojen dahil diğer plazma bileşenlerinin pratik olarak değişmeden kaldığını bildirmiştir.

#### SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan çalışmalardan, n-3 yağ asidi içeren balık yağı (51) dışında besinsel değişikliklerin ve LDL-R düzeylerinin up-regülas-

yonununa dayanan klasik LDL düşürücü ilaçların (66-70) Lp (a) düzeyinin düşürülmesinde yarar sağlamadığı görülmektedir. Stanazol ve Danazol gibi steroidler Lp (a) düzeylerini düşürdükleri halde, diğer lipid parametrelerini istenmeyen yönde etkilediklerinden (86,87) pratik olarak kliniklerde kullanılmaya elverişli birer terapötik ajan olmamıştır. Bugüne kadar çalışılanlar içerisinde niasin ve neomisin (71,72), Lp (a) düzeylerini düşürmede en etkili ajan görünümünün dedir. Niasin tedavisinin koroner kalp hastalıkları morbiditesini ve koroner kalp hastalarında mortaliteyi düşürmesi nedeniyle (134) yüksek Lp (a) düzeyli (> 30 mg/dl) koroner kalp hastalarında mutlaka uygulanması gerekmektedir. Keza postmenopozal kadınlarda hormon yerine koyma tedavisinde kullanılan estrojen-progestin preparatları, Lp (a) düzeylerinin düşürülmesinde benzer şekilde ümit vaatmektedir. Kardiovasküler riski azaltmak amacı ile plazma Lp (a) düzeylerinin düşürülmesinde ve özellikle bypass operasyonu sonrası ven graft stenozundan korunmada en etkin yol LDL aferezi görülmektedir. Yakın zamanda geliştirilen ve her hangi bir yan etki oluşturmadan 1,5 yıl süreyle uygulandığı bildirilen Lp (a) immuno-sorbant sistemi, spesifik olması ve Lp (a) dışında diğer plazma bileşenlerini etkilememesi açısından daha büyük bir önem kazanmaktadır. Ancak her iki sistemin de haftalık tedaviyi gerektiren birer yöntem olması nedeniyle, aterosklerotik vasküler hastalık hikayesi olmayan yüksek plazma Lp (a) düzeyli bireylerde uygulanması, çok özel durumlar dışında henüz pratik bir çözüm görünmemektedir.



Şekil 1. Liposorber LA-15 sistemi ekstrakorporeal devre şeması. LDL = düşük dansiteli lipoprotein, P = basınç göstergesi.

## KAYNAKLAR

1. **Berg, K.**, A new serum type system in man: the Lp(a) system, *Acta. Pathol. Microbiol. Scand., Suppl.* **59**, 166-67 (1963).
2. **Utermann, G., and Weber, W.**, Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma, *FEBS. Lett.*, **154**, 357-361 (1983).
3. **Fless, G.M., ZumMallen, M.E., and Scanu, A.M.**, Isolation of apolipoprotein (a) from Lp (a) *J. Lipid. Res.*, **26**, 1224-1229 (1985).
4. **Armstrong, V.W., Walli, A.K., and Siedel, D.**, Isolation characterization and uptake in human fibroblasts of an apo (a) free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein (a), *J. Lipid. Res.*, **26**, 1314-1323 (1985).
5. **McLean, J., Tomlinson, J., Kuang, W.J.**, cDNA sequence of human apo(a) is homologues to plasminogen, *Nature.*, **330**, 132-37 (1987).
6. **Albers, J.J., Adolphson, J.L., and Hazzard, W.I.**, Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein, *J. Lipid. Res.*, **18**, 331-338 (1977).
7. **Frick, M.H., Dahlen, G.H., Berg, K., et al.**, Serum lipids in angiographically assessed coronary atherosclerosis, *Chest.*, **73**, 62-65 (1978).
8. **Rhoads, G.G., Dahlen, G.H., Berg, K., et al.**, Lp(a) as a risk factor for myocardial infarction, *JAMA.*, **256**, 2540-44 (1986).
9. **Dahlen, G.H., Guyton, J.R., Atter, M., et al.**, Association of levels of lipoprotein Lp(a) plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography, *Circulation.*, **74**, 758-65 (1986).
10. **Hajjar, K.A., Gavish, D., Breslow, J.L., and Nachman, R.L.**, Lp(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis, *Nature.*, **339**, 303-305. (1989).
11. **Etingin, O.R., Hajjar, D.P., Hajjar, K.A., et al.**, Lp(a) regulates PAI-1 expression in endothelial cells, *J. Biol. Chem.*, **266**, 2457-65 (1991).
12. **Scanu, A.M.**, Lipoprotein(a) fibrinolysis in: **R.B. Francis, Jr (Ed)**. Atherosclerotic cardiovascular disease. Homeostasis and endothelial function. Marcel Dekker, New York, pp **131-39** (1992).
13. **Hearn, J.A., DeMaio S.J.Jr.**, Predictive value of Lp(a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of CHD, *Am. J. Cardiol.*, **66**, 1176-80 (1990).
14. **Seed, M., Hoppichler, F., Reaveley, D., et al.**, Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia, *TV. Eng. J. Med.*, **322**, 1494-99 (1990)
15. **Hoff, H.F., Beck, G.J. Skibinski, C.I. et al.**, Serum Lp(a) levels as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients, *Circulation.*, **77**, 1238-44 (1988).
16. **Guyton, J.R., Dahlen, G.H., Patsch, W., et al.**, Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B, *Arteriosclerosis.*, **5**, 265-72 (1985).
17. **Dahlen, G., Ericsson, C, Fulberg, C**, Studies on the extra pre-beta lipoprotein fraction, *Acta. Med. Scand. Suppl.*, **531**, 1-29 (1972).

18. **Fulcher, G.**, Lipoprotein(a): a new independent risk factor for atherosclerosis. *Aust. NZ. J. Med.*, **22**, 326-28 (1992).
19. **Boerwinkle, E., Menzel, H.J., Kraft, H.G.**, Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait, *Hum. Genet.*, **82**, 73-78 (1989).
20. **Boerwinkle, E., Leffert, C.C., Lin, J.**, Apo(a) gene accounts for greater than % 90 of the variation in plasma Lp(a) concentrations, *J. Clin. Invest.*, **90**, 52-60.
21. **Scanu, A.M., and Fless, G.M.**, Lipoprotein(a)-heterogeneity and biological relevance, *J. Clin. Invest.*, **85**, 1709-15 (1990).
22. **Utermann, G.**, The mysteries of Lp(a), *Science.*, **246**, 904-10 (1989).
23. **Lackner, C, Boerwinkle, E., Leffert, C, et al.**, Molecular basis of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis, *J. Clin. Invest.*, **87**, 2153 (1991).
24. **Rader, D.J., Cain, W., Zech, L.A., et al.**, Lp(a): plasma levels in individuals with the same apo(a) isoprotein are determined by differences in production rates, *Circulation.*, **84**, 565 (Abstr.) (1991)
25. **Utermann, G., Hoppichler, F., Dieplinger, M.**, Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect Lp(a) levels, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **86**, 4171-74 (1989).
26. **Schernthaner, G., Kostner, G.M., Dieplinger, H., et al.**, Apolipoproteins (A-I, A-II, B), Lp(a) lipoprotein and Lecithin, *Atherosclerosis.*, **49**, 277-93 (1983).
27. **Tekegoshi, T., Haba, T., Hirai, J., et al.**, Alterations of Lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropaty, *Atherosclerosis.*, **83**, 99-100 (1990).
28. **Feely, J., Barry, M., Keeling, Lp(a)** in cirrhosis, *Br. Med. J.*, **304**, 545 (1992).
29. **Karadi, I., Romics, L., Palace, G., et al.**, Lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria, *Clin. Chem.*, **35**, 2121-23 (1989).
30. **Kapelrud, H., Bangstad, H-J., Dahl-Jorgensen, K.**, Serum lipoprotein concentrations in IDDM patients with microalbuminuria, *Br. Med. J.*, **303**, 675-78 (1991).
31. **Webb, A., Planar, M., Reaveley, D.**, Lipid and Lipoprotein concentrations in renal transplant patients, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **7**, 636 (1992).
32. **Black, I.W., and Wilken, D.E.L.**, Decreases in apo(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism, *Clin. Chem.*, **38**, 353 (1992).
33. **Rader, D.J. and Brewer, H.B.**, Lipoprotein(a): clinical approach to a unique atherogenic Lipoprotein, *J. Am. Med. Assoc.*, **267**, 1109-12 (1992).
34. **Parra, H.J., Mezdour, H., Cachera, C, Dracon, M., et al.**, Lp(a) in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis, *Clin. Chem.*, **33**, 721 (1987).
35. **Murphy, B.G., McNamee, P., Dully, ER., et al.**, Increased serum apolipoprotein(a) in patients with chronic renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Atherosclerosis.*, **93**, 53-57 (1992).
36. **Ibels, L.S., Simons, L.A., King, J.O., et al.**, Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uremia, maintenance dialysis and renal transplantation, *Q.J. Med.*, **44**, 601-14 (1975).



37. Ponticelli, C, Barbi, C., Cataluppi, A., Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients, *Kidney. Int.*, **13**, 572-79 (1978).
38. Krolewski, A.S., Kosinski, E.J., Warram, J.H., et al., Magnitude and determinants of CAD in juvenile onset, IDDM, *Am. J. Cardiol.*- 59, 750-55 (1987).
39. Jenkins, A.J., Stteele, J.S., Janus, E.D., Best, J.D., Increased plasma Lp(a) levels in IDDM patients with microalbuminuria, *Diabetes.*, **40**, 787-90 (1991).
40. Sandkamp, M., Assmann, G., Lp(a) in PROCAM participants and young myocardial infarction survivors. In: Scanu, A.M., ed. Lp(a). NY: Academic Press; 205-209 (1990).
41. Meilahn, E.N., Kuller, L.H., Matthews, K.A., Stein, E.A., Lp(a) concentrations among pre-and post-menopausal women over time: the Helthy Women Study, *Circulation.*, **84**, 546, (abstr.) (1991).
42. Kervinen, K., Savolainen, M.J., Kesaniemi, Y.A., A rapid increase in Lp(a) levels after ethanol withdrawal in alcoholic men, *Life. Sci.*, **48**, 2183-88 (1991).
43. Fless, G.M., et al., Structural and functional changes of rhesus serum LDL during cycles of diet-induced hipercholesterolemia, *Arteriosclerosis.*, **2**, 475-86 (1982).
44. Scanu, A.M., Khalil, A., Neven, L., et al., Genetically determined hypercholesterolemia in rhesus monkey family due to a deficiency of the LDL receptor, *J. Lipid. Res.*, **29**, 1671-81 (1988).
45. Neven, L., Khalil, A., Pfaffinger, D. et al., Rhesus monkey model of familial hypercholesterolemia, *J. Lipid. Res.*, **31**, 633-43 (1990).
46. Leren, T.P., Hjermann, I., Maartmann-Moe, K., et al., Effect of lipid lowering diet on low density lipoprotein receptor activity in freshly isolated peripheral blood mononuclear cells, *Acta. Med. Scand.*, **218**, 41-49 (1895).
47. Kostner, G.M., The physiological role of Lp(a). In Scanu, A.M. Ed. Lipoprotein (a). New York, Academic Press, 183-205 (1990).
48. Brewer, H.B. Jr., Effectiveness of diet and drugs in the treatment of patients with elevated Lp(a) levels, In Scanu, A.M. Ed. Lp(a), NY, Academic Press 211-20 (1990).
49. Malle, E., Sattler, W., Premer, E., et al., Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations, *Atherosclerosis.*, **88**, 193-201 (1991).
50. Gavish, D., Azrolan, N., Cundey, K., and Breslow, J.L., Fish oil reduces plasma Lp(a) levels and effects post prandial association of apo(a) with TG-rich lipoproteins, *Clin. Res.*, **38(2)**, A250 (1990).
51. Beil, F.U., Terres, W., Orgass, M., Greten, H., Dietary fish oil lowers lipoprotein (a) in primary hypertriglyceridemia, *Atherosclerosis.*, **90**, 95-97 (1991).
52. Edelberg, J.M., Gonzales-Gronow, M., Pizzo, S.V., Lp(a) inhibition of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator, *Thromb. Res.*, **57**, 155-62 (1990).
53. Rath, M., Niendorf, A., Detection and quantification of Lp(a) in the arterial wall of 107 coronary by-pass patients, *Arteriosclerosis.*, **9**, 579-592 (1988).

54. Gushing, G.L., Gaubatz, J.W., Nava, M.L., et al., Quantitation and localization of apo(a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation, *Arteriosclerosis.*, 9, 593-603 (1989).
55. Miles, L.A., Fless, G.M., Levin, E.G., et al., A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a), *Nature.*, 339, 301-303 (1989).
56. Jensen, T., Bierre-Knutsen, J., Feldt-Rasmussen, B., Deckert, T., Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy, *Lancet.*, i, 461-3 (1989).
57. Bang, H.O., Dyerberg, J., Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland eskimos, in *Advances in nutrition research.*, New York, Plenum 1-22 (1980).
58. Høstmark, A., Bijerkadal, T., Tierulf, P., et al., Fish oil and plasma fibrinogen, *Br. Med. J.*, 297, 180-81 (1988).
59. Schmidt, E.B., Kristensen, S.D., The effect of fish oil on lipids coagulation and fibrinolysis in patients with anginopectoris, *Artery.*, 15, 316-29 (1988).
60. Barcelli, U., Glas-Greenwalt, P., Pollak, V.E., Enhancing effect of dietary sublementation with n-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects, *Thromb. Res.*, 39, 307-312 (1985).
61. Mehta, J., Lawson, D., Saldeen, T., Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid intake, *Amer. Heart. J.*, 116, 1201-206 (1988).
62. Takimoto, G., Galang, J., Lee, G.K., Bradlow, B.A., Plasma fibrinolytic activity after ingestion of  $\omega$ -3 fatty acids in human subjects, *Thromb. Res.*, 54, 573-82 (1989).
63. Emeis, J.J., Van Houvlingen, A.C., Van Den Hoogen, C.M., Hormstra, G., A moderate fish intake increases PAI-1 in human volunteers, *Blood.*, 74, 233-237 (1989).
64. Müllertz, A., Holmer, G., Grondahl-Hansen, J., Increased concentration of PAI-1 in plasma after intake of fish oil, *Fibrinolysis.*, 4, (Suppl 2), 86-88 (1990).
65. Haglund, O., Jawahar, L., Mehta, M.D., Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and Lp(a) in healthy subjects, *Amer. J. Cardiol.*, 74, 189-92 (1994).
66. Vessby, B., Costner, G., Lithell, H., Thomis, J., Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and Lp(a) *Atherosclerosis.*, 44, 61-71 (1982).
67. Kostner, G.M., Gavish, D., Leopold, F., et al., HMG-CoA reductase inhibitor lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels, *Circulation.*, 80, 1313-19 (1989).
68. Leren, T.P., Hjermann, I., Berg, K., Effects of lovastatin alone and combination with cholestyramine on serum lipids and apolipoproteins in heterozygotes for familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis.*, 73, 135-41 (1988).
69. Thiery, J., Armstrong, V.W., Schleeff, J., Serum Lp(a) concentrations are not influenced by a HMG-CoA reductase inhibitor, *Klin. Wochenschr.*, 66, 462-63 (1988).
70. Maeda, S., Okuno, M., Abe, A., and Noma, A., Lack of effect of probucol on serum Lp(a) levels, *Atherosclerosis.*, 79, 267 (1989).
71. Gurakar, A., Hoeg, J.M., Kostner, G., et al., Levels of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment, *Atherosclerosis.*, 57, 293-301 (1985).

72. **Carlson, L.A., Hamsten, A., Asplund, A.**, Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid, *J. Intern. Med.*, **226**, 271-76 (1989).
73. **Kraft, H.G., Menzel, H., Hoppichler, F., et al.**, Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantations, *J. Clin. Invest.*, **83**, 137-42 (1989).
74. **Noma, A., Maeda, S., Okuno, M.**, Reduction of serum Lp(a) levels in hyperlipidemic patients with alfa-tocopheryl nicotinate, *Atherosclerosis.*, **84**, 213-17 (1990).
75. **Sano, R., Fujino, A., Saito, T.**, Reduction by niceritrol treatment of serum Lp(a) in normolipidemic patients with CAD, *Tohoku. J. Exp. Med.*, **169**, 299-307 (1993).
76. **Seed, M., O'Connor, B., Perombelon, N., et al.**, The effects of nicotinic acid and acipimox on Lp(a) concentration and turnover, *Atherosclerosis.*, **101**, 61-68 (1993).
77. **Schlueter, W., Keilani, T., and Battle, D.C.**, Metabolic effects of converting enzyme inhibitors, *Am. J. Cardiol.*, **72**, 37H-44H (1993).
78. **Bimmermann, A., Boerschmann, C., Schwartzkopff, W., et al.**, Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia, *Curr. Therap. Res.*, **49(4)**, 635-43 (1991).
79. **Gavish, D., Breslow, J.**, Lp(a) reduction by NAC, *Lancet.*, **337**, 203-204 (1991).
80. **Scanu, A.M.**, NAC and immunoreactivity of lipoprotein(a), *Lancet.*, **337**, 1159 (1991).
81. **Kroon, A.A., Demacker, P.N.M., Stalenhoef, A.F.H.**, N-acetylcysteine and serum concentrations of lipoprotein(a), *J. Int. Med.*, **230**, 519-26 (1991).
82. **Breslow, J.L., Azrolan, N., Bostom, A.**, N-acetylcysteine and lipoprotein(a), *Lancet.*, **339**, 126-127 (1992).
83. **Franceshini, G., Werba, J.P., Safa, O.**, Dose-related increase of HDL-cholesterol levels after N-acetylcysteine in man, *Pharmacol. Res.*, **28(3)**, 213-18 (1993).
84. **Leerink, C.B., Vanham, A.D.F.J.**, Sulphydryl compounds influence immunoreactivity, structure and functional aspects of Lp(a), *Thromb. Res.*, **74**, 219-32 (1994).
85. **Zechner, R., Desoye, G., Schweditsch, M.O., et al.**, Fluctuations of plasma Lp(a) concentrations during pregnancy and post partum, *Metabolism.*, **35**, 333-36 (1986).
86. **Albers, J.J., McA Taggart, H., Applebaum-Bowden, D., et al.**, Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanazolol, *Biochim. Biophys. Acta.*, **795**, 293-96 (1984).
87. **Crook, D., Sidhu, M., Sed, M., et al.**, Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid, *Atherosclerosis.*, **92**, 41-47 (1992).
88. **Farish, E., Rolton, H.A., Barnes, J.F., and Heart, D.M.**, Lp(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone, *Br. Med. J.*, **303**, 694 (1991).
89. **Lobo, R.A., Notelovitz, M., Bernstein, L., et al.**, Lp(a): relationship to CVD risk factors, exercise, and estrogen, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **166**, 1182-90 (1992).
90. **Muesing, R.A., Miller, V.T., Mills, T.L.**, Effects of postmenopausal unopposed estrogen and combined therapy on Lp(a) levels, *Ather. Thromb.*, **11**, 1452a (1991).

M. Kutlay BURAT

91. Mosca, L., Bowlin, S., Davidson, L., et al., Estrogen replacement therapy and Lp(a), *Circulation*, 84 Suppl. II, 2169 (Abstr.) (1991).
92. Soma, M.R., Fumagalli, R., Paoletti, R., et al., Effect of oestrogen and progestin on plasma Lp(a) levels in postmenopausal women, *Lancet*, 337 i, 612 (1991).
93. Soma, M.R., Osnago-Gadda, J., Paoletti, R., et al., Lipoprotein(a) lowering induced by estrogen / progestogen replacement therapy in post-menopausal women. *Arch. Int. Med.*, 153, 1462-68 (1993).
94. Henriksson, P., Angelin, B., and Berglund, L., Hormonal regulation of serum Lp(a) levels, *J. Clin. Invest.*, 89, 1166-71 (1992).
95. Watanabe, N., Yamada, S., Iskihawa, Y., Yokoyama, M., Reduction plasma Lp(a) by allylestrenol, *Atherosclerosis.*, 102, 229-30 (1993).
96. Haenggi, W., Riesen, W., Birkhauser, M.H., Postmenopausal HRT with tibolone decreases serum Lp(a), *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 31, 645-50 (1993).
97. De Visser, J., Coert, A., Feenstra, H., Endocrinological studies with Org OD 14, *Arzneim. Forschung.*, 34, 1010-17 (1984).
98. Genazzani, A.R., Benedek, Jaszmann, L.J., et al., Org OD 14 and the endometrium, *Maturitas.*, 13, 243-51 (1991).
99. Puennonen, R., Luikko, P., Cortes,-Pietro, J., et al., Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in post menopausal and oophorectomized women, *Maturitas.*, 5, 281-86 (1984).
100. Stampfer, M.G., Colditz, G.A., and Willet, W.C., Postmenopausal estrogen therapy and CVD, *N. Eng. J. Med.*, 325(11), 756-62 (1991).
101. Meade, T.W., and Berra, A., Hormon replacement therapy and cardiovascular disease, *Br. Med. Bull.*, 48, 276-308 (1992).
102. Barret-Connor, E., Risks and benefits of replacement estrogen, *Ann. Rev. Med.*, 43, 239-51 (1992).
103. Ettinger, B., Golditch, I.M., and Fridman, G., Gynecologic consequences of long-term unopposed estrogen replacement therapy, *Maturitas.*, 10, 271-82 (1988).
104. Knopp, R.H., Estrogen replacement therapy for reduction of cardiovascular risk in women, *Curr. Opin. Lipidol.*, 2, 240-47 (1991).
105. Rosen, T., Nengtsson, B-A., Premature mortality due to CVD in hypopituitarism, *Lancet.*, 336, 285-88 (1990).
106. Salomon, F., Cueno, R.C., Hesp, R., Sönksen, P.H., The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency, *N. Eng. Med. J.*, 321, 1797-803 (1989).
107. Rudling, M., Norstedt, G., Olivercrone, H., et al., Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors, *Proc. Natl. Acad. Sct.*, 89, 6983-87 (1992).
108. Scanu, A.M., Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease, *JAMA.*, 267, 3329-9 (1992).

109. **Olivercrone, H., Ericsson, S., Berglund, L., Angelin, B.,** Increased concentrations of serum Lp(a) in response to GH treatment, *Br. Med. J.*, **306**, 1726-27 (1993).
110. **Keller, C,** LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome, *Atherosclerosis.*, **86**, 1-8 (1991).
111. **Gordon, B.R., Kelsey, S.F., Bilheimer, D.W., et al.,** Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using automated dextran sulfate cellulose adsorption system, *Am. J. Cardiol.*, **70**, 1010-16 (1992).
112. **Tatami, R., Inoute, N., Itoh, H., et al.,** Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis.*, **95**, 1-13 (1992).
113. **Yokoyama, S., Kikkawa, T., Hayashi, R.,** Plasmapheresis therapy of hypercholesterolemia, In **Nose, Y., Malchesky, P.S., Smith, J.W.,** Eds. Plasmapheresis, Cleveland ISAO Press, 231-37 (1983).
114. **Stoffel, W., Borberg, H., Greve, V.,** Application of spesific extracorporeal removal of LDL in familial hypercholesterolemia, *Lancet.*, **2**, 1005-1007 (1983).
115. **Seidel, D., Armstrong, V.W., and Schuff-Werner, P.,** The HELP-LDL apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of CHD, *Eur. J. Clin. Invest.*, **21**, 375-83. (1991).
116. **Armstrong, V.W., Kindisch, M., Wieland, H.,** Selective continuous extracorporeal elimination of LDL with heparin at acidic pH, *ASAIO. Trans.*, **29**, 323-27 (1983).
117. **Yokoyama, S., Hyashi, R., Satani, M.,** Selective removal of LDL by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia, *Arteriosclerosis.*, **5**, 613-22 (1983).
118. **Schenk, I., Keller, C, Hailer, S., et al.,** Reduction of Lp(a) by different methods of plasma exchange *Klin. Wochenschr.*, **66**, 1197-1201 (1990).
119. **Armstrong, V.W., Schleaf, J., Thiery, J., et al.,** Effect of HELP-LDL apheresis on serum concentrations of human Lp(a), *Eur. J. Clin. Invest.*, **19**, 235-40 (1989).
120. **Ritter, M.M., Sthler, K., Richter, W., and Schwandt, P.,** Short-and long term effects of LDL apheresis on Lp(a) serum levels, *Clin. «him. Acta.*, **195**, 9-16 (1990).
121. **Eisenhauer, T., Armstrong, V.W., Wieland, H., et al.,** Selective removal of LDL by precipitation at low pH, *Klin. Wochenschr.*, **65**, 161-68 (1987).
122. **Koren, E., Armstrong, V.W., Mueller, G., et al.,** Apo A-I and apo B containing lipoprotein particles in coronary patients treated with extracorporeal Low density lipoprotein precipitation (HELP), *Atherosclerosis.*, **95**, 157-170 (1992).
123. **Mabuchi, H., Michishita, I., Takeda., M., et al.,** A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit, *Atherosclerosis.*, **68**, 19-25 (1987).
124. **Thompson, G.R., Barbir, M., Okabayashi, K., et al.,** Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia, *Arteriosclerosis.*, (suppl. I), 152-157 (1989).
125. **Parker, T.S.,** Dextran-sulfate cellulose adsorbtion for lowering Lp(a), *Chem. Phys. Lipids.*, **67/ 68**, 331-38 (1994).

126. **Fanelli, C, and Aronoff, R.,** Restenosis following coronary angioplasty, *Am. Heart. J.*, **119**, 357-68 (1990).
127. **Shimizu, Y.,** Influence of Lp(a) on restenosis after coronary angioplasty, *Kokyu. to. Jyunkan.*, 39, 687-90 (1991).
128. **Hearn, J.M.,** Usefulness of serum lipoprotein(a) as a predictor of percutaneous transluminal coronary angioplasty, *Am. J. Cardiol*, **69**, 736-39 (1992).
129. **Yamagushi, H., Lee, Y.J., Daida, H., et al.,** Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty, *Chem. Phys. Lipids.*, **67/68**, 399-403 (1994).
130. **Kanemitus, S., Tekekoshi, N., Murakami, E.,** Effects of LDL apheresis on restenosis after angioplasty, *Chem. Phys. Lipids.*, **67/68**, 339-343 (1994).
131. **Daida, H., Lee, Y.J., Yokoi, H., et al.,** Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein(a) levels with iow-density lipoprotein apheresis, *Am. J. Cardiol.*, 73, 1037-40 (1994).
132. **Pokrovsky, S.N., Sussekov, A.V., Afanasieva, O.I.,** Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of Lp(a), *Chem. Phys. Lipids.*, **67/68**, 323-30 (1994).
133. **Pokrovsky, S.N., Adamova, I.Y., Afanasieva, O.Y., Benevolenskaya, G.F.,** Immunosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: in vitro study, *Artif. Organs*, 15, 136-39 (1991).
134. **Rodriguez, CR., Seman, L.J., Ordovas, J.M., et al.,** Lipoprotein(a) and coronary heart disease, *Chem. Phys. Lipids.*, **67/68**, 389-98 (1994).

## A.Ü. ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİNDE YAYINLANMASI İSTENEN MAKALELER İÇİN YAZARLARIN UYACAĞI KURALLAR

1— Fakültemiz Dergisi Mayıs ve Kasım aylarında olmak üzere yılda 2 sayı olarak yayınlanmaktadır. Yayınlanması istenen makaleler en geç 15 Nisan ve 15 Kasım tarihlerine kadar 3 nüsha olarak Dekanlığa gönderilmelidir.

2— Yayın Komisyonuna gelen makaleler, en az 2 danışmana gönderilir.

### I- Dergide Yayınlanacak Yazı Türleri:

Dergide Eczacılık alanında ve daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış aşağıda belirtilen türde makaleler yayınlanır.

1— Araştırma Makalesi: 10 daktilo sayfasını geçmeyen (Şekiller hariç) orijinal araştırmalar, araştırma makalesi olarak değerlendirilir.

2— Derleme: 15 daktilo sayfasını geçmeyen belirli bir konuda o güne kadarki gelişmeleri yeterli literatür desteği ile ortaya koyan ve sonuçlarını yorumlayan yazılar derleme olarak değerlendirilir.

### II- Yazım Esasları:

1— Dergiye Türkçe dışında İngilizce, Almanca ve Fransızca olarak yazılmış makaleler kabul edilir. Makaleler Türk Dil kurallarına uygun olarak yazılmalıdır.

2— Yazılar A-4 formatta kağıdın bir yüzüne normal puntolu daktilo ile 2 aralıklı olarak yazılmalı, kağıdın alt ve üst kenarından 2 cm., sol kenarından 3 cm. ve sağ kenarından 1.5 cm boşluk bırakılmalıdır.

3— Eserin yazım esasları aşağıdaki sıraya uygun olmalıdır:

Başlık, Türkçe ve Yabancı Dilde Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Materyal ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma, Kaynaklar. Derleme Makalelerde "Materyal ve Yöntem" Bölümü bulunmayabilir.

4— Türkçe ve Yabancı Dilde başlığın her kelimesinin baş harfi büyük harflerle yazılmalı, ilk başlık siyah, ikinci başlık beyaz olmalıdır.

5— Yazar veya yazarların adları küçük, siyah, soyadları büyük siyah harflerle başlığın altına; metin içinde geçen yazar adları büyük harflerle yazılmalıdır.

6— Siyah dizilmesi istenen kelimelerin altları yeşil, italik dizilmesi istenen kelimelerin altları siyah kalemle çizilmelidir.

7— Özetler makalenin baş kısmında verilmelidir. Türkçe ve Yabancı Dilde olmak üzere en çok 100'er kelimeden oluşmalıdır.

8— Anahtar kelimeler araştırmayı, tanıtıcı özellikte, Türkçe ve Yabancı Dilde olmak üzere en çok 5 kelimeden oluşacaktır.

9— Giriş Bölümü, yapılan araştırma ile ilgili önemli çalışmaların ve araştırmanın amacının belirtildiği bölümdür.

10— Materyal ve Yöntem: Bu bölümde kullanılan materyal belirtilir ve metod hakkında literatüre dayandırılarak kısaca bilgi verilir.

11— Sonuç ve Tartışma: Bulguların değerlendirildiği ve literatürdeki ilgili araştırmalarla karşılaştırmalar yapılarak sonuca varılan bölümdür.

12— Teşekkür var ise kaynaklardan önce yer almalıdır.

13— Kaynaklar, makalede parantez içindeki numaralarla belirtilmeli ve makale sonunda bu numaralara göre sıralanmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

*a) Makale:*

Yazarın soyadı (siyah), adının başharfleri (siyah), makale adı, derginin adı (italik), cilt no (siyah), sayı (parantez içinde), sayfa numarası (başlangıç ve bitiş), yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

ÖRNEK: Matyus, P., Synthesis and Structure-Activity Relationship of Pyridazine Derivatives with Cardiovascular Activity, *Sci. Pharm.*, 58, 186—188 (1990).

*b) Kitap*

Yazarın Soyadı (siyah), adının başharfi (siyah), kitabın adı, cilt no (varsa) kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa numarası, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

ÖRNEK: Franke, R., Theoretical Drug Design Methods, Elsevier, Amsterdam, 130 (1984).

*c) Editörlü Kitap*

Yazarın soyadı (siyah), adının başharfi (siyah), bölümün adı, bölümün alındığı kitabın adı (parantez içinde), cilt no (varsa) editörün soyadı, adının başharfi, kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa numarası, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

ÖRNEK: Weinberg, E.D., Antifungal Agents (Burger's Medicinal chemistry), II, Wolff, M.E., John Wiley and Sons, New York, 531, (1979).

III- Diğer Konular:

1— Şekil alttan, Şekil 1. . . .olarak; Tablo üstleri Tablo 1. . . . şeklinde yazılmalıdır.

2— Klişesi yapılacak grafik, şema, formül gibi şekiller aydınlatıcı kağıdına çini mürekkebi ile çizilmeli, şekillerdeki yazı ve rakamlar daktilo ile yazılarak küçültme oranları yazar tarafından belirtilmelidir. Her şeklin arkasına yazar adı ve kaçımca şekil olduğu kursun kalemle yazılmalıdır. İkinci ve üçüncü nüshalar için şekillerin fotokopileri eklenmelidir.

3— Fotoğraflar parlak kartona ve net olarak basılmış olmalıdır. Dergiye renkli fotoğraf koymak mümkün değildir.

4— Bölüm başlıkları beyaz büyük harflerle, alt başlıklar siyah küçük harflerle yazılmalıdır.