

Klinik Pratikte Görünmeyen Riskin Yönetimi

Lipoprotein(a) [Lp(a)] 5N 1K: Genetik bir mirastan, tedavi edilebilir bir riske

Dr. Bilal Çuğlan

Klinik Pratikte Görünmeyen Riskin Yönetimi

Lipoprotein(a) [Lp(a)] 5N 1K: Genetik bir mirastan, tedavi edilebilir bir riske

Dr. Bilal Çuğlan

Kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer alan dislipideminin yönetiminde, özellikle LDL-C hedefli tedavilerle son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Statinler, ezetimib ve PCSK9 inhibitörleri aracılığıyla LDL-C düzeyleri etkin şekilde düşürülebilmekte ve buna paralel olarak kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlanmaktadır. Ancak, hedef LDL-C değerlerine ulaşıldığı durumlarda dahi hastalarda olay riskinin devam etmesi, 'rezidüel kardiyovasküler risk' kavramını gündeme getirmiştir. Güncel çalışmalar, klasik risk faktörleri dışındaki bazı belirleyicilerin de bu süreçte kritik rol oynadığını göstermektedir. Bu bağlamda, konsantrasyonu genetik olarak belirlenen Lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeyi öne çıkmaktadır. Nitekim güncel ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında Lp(a), rezidüel riskin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Lp(a)'nın aterojenik, trombojenik ve proinflamatuvar etkileri birlikte değerlendirildiğinde, sadece bir biyobelirteç değil, patofizyolojik sürece doğrudan katkıda bulunan kausal bir faktör olduğu anlaşılmaktadır. Bu veriler ışığında, Lp(a) düzeylerinin klinik pratikteki risk stratifikasyonuna entegre edilmesi, "**görünmeyen**" kardiyovasküler yükün belirlenmesinde kritik bir gereklilik haline gelmiştir.

1. NEDEN? (Patofizyoloji)

Lp(a), yalnızca bir "risk belirteci" değil, doğrudan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Ayrıca kalsifik aort darlığı için bilinen güçlü genetik risk faktörlerinden biridir.

- Aterojenik etki:** LDL benzeri yapısı sayesinde damar duvarına geçerek oksidasyona uğrar ve köpük hücre oluşumu üzerinden plak gelişimini tetikler.
- Trombofilik etki:** Apolipoprotein(a), plazminojene yapısal olarak benzer; bu durum plazminojen aktivasyonunu kompetitif olarak inhibe ederek tromboz eğilimini artırır.
- İnflamatuvar etki:** İçerdiği okside fosfolipidler, damar duvarında kronik inflamasyonu ve özellikle aort kapakta kalsifikasyonu destekler.

2. NE ZAMAN? (Ölçüm Zamanlaması)

Lp(a) düzeyleri büyük ölçüde genetik olarak (LPA geni) belirlenir ve yaşam boyunca genellikle önemli bir değişiklik göstermez. Bu nedenle, her erişkin bireyde yaşamda en az bir kez ölçülmesi önerilmektedir. Tek ölçüm çoğu hasta için yeterlidir. Ancak bazı klinik durumlarda Lp(a) düzeyi geçici olarak etkilenebilir. Özellikle ileri evre böbrek yetmezliği, aktif karaciğer hastalığı, kontrolsüz tiroid hastalıkları, akut enfeksiyon veya inflamasyon varlığında yapılan ölçümler yanıltıcı olabilir. Benzer şekilde gebelik ve menopoza geçiş döneminde de düzeylerde değişiklik görülebilir. Bu tür durumlarda ölçümün stabil döneme ertelenmesi daha uygun olur. Bu koşullar dışında, Lp(a) için rutin tekrar ölçüm gerekli değildir.

3. NASIL? (Ölçüm Metodolojisi ve Eşik Değerler)

Lp(a) düzeyinin daha doğru değerlendirilebilmesi için, apo(a) izoformlarından etkilenmeyen testleri kullanan laboratuvarların tercih edilmesi önerilir. Bununla birlikte, ölçümlerin **nmol/L** cinsinden yapılması daha uygundur. Laboratuvarlar arası ölçümler doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Bu yüzden takip gereken hastalarda ölçümlerin aynı yöntem ve mümkünse aynı laboratuvarda yapılması daha güvenilir sonuçlar sağlar.

Lp(a) düzeyi arttıkça kardiyovasküler risk de kademeli olarak artar. Özellikle **>450 nmol/L** düzeyleri, heterozigot ailesel hiperkolesterolemiye benzer şekilde yüksek risk ile ilişkilidir. Bu hastalarda risk daha dikkatli değerlendirilmeli ve tedavi daha yoğun planlanmalıdır.

Lp(a) konsantrasyonu nmol/L (mg/dL)	ASKVH Göreceli Riski: Nüfus ortalamasına kıyasla artış (20 nmol/L, 7 mg/dL)
430 nmol/L (180 mg/dL)	4 kat

350 nmol/L (150 mg/dL)	3 kat
250 nmol/L (100 mg/dL)	2 kat
125 nmol/L (50 mg/dL)	1.4 kat
75-124 nmol/L (30-49 mg/dL)	1.2 kat
<75 nmol/L (<30 mg/dL)	Normal (Referans değeri)

4. NEREDE (Klinik Karar Mekanizması)

Lp(a) yüksekliği saptanan hastada önerilen strateji "toplam risk modifikasyonu"dur:

- LDL-C Hedeflerini Agresifleştirin:** Lp(a) yüksekliği olan hastalarda LDL-C hedefleri daha düşük tutulmalıdır (Çok yüksek riskte <55 mg/dL).
- Diğer Faktörlerin Kontrolü:** Kan basıncı yönetimi ve diyabet kontrolü daha sıkı yapılmalıdır.
- Yaşam Tarzı:** Egzersiz ve diyet Lp(a)'yı düşürmeye de genel vasküler yükü azaltır.
- Farmakolojik Tedavi:** Statinlerin Lp(a)'yı %10-20 oranında artırdığı unutulmamalıdır (ancak bu durum statin kullanımına engel değildir). PCSK9 inhibitörlerinin Lp(a)'yı %20-30 oranında düşürdüğü bilinmektedir. Ancak spesifik olarak Lp(a) için kullanılan bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.

* **Lp(a) Düşürücü Etkili Ajanları Seçme:** Eğer hasta halihazırda statin alıyor ve LDL hedefte değilse, ek tedavi olarak **PCSK9 inhibitörleri** tercih edilmelidir. Spesifik ilaçlar (siRNA) henüz onay olmadığı için, mevcut kılavuzlarda çok yüksek Lp(a) (>100 mg/dL) ve agresif progresif ASKVH olan hastalar için **Lipoprotein Aferezi** bir seçenek olarak sunulmaktadır. Bu, LDL ve Lp(a)'yı %60-80 oranında geçici olarak düşüren mekanik bir yöntemdir.

5. NİÇİN (Günlük Pratikte Kullanım)

Lp(a) yüksekliği saptandığında yaklaşım, spesifik bir düşürmeden ziyade **toplam kardiyovasküler riskin azaltılmasıdır:**

- LDL-C hedefleri daha agresif belirlenmelidir** (çok yüksek riskte <55 mg/dL)
- Eşlik eden risk faktörleri sıkı kontrol edilmelidir** (hipertansiyon, diyabet vb.)
- Yaşam tarzı düzenlemeleri** Lp(a)'yı doğrudan düşürmeye de toplam riski azaltır
- Farmakolojik yaklaşım:** Statinler Lp(a)'yı hafif artırabilir (%10–20), ancak bu durum klinik faydayı azaltmaz. PCSK9 inhibitörleri Lp(a)'da %20–30 azalma sağlayabilir.

6. KİME? (Öncelikli Hasta Grupları)

Güncel kılavuzlar, erişkin tüm bireylerde Lp(a) ölçümünü önermektedir; ancak aşağıdaki gruplarda, lipid düşürücü tedavinin yoğunlaştırılması ve erken risk saptaması amacıyla özellikle değerlendirilmesi önerilmektedir.

- Erken yaşta ASKVH öyküsü olanlar: Erkek <55, kadın <65
- Ailede yüksek Lp(a) öyküsü olanlar
- Ailesel hiperkolesterolemi tanısı olanlar
- LDL-C hedeflerine ulaşılmış olmasına rağmen ateroskleroz ilerleyenler
- Erken yaşta aort kapağında kalsifikasyon saptananlar
- Birinci derece akrabaların risk değerlendirmesi gereken durumlar (cascade screening)

Sonuç

Güncel kılavuzların ortak paydası; Lp(a)'nın artık bir seçilmiş gruplarda uygulanan bir test olmadığı, standart lipid panelinin ayrılmaz bir parçası olduğudur. Günlük pratiğimizde, statin tedavisine rağmen olay yaşayan hastalarda "boşlukları dolduran" faktör çoğu zaman Lp(a)'dır. Gelecek yıllarda kullanıma girecek olan, antisense oligonucleotide (**ASO**) **Pelacarsen** ve **Olpasiran** gibi spesifik gen susturucu tedavilerle birlikte, Lp(a) yönetimi kardiyolojinin en dinamik alanlarından biri olacaktır. Bu hastalarda hedefimiz; hastanın genetik olarak değiştirilemeyen sürecini, erken tanı ve agresif risk yönetimi ile değiştirebilmektir.

KLİNİK İLAVE NOT:

Statin-Lp(a) Paradoksu: Literatürdeki geniş çaplı meta-analizler, statin tedavisinin Lp(a) düzeylerini %10 ila %20 oranında artırdığını göstermektedir. Bu beklenen farmakolojik bir fenomendir. Bu artışa rağmen statinin sağladığı total ASCVD risk azalması, Lp(a) artışının getireceği riski fazlasıyla kompanse ettiğini (overwhelm) vurgulamaktadır. Bu yüzden statin kesilmemeli, aksine LDL-C daha agresif düşürülmelidir.

Kaynaklar

1. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026 Mar 13:S0735-1097(25)10254-4. doi: 10.1016/j.jacc.2025.11.016.
2. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J*. 2026 Feb 11;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.
3. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
4. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2275-2284. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310.
5. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al; OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 17;387(20):1855-1864. doi: 10.1056/NEJMoa2211023.