

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MENAPOZUN VE HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN
İZ ELEMENTLER, ANTIOKSİDAN SİSTEM VE
LİPİD DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Kimyager Ahmet BAYRAK

**Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

KOCAELİ
1999

T.C. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI
DOKÜMAN YAYINLARI



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MENAPOZUN VE HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN
İZ ELEMENTLER, ANTIOKSİDAN SİSTEM VE
LİPİD DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hazırlayan: Kimyager Ahmet BAYRAK

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Derya AKAYDIN

88309

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA FONU
TARAFINDAN DESTEKLENMİŞTİR
PROJE NO: 43/1997

KOCAELİ

1999

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Büyükcimya Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Ünvanı Adı SOYADI İMZA
Doç. Dr. Gulay Itegens 4/3

Üye Ünvanı Adı SOYADI İMZA
Üye İmrah

Üye Ünvanı Adı SOYADI (Danışman) İMZA
Yrd.-Doç.-Dr. Denya Akaydin Denya

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

3
.../.../199..

Prof. Dr. Ali SAZCI

Enstitü Müdürü

Mühür

ÖZET

Menapoz, normal ve metabolik süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve organizmada birçok değişiklikle birlikte görülmektedir. Menapozla değişen hormonal denge kadınlarda, uzun sürede kan lipid düzeyleri ve antioksidan sistem üzerinde çeşitli değişikliklere neden olmaktadır. Bu sessiz değişiklikler kadınlarda artan bir riskle karşılaşılan çeşitli hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıklardan en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır.

Bu çalışmada; Menapoz ve hormon replasman tedavisinin kan lipid düzeyleri, antioksidan sistem ve iz elementler üzerine olası etkileri ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda, 46-55 yaşları arasında sağlıklı postmenapozal dönemde 50 gönüllüden, HRT öncesi ve HRT'ye başladıktan 4,5 ay sonra alınan kan örneklerinde, kolesterol, trigliserid, HDL-kol, LDL-kol, VLDL-kol, Apo A-I, Apo B ve Lp (a) düzeyleri ile eritrosit SOD ve katalaz, serum seruloplazmin aktiviteleri, serum bakırı, çinko düzeyleri belirlendi. Kontrol grubunu, 32-42 yaşları arasında sağlıklı ve menstruel düzeni normal 50 gönüllü oluşturdu.

Premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal çalışma grubunda kolesterol ($p<0.001$), LDL-kol ($p<0.01$), trigliserid ($p<0.01$), VLDL-kol ($p<0.01$), LDL-kol/HDL-kol oranı ($p<0.001$), Apo A-I ($p<0.001$), Apo B ($p<0.01$), Lp (a) ($p<0.01$) ve serum bakır düzeylerinde ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış, HDL-kol ($p<0.001$), eritrosit SOD ($p<0.01$) ve katalaz ($p<0.01$), serum seruloplazmin ($p<0.05$) ve çinko düzeylerinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.

HRT sonrası verilerin HRT öncesi verilere göre kolesterol ($p<0.001$), LDL-kol ($p<0.001$), LDL-kol/HDL-kol oranı ($p<0.001$), Apo A-I ($p<0.001$), Apo B ($p<0.001$), Lp (a) düzeylerinde ($p<0.001$) ve eritrosit katalaz aktivitesi ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, HDL-kol ($p<0.001$), bakır düzeyleri ($p<0.001$), eritrosit SOD ($p<0.001$) ve serum seruloplazmin ($p<0.001$) aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı.

Sonuç olarak; HRT, kan lipid düzeyleri ve antioksidan sistem üzerinde olumlu etkileri ile kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Menapoz, HRT, Lipidler, Lipoproteinler, Antioksidanlar, Eser elementler

ABSTRACT

Menopause is a result of normal and metabolic processes and causes many changes in the organism. In a long term period, hormonal balance that is influenced by menopause, causes changes in blood lipid levels and in antioxidant system in women. These changes increase the risk of some diseases, the most important of which are cardiovascular diseases.

In this study, our aim was to investigate the influences of menopause and hormone replacement therapy (HRT) in blood lipid levels, antioxidant system and trace elements. We also aimed to investigate the relation between these parameters.

50 healthy volunteers aged between 46-55 years and in postmenopausal period were included in this study. We determined cholesterol, triglyceride, HDL-kol, LDL-kol, VLDL-kol, Apo A-I, Apo B and Lp (a) levels and the activity of eritrosit SOD and catalase and serum ceruloplasmin; and also the levels of serum copper and zinc before HRT and 4,5 months after HRT. The control group consisted of 50 healthy volunteers who were aged between 32-42 years.

We found a statistically important increase in postmenopausal group in cholesterol ($p < 0,001$), LDL-chol ($p < 0,001$), triglyceride ($p < 0,01$), VLDL-chol ($p < 0,01$), LDL-chol/HDL-chol ratio ($p < 0,001$), Apo A-I ($p < 0,001$), Apo B ($p < 0,01$), Lp (a) ($p < 0,01$) and serum copper levels ($p < 0,05$). We also found a statistically important decrease in HDL-chol ($p < 0,001$), eritrosit SOD ($p < 0,001$), catalase ($p < 0,001$), serum ceruloplasmin ($p < 0,05$) and zinc levels ($p < 0,001$).

According to the results after HRT and before HRT; we found a statistically meaningful decrease in cholesterol ($p < 0,001$), LDL-chol ($p < 0,001$), LDL-chol/HDL-chol ratio ($p < 0,001$), Apo A-I ($p < 0,001$), Apo B ($p < 0,001$), Lp (a) levels ($p < 0,001$) and eritrosit catalase activity. We found a statistically meaningful increase in HDL-chol ($p < 0,001$), copper levels ($p < 0,001$) and eritrosit SOD and serum ceruloplasmin activity ($p < 0,001$).

In conclusion, HRT has protective effects against cardiovascular diseases because it causes beneficial effects in blood lipid levels and antioxidant system.

Key Words: Menopause, HRT, Lipids, Lipoproteins, Antioxidants, Trace elements

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında değerli katkı, ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın Hocam

Doç. Dr. Gülay Hergenç'e ;

Eğitimim sırasında ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, beni yönlendiren ve katkıda bulunan danışmanım Sayın Hocam

Yrd. Doç. Dr. Derya Akaydın'a ;

tez çalışmam sırasında ilgi ve desteklerinden dolayı

Doç.Dr. Ahmet Erk'e,

Yrd.Doç.Dr. Aydın Çorakçı'ya;

Özellikle laboratuvar çalışmalarımnda her an yardımlarını gördüğüm
Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik A.B.D. Başkanı;

Prof. Dr. Bora Barutcu'ya

Dr. Meltem Ercan'a

ilgi ve desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER	VI
ÇİZELGELER	VII
GRAFİKLER	IX
ŞİMGELER VE KISALTMALAR	X
1. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	1
<i>1.1 Menapoz Kavramı ve Tanımı</i>	<i>1</i>
1.1.1 Postmenapozal Dönemde Hormon Replasman Tedavisi	2
<i>1.2 Lipidler</i>	<i>4</i>
1.2.1 Menapoz ve Hormon Kullanımının Lipidler Üzerine Etkisi	8
<i>1.3 Antioksidanlar</i>	<i>12</i>
1.3.1 Süperoksit dismutaz (E.C.1.15.1.1)	18
1.3.2 Seruloplazmin (ferroksidaz E.C.1.16.31)	20
1.3.3 Katalaz (oksidoredüktaz E.C.1.11.1.6)	22
1.3.4 Menapoz ve Hormon Kullanımının Antioksidan Düzeyleri ile ilişkisi	23
<i>1.4 İz Elementler</i>	<i>25</i>
1.4.1 Bakır (Cu)	25
1.4.2 Çinko (Zn)	29
1.4.3 Menapoz ve Hormon Kullanımının Cu ve Zn Düzeyleri ile ilişkisi.	33

<i>1.5 Lipidler, Antioksidanlar ve İz Elementlerin Birbirleri ile İlişkisi</i>	<i>34</i>
2. AMAÇ VE KAPSAM	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
<i>3.1 Araştırmanın Yeri</i>	<i>38</i>
<i>3.2 Araştırmaya Katılanların Seçimi</i>	<i>38</i>
<i>3.3 Numunelerin Toplanması</i>	<i>38</i>
<i>3.4 Çalışma Yöntemleri</i>	<i>39</i>
3.4.1 Kullanılan Kimyasal Reaktifler Ve Cihazlar.....	39
3.4.2 Lipid Düzeylerinin Ölçümü	40
3.4.3 Eritrosit SOD Aktivitesi Ölçümü	41
3.4.4 Eritrosit Katalaz Aktivitesi Ölçümü.....	44
3.4.5 Seruloplazmin Ferro-Oksidaz Aktivitesinin Tayini	45
3.4.6 Bakır Ve Çinko Düzeylerinin Tayini	46
3.4.6.1 Bakır Tayini	46
3.4.6.2 Çinko Tayini.....	46
3.4.7 İstatistiksel Yöntemler.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
REFERANSLAR.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	88

ŞEKİLLER

Şekil 1.2.1 Trigliserid molekülü	5
Şekil 1.2.2 Siklopentanoperhidrofenantren halkası	5
Şekil 1.4.1.1 Bakır metabolizması	26



ÇİZELGELER

<i>Çizelge 1.2.1</i> HDL, LDL, VLDL'nin özellikleri.....	7
<i>Çizelge 1.3.1</i> Biyolojik sistemlerde bulunan İntrasellüler ve Ekstrasellüler antioksidanlar	18
<i>Çizelge 1.3.2.1</i> İnsan seruloplazmininin moleküler özellikler.....	20
<i>Çizelge 1.3.2.2</i> Seruloplazminin biyolojik fonksiyonları	21
<i>Çizelge 1.4.1.1</i> Bakır içeren enzimler ve fonksiyonları	28
<i>Çizelge 4.1</i> Premenapozal kontrol grubu parametrelerinin düzeyleri	49
<i>Çizelge 4.2</i> Postmenapozal kadınlarda HRT öncesi çalışılan parametrelerin düzeyleri.....	50
<i>Çizelge 4.3</i> Postmenapozal kadınlarda HRT sonrası çalışılan parametrelerin düzeyleri.....	51
<i>Çizelge 4.4</i> Premenapozal kontrol grubu ile HRT öncesi postmenapozal çalışma grubunun veri düzeylerinin karşılaştırılması.	52
<i>Çizelge 4.5</i> postmenapozal çalışma grubunun HRT öncesi ve sonrası verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	54
<i>Çizelge 4.6</i> Premenapozal kontrol grubu verilerinin korelasyon analizi	58

Çizelge 4.7 HRT öncesi ve sonrası postmenapozal çalışma grubu verilerinin

korelasyon analizi 59



GRAFİKLER

<i>Grafik 3.4.3.1</i> SOD'un kalibrasyon grafiği.....	43
<i>Grafik 4.1</i> Trigliserid, LDL-kol, Total kolesterol, Apo B ve Apo A-I'in gruplara göre dağılımı.	55
<i>Grafik 4.2</i> Lp (a), VLDL-kol ve HDL-kol'un gruplara göre dağılımı.....	55
<i>Grafik 4.3</i> Katalaz'ın gruplara göre dağılımı.....	56
<i>Grafik 4.4</i> Seruloplazmin'in gruplara göre dağılımı.....	56
<i>Grafik 4.5</i> SOD'un gruplara göre dağılımı.....	57
<i>Grafik 4.6</i> Bakır ve Çinko'nun gruplara göre dağılımı.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACAT	: Açıl Co A Kolesterol Açıl Transferaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EDTA	: Etilendiamintetra Asetik Asit
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz enzimi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
SOD	: Süperoksit Dismutaz
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

1.1 Menapoz Kavramı ve Tanımı

Overler uzun yıllar fonksiyon gördükten sonra, ileri yaşlarda, düzenli çalışma yeteneklerini kaybeder. Bu durum ortalama 40-50 yaşlarında menstrual siklusta düzensizliklerin başlaması ile kendini gösterir ve siklusun çoğunda ovulasyon gerçekleşmez. Endojen östrojen yokluğuna bağlı olarak overlerdeki folliküler aktivitenin bitmesi sonucu en az 6-12 ay süre ile menstruasyon olmaması haline Menepoz adı verilmektedir.

Menapozun nedeni overlerin "tükenmesidir". Kadınlarda cinsel yaşam süresince, yaklaşık 400 primordiyal folikül, veziküler foliküle dönüşerek ovulasyonu sağlar. Bu sırada binlerce ovum dejenerasyona uğrar. 45 yaşlarında FSH ve LH ile uyarılabilecek ancak birkaç primordiyal folikül kalmıştır. Primordiyal foliküllerin sayısı sıfıra yaklaşırken overlerde östrojen yapımı da azalır. Östrojen yapımı kritik değerin altına düştüğünde, östrojen artık FSH ve LH yapımını baskılayamaz. FSH ve LH'nın ovulasyonun oluşumunu sağlayan aşırı yükselmesi gerçekleşmez. Bu nedenle ovulasyon siklusları kaybolur. Bunun yerine FSH ve LH (özellikle FSH) menopoz sonrasında büyük miktarda ve sürekli olarak salgılanmaya başlar. Menapoz sonrası östrojen yapımı bir süre daha kritik düzeyin altında devam ederse de bir kaç yıl sonra, son kalan primordiyal foliküller de atretik olurlar ve overlerde östrojen yapımı hemen hemen sıfıra düşer.

Over aktivitesinin kaybını takip eden dönemde menstruasyonun tamamen kesildiği noktada başlayan menopoz devri erken ve geç menopoz olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Erken menopoz son menstruasyondan sonra başlayan ve 3-5 sene devam eden zamanı kapsamaktadır. Geç menopoz devri ise erken menopozun bitimi ile yaşlılık devresinin başladığı zaman arasındaki devreyi kapsar.

Türkiye’de çeşitli kliniklerden bildirilmiş rakamlara göre menapoz yaşı 45-49 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar genellikle belirli kliniklerin buldukları bölgeleri yansıtmakta ve ayrıca sağlam kadın taramaları şeklinde olmadığından belirli jinekolojik sorunları olan kadın gruplarını saptamaktadır. 1994 yılı sonunda yayınlanan 1993 yılı Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmasında yurt çapında 48-49 yaş grubu kadınların % 43’ünün doğal menapozda yada histerektomili olduğuna değinilmiştir(Sağlık Bakanlığı, 1993). Buna göre, Türkiye’de menapoz yaşının en az ortalama 50 yıl olduğu düşünülebilir.

Menapoz döneminde kadınlar, yaşamlarını fizyolojik olarak östrojen ve progesteronla uyarılan dönemden, bu hormonlardan yoksun döneme adapte ederken, azalan östrojen düzeyi çeşitli vücut fonksiyonlarında belirgin fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunların arasında; vazomotor düzensizlikler, atrofik değişiklikler, psikolojik semptomlar ile östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı sağlık sorunları; osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar bulunmaktadır.

1.1.1 Postmenapozal Dönemde Hormon Replasman Tedavisi

Kadınlarda ortalama yaşam süresi Dünya Sağlık Örgütü’nün kayıtlarına göre 1974 yılında 55 yaş iken, bu rakam 2000 yılında 63 yaşa ulaşacak ve 2025 yılında yaklaşık olarak 70 yaş olacaktır. Türkiye Nüfus ve Sağlık araştırması 1993 verilerine göre, Türkiye’de yaşam beklentisi erkekler için 62.7 iken kadınlar için ortalama 63.7’dir (Karadayı, 1997). ABD Nüfus Sayım Bürosu çalışmalarına göre 2050 yılına kadar, kadınlar ve erkeklerde beklenen yaşam süresi artacaktır. 2050 yılında kadınlarda ortalama yaşam süresi, 81 yıl, erkeklerde 71,8 yıl olacaktır. Tahminlere göre 2025 yılında dünya nüfusunun %20’sini 60 yaş ve üzerindeki kadın popülasyonu oluşturacaktır. O halde bir kadın menapoz dönemine eriştikten sonra 30-38 yıl daha, yani yaşamının yaklaşık %35’ini menapoz sonrası dönem olarak geçirecektir (Grosignani . 1992).

Artan yaşam beklentisi, daha büyük sorumluluklarla birlikte hayat kalitesini kısıtlayıcı hastalıkların gelişme riskini ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla çeşitli hastalıkları daha uzun süre yaşamak zorunda kalan bir kadın kuşağı ortaya çıkmış olacaktır.

Artan yaşla birlikte seks steroid metabolizmasında çeşitli değişiklikler olmaktadır. Menapoz süresince overlerde östrojen üretimi son derece düşmekte, testesteron ana maddesi androstenedion düzeyinin azalmasına bağlı olarak total testesteron seviyesi azalmaktadır. Aşırı LH ve FSH salınımına rağmen önemli gonadal steroidojenik aktivite yoktur. Bu süreç içinde adrenal kaynaklı prekürsörler de yetersiz kalır ve sonuçta sirkülasyondaki düşük östrojen konsantrasyonu nedeni ile kadınlarda yaşlandıkça artan bir riskle karşılaştıkları çeşitli hastalıklara eğilim artmaktadır. Bu sessiz değişiklikler; uzun sürede kemik ve kas dokusunda, kalp dokusunda, kandaki lipid düzeylerinde ve merkezi sinir sisteminde bir dizi önemli değişikliklere yol açmaktadır.

Östrojen, postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliğinin sebep olduğu semptomları kaldırmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Menapozal yaşam süresince kardiyovasküler hastalıklar en önemli sorundur. Genellikle bu sorunlar büyük çaplı arterlerdeki aterosklerozdan kaynaklanmaktadır. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir. Ovaryal hormonların etkisi ile kadınlar erkeklere göre aterogenez gelişmesini engellemiş gibi görünmektedir. Cinsiyetler arasındaki bu farklılıklar araştırmacılara göre östrojenin kardiyovasküler hastalıkları önlemede rol alabileceği fikrini ortaya koymuştur. Özellikle son 10 yıl içerisinde pek çok araştırmacı östrojen replasman tedavisi alan kadınların almayanlara oranla aterosklerotik kalp hastalığına yakalanma şanslarının belirgin olarak daha az olduğunu göstermişlerdir (Colditz et al 1987). Fakat östrojenin, bu koruyucu rolünün mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Östrojenin kardiyoprotektif etkisini plazma lipoproteinleri ve direk kan damarları üzerine bir etki ile oluşturabileceği yolundaki veriler birikmektedir.

Endometriyal kanser, östrojen replasman tedavisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Endometriyal hiperplazi riskine karşı, östrojen replasman tedavisine düşük doz progestinler eklenerek kanser riski yok sayılabilir duruma getirilmektedir. Östrojen replasman tedavisine eklenen progestinler androjenik fonksiyonlarından dolayı östrojenin ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin bir çoğuna antagonistik etki gösterebilmektedir (Nathan And Chausdhuri , 1997).

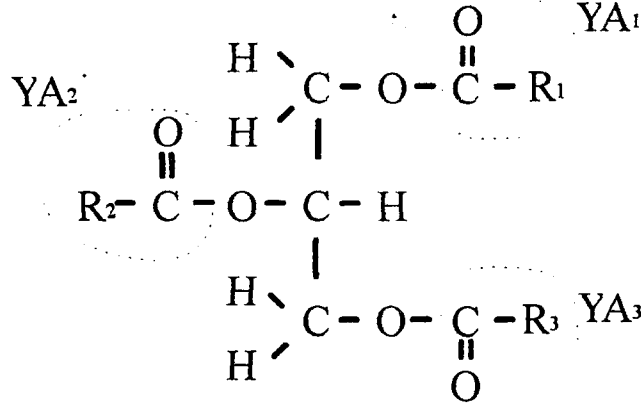
Son zamanlarda yapılan çalışmalarla androjenik özellikleri minimal düzeye çekildiği düşünülen yeni progestinlerle (desogestrel, gestodene ve norgestimate) oluşturulan kombinasyon tedavisinin yararlı ve zararlı etkilerini net olarak ortaya koyan, yeterli miktarda ve yeterli uzunlukta tedaviyi içine alan ilaç deneylerinin yapılmaması, aterosklerozun moleküler ve hücrel mekanizmasının daha ileri bir şekilde karakterize edilmesi, progestinlerin net etkilerini saptamak için ek bilgilerin bir araya getirilmesi, hem kadınlar, hem de erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde büyük yararlar sağlayacaktır (Nathan And Chausdhuri , 1997).

1.2 Lipidler

Başlıca karbon ve hidrojen atomlarından oluşan lipidler, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Sulu çözeltilerinde çözünmediklerinden dolayı, vücutta bulunan lipidler genellikle ya membran lipidleri ve adipositler de triaçilgliserol damlacıkları olarak bulunurlar ya da lipoprotein partikülleri olarak proteinlerle birlikte plazmada taşınırlar. Lipidler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmaz, ayrıca hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölüklenmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevi de üstlenirler.

Polar olmayan yapıya sahip olan lipidlerin en büyük kısmını triaçilgliserol ya da diğer adı ile nötral yağlar oluşturur. Besinlerle alınan lipidler arasında en önemli yer tutan triaçilgliseroller insanda yakıt deposudur. Bunlar kimyasal enerjinin en önemli depolanma şeklidir. Trigliseridler yapı olarak 3

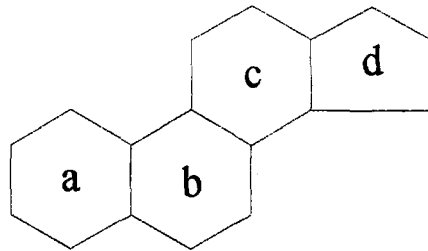
karbondan oluşan gliserol iskeletine üç yağ asitinin bağlanmasından ibarettirler (Şekil 1.2.1).



Şekil 1.2.1 Trigliserid molekülü

Lipidler potansiyel olarak yağ asiti esteri olan bileşiklerdir. Yağ asitleri lipid molekülünün geri kalan kısmına kovalent bir bağ ile bağlanmıştır. Yağ asitlerinin yapısında 26'ya kadar karbon bulunabilir. Bu uzun zincirli karboksilik asitler doymuş ya da doymamış olabilir. Canlıların yapısında çift karbon sayılı ve monokarboksilik asit bulunur. Yağ asitleri dokuda ve hücrelerde genellikle serbest halde bulunmaz. Farklı türden lipidlerde farklı türde yağ asitleri bulunur. Bu yağ asitleri doymuş veya doymamış olabilir.

Kolesterol, steroidler olarak adlandırılan bir sınıfın üyesidir. Tüm steroidler, iskeletini oluşturan siklopentanoperhidrofenantren halkasına sahiptir (Şekil 1.2.2.).



Şekil 1.2.2 Siklopentanoperhidrofenantren halkası

Kolesterol, insanlardaki en yaygın steroldür. Organizmanın normal işlevi için gereklidir. Çünkü:

1. Tüm hayvan hücrelerinin ve organel membranlarının yapısal bileşenidir.
2. D vitamininin ve safra asitlerinin gerekli prekürsörüdür.
3. Tüm steroid hormonlarının, seks ve adrenal hormonlar da dahil olmak üzere prekürsörüdür. Plasenta hariç tüm steroid üreten organlar asetattan kolesterol sentezleyebilir. Buna göre progestinler, androjenler ve östrojenler in situ olarak çeşitli over dokusu kompartmanlarında ana steroid öncülü olarak 2-karbonlu asetat molekülünden kolesterol yoluyla sentezlenebilir. Ancak in situ sentez talebi karşılayamaz ve bu nedenle ana kaynak over hücrelerine giren kan kolesterolüdür ve biyosentetik yola girebilir veya daha sonraki kullanım için esterifiye şekilde depolanabilir. Kolesterolün hücreye girişi kan akımındaki ana kolesterol taşıyıcısı olan düşük dansiteli lipoprotein LDL 'ye spesifik hücre zarı reseptörü aracılığıyla gerçekleştirilir.

Plazmadaki kolesterol seviyesi; esterleşme göstermeyen yani yalın hali ve kolesterolün alkol grubunun 16 ve daha fazla karbonlu uzun zincirli serbest yağ asitleri ile esterleşmiş halini birlikte gösterir. Bu esterifikasyon lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi (LCAT) tarafından kan ve dokularda kataliz edilir.

Kolesterol ve trigliseridler kanda düşük dansiteli lipoproteinler ile ilişkili bir şekilde taşınırlar. Bu lipoproteinler hidrofobik lipid çekirdeğinden ve bu çekirdeğin etrafında onu stabilize eden protein ve polar yüzeyli başlık taşıyan fosfolipidlerden oluşur. Bu onun solüsyonda kalmasını da sağlamaktadır. Bu polar başlık düşük miktarda esterleşmemiş kolesterol ve spesifik protein de bulundurur. Bu proteinlere apoprotein denir. Apoproteinler hücre membranındaki enzim veya reseptörlere bağlanırlar. Böylelikle lipoproteinlerin uygun metabolik yüzeylere taşınmasında rol oynarlar. Her bir lipoprotein ailesi farklı karakterdeki lipid ve protein kompozisyonu oluştururlar. Bu lipoproteinler büyüklük, dansite, ultrasentrifugal özellikler ve elektroforetik karakterler açısından birbirinden ayrılırlar. Daha küçük lipoprotein parçacıkları daha fazla protein içerirler ve

dansiteleri de büyüktür. Sonuçta şilomikronların daha hızlı ultrasantrifugal yüzme oranları, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) daha yavaş ultrasantrifugal yüzme oranları vardır.

	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>VLDL</i>
<i>Elektroforetik mobilite</i>	Alfa	Beta	Pre-beta
<i>Boyut (A°)</i>	65-95	215-220	280-750
<i>Protein içeriği</i>	%50	%20.7	%7.1
<i>Fosfolipid içeriği</i>	%21.9	%20	%26
<i>Trigliserid içeriği</i>	%8.1	%9.7	%51.8
<i>Kolesterol içeriği</i>	%20	%50	%22.2

Çizelge 1.2.1 HDL, LDL, VLDL'nin özellikleri

Lipoprotein metabolizmasında iki tane yol vardır. Eksojen yolda diyet ile alınan lipidler şilomikronlarla birleştirilir. Adipositlerde ve düz kaslarda kullanılmak için serbest yağ asitleri ve monogliseritleri atılıp, geriye kolesterol esterden zengin parçalar kalacak yapılara dönüştürülür. Bu parçalar karaciğere taşınır ve burada parçalanır. Çıkan kolesterol safra asitlerine dönüştürülür veya çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ile birleştirilir. VLDL'ler endojen yolla sentezlenen trigliseridlerin çoğunu taşır. Endojen yolda trigliseridler, diyetle alınan karbonhidratlardan oluşturulurlar. Bunlar karaciğerde VLDL'de esterifiye edilirler. VLDL partikülleri her iki yolla trigliseridlerin lipoprotein lipaz ile hidroliz edildiği doku kapillerine taşınırlar. Bu reaksiyon sonucunda geriye kalan oluşuma orta dansiteli lipoprotein (IDL) denir. IDL daha da ileri bir transformasyona uğrayıp hemen hemen tüm trigliseridler ve apoproteinleri uzaklaştırılır. Geriye kalan partikül düşük dansiteli lipoproteindir (LDL). Bu partiküller daha çok kolesterol esterlerinden oluşur ve yüzeylerinde tek apoprotein B-100 bulundururlar. LDL'nin %70-80'i periferdeki çeşitli dokulara taşınırlar. Buralarda hücre yüzeylerindeki

LDL reseptörlerine bağlanırlar. LDL'ler endositoz ile içeriye alınarak lizozomlara taşınır. Buralarda parçalanır ve kolesterol esterleri, amino asitler ve peptitler oluşur. Bütün bunlardan elde edilen bağımsız kolesterol ve serbest yağ asitleri membran, hormon oluşumu veya tekrar esterleştirilerek sitozolik yağ damlaları halinde depo edilirler.

HDL, trigliserid ve kolesterolü esterifiye eden apoprotein aktive edicileri için rezervuar görevi yapar. Yine kolesterolü esterifiye eden apoprotein aktive edicileri için plazmadaki asıl kaynaklardan biri olarak yer alırlar (ApoA-I, ApoC-1).

HDL'ler ApoA-I, ApoA-II ve fosfolipid içeren ham partiküller şeklinde karaciğer ve bağırsaklardan sekrete edilebilir yada trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin hidrolizi sonucunda ortaya çıkan yüzey materyallerinden vasküler aralıklarda oluşabilir. Oluşan bu ham HDL'ler dokulardan serbest kolesterolü LCAT enzimi aracılığı ile kolesterol esterleri şeklinde paketleyerek karaciğere taşır.

Yüksek plazma LDL ve düşük HDL genellikle KVVH'lar için risk sayılır. Yüksek miktardaki bağımsız kolesterol, 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG CoA redüktaz) enziminin ekspresyonunda "down regülasyon" yapar. Bu enzim en sonunda kolesterole dönüşecek mevalonik asidin oluşmasını katalize eder. Bağımsız kolesteroller LDL reseptörlerinin ekspresyonunda azalmaya ve kolesterolün esterleşmesini sağlayan Açal CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT) enziminde artmaya neden olur (Nathan And Chausdhuri , 1997).

1.2.1 Menapoz ve Hormon Kullanımının Lipidler Üzerine Etkisi

Menapoz öncesi kadınlarda koroner arter hastalığının insidansı erkeklere göre çok düşükken menopozdan sonra bu avantajın ortadan kalkması ve kadınlarda koroner arter hastalığının hızlı bir artış göstermesi over kaynaklı steroidlerin eksikliğine bağlanmaktadır. Erişkinlikte, kan HDL-kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 10 mg/dl daha yüksektir ve bu fark

menapoz sonrasında ortadan kalkmaktadır. Menapoz öncesi kadınlarda erkeklere göre total ve LDL kolesterol düzeyleri düşüktür, fakat menopozdan sonra hızla artarlar. Menapozda total kolesterolde artış, HDL/LDL oranında azalma ile kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlanmaktadır.

Östrojen kardiyovasküler hastalıkları, aterojenik mekanizmanın birçok basamağına etki ederek önlemektedir. Östrojenin bazı yararları, lipoprotein profilini değiştirme yeteneğine bağlanmıştır. Örneğin; yüksek dansiteli lipoproteinleri arttırırken total kolesterolü düşürmesinin yanında arter duvarında kolesterol esterlerinin birikmesini engellemekte, intimal hiperplazi ile birlikte arterial graft sonrasında köpük hücrelerinin oluşmasını da engellemektedir (Rosenfeld , 1996).

Östrojenin LDL'leri azaltma mekanizması; lipoproteinleri bağlama ve temizleme özelliklerinde yatmaktadır. Östrojen LDL'lerin karaciğer membranına yapışmasını artırarak LDL'lerin temizlenmesinde bir artma sağlamaktadır. LDL'lerin karaciğer membranına bağlanmasındaki artış, LDL reseptörlerindeki ekspresyonda artışın aracı olduğu karaciğerdeki apolipoprotein (apo) B/E LDL reseptörlerinin spesifik up-regülasyonu ile olmaktadır. LDL reseptörlerindeki up-regülasyon; LDL'lerin temizlenmesinde artışa neden olmakta bunun sonucunda da plazmadaki artıkların ve dolaşımdaki LDL'lerin azalmasına neden olmaktadır (Demacker et al., 1991; Srivastava et al., 1993). Bu etkiler östrojen ile tedavi edilen kadınlarda görülmüştür. Östrojen alımında LDL-Kolestroldeki azalma, LDL oluşumu ile karşılaştırıldığında LDL'lerin uzaklaştırma oranlarındaki artış ile ilişkilidir (Applebaum-Bowden et al, 1989).

Östrojen oral alımının tersine subkutan verildiğinde LDL metabolizmasında değişikliğe neden olmamaktadır. Bu da östrojenin oral verildiğinde ilk geçiş hormonal etkinin önemini açıklamaktadır (Walsh et al, 1991). Geri kalan lipoproteinlerin klerensi şilomikron katabolizması ile gerçekleşmektedir. Eksojen lipoprotein yolu, endojen yola artıkların uzaklaştırılması ile paralel olmaktadır. Şilomikron artıklarının uzaklaştırılması; şilomikron yüzeyindeki apo E

ile LDL reseptörü ve LDL reseptör ilişkili protein denilen LDL benzeri reseptörler arasındaki ilişki ile yönlendirilmektedir. LDL reseptör ilişkili proteinler de LDL reseptörleri gibidir. Fakat onlar kadar spesifik değildirler. Östrojenin mi bu reseptörlerin spesifik up-regülasyonunu sağladığı yoksa başka mekanizmaların mı şilomikron klerensini regüle ettiği bilinmemektedir (Beisiegel et al, 1991). Fakat oral kontraseptif alan kadınlarda işaretlenmiş şilomikron artıklarının temizlenmesinde artışın olduğu belirlenmiştir (Berr et al, 1986).

Eksojen östrojen alımında ilk-geçiş etkisi nedeni ile oral alındığında plazma trigliserid konsantrasyonunda artış olmaktadır. Trigliseridlerdeki bu artış, dolaşıma VLDL formunda karaciğer trigliserid sekresyonunda artış nedeni ile olmaktadır. Büyük, yüzen, kolesterolden fakir VLDL partiküllerinin arteriyel duvara geçme ve aterojenik olma şansları küçük, daha yoğun ve kolesterolden zengin partiküllere göre daha azdır. Demek ki östrojen tarafından stimüle edilmiş trigliserid artımı ateroskleroz açısından bir yan etki olarak düşünülmemelidir (Knopp et al, 1994; Sacks et al, 1995).

Östradiol ve diğer östrojenler arteriyel lizozomal kolesteril ester hidrolaz aktivitesini artırırken ACAT'ın aktivitesini azaltırlar. Bunu arter duvarından koparılabilen kolesterol sterlerinin tersine bağımsız kolesterollerin elde edilmesini arttırarak yapabilirler (Hough and Zilverstmit,1986). Bununla birlikte östrojen bu etkisini, hücre içindeki hidrolitik enzimlere olan direk etkisi mi yoksa bu enzimlerin ekspresyonunda artışa neden olmasından mı olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Östrojen aterogenezde rol oynayan diğer lipoproteinlere karşı da etkilidir. Bu etki belki de östrojenin yararlı etkilerini açıklayacaktır. Menapoz sonrası Lipoprotein (a)'nın [Lp (a)] seviyesinin yükselmesi, östrojen replasman tedavisi ile engellenebilir (MBewu and Durrington, 1990). Fakat spesifik mekanizma hala ortaya çıkarılmamıştır.

Östrojenin, ateroskleroza engellemesindeki en önemli bir mekanizma da HDL-Kolesterol seviyesini arttırmasıdır. Menapozal replasman tedavisinde kullanılan dozlardaki östrojenin, HDL seviyesini %10-15 arttırdığı gösterilmiştir (Bush T.L., 1990). Apo A-I, HDL'nin major apoproteinidir. Apo A-I'nin sentetik oranı erkek maymunlara göre dişi maymunlarda daha fazladır. Bu büyük ihtimalle östrojen aracılığı ile olmaktadır . Çünkü Apo A-I'nin yükselmesi oral sentetik östrojen alımından sonra olmaktadır (Schaefer et al, 1983).

Hepatik lipaz enzimi de HDL ve LDL metabolizmasında önemli rol oynar ve HDL seviyesi ile ters orantılıdır. Bu enzim karaciğer sinozoitlerinin endotel yüzeyinde yerleşmiştir ve IDL'nin düzenli modifikasyonunda görev almaktadır (Breckenridge et al, 1982; Homma et al, 1982). Bu enzim östrojen tarafından inhibe edilir. Böylelikle lipoproteinlerin trigliseridlerden zengin, daha büyük ve daha fazla yüzücü LDL fonksiyonunda kalmasını sağlar. Daha hafif ve yoğun LDL'ye dönüşme engellenir. HDL'ler Hepatik Lipaz ile HDL₂ ve HDL₃ gibi daha küçük partiküllere çevirilirler. Bu enzim çekirdekdeki trigliseridleri hidrolize eder. Diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerinin uzaklaşmasını arttırır ve daha büyük HDL₂ partiküllerinden HDL₃ partiküllerinin oluşmasını sağlar. HDL₂ partiküllerindeki değişiklik insanlar arasındaki toplam HDL konsantrasyonundaki farklılıktan sorumludur. Bu oran kadınlarda erkeklere nazaran ve premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre daha yüksektir. HDL₂ konsantrasyonunun HDL₃ konsantrasyonuna göre, HDL ile koroner arter hastalığı arasındaki güçlü negatif ilişkiyi daha fazla ortaya koyduğu düşünülmektedir (Miller, 1987; Applebaum-Bowden et al, 1989).

Kanda yüksek miktarda bulunduğu koroner kalp hastalığı riskini arttıran diğer bir plazma lipoproteini de lipoprotein (a)'dır. Bu partikül apo B ve apolipoprotein (a) denilen daha büyük glikoproteinden oluşan LDL benzeri plazma lipoproteinidir. Plazmada yüksek konsantrasyondaki Lp (a), erken koroner ateroskleroz ve diğer vasküler hastalıklar için risk teşkil etmektedir (Serebrovasküler ateroskleroz gibi). LDL-Kolesterol seviyesi yüksek olan hastalarda yüksek Lp (a)'nın relatif riskinin yüksek olmasına karşın, yüksek Lp (a)

seviyesi koroner arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Lp (a) plazminojen ile yapısal bir homoloji gösterir. Bundan dolayı fibrine bağlanmak için yarışabilirler. Endotelial fibrinolitik aktivite Lp (a) tarafından trombolizi inhibe ederek bozulmaktadır. KVH'lara predispozan etkilerinin dışında Lp (a)'nın fizyolojik olarak başka bir etkisi gösterilememiştir. Lp (a) seviyesi menapoz ile yükselir. Menapoz sonrası östrojen replasman tedavisi bu yükselmeyi engelleyebilir (MBewu And Durrington, 1990)

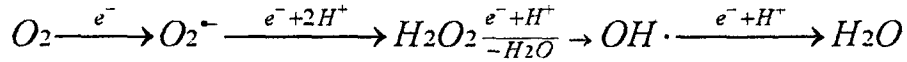
Östrojenin total kolesterolü düşürme etkisi HDL₂ subfraksiyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Çünkü östrojen tedavisi hepatik lipazı inaktive etmekte, böylece HDL₂'nin HDL₃'e dönüşümü azalmaktadır. Bunun sonucunda da HDL₂'den zengin kolesterol seviyesinde artış olmaktadır. Fakat bunun ters kolesterol transportuna olan net etkisi ortaya konulmuş değildir (Applebaum-Bowden et al, 1989).

Postmenapozal kadınlarda oral ve parenteral E₂'nin hepatik lipaz aktivitesine olan etkisini incelemek için yapılan bir araştırmada, oral E₂'nin hepatik lipazı düşürme etkisi %33 bulunurken, perkutan E₂'nin hepatik lipaz aktivitesi üzerinde etkisi bulunamamıştır. Bu da postmenapozal kadınlarda oral östrojen tedavisinin transdermal yola göre daha fazla yararlı olduğunu göstermektedir (Basdevant et al, 1991). Hepatik lipaz HDL'nin karaciğer tarafından alınmasını da arttırmaktadır (Jansen et al, 1980; Bamberger et al, 1983). Östrojenin HDL metabolizmasına etki etmesinde bir diğer mekanizma da dolaşımdaki esterleşmemiş serbest yağ asidi konsantrasyonunu düşürmesidir. Esterleşmemiş serbest yağ asidi konsantrasyonunun düşmesi HDL'den LDL'ye kolesterol esterlerinin transferini önleyebilir (Pansini et al, 1990; Barter et al, 1990). Böylece östrojen tedavisi sonucunda HDL konsantrasyonunun yüksek kalması sağlanmış olur.

1.3 Antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde hem metabolizmanın yan ürünleri olarak hem de yabancı maddelerin etkisi ile oluşan serbest radikallerin hastalıkta ve sağlıkta önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Organizmada serbest radikallerin zararlı

etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü bir savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık ilerleyen yaşlarda çeşitli nedenlerle; savunma sekteye uğrar veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır (Halliwel, 1996; Nakazawa et al, 1996).



Serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında olduğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Çok kısa yarı ömürlü, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği gösterebilmektedir (Del Maestro, 1980; Kehrer and Smith, 1994).

Aerobik metabolizması olan memelilerde serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve azot merkezli radikaller de oluşabilmektedir. Bilindiği gibi, oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir element olup hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyon ve hidroksil radikali oluşur (Southorn , 1988; Nakazawa et al, 1996).

Serbest radikaller hücrenin tüm fonksiyonlarında oluşabilme özelliğindedir. Hücrede zara bağlı veya serbest olarak bulunan değişik enzimlerin etkisi ile serbest radikaller oluşmaktadır (Kehrer and Smith, 1994; Freeman and Crapo, 1982). Bu radikal oluşumu hücre tiplerine göre değişiklik göstermesine rağmen, tüm aerobik hücrelerde belirli düzeylerde radikal oluşmaktadır. Bu oluşum mitokondrideki elektron transport zinciri reaksiyonlarını, endoplazmik

retikulumdaki karma fonksiyonlu oksidaz sistemini, stoplazmada ksantin oksidaz, dopamin β -hidroksilaz, D-amino asit oksidaz, ürat oksidaz gibi enzimlerin etkinliğini, hücre zarına bağlı NADPH oksidaz, prostagladin sentetaz ve lipoksijenazların faaliyetlerini, peroksizomlarda ve lizozomlardaki metabolik olayları kapsamaktadır (Freeman et al,1982; Kehrer and Smith, 1994; Nakazawa et al, 1996).

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir (Kehrer and Smith, 1994).

- a) DNA'nın tahrip olması,
- b) Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı,
- c) Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfit oranının değişmesi, protein ve lipidlerle kovalan bağlantılar yapması,
- d) Protein ve lipidlerle kovalent bağlantılar yapması,
- e) Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler,
- f) Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- g) Proteinlerin tahrip olması ve protein "turnover"nın artması,
- h) Lipid peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi.
- i) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması.
- j) Steroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi.
- k) Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması.

Organizmanın prooksidan-antioksidan dengesi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar eksojen ve endojen olarak iki ana bölümde incelenebilir (Papaz , 1996; Moller et al, 1996).

Eksojen Faktörler

1) *Diyetsel*

- * Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme,
- * Alkol,
- * Fazla kalorili beslenme (obesite),
- * Hayvansal proteinlerle beslenme,
- * Aşırı demir ve bakırın alınması,
- * Az sebze ve meyve yenmesi,
- * Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması,
- * Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar,

2) *Çevresel*

- * Sigara dumanı,
- * Hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂, hidrokarbonlar),
- * Diğer kirleticiler (Asbest, Pestisitler, vs.),
- * Radyasyon,

3) *İlaçlar*

- * Antikanser ilaçlar (adriamisin vs.),
- * Glutatyon tüketen ilaçlar (Asetaminofen, Kokain vs.),

Endojen Faktörler:

- ◆ Fiziksel egzersiz/sedanter yaşam.
- ◆ Stres.
- ◆ Yaşlılık.
- ◆ Doku hasarı ve kronik hastalıklar (ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi).
- ◆ Diyetset antioksidanların sağlanmasını etkileyen koşullar (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon gibi).

Bu faktörler genellikle birlikte etkili olup organizmada prooksidan-antioksidan dengesini prooksidanlar lehine çevirmektedir.

Organizmalar serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmiştir.

Antioksidanların ilk belirlenen etkileri zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise, antioksidanların tanımı lipidlerin yanısıra, karbonhidratlar, nükleik asitler, bağ dokusu makromolekülleri gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir. Böylece, antioksidanlar hedef moleküllerdeki oksidan hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmakta ve bu tanımla bağlantılı olarak antioksidanların etkileri farklı şekillerde olabilmektedir.

Antioksidan sisteminin başlıca elemanları:

1) Enzimler

- * Süperoksit dismutaz (SOD)
- * Katalaz
- * Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- * Glutasyon redüktaz (GSH-R)
- * Glutasyon transferaz (GST)

2) Suda Çözünen Radikal Tutucuları

- * Glutasyon
- * Vitamin C
- * Ürik asit
- * Glukoz
- * Sistein

3) Yağda Çözünen Radikal Tutucuları

- * Vitamin E
- * β -Karoten
- * Bilirubin
- * Übikinon
- * Flavonoidler

4) Metal İyonlarını Bağlayıcı Proteinler

- * Ferritin
- * Transferrin
- * Haptoglobin
- * Hemopeksin
- * Seruloplazmin
- * Albümin

Primer antioksidan sistemler genellikle intrasellüler olmakla birlikte bazı antioksidan koruma mekanizmaları ekstrasellülerdir. Bu durum çizelge 1.3.1'de gösterilmiştir (Frenkel , 1992).

Başlıca antioksidan etki şekilleri şunlardır:

1. Reaktif oksijen türlerinin enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi,
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılama yoluyla engellenmesi,
3. Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi,
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi,

İntrasellüler Antioksidanlar ve temizleyiciler	Ekstrasellüler Antioksidanlar ve temizleyiciler
Cu,Zn-SOD	EC-SOD
Katalaz	α -tokoferol
GPx	Seruloplazmin
Askorbik asit, Vitamin A, Vitamin K, α -tokoferol	Metal şelatörleri
Tiyoller	Transferrin
Übikinon	Albümin

Çizelge 1.3.1 Biyolojik sistemlerde bulunan İntrasellüler ve Ekstrasellüler antioksidanlar.

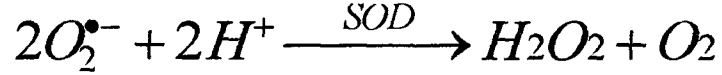
1.3.1 Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD (E.C 1.15.1.1), enzimi 1968 yılında McCord ve Fridovich tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmuştur (Sun et al, 1988).

Hücreler ve dokular, süperoksit anyon radikallerinin yaptığı hasardan primer olarak süperoksit dismutaz tarafından korunur.

Süperoksit anyonu, oldukça reaktif serbest radikaldır ve oksijen molekülünün univalent redüksiyonu ile oluşur (Fridovich , 1975). O_2^- , birçok biyolojik sistem tarafından oluşturulabilir. Hürelere potansiyel olarak zararlı olan süperoksit radikallerinden korumak, süperoksit dismutaz tarafından sağlanır (Fridovich , 1972).

Süperoksit dismutaz enzimi aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek Süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) radikallerinin hidrojenperoksit (H_2O_2) ve moleküller oksijene dönüşümünü sağlayarak hücre içindeki Süperoksit radikal düzeylerini azaltır.



Ökaryotik organizmalar süperoksit dismutazın üç farklı izoenzimini içerirler. Sitozolda bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren Cu,Zn-SOD oldukça stabil, her an her yerde bulunabilen, 32 kDa moleküler ağırlıkta bir enzimdir. Herbir alt birim bakır ve çinko iyonlarını içeren aktif bir bölüme sahiptir. Çinkonun, enzimin aktivitesinden çok, protein yapının stabilizasyonunda önemli olduğu görülmektedir. Herbir alt birim, bir silindir çevresinde 3 dışsal (external) sarmal şeklinde düzenlenmiştir. 8 anti-paralel β - levhasal tabakadan oluşur. Bakır iyonu, 4 imidazol histidin kalıntıların ilişkileri yoluyla aktif bölge tarafından tutulur. Süperoksit dismutaz, özellikle beyinde, karaciğerde ve renal kortekste yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Süperoksit dismutazın diğer iki izoformu; EC-SOD'un molekül ağırlığı yaklaşık 135 kDa olup o da Cu-Zn içeren bir enzimdir. Mitokondrilerde bulunan tetramerik yapıdaki mangan (Mn) içeren Mn-SOD'un insanlardaki görevi mitokondride elektron transport zincirinden ve mitokondrial oksidaz enzimlerinden açığa çıkan süperoksit anyonunu uzaklaştırmaktır (Hartz et al, 1973).

Cu,Zn-SOD sitoplazmada ve endoplazmik retikulumda sitozolik oksidazlardan ve sitokrom P₄₅₀ enziminden gelen süperoksit anyonunu ortamdaki uzaklaştırmaktadır. İki izoenzimden Cu, Zn-SOD siyanür ile inhibe olurken, Mn-SOD siyanürden etkilenmemektedir. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi daha fazla, buna karşılık ekstrasellüler sıvılarda SOD aktivitesi çok düşüktür (Gordon et al, 1997).

1.3.2 Seruloplazmin

Seruloplazmin (Ferroksidaz E.C.1.16.31), bakır içeren, enzimatik aktiviteye sahip bir α_2 glikoproteindir. Üç karbonhidrat yan zinciri içeren tek bir polipeptid olup üç düzenli sınıfa ait 7 bakır atomundan oluşur (Owen , 1971).

Seruloplazminin biyokimyası ilk önce Holmberg ve Laurell tarafından ortaya konulmuştur. Bu araştırmacılar, seruloplazmini pürifiye etmişler ve molekül ağırlığını, Cu içeriğini ve oksidaz aktivitesini ortaya koymuşlardır (Herve et al, 1981). Proteinin molekül ağırlığı 135 kDa olup 1050 amino asit ihtiva etmektedir.

Özellik	Değeri
Moleküler ağırlık	120-160 kDa
Cu	%0,30 \pm 0,03
Cu	6 Atom / molekül
Tip I Cu (II)	2 Atom / molekül
Tip II Cu (II)	1 Atom / molekül
Tip III Cu (II)	1 Atom / molekül
Terminal N-	1 Valin / molekül
SH grupları	4 / Molekül
Karbonhidrat içeriği	%7-8
Karbonhidrat zincirleri (no)	9-10
Sialik asit	9 / molekül
İzoelektrik noktası, pH	4,4
Sedimentasyon sabiti	7,1

Çizelge 1.3.2.1 İnsan seruloplazmininin moleküler özellikleri.

Seruloplazmin, insan plazmasında ortalama 0,35 g/L konsantrasyonda olup karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Sentezi östrojenden etkilenir. Fizyolojik rolü açık değildir. Antioksidan olarak rol oynayabileceği gibi baskın duruma göre pro-oksidan olarakta etki edebilir (Gordon et al, 1997).

Seruloplazmin, Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e oksidasyonunu katalize ederek bir ferrokسيدaz gibi etki gösterirken, demir metabolizmasında da önemli rol oynar.

Seruloplazmin bakır içeriği yaklaşık olarak plazma Cu'nun tümüne (%95) tekabül ettiği için esas olarak Cu transport proteini olarak fonksiyon görür. Birçok önemli fonksiyonu Çizelge 1.3.2.2.'de özetlenmektedir. Bu fonksiyonların çoğu, Seruloplazminin katalitik aktivitesi ile ilişkili olarak yaptığı biyokimyasal etkilerdir.

Bakır trasportu
Demirin transferrine mobilizasyonu
Majör serum antioksidanı
Serum biyojenik aminlerinin regülasyonu
İnflamatuar yanıtta rolü
Belli hücreler için büyümenin uyarılması
Anjiyogenesisin stimülasyonu

Çizelge 1.3.2.2 Seruloplazminin biyolojik fonksiyonları

Doku ve hücrelerin, süperoksit anyon radikallerince oluşturulan zedelenmelerden korunmaları esas olarak intrasellüler Cu'lı enzim Süperoksit dismutaz (SOD) tarafından olmaktadır. Süperoksit dismutazın bu fonksiyonu Cu içeren plazma proteini seruloplazmin tarafından ekstrasellüler ortamda yürütülür.

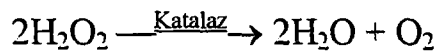
Ancak seruloplazminin etkisi süperoksit dismutazdan çok daha zayıftır (Ira et al, 1979).

Seruloplazmin, ksantin oksidazın hipoksantin üzerine aerobik etkisi ile meydana gelen oksijensiz radikallerin oluşumuna bağlı iki reaksiyonu, konsantrasyona bağımlı şekilde inhibe edebilir. Bu reaksiyonlar sitokrom C ve mavi tetrazolyumun redüksiyonudur. Seruloplazmin, lipid peroksidasyonunu Fe (II) ve askorbat içeren sistemlerde inhibe edebilir, polienoik asitlerin zararlı oksidasyonunu önlemektedir (Goldstein and Weeeissmannng, 1977).

Bir akut faz reaktanı olarak seruloplazmin düzeyleri, enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda artış gösterir (Gollan et al, 1991). Primer Cu transport proteini olan seruloplazmin proteininin Wilson hastalığındaki eksikliği, belli dokularda Cu birikimine neden olmaktadır. Karaciğer, beyin ve kornea esas etkilenen organlardır. Azalmış seruloplazmin düzeyleri Wilson hastalığının yanısıra nefroz, Menkes hastalığı, ince bağırsağın skleroderması ve ağır karaciğer hastalıkların da gözlenir (Çolakoğlu , 1993).

1.3.3 Katalaz (oksidoredüktaz E.C.1.11.1.6)

Yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarında etkili olmakta ve hidrojen peroksidi suya ve oksijene dönüştürmektedir.



Hidrojen peroksit, süperoksit radikalının spontan veya SOD ile katalizlenen dismutasyon reaksiyonuyla veya moleküler oksijenden iki elektron alarak indirgenmesi ile meydana gelebilir. Hidrojen peroksit, çiftleşmemiş elektron içermez, bu yüzden gerçekte serbest radikal değildir. Ancak, reaktif bir molekül olması, hemen hidroksil radikaline dönüşmesi ve sitotoksik etkiler göstermektedir.

Katalaz hidrojen peroksit konsantrasyonunu azaltarak, sitotoksik etkilerine karşı bir savunma sistemi oluşturmaktadır (Koppus , 1987).

Memeli dokularda katalaz aktivitesi büyük değişiklikler gösterir. Karaciğer ve böbrekte yüksek aktivite gösterirken konnektif dokularda düşük aktivite gösterir. Esas olarak mitokondri ve peroksizomlarda bağlı durumda bulunurken eritrositlerde çözümlü durumda bulunur. Molekül ağırlığı yaklaşık olarak 240.000 g/mol olan katalaz, 4 subunitten oluşan tetramerik bir yapı gösterir. Bu tetramerik yapı, herbirinin molekül ağırlığı 60.000 g/mol olan 4 tane ferriprotoporfirin halkası içerir (Chance et al, 1979).

Katalaz, organellerde lokalize durumda hidrojen peroksitin regülatörü olarak rol oynarken aynı zamanda spesifik peroksidaz olarakta fonksiyon gösterir. Örneğin; karaciğer peroksizomlarında D-amino asit oksidaz ve ürikaz gibi H_2O_2 üreten enzimleri bağlayarak peroksidaz aktivitesi gösterir. Diğer yandan eritrosit katalaz, hemoglobin ve -SH proteinleri için koruyucu rol oynamaktadır (Schonbaum and Chance, 1976).

Kırmızı kan hücrelerinde düşük katalaz aktivitesinde H_2O_2 , askorbat ve X-ışınları gibi oksidan ajanların etkisi yüksektir.

1.3.4 Menapoz ve Hormon Kullanımının Antioksidan Düzeyleri ile ilişkisi

Menapozla değişen hormonal denge kadınlarda, uzun sürede kan lipid düzeyleri ve antioksidan sistem üzerinde çeşitli değişikliklere neden olmaktadır. Bu sessiz değişiklikler kadınlarda artan bir riskle karşılaşılan hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıklardan en önemlisi, kardiyovasküler hastalıklardır.

Kadınların, menopoz öncesi koroner arter hastalıklarından korundukları ve bu korunmanın özellikle ovaryal hormonların etkisi ile

gerçekleştirdiği birçok epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Sirkülasyondaki östrojenin bu desteği sağladığına işaret edilmektedir (Isless et al, 1992).

Postmenapozal dönemde kadınlar, ovarial hormonlar nedeniyle birçok hastalıklara özellikle de kardiyovasküler hastalıklara karşı desteğini kaybetmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde serbest oksijen radikallerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Serbest oksijen radikalleri normal metabolizmanın yan ürünleri olarak sürekli oluşmakta ve antioksidan sistem tarafından ortamdan uzaklaştırılarak etkisizleştirilmektedir. Menapozla birlikte oluşan fizyolojik değişimlerin ilerleyen birikimi, organizmada prooksidan-antioksidan dengesi negatif yönde etkilemekte ve sonuçta prooksidanlar artarak lipid oksidasyonuna, damar duvarı hasarına yol açarak ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır (Palinski et al, 1989).

Postmenapozal dönemde kullanılan hormon replasman tedavisi ateroskleroz mekanizmasının bir çok basamaklarına etki ederek kardiyovasküler hastalıkları önlemektedir. Östrojen için ön görülen koruyucu mekanizmalardan biri de, total antioksidan konsantrasyonu arttırmasıdır.

Östrojen, hücre içi reseptörleri aracılığıyla süperoksit dismutaz, katalaz ve seruloplazmin benzeri antioksidan enzimlerin genetik ekspresyonunu arttırarak serbest radikalleri azaltıcı etkisini gösterirken, aynı zamanda yapısındaki fenolik halka nedeniyle antioksidan etki göstermektedir. Cu, Fe gibi serbest metallerle LDL'nin oksidasyonunu 17 β -östradiol ile engellenmesi, östrojenin anti-aterojenik etkisini açıklamaya yardımcı olmaktadır (Ratcyh et al, 1987; Katsuaki et al, 1987).

1.4 İz Elementler

İz elementler beslenme, büyüme ve hayatın devamı için zorunlu olan minerallerdir. İnsan organizmasında çok sayıda bulunan bu elementler, doğrudan veya dolaylı olarak sayısız enzimatik olaylarda rol alırlar. Bunlardan bir kısmı hayat için zorunlu olup, “esansiyel iz elementler“ ismini alır. Çinko ve bakır iz elementlerdendir.

1.4.1 Bakır (Cu)

Önemli iz elementlerden olan bakır, normal hücre metabolizması için gerekli olup memelilerin bütün hücre ve dokularında bulunmuştur. Karaciğer, kalp, böbrek, kaslar, beyin dokusu ve saçın bileşiminde yüksek düzeylerde bulunurken, endokrin glantlarda düşük yoğunluklarda saptanmıştır (Linder , 1991).

Erişkinlerde toplam vücut bakırını ortalama 50-80 mg olup normal biyolojik aktivite için tavsiye edilen günlük alım 2-3 mg'dır (Burch et al, 1975). Total vücut bakırını, barsak emilimi, hücreler tarafından alım ve safra içeriğine katılması arasındaki dengeye bağlıdır. Şekil 1.4.1.1 (Gordon et al, 1997). İlave miktarlar eritrosit dökülmeleri yolu ile kaybedilir ve çok az miktarda idrar yoluyla kaybedilir.

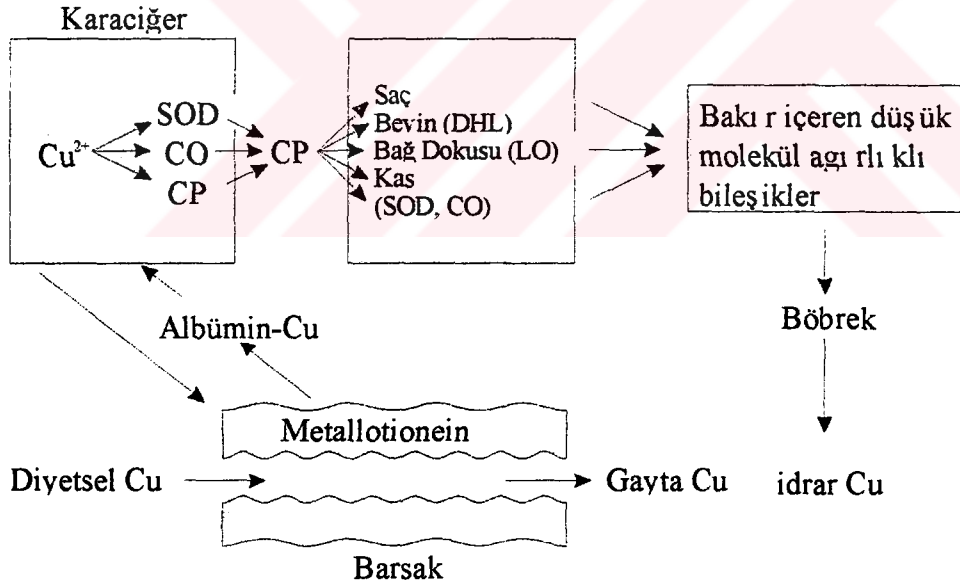
Bakır emilimi, demir ve çinko ile yarış içindedir. Oral yolla alınan bakır ya iyonik formda ya da amino asit-Cu kompleksleri şeklindedir. Bakırın gastrointestinal sistemde emilimi iki mekanizma ile olmaktadır (Burch et al, 1975).

1. Amino asitlerle olan ve enerji gerektiren absorpsiyon.
2. Bağırsak mukozasında proteinlere bağlanarak olan absorpsiyon (Metallothionein ve Metallothionein benzeri sülfidril gruplarından zengin proteinlere bağlanma).

Bakır emilimini, diyetteki yüksek çinko seviyelerinin yanısıra diyetel karbonhidrat miktarı ve C vitamini de etkilemektedir (Reisel et al, 1985; Fields et al, 1986).

Absorbsiyon aşamasına uğrayıp plazmaya geçen bakır, hızla iki transport proteine; “albümin” ve “transkupreine” bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bakır ya depolanır (metallotionein veya metallotionein benzeri proteinlere bağlanarak) ya da seruloplazmine çevrilir ki seruloplazmin bakır içeren enzimin sentezlenmesinde görev alır, ya da safraya atılır.

Bakırın emilimi, plazma ve doku seviyeleri yaş, cinsiyet ve östrojen durumundan etkilenir. Oral kontraseptif alan kadınlarda plazma bakır seviyeleri özellikle yüksektir (Milne and Johnson, 1993).



Şekil 1.4.1.1 Bakır metabolizması

İnsan metabolizmasında çeşitli enzimatik olayların yürütülmesi için bakırın gerekli olduğu bilinmektedir. Sitokrom sisteminde enerji salınımı, deride melanin yapımı, demirin transportu, hemoglobin ve transferrin oluşumu, beyinde ve böbrekte katekolaminlerin sentezi, glukoz, kolesterol ve fosfolipid metabolizması,

kollajen ve elastin sentezi, süperoksit radikallerinin detoksifikasyonu ile hücre zarlarının dayanıklılığının artırılması ile ilgili olan enzimler; bakır bağımlı enzimlerdir.

Hücre içi ve hücre dışında görev yapan bakır bağımlı enzimler ve fonksiyonları Çizelge 1.4.1.1'de gösterilmiştir (Gordon et al, 1997).

Besinlerde yaygın olarak bulunmasından dolayı, organizma kendisi için gerekli olan 100-150 mg bakırı kolaylıkla sağladığı düşünülmektedir. Fakat organizma için gerekli olan yağ ve karbonhidrat gibi makrobesinler, vitaminler ve minerallerin birbirleri ile etkileşimi bakır emilimini engellemektedir.

A.B.D.'nde askeri personel yemekleri, okul yemekleri ve hastane diyetlerinde yapılan çalışmalarda, ortalama bir insana tavsiye edilen (günlük 2 mg) bakır alımına çoğunlukla ulaşamadığı, günlük tavsiye edilen bakır alımının yarısı kadar bakır içerdikleri gösterilmiştir (Klevay , 1987; Klevay, 1980).

Nutrisyonel bakır eksikliği sendromu ilk olarak Cordono ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Cordono ve arkadaşları insan serumunda düşük seruloplazmin ve bakır düzeylerinin nötropeni, hipokromik-mikrositik anemiye neden olduğunu ve bu bozuklukların Cu kombine prepatları ile düzeltilebileceğini tespit etmişlerdir (Cordano et al, 1966).

Bakır metabolizmasında iki genetik anormallik tanımlanmıştır. Menkes hastalığı X'e bağlı resesif genetik bir bozukluktur. Büyüme geriliği, çelik saç sendromu ve nörolojik defisit ile giden bir hastalıktır. İlk olarak 1962 yılında Danks ve arkadaşları tarafından tanımlanan Menkes hastalığında serum idrar ve karaciğerde düşük bakır düzeylerine rağmen, eritrosit bakır düzeyleri normal ancak bakır emilimi düşük bulunmuştur (Gordon et al, 1997).

<i>Enzim</i>	<i>Molekül Ağırlığı</i>	<i>Yapısı</i>	<i>Katalizlediği Reaksiyon</i>	<i>Doku dağılımı</i>
<i>Cu-Zn SOD</i>	32	2 subunit içerir. Herbir subunit 1 Cu 1 Zn içerir	Süperoksit \rightarrow H ₂ O ₂	En çok beyin, karaciğer, korteks
<i>EC-SOD</i>	135	4 subunit içerir. Herbir subunit 1 Cu 1 Zn içerir	Süperoksit \rightarrow H ₂ O ₂	Hücre dışı matriks
<i>Sitokrom-c oksidaz</i>	90	1 Cu 1 Fe içerir.	O ₂ + ADP \rightarrow H ₂ O + ATP	Mitokondri
<i>Lizil Oksidaz</i>	32	1 sıkı Cu, 5-9 arası gevşek bağlı Cu içerir.	Lizin \rightarrow aminoadinik semialdehit	Bağ dokusu
<i>Dopamin β Hidroksilaz</i>	290	4 subunit içerir herbir subunit 2 Cu içerir	Dopamin \longrightarrow noradreshin	Sempatik sinir sistemi, Adrenal bez
<i>Seruloplazmin</i>	135	3 çift sıkı Cu, 1 gevşek Cu içerir	Fe ⁻² \rightarrow Fe ⁺³	Serum

Çizelge 1.4.1.1 Bakır içeren enzimler ve fonksiyonları

Wilson hastalığı otozomal ressesif bir hastalıktır ve karaciğer, beyin, böbrek ve korneada toksik bakırın birikmesi ile karakterizedir. Ortalama plazma bakır seviyeleri normalden düşük olmasına rağmen, serbest (bağlanmamış) bakır fonksiyonunda yükselme olur.

Çeşitli enfeksiyonlar, miyokard enfarktüsü, sirozlar, hepatit olguları, lenfoma ve lösemi gibi maling hastalıklar, kollajen doku hastalıkları ile anemilerde serum bakır düzeyleri artmaktadır (Widdowson, 1969; Eastham , 1975).

Bakır durumu ile kolesterol arasındaki ters ilişki nedeni ile total vücut bakır ile koroner risk arasındaki ilişki artık bilinmektedir. Kesin veya relatif bakır eksikliği hiperkolesterolemiye ve bundan dolayı aterosklerotik kalp hastalıklarında predispoze rol oynamaktadır (Klevay, 1980). Bakır, bu fonksiyonunu lipoprotein metabolizmasında rol oynayan hidroksimetilglutaril CoA, heparin-serbestleyici lipoprotein lipaz ve lesitin-kolesterol açıl transferaz gibi önemli enzimlerin aktiviteleri üzerindeki etkisi ile gösterebileceği düşünülmektedir (Lau and Klevay, 1982; Harvey et al, 1981; Yount et al, 1990).

Bakır immün sistem üzerinde de etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bakır eksikliği ile değişmiş immün fonksiyonlar arasındaki ilişki, ilk olarak 1960 yılında tanımlanmıştır. Marjinal bakır eksikliğinde lenfosit sayısı ve cevabı azalırken, lökositlerin detoksifikasyon aktiviteleri de bozulmuştur. Bu, süperoksit üretimindeki düşmüş kapasitenin bir göstergesi olabilir (Gordon et al, 1997).

Bakırın insan metabolizmasındaki önemli fonksiyonlarının yanında, yüksek redoks potansiyelinden dolayı, hem serbest halde hem de serbest radikal oluşumuna katılarak LDL'nin oksidatif değişimine, sonuçta ateroskleroza neden olabileceği düşünülmektedir (Gordon et al, 1997).

1.4.2 Çinko (Zn)

Çinko bütün bitki ve hayvan dokusunda bulunduğu gibi, insan beslenmesinde esansiyel kabul edilen bir iz elemettir. Organizmada bütün organlara dağılmış olan çinko, prostatda, saçın bileşiminde, deri ve kemikte önemli düzeyde bulunur. Koroid ve retina da ise göreceli olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Widdowson , 1969).

Erişkinlerde ortalama çinko düzeyleri 1.4-2.3 gr arasında olup, normal biyolojik aktivite için tavsiye edilen günlük alım 10-15 mg'dır (Prasad A.S., 1966). Her ne kadar çinko hem hayvansal hem de bitkisel besinlerde bulunsa da, bunların absorpsiyonu aynı derecede değildir. Çinkonun retansiyonu, idrarla boşaltımı ve terle atılımı hesaplanarak yapılan metabolik çalışmalarda, normal kadın ve erkeklerin günde 2.2 mg çinkoya gereksinimleri olduğu görülmüştür (Halsted et al, 1974).

Çinko absorpsiyonu büyük oranda duodenum ve jejunumun proksimalinde gerçekleşir. Absorpsiyon süreci, aktif, enerjiye bağımlı ve spesifik çinko bağlayıcı ligandlar aracılığı ile gerçekleşir (Evans et al, 1975; Eckhert et al, 1977). Liganda bağlı çinko, enterositlerin plazma membranlarındaki spesifik bağlayıcı yerlere çinkoyu depolayarak, çinko emilimini düzenler. Emilim yüzdesi, besinlerden yararlanma oranına ve hastadaki nütrisyonel çinko durumuna bağlı olarak değişir. Emilim, çinko eksikliği mevcut olduğunda çok daha artar. Çinko ve bakır, mukoza hücrelerinde aynı emilim yerlerini paylaştıklarından dolayı antagonisttirler. Diyetle fazla bakır mevcudiyetinde, çinko emilimi önemli derecede azalır (Van Compton, 1969). Çinko, ince bağırsakta epitelyal hücrelere eriştikten sonra metallothionein'e bağlanır. İntrasellüler metallothionein, intrasellüler çinko dağılımı etkiler ve portal sisteme geçen çinko hızını belirler (Cousins, 1979). Portal sistemde çinko ya albümin ya da transferrinle kompleks yaparak karaciğere taşınır.

Vücuttaki total çinkonun %90'ı kemiklerde ve kaslarda bulunur. Geri kalan %10'un çoğu pankreas, karaciğer ve kandadır. Kandaki az miktarda çinkonun %80'i eritrositlerde, %20'si ise plazmadadır. Plazmadaki çinkonun yaklaşık %50'si albümine gevşekçe bağlıdır. Geri kalan, α_2 makroglobuline sıkıca bağlıdır. Küçük bir miktar da serbest amino asitlere (histidin ve sistein) bağlıdır (Giroux and Henkin, 1972).

Biyolojik reaksiyonlarda, oksidasyon veya redüksiyona uğramayan çinkonun en önemli özeliği kompleks iyonlar oluşturabilme yeteneğidir. Çinko bütün yumuşak dokular, kan hücreleri, diş ve kemiklerde proteinlere bağlanmış

olarak bulunur. Açlıkta, bu depolardan mobilizasyon olmakla beraber, metabolik gereksinimleri karşılamak için yeterli değildir. Çünkü çinkonun hareketi doku içine doğrudur (Grant J.P., 1991).

Vücuttaki metabolik işlemlerin çok büyük bir kısmında rol alan Zn'nin metabolik fonksiyonları büyük oranda metalloenzimler içinde yer alması ile ilişkilidir. Çinko atomu, metalloprotein molekülüne sıkıca bağlı olup, sıklıkla aktif katalitik bölge içinde yer alır.

İnsandaki önemli metalloenzimleri; karbonik anhidraz, karboksipeptidazlar, çeşitli dehidrogenazlar (alkol dehidrogenaz), aldolazlar, fosfotazlar (alkalen fosfotaz), izomerazlar, transfosforilaz, timidin kinaz, RNA ve DNA polimerazlar, aspartat transkarbomilazdır. Bu metalloenzimler serbest radikallerin inaktivasyonu, amino asit metabolizması ve DNA-RNA sentezi dahil birçok olaya katılır. Deneysel çalışmalarda çinko yetersizliği ile RNA polimeraz yapısı ve m-RNA'nın temel kompozisyonunun değiştiği saptanmıştır. Sonuç olarak protein sentezine bağımlı tüm fonksiyonlar çinko yetersizliğinden etkilenecektir. Büyüme-gelişme, sellüler immünite, fertilitate ve plazma protein seviyeleri süprese olacaktır. Çinko, yara iyileşmesi için de çok önemlidir. Çinko yetersizliği yara iyileşmesini belirgin ölçüde geciktirirken, fazlalığın bu iyileşmeye pozitif bir katkısı olmaz. Ayrıca, çinko A vitamininin karaciğerden mobilize edilmesi içinde gereklidir (Okada et al, 1995; Prasad , 1995; Smith et al, 1973).

Çinkonun DNA sentezi ve hücre bölünmesi üzerindeki önemli etkisi, yetersizliğinde lenfosit proliferasyonunun baskılanmasına yol açacaktır. Bu arada bir timik hormon olup, T lenfosit maturasyonu için gerekli olan timulin de çinko bağımlı bir hormon olduğu için lenfosit differensiyonu ve maturasyonu da negatif yönde etkilenecektir. Ayrıca çinko yetersizliğinde T-helper lenfositlerinden IL-2 üretimi de azalmaktadır. Sonuç olarak çinko lenfosit fonksiyonlarını çok farklı mekanizmalarla etkilemekte ve sellüler immünite de çok önemli bir rol oynamaktadır (Prasad , 1995). Son yıllarda, çinkonun membran stabilize edici özelliğinin endotel bariyer fonksiyonunun korunmasında önemli bir yeri olabileceği

ve TNF gibi sitokinlerin oluşturduğu endotel bariyer disfonksiyonunun ateroskleroz gibi kronik vasküler patolojilere yaklaşımı etkileyebilecek bir gelişmedir (Mc Clain et al, 1995).

Çinko, insan vücudunda önemli bir antioksidan enzim olan Cu,Zn-SOD'un aktivitesi ve stabilizasyonunda önemli rol oynar. Çinkonun sabit bir valansı olduğu için (Sadece Zn^{++} şeklinde bulunabilir) çinko tuzları serbest radikal hasarına yol açmazlar. Çeşitli laboratuvar çalışmaları ile çinkonun antioksidan gibi davrandığı gösterilmiştir. Çünkü Zn, çeşitli biyolojik moleküllere bağlanarak redoks potansiyeli yüksek demir ve bakırın bağlanmasını ve dolayısı ile bunların yapacağı oksidatif hasarı önlemektedir (Gutteridge and Halliwell, 1994).

Çeşitli araştırmacılar çinkonun, kemik kalsifikasyonu için esansiyel bir iz element olduğu açıklanmıştır. Diyetteki çinko fazlalığının anemi ve bakır eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir. Çinko, demirin ferritin olarak dokuda depolanmasını sınırlandırmakta ve anemi oluşmasına neden olmaktadır (Prasad , 1966; Prasad , 1995).

Pankreasın alfa ve beta hücrelerinde bulunan çinko, insülin tutulmasında önemli işlev yapmakta ve glikozun membran transportu ile kullanımında etkin görev almaktadır (Küilerich et al, 1990).

Enfeksiyon, çinkonun karaciğer tarafından tutulumunu artırarak kan çinko seviyesini düşürür. Kısa bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında çinko yetersizliği çok belirgindir (Gell et al, 1973). Özellikle Chrom hastalığının remisyon veya aktivasyon atakları ile plazma çinko düzeyleri arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Aktivasyon atakları sırasında hastaların çoğunda kan çinko düzeyleri düşüktür (Okada et al, 1995).

Çinko eksikliğine bağlı gözlenen en ağır klinik tablo otozomal ressesif gaçişli olan ve infantlarda gözlenen akrodermatitis enteropatika'dır. Kalın ve kabalaşmış cilt görünümü, persistan diyare, büyüme ve gelişme geriliği,

enfeksiyonlar ve bazen bir kaç yıl içinde ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. Dışardan Zn verilmesi ile klinik remisyon hızla sağlanıyor.

1.4.3 Menapoz ve Hormon Kullanımının Cu ve Zn Düzeyleri ile İlişkisi

Çinko/bakır oranı kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Menapozla birlikte görülen LDL-Kolesterol'de artma, HDL-Kolesterol'deki azalma düşük çinko/bakır oranının lipoprotein metabolizması üzerindeki etkileri ile uyumlu olması, eser elementler üzerinde östrojenin etkilerine vurgu yapılmasına neden olmaktadır.

Total vücut bakır ile koroner risk arasındaki ilişki yıllarca vurgulanmıştır (Klevay , 1987). Çinko/bakır oranı, hipotezinin sahibi Klevay'a göre ilişki, bakır durumu ile kolesterol arasındaki ters ilişki nedeniyledir. Kesin veya göreceli bakır eksikliği, yüksek serum çinko/bakır oranına, sonuçta hiperkolesterolemiye ve bundan dolayı aterosklerotik kalp hastalıklarında majör rol oynamaktadır (Klevay , 1980).

Menapozal dönemde plazma serbest bakır konsantrasyonunun artması seruloplazmine bakırın afinitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Menapoz ile azalan seruloplazmin konsantrasyonu bakırın doku dağılımını etkilemektedir. Östrojen tedavisi; bakırın emilimi, plazma ve doku seviyelerini artırarak özellikle lipid metabolizması ve antioksidan potansiyel üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (Chen et al, 1979).

Çinko ve bakır emilim düzeyinde birbirlerinin antagonisti gibi davranmaktadır. Menapozla birlikte çinko ve bakırın değişen doku seviyeleri, östrojen tedavisi ile düzenlenmekte ve bu durum östrojenin antiaterojenik potansiyele katkısını güçlendiren ek bir mekanizma sağlamaktadır.

1.5 Lipidler, Antioksidanlar ve İz Elementlerin Birbirleri ile İlişkisi

Dolaşımda yüksek düzeyde total kolesterol ve LDL-Kolesterol kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörleridir. LDL/HDL oranı üzerinde etkili olan tüm faktörler kardiyovasküler sistem üzerinde de etkili olmaktadır.

Total kolesterol düzeyleri çinko ve bakır durumundan etkilenmektedir. Kesin ve göreceli bakır eksikliğinin yüksek çinko/bakır oranına bunun da hiperkolesterolemiye yol açtığı, yüksek çinko konsantrasyonunda HDL-Kolesterol'ün düşmesi, çinko/bakır oranının kardiyovasküler hastalıklarda predispoze rol oynayabileceğini düşündürmektedir(Klevay, 1980; Klevay, 1987).

Çinko ve bakır durumu bu etkilerini, lipoprotein metabolizmasında etkili olan çeşitli enzimler üzerinden gösterebileceği yolundaki veriler birikmektedir. Bakır eksikliğinde total kolesterol seviyelerindeki artma, bakırın heparin-serbestleyici lipoprotein lipaz aktivitesi üzerindeki etkisi nedeni ile olabileceği düşünülmektedir (Carr and Lei, 1989). Araştırmalar ayrıca, bakırın lesitin-kolesterol açıltransferaz ve mevalonat metabolizması üzerindeki etkilerine de dikkat çekmişlerdir (Allen and Klevay, 1978).

Dolaşımda yüksek LDL-Kolesterol endotelin maruz kaldığı stresi arttırarak damar duvarında subendotelyal boşlukta birikmekte ve vasküler hücreler tarafından sekrete edilen süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil, fenoksil ve peroksinitrit gibi serbest radikaller tarafından okside edilmekte ve sonuçta ateroskleroza yol açmaktadır.

Redoks aktif değişim metallere bakır ve demirin, özellikle de bakırın, LDL-oksidasyonunu indüklediği yolunda çeşitli kanıtlar mevcuttur. İn vivo ortamda hücre-yardımlı LDL oksidatif modifikasyonunu hızlandırmakta ve bu yolla lökosit ve köpük hücre oluşumunu güçlendirmektedir. Ayrıca bakır ve çinko

eksikliğinde süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi azalmaktadır. Bakır, dolaylı veya dolaysız olarak nitrik oksit sentezini bozarak endotel disfonksiyonuna yol açarak koroner risk oluşturabilmektedir (Gordon et al, 1997).

LDL oksidasyonunda nitrik oksidin (NO) rolü tartışılmalıdır. Çeşitli deneysel çalışmalarda nitrik oksit prooksidan ya da antioksidan olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Nitrit oksit endotel hücreleri tarafından yapılmakta ve vasküler düz kaslara yayılmaktadır. Endotel bağımlı vazodilatasyondan sorumludur. Lümenin yüzeyine yayılan nitrik oksit, monositlerin ve plateletlerin endotel hücelerine yapışmasını engelleyerek aterosklerozun oluşup ilerlemesini engellemektedir (Rubanyi et al, 1986; Buğa et al, 1991).

Nitrit oksit, çeşitli dokularda haberci rol oynamasına rağmen kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına katılmaktadır. Nitrit oksit, süperoksit radikalleri ile birleşerek peroksinitrit oluşturmakta ve peroksinitrit seruloplazminden bakır iyonlarını serbestleyerek LDL oksidasyonunu hızlandırabilmektedir (Gordon et al, 1997).

Serbest radikal reaksiyonları, antioksidan sistemin (süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz, Seruloplazmin, GPx v.b.) yüksek konsantrasyonları tarafından kolaylıkla ortadan kaldırılmaktadır. Fakat patolojik şartlarda artan prooksidan potansiyel, antioksidan sistem tarafından yeterli şekilde yok edilememektedir. Sonuçta, artan prooksidan potansiyel endotel disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler hastalık riski oluşturmaktadır.

Domuzlarda, sıçanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda bakıra oranla yüksek miktarda alınan çinkonun hiperkolesterolemiye yol açtığı bildirilmiştir.

2. AMAÇ VE KAPSAM

Kadın cinsiyet hormonlarının azaldığı yok olduğu dönem menapoz olarak bilinmektedir. Menapozla değişen hormonal denge kadınları birçok hastalığa açık hale getirmektedir. Östrojenin koruyucu etkileri menapoz sonrası giderek azaldığı için, myokard infarktüsü, osteoporoz ve kalp hastalıklarına yakalanma riskleri artmaktadır.

Menapozal yaşam süresince kardiyovasküler hastalıklar en önemli sorundur. Koroner arter hastalıklarının morbidite ve mortalite insidansındaki cinsiyet farklılıkları çok iyi bilinmektedir. Üreme çağındaki kadınlar, erkeklere göre daha az kardiyovasküler hastalıklara yakalanması, over kaynaklı steroid hormonlara bağlanmıştır. Koroner kalp hastalığı insidansının premenapozal kadınlar arasında göreceli olarak düşük olması, ancak menapozla birlikte keskin bir artış göstermesi over kaynaklı steroidlerin rolü olarak düşünülmektedir.

Geniş bir düzeyde inanılmaktadır ki menapoz sonrasında kadınlar kardiyovasküler hastalıklara karşı desteğini kaybetmektedir. Bu da sirkülasyondaki östrojenin bu desteği sağladığına işaret etmektedir. Ancak overler tarafından üretilen östrojenin 15-20 yıl periyodunda azalması menapozun tek başına kardiyovasküler hastalıklardan ölüme olan etkisinin açıklanmasında zorluklara sebep olmaktadır. Buna ek olarak eğer östrojen aterogenezin erken basamaklarına etki ediyorsa, menapozdan sonra belirli bir aterosklerozun gelişmesi yıllar alacaktır. Belki bu da kadınların erkeklere göre kardiyovasküler hastalıklardan ölüm açısından daha geride yer aldığını açıklayabilir.

Kadınlara özel bir koroner risk girişimi olarak postmenapozal hormon tedavisi kullanılması, üç ayrı gözlemle ilişkilidir; postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler hastalık sıklığının daha yüksek olması, hormonlardan yarar görmeyi açıklayabilecek biyolojik açıdan mantıklı bir mekanizma bulunması ve hormon kullananlarda koroner olaylarda azalma olduğunu düşündüren bir dizi

gözleme dayalı çalışmanın verileri ile östrojenin yarar sağlamasını açıklayabilen biyolojik açıdan mantıklı mekanizmalar arasında HDL-Kolesterol'de artma, lipoprotein (a) da azalma ve LDL-Kolesterol'de azalma yönündedir.

Östrojenin bunların dışında sahip olduğu ileri sürülen olumlu etkisi, antioksidan potansiyeli arttırmasıdır. Östrojen, yapısındaki fenolik halka nedeniyle antioksidan etki gösterirken aynı zamanda genomik etki ile antioksidan enzim konsantrasyonunu arttırmaktadır. Kolesterol metabolizması, antioksidan savunma gibi önemli metabolik olaylarda rol oynayan birçok enzim çinko ve bakır durumundan etkilenmektedir. Menapozla değişen çinko/bakır oranı da, hormon replasman tedavisinden etkilenmektedir.

Bu çalışmanın amacı da; menapoz ve hormon kullanımında iz elementler, antioksidan sistem ve lipid profilinin nasıl bir değişim gösterdiğini incelemek olmuştur. Bu amaçla yaşları 46 ve 55 arasında değişen erken postmenapozal dönemdeki 50 kadında; HRT öncesi ve sonrası, plazma kolesterol, trigliserid, lipoprotein düzeyleri, iz elementler (çinko ve bakır) ile ekstrasellüler antioksidan sistemin (seruloplazmin aktivitesi) ve intrasellüler antioksidan sistemin (eritrosit SOD ve katalaz aktiviteleri) ölçümü yapılmıştır. Menapoz ve hormon replasman tedavisinde lipid metabolizması ile antioksidan sistem arasında ilişki yoğun bir şekilde karakterize edilmesine rağmen, eser elementler ile ilişkilendirilmesine yönelik literatür çalışmaları oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada; menapozla artan kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünde, hormon replasman tedavisinin rolünün, lipid metabolizması, antioksidan sistem ve iz elementler ışığında araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırmanın Yeri

Bu çalışma, Kocaeli ve çevresinde gerçekleştirilmiştir. Bireylerin seçildiği yerlere göre dağılımları ise şöyledir.

1. S.S.K. İzmit Hastanesi Kadın-doğum polikliniği	12 kişi
2. S.S.K. Kocaeli Hastanesi Kadın-doğum polikliniği	20 kişi
3. K.O.Ü Hastanesi Kadın-doğum polikliniği	57 kişi
4. Çeşitli duyurular ile	11 kişi

3.2 Araştırmaya Katılanların Seçimi

Bu çalışmada; menapozal şikayetlerle Kadın-doğum polikliniklerine başvuran 46-55 yaşları arasında, sigara içmeyen, herhangi sistemik hastalığı (örneğin; renal yetmezlik, diabetes mellitus, kalp hastalıkları gibi) olmayan, daha önce hiçbir östrojen preparatı kullanmayan 50 gönüllü erken postmenapozal olguda hormon replasman tedavisinden (HRT) önce ve tedaviye başladıktan 4,5 ay sonra alınan kan örnekleri kullanıldı. Kontrol grubu olarak yaşları 32-42 arasında değişen sağlıklı, sigara içmeyen ve menstruel düzeni normal 50 gönüllüden alınan kan örnekleri kullanıldı.

Ölçülere uygun olan bireyler öncelikle, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılmayı kabul eden katılımcılar çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma, 18 Mayıs 1998 - 2 Ekim 1998 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.3 Numunelerin Toplanması

10-12 saat açlık sonrası gelen bireylerden 15 cc kan, antekübital venden heparinli ve düz tüplere (Beckton Dickinson Vacutainer System Grenoble, France) alınmıştır. Toplanan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum

ve plazmaları ayrılmıştır. Lipidler, katalaz ve seruloplazmin hemen aynı gün analiz edilmiştir. SOD analizi için tam kan ve hormonlar (E2, LH, FSH) için ayrılan serum -20 C°'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır.

3.4 Çalışma Yöntemleri

3.4.1 Kullanılan Kimyasal Reaktifler Ve Cihazlar

Otoanalizörler	Bayer Opera Chemistry Systems Technicon RA-XT
Spektrafotometre	Jasco V-532 UV/VIS Spectrophometer
Spektrofotometre	Shimadzu Atomik Absorbsiyon Spectrophometer
Nefolometre	Boehringer Nefolometre
Soğutmalı Santrifüj	SANYO MSE Mistrol 2000R
Mikrosantrifüj	SIGMA 201M
Su Banyosu	BM 402
Eliza Cihazı	Bio-Tek Intsruments INC ELP40
Washer	Bio-Tek Intsruments INC ELX800
Vorteks	Nüve NM110
Etüv	Nüve NM500
Santrifüj	Nüve NF1215
Hassas Terazi	AND-NM200
Xanthine Oxidase	25 Ünite Sigma X 1875
Xanthine	1 Gr Sigma X 4002
Nitmbblue Tetrazolium	50 mg Sigma N6876
Etanol	3 Lt Riedel-De Haen
BSA	%22 10ml croma test
CuCl ₂	10mg MERCK
Etanol	2,5Lt MERCK
Sülfrik Asit	2,5Lt MERCK

NaCl	5kg	MERCK
Na ₂ HPO ₄	1kg	MERCK
NaH ₂ PO ₄	1kg	MERCK
H ₂ O ₂	2lt	MERCK
O-Diänisidine Dihidroklorid		SIGMA
NaOH	2kg	MERCK
Kolesterol Kiti		BIOTROL
Trigliserid Kiti		BIOTROL
HDL-Kol Kiti		Boehringer Mannheim

3.4.2 Lipid Düzeylerinin Ölçümü

Kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri Ope-RA (BAYER) otoanalizöründe çalışıldı. Kolesterol, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz yöntemi ile trigliserid, trigliserid lipaz yöntemi ile çalışıldı. HDL-kolesterol, fosfotungstik asit ve magnezyum ile çöktürme prensibine dayanarak tayin edildi. Bu yöntemde LDL ve VLDL fraksiyonları çöktürülerek supernatanda HDL-kolesterol ölçümü, otoanalizöre uygulanarak yapıldı. LDL-kolesterol, Friedewald formülüne göre hesaplandı.

Friedewald Formülü:

$$\text{LDL - Kol} = \text{Total Kolesterol} - \text{Trigliserid} / 5 + \text{HDL - Kol}$$

Lp (a) düzeyleri tint Elisa Biopool kiti kullanılarak mikro eliza cihazında tespit edildi. Prensibi: Serumdaki Lp (a), mikrotest kuyucuklarında bulunan Lp (a) antikorlarına inkübasyon süresince bağlanır. Daha sonra peroksidaz konjüge Lp (a) eklenerek bağlı Lp (a) işaretlenir. Böylece "sandwich" formu oluşur. Bağlanmayan konjüge antikorlar yıkanarak peroksidaz substrat eklenir. Oluşan sarı renk serumdaki Lp (a) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Serum ApoA-I ve ApoB düzeyleri nefolometrik yöntemle çalışıldı. Serumda bulunan apolipoproteinler spesifik antikorlara bağlanarak immün kompleksler oluşturulur. Bu kompleksler üzerine gelen ışığın etrafa saçılan

kısımının enerjisi nefelometre ile ölçülür. Standardize edilmiş şartlar altında, saçılan ışığın miktarı; saçılmaya neden olan partiküllerin hem konsantrasyonu hem de boyutunun (büyüklüğü, hacmi) bir fonksiyonu olacaktır.

3.4.3 Eritrosit SOD Aktivitesi Ölçümü(Sun et al,1988)

Kan heparinli tüpe alındı.

Ksantin Oksidaz Solüsyonu:

2M buzda soğutulmuş amonyum sülfat ile sulandırılarak taze olarak hazırlandı.

Ksantin oksidazın son konsantrasyonu 167 U/L oldu.

SOD Çalışma Reaktifi:

40 hastalık çalışma için, 200 mL'lik beherde aşağıdakiler hazırlanıp iyice karıştırıldı.

40 mL	0,3 mmol/L	Ksantin solüsyonu
20 mL	0,6 mmol/L	EDTA solüsyonu
20 mL	150 µmol/L	Nitrobluetetrazolium
12 mL	400 mmol/L	Na ₂ CO ₃ solüsyonu
6 mL	1 gr/L	Sığır Serum Albümin

Örneklerin Hazırlanması:

Heparinli tam kan alındıktan sonra, 3000 rpm'de 10 dakika 0-4 C°'de santrifüj edilerek plazma ayrıldı. 0,1 mL eritrosit, 0,9 mL buzlu su (4 C°) ile lizis edildi. 0,3 mL kloroform ve 0,5 mL etanol ile hemoglobün uzaklaştırıldı. 1 dakika vortekslendi. Karışım 4500 g'de 90 dakika boyunca santrifüj edildi. Supernatan sıvı, 100 sulandırma faktörü ile sulandırıldı.

0,5 mL sulandırılmış solüsyon, Cu-ZnSOD aktivitesini ölçmek için kullanıldı.

Çalışma:

40 tüpe;

2,45 mL SOD çalışma reaktifi eklendi.

0,50 mL standart veya sùlandırılmış supernatan sıvı eklendi.

SON HACİM, 3,0 mL'dir.

İçerik ve içerik oranları şöyledir:

Ksantin	0,1 mmol/L
EDTA	0,1 mmol/L
Sığır Serum Albümini	50 mg/L
NBT	25 µmol/L
Ksantin oksidaz	9,9 nmol/L
Na ₂ CO ₃	40 mmol/L

40 tüp, su banyosuna (25 C°) kondu. Her tüpe 50 µL ksantin oksidaz solüsyonu 30 sn aralıklarla eklendi. Her tüp 20 dakika inkübe edildi. Reaksiyona 1 mL 0.8 mmol/L CuCl₂ eklenerek durduruldu. Ksantin oksidazın eklendiği son tüp ile CuCl₂ eklenecek olan ilk tüp arasındaki zaman 30 sn olmalı. Bu şekilde yapıldığı takdirde 40 tüp, 40 dakikada çalışılmış olur. 15 dakikada spektrofotometrik okuma yapılır.

Formazan oluşumu **560 nm**'de saptandı.

Bu şartlar altında, 560 nm'de ki blank absorbansı yaklaşık 0,17 olarak bulundu.

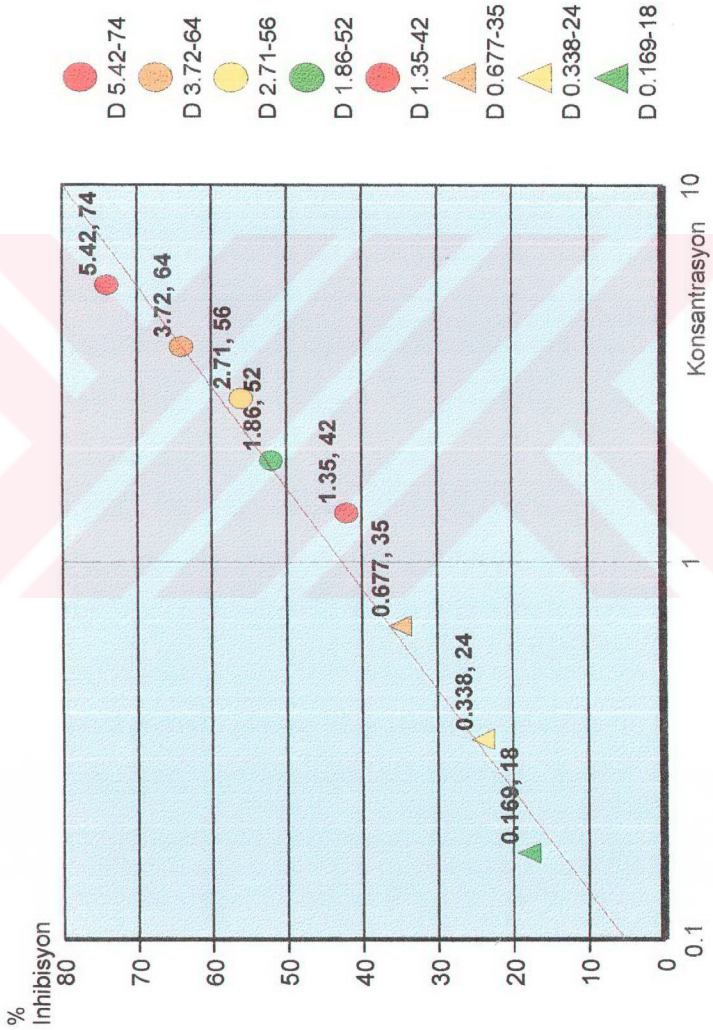
$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{(A_{\text{blank}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{blank}}} \times 100\%$$

x-axis protein konsantrasyonu (Cu ZnSOD aktivitesi; U/L).

y-axis'i % inhibisyon olacak şekilde kalibrasyon eğrisi çizildi. Bu

Grafik 3.4.3.1'de gösterilmiştir.

Grafik 3.4.3.1 SOD'un kalibrasyon grafiği



1 *ünite SOD*, NBT redüksiyon oranının %50 inhibe eden protein miktarı olarak kabul edildi.

Hasta sonuçları kalibrasyon eğrisinden elde edildi.

3.4.4 Eritrosit Katalaz Aktivitesi Ölçümü

Kan heparinli tüpe alındı.

Kullanılan Reaktifler:

1.50 mmol/L fosfat tamponu, pH:7.0

2 Hidrojen peroksit çözeltisi (30mmol/L); 0,34mL %30'luk H₂O₂ fosfat tamponu ile 100 ml'ye seyreltildi.

Örneklerin Hazırlanması:

Heparinli tam kan alındıktan sonra; 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek plazma ve lökositleri ayrıldı. Eritrosit sedimenti izotonik NaCl ile 3 kez yıkandı. Yaklaşık 5gr Hb/100ml su içeren stok hemolizat hazırlandı. Bu konsantre hemolizat 1:500 oranında fosfat tamponu ile seyreltildi edildi. Daha sonra küvetler aşağıdaki gibi hazırlandı.

AYRAÇ (ml)	KÖR	ÖRNEK
Fosfat Tamponu	1	-
Hemolizat	2	2
H ₂ O ₂ Solüsyonu	-	1

Örnek üzerine H₂O₂ ilavesi ile süre başlatılırken, 240 nm'de köre karşı iki okuma yapılarak absorbanstaki düşüş kaydedildi. Katalaz aktiviteleri aşağıda verilen formüle göre hesaplandı.

$$\text{Katalaz}(k / \text{gr Hb}) = \frac{2,3}{\Delta t} \times \log \frac{A_1}{A_2} \text{sn}^{-1} \times \text{grHb}$$

Her birim zamanda absorpsiyondaki farklılık (Ab. 240 nm) katalaz aktivitesi ile doğru orantılıdır (Chance and Herbert, 1950).

3.4.5 Seruloplazmin Ferro-Oksidaz Aktivitesinin Tayini

O-dianisidine dihidroklorid kullanılarak serum seruloplazmin oksidaz aktivitesinden serum seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesi belirlenmesi esasına dayanır. O-dianisidine dihidroklorid oksijen varlığında PH:5'te seruloplazmin tarafından oksitlenir, oluşan ürün sülfirik asit ile solibize edilip 540 nm'de ölçülür (Schosinsky et al, 1974).

Ayırıklar:

- 1- Asetat tamponu; pH:5, iyonik güç 0,1
- 2- Sülfirik asit çözeltisi: 9 mol/Lt
- 3- O-dianisidine dihidroklorür: 7,88 mmol/Lt

Deneyin Yapılışı:

5 ve 15 dk işaretli iki deney tüpüne 0,05 ml serum ve 0,75 ml asetat tamponu konuldu. Deney tüpleri 30 C'de ki su banyosunda 5 dk inkübe edildi. Her bir tüpe 0,2 ml O-dianisidine dihidroklorid konulurken süre başlatılır. 5 dk sonra "5 dk" işaretli tüp su banyosundan alınarak üzerine 2 ml H₂SO₄ çözeltisi (9 molar) eklenerek karıştırılır. 540 nm'de mor-kırmızı renkli solüsyonun absorbansı okundu. 15 dakika da "15 dk" işaretli tüp alınarak üzerine 2 ml 9 molar sülfirik asit çözeltisi eklenerek hemen karıştırıldı. Oluşan mor-kırmızı renkli solüsyonun absorbansı 540 nm'de ölçüldü. De iyonize su kör olarak kullanıldı. Seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

A₅: 5. Dakikada okunan absorbans

A₁₅: 15. Dakikada okunan absorbans

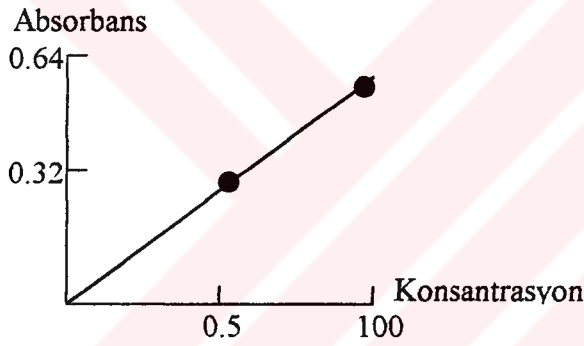
$$\text{Seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesi} = (A_{15} - A_5) \times 6,25 \cdot 10^2 \text{ U/L}$$

3.4.6 Bakır Ve Çinko Düzeylerinin Tayini

Serum örneklerinde bakır ve çinko eser element düzeyleri Shimadzu Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AA-680) ile saptandı.

3.4.6.1 Bakır Tayini

Bakır ölçümü için 9987 Titrisol 1000 ± 0.002 gr Cu ($\text{CuCl}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$) Merck (E. Merck, D.6100 Darmstadt, F.R. Germany) standart stok solüsyonundan $0.5 \mu\text{gr/mL}$ Cu standart çözeltileri hazırlandı. Blank olarak distile su kullanıldı. Alette dalga boyu olarak 324.8 nm, hava asetilen gaz karışımı (8/1.8), slit aralığı 0.5 nm ve B.G.C. modu seçildi. Bu şartlarda kör ve standart çözeltiler alete verilerek kalibrasyon grafiği çizdirildi.

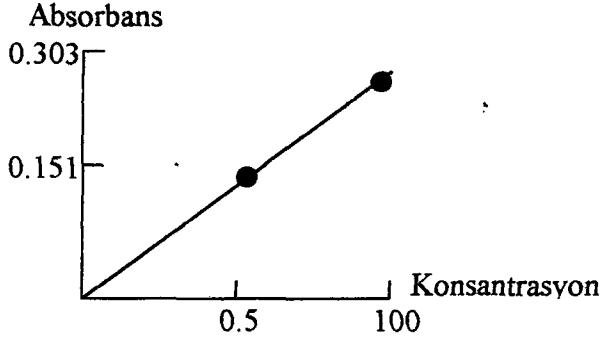


Bakır kalibrasyon grafiği

Daha sonra ölçülecek örnekler cihaza verilerek bakır konsantrasyon değerleri elde edildi.

3.4.6.2 Çinko Tayini

Çinko ölçümü için 9953 Titrisol 1000 ± 0.002 gr Zn ($\text{ZnCl}_2 \pm \%0.06$ HCL) Merck (E. Merck, D.6100 Darmstadt, F.R. Germany) standart stok solüsyonundan $0.5 \mu\text{gr/mL}$ ve $0.1 \mu\text{gr/mL}$ Zn standart çözeltileri hazırlandı. Blank olarak distile su kullanıldı. Alette dalga boyu olarak 213.9 nm, hava asetilen gaz karışımı (8/20), slit aralığı 0.5 nm ve B.G.C. modu seçildi. Bu şartlarda blank ve standart çözeltiler alete verilerek kalibrasyon grafiği çizdirildi.



Çinko kalibrasyon grafiği

Örnekler bakır ölçümüne benzer şekilde cihaza verilerek Zn konsantrasyon değerleri elde edildi.

3.4.7 İstatistiksel Yöntemler

Olguların değerlendirilmesinde Windows programı için hazırlanmış olan SPSS 5.0.1 versiyon paket istatistik programından yararlanılmıştır.

Bağımsız grup parametrelerinin karşılaştırılmasında “independent sample t-test”, bağımlı grup parametrelerinin karşılaştırılmasında “paired sample t-test” kullanılmıştır. Korelasyonların saptanması için Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, postmenapozal kadınlara östrojen/progesteron içeren preparatlar verilerek menapoz semptomlarında ortaya çıkacak neticeler araştırıldı. Bu amaçla yaşları 46-55 arasında değişen, sigara içmeyen, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, daha önce hiçbir östrojen preparatı kullanmayan 50 gönüllü erken postmenapozal olguda hormon replasman tedavisinden önce ve tedaviye başladıktan 4,5 ay sonra alınan kan örnekleri kullanıldı. Kontrol grubunda ise, yaşları 29-42 arasında değişen, sağlıklı, sigara içmeyen, vitamin ve mineral hapları almayan, daha önce hiçbir hormon preparatı kullanmayan ve menstruel düzeni normal 50 premenapozal gönüllüden alınan kan örnekleri kullanıldı.

Alınan kan örneklerinde serum kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, Lp (a), eritrosit katalaz ve süperoksit dismutaz, serum seruloplazmin, bakır ve çinko düzeyleri belirlendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS programında yapıldı. Premenapozal kontrol grubu verilerinin ortalama ve standart sapmaları çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Premenopozal kontrol grubu parametrelerinin düzeyleri

<i>Parametreler</i>	<i>Ortalama±SD</i>	<i>Normal Değer</i>	<i>% 5</i>	<i>% 95</i>
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	190.4±22.45	140-200	150.4	223.8
<i>LDL - Kol (mg/dl)</i>	125.6±22.8	0-130	86.2	170.9
<i>HDL - Kol (mg/dl)</i>	41.2±4.6	>35	35.0	48.0
<i>VLDL - Kol (mg/dl)</i>	24.1±9.4	0-30	8.0	38.4
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	118.7±46.1	60-120	4107	188.5
<i>Apo A-I (mg/dl)</i>	154.9±13.9	135-230	131.2	180.0
<i>Apo B (mg/dl)</i>	143.1±23.0	65.145	116.0	187.2
<i>Apo B/Apo A-I</i>	0.9±0.2		0.8	1.2
<i>Lp (a) (mg/dl)</i>	19.7±8.4	<30	8.2	36.5
<i>Kol/HDL-Kol</i>	4.7±0.9	<5	3.5	6.4
<i>LDL-Kol/HDL-Kol</i>	3.1±0.8	<3.5	1.9	4.8
<i>SOD (U/grHb)</i>	1614.3±384.7	1102-1601	1082.0	2239.8
<i>Katalaz (k/grHb)</i>	288.9±45.4	217-409	214.8	357.0
<i>Seruloplazmin (U/L)</i>	114.9±20.8	62-140	82.0	146.8
<i>Cu (µg/dl)</i>	91.7±9.1	70-155	77.4	105.0
<i>Zn(µg/dl)</i>	86.8±8.5	70-140	75.0	105.6
<i>Zn/Cu</i>	0.95±0.11		0.75	1.2
<i>Yaş</i>	38.1±3.2		30.5	42.0

Çizelge 4.2 Postmenapozal kadınlarda HRT öncesi çalışılan parametrelerin düzeyleri.

<i>Parametreler</i>	<i>Ortalama±SD</i>	<i>% 5</i>	<i>% 95</i>
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	214.9±30.2	155.5	272.0
<i>LDL - Kol (mg/dl)</i>	144.7±29.9	93.5	205.0
<i>HDL - Kol (mg/dl)</i>	37.4±4.8	29.0	48.5
<i>VLDL - Kol (mg/dl)</i>	31.2±11.5	14.0	54.0
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	153.4±55.3	72.0	242.5
<i>Apo A-I (mg/dl)</i>	136.6±13.2	112.2	162.0
<i>Apo B (mg/dl)</i>	154.2±12.9	133.9	182.1
<i>Apo B/Apo A-I</i>	1.1±0.2	0.9	1.4
<i>Lp (a) (mg/dl)</i>	27.9±14.8	9.6	54.7
<i>Kol/HDL-Kol</i>	5.8±1.1	4.2	7.7
<i>LDL-Kol/HDL-Kol</i>	3.9±0.9	2.2	6.1
<i>SOD (U/grHb)</i>	1088.6±324.3	613.5	1802.5
<i>Katalaz (k/grHb)</i>	262.2±51.5	179.0	317.0
<i>Seruloplazmin (U/L)</i>	106.3±17.8	79.0	133.0
<i>SOD/Katalaz (U/k)</i>	4.3±1.5	2.5	7.4
<i>SOD/ Seruloplazmin (L/grHb)</i>	10.4±3.0	6.6	17.2
<i>Cu (µg/dl)</i>	97.0±11.9	76.5	117.5
<i>Zn(µg/dl)</i>	75.6±9.6	58.5	94.0
<i>Zn/Cu</i>	0.80±0.6	0.55	1.12
<i>Yaş</i>	49.9±2.5	47.0	54.0

HRT öncesi postmenapozal kadınlarda çalışılan parametrelerin düzeyleri çizelge 4.2'de; HRT aldıktan 4.5 ay sonra çalışılan parametrelerin düzeyleri çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3 Postmenapozal kadınlarda HRT sonrası çalışılan parametrelerin düzeyleri

<i>Parametreler</i>	<i>Ortalama±SD</i>	<i>% 5</i>	<i>% 95</i>
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	200.3±26.6	157.0	251.0
<i>LDL - Kol (mg/dl)</i>	127.6±26.4	86.0	183.0
<i>HDL - Kol (mg/dl)</i>	42.6±5.6	35.0	55.0
<i>VLDL - Kol (mg/dl)</i>	31.7±11.9	12.5	51.0
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	156.7±59.6	62.5	253.0
<i>Apo A-I (mg/dl)</i>	159.8±11.5	142.4	182.3
<i>Apo B (mg/dl)</i>	135.3±14.2	106.1	162.9
<i>Apo B/Apo A-I</i>	0.9±0.1	0.7	1.0
<i>Lp (a) (mg/dl)</i>	25.6±13.8	9.2	52.6
<i>Kol/HDL-Kol</i>	4.8±0.9	3.2	6.4
<i>LDL-Kol/HDL-Kol</i>	3.1±0.8	1.8	4.3
<i>SOD (U/grHb)</i>	1305.4±372.4	823.0	2145.5
<i>Katalaz (k/grHb)</i>	233.2±53.9	166.0	327.5
<i>Seruloplazmin (U/L)</i>	126.2±18.4	88.5	159.0
<i>SOD/Katalaz (U/k)</i>	5.8±1.8	3.0	9.3
<i>SOD/ Seruloplazmin (L/grHb)</i>	10.5±3.1	6.3	17.0
<i>Cu (µg/dl)</i>	105.2±13.7	75.5	127.0
<i>Zn(µg/dl)</i>	77.6±8.7	65.0	96.0
<i>Zn/Cu</i>	0.75±0.13	0.55	1.11
<i>Yaş</i>	49.9±2.8	47.1	54.1

Premenapozal kontrol grubu ile postmenapozal çalışma grubu (HRT öncesi) verilerinin karşılaştırılması SPSS programında (Independent sample t-test) kullanılarak yapılmıştır. İki grubun karşılaştırılması çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4 Premenapozal kontrol grubu ile HRT öncesi postmenapozal çalışma grubunun veri düzeylerinin karşılaştırılması.

<i>Parametreler</i>	<i>Premenapozal Grup</i>	<i>Postmenapozal Grup</i>
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	190.4±22.5***	214.9±30.2***
<i>LDL - Kol (mg/dl)</i>	125.6±22.8***	144.7±22.9***
<i>HDL - Kol (mg/dl)</i>	41.2±4.6***	37.4±4.8***
<i>VLDL - Kol (mg/dl)</i>	24.1±9.4**	31.2±11.5**
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	118.7±46.1**	153.4±55.3**
<i>Apo A-I (mg/dl)</i>	154.9±13.9***	136.6±13.2***
<i>Apo B (mg/dl)</i>	143.1±23.0**	154.2±12.9**
<i>Apo B/Apo A-I</i>	0.9±0.2***	1.1±0.2***
<i>Lp (a) (mg/dl)</i>	19.7±8.4**	27.9±14.8**
<i>Kol/HDL-Kol</i>	4.7±0.9***	5.8±1.1***
<i>LDL-Kol/HDL-Kol</i>	3.1±0.8***	3.9±0.9***
<i>SOD (U/grHb)</i>	1614.3±384.7***	1088.6±324.3***
<i>Katalaz (k/grHb)</i>	288.9±45.4***	262.2±51.5***
<i>Seruloplazmin (U/L)</i>	114.9±20.8*	106.3±17.8*
<i>Cu (µg/dl)</i>	91.7±9.1*	97.1±11.9*
<i>Zn(µg/dl)</i>	86.8±8.5***	76.5±9.6***

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Buna göre; premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda koroner risk faktörlerinden total kolesterol (p<0.001), LDL-kolesterol (p<0.001), trigliserid (p<0.01), VLDL-kolesterol (p<0.01), kol/ HDL-kol oranı (p<0.001), LDL-kol / HDL-kol oranı (p<0.01), LDL-Apo B (p<0.05), Kol-Apo

B/Apo A-I oranı ($p<0.01$) ve LDL-Apo B/ Apo A-I oranında ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı. Koroner kalp hastalıklarında bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp (a) düzeyleri, premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$). Anti-aterojenik lipoprotein HDL-kolesterol düzeyleri, premenapozal kontrol grubuna postmenapozal çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı ($p<0.001$). Antioksidan sistemi enzimlerinden eritrosit SOD ve katalaz ile serum seruloplazmin aktiviteleri, premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdikleri saptandı (Sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$). Yaşayan bütün sistemlerin hücresel faaliyetlerinde gerekli olan eser elementlerden bakırın serum düzeyleri premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$) gösterirken, çinko düzeyleri anlamlı bir azalma ($p<0.001$) gösterdiği saptandı.

Postmenapozal çalışma grubunda, HRT almadan önce ve HRT aldıktan 4.5 ay sonraki verilerin istatistiksel karşılaştırılması SPSS programında "Paired sample t-test" kullanılarak yapıldı. İki grubun karşılaştırılması çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

HRT sonrası verilerin HRT öncesi verilere göre postmenapozal kadınlarda koroner risk faktörlerinden total kolesterol ($p<0.001$), LDL-kol ($p<0.01$), kol/HDL-kol oranı ($p<0.001$) ve LDL-kol/HDL-kol oranında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı. Koroner kalp hastalıklarında bağımsız bir risk faktörü kabul edilen Lp (a) düzeyleri; HRT sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı.

HRT öncesi postmenapozal çalışma grubuna göre HRT sonrası, HDL-kol ($p<0.001$) ve Apo A-I düzeyleri ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptandı.

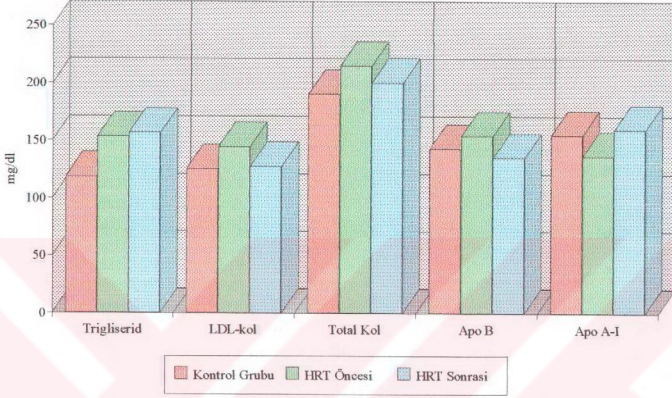
Antioksidan sistemi enzimlerinden eritrosit SOD ($p<0.001$) ve serum seruloplazmin ($p<0.001$) aktivitelerinde HRT sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken eritrosit katalaz ($p<0.01$) aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.

Çizelge 4.5 postmenapozal çalışma grubunun HRT öncesi ve sonrası verilerin istatistiksel karşılaştırılması

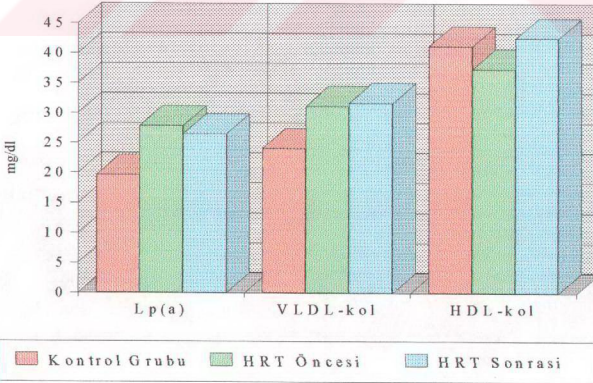
<i>Parametreler</i>	<i>HRT öncesi postmenapoz</i>	<i>HRT sonrası postmenapoz</i>
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	214.9±30.2***	200.3±26.6***
<i>LDL - Kol (mg/dl)</i>	144.7±22.9***	127.6±26.4***
<i>HDL - Kol (mg/dl)</i>	37.4±4.8***	42.6±5.6***
<i>VLDL - Kol (mg/dl)</i>	31.2±11.5	31.7±11.9
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	153.4±55.3	156.7±59.6
<i>Apo A-I (mg/dl)</i>	137.6±12.7***	159.8±11.5***
<i>Apo B (mg/dl)</i>	153.8±13.1***	135.3±14.2***
<i>Apo B/Apo A-I</i>	1.1±0.2***	0.9±0.1***
<i>Lp (a) (mg/dl)</i>	27.9±14.8***	25.6±13.8***
<i>Kol/HDL-Kol</i>	5.8±1.1***	4.8±0.9***
<i>LDL-Kol/HDL-Kol</i>	3.9±0.9***	3.1±0.8***
<i>SOD (U/grHb)</i>	1088.6±324.3***	1305.4±372.4***
<i>Katalaz (k/grHb)</i>	262.2±51.5**	233.2±53.9**
<i>Seruloplazmin (U/L)</i>	106.3±17.8***	126.2±18.4***
<i>Cu (µg/dl)</i>	97.1±11.9***	105.2±13.7***
<i>Zn(µg/dl)</i>	76.5±9.6	76.6±8.7

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$

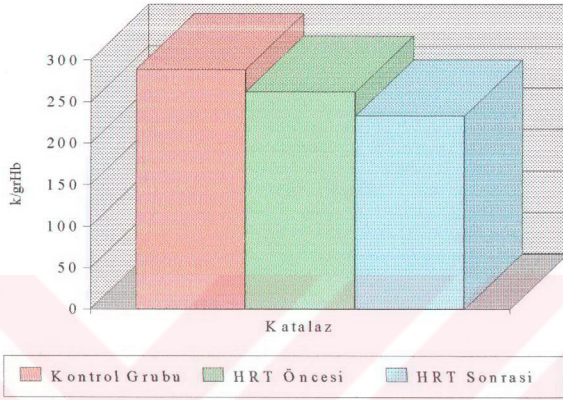
Grafik 4.1 Trigliserid, LDL-kol, Total kolesterol, Apo B ve Apo A-I'in gruplara göre dağılımı.



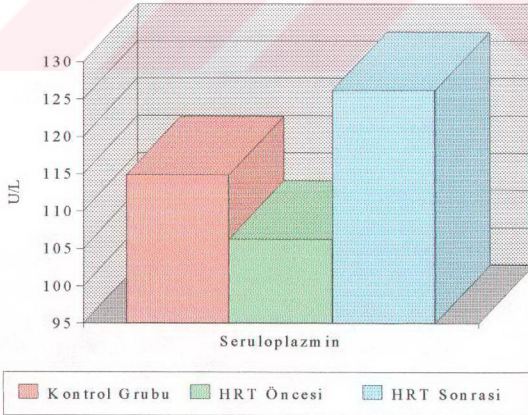
Grafik 4.2 Lp (a), VLDL-kol ve HDL-kol'un gruplara göre dağılımı.



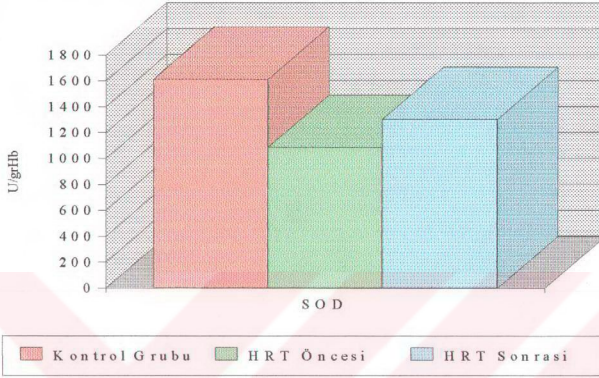
Grafik 4.3 Katalaz'ın gruplara göre dağılımı



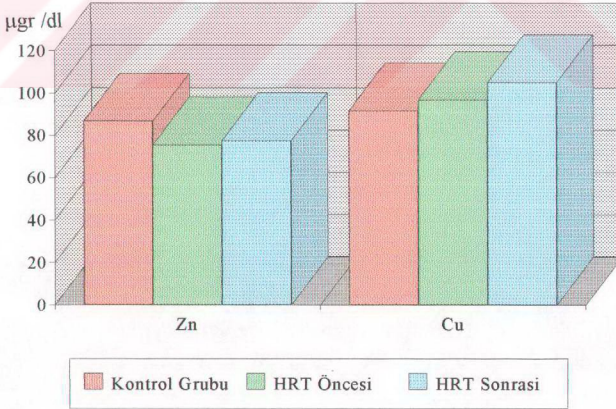
Grafik 4.4 Seruloplazmin'in gruplara göre dağılımı



Grafik 4.5 SOD'un gruplara göre dağılımı



Grafik 4.6 Bakır ve Çinko'nun gruplara göre dağılımı



Serum bakır düzeylerinde, postmenapozal çalışma grubunda HRT sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptanırken ($p<0.001$), Zn düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Korelasyon analizleri SPSS programında Pearson testi ile yapıldı. Premenapozal kontrol grubu verilerinin korelasyonları çizelge 4.6'da, HRT öncesi postmenapozal çalışma grubunun korelasyon analizi çizelge 4.7'de HRT aldıktan 4.5 ay sonraki çalışma postmenapozal çalışma grubu verilerinin korelasyon analizi çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.6 Premenapozal kontrol grubu verilerinin korelasyon analizi

<i>Parametreler</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Kol - LDL-Kol	.8822	$p<0.001$
Kol - LDL-Kol /HDL-Kol	.7391	<0.001
LDL-kol/HDL-kol	.7995	<0.001
Kol - VLDL-Kol	.3861	<0.01
LDL - Apo B	.3941	<0.01
Kol - Apo B/Apo A-I	.2896	<0.05
LDL - Apo B/Apo A-I	.4425	<0.01
Kol - Cu	-.3155	<0.01
Lp (a) - katalaz	.3483	<0.05
Cu - Zn	.3096	<0.05
Zn/Cu - kol	.2989	<0.05
Zn/Cu - LDL-kol	.3096	<0.05

Buna göre, kolesterol düzeyi ile LDL-kol ($p<0.001$), LDL-kol/HDL-kol oranı ($p<0.001$), LDL-kol/HDL-kol oranı ($p<0.001$), VLDL-kol ($p<0.01$) ve trigliserid ($p<0.01$) ile pozitif, serum bakır düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0.05$).

HDL-kol düzeyleri ile LDL-kol ($p<0.001$) ve LDL-kol/ HDL-kol oranı ($p<0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

Lp (a) ile eritrosit katalaz enzim aktivitesi arasında pozitif korelasyon ($p<0.05$). Eser elementlerden bakır ile çinko arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Çinko/bakır oranı ile kolesterol ve LDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Çizelge 4.7 HRT öncesi ve sonrası postmenapozal çalışma grubu verilerinin korelasyon analizi

<i>Parametreler</i>	HRT öncesi		HRT sonrası	
	r_1	p_1	r_2	p_2
<i>Kol-kol / HDL-kol</i>	.7389	<0.001	.7600	<0.001
<i>Kol- LDL- kol</i>	.8349	<0.001	.8725	<0.001
<i>Kol- VLDL-kol</i>	.3298	<0.05	.3323	<0.05
<i>Kol- LDL- kol/ HDL- kol</i>	.6313	<0.001	.7175	<0.001
<i>Trigliserid-kol</i>	.3289	<0.05	—	—
<i>Trigliserid- Lp (a)</i>	-.2933	<0.05	—	—
<i>Trigliserid - kol/ HDL- kol</i>	—	—	.3254	<0.05
<i>HDL- kol- kol/ HDL- kol</i>	—	—	-.7186	<0.001
<i>HDL-kol - Apo A-I</i>	—	—	.3703	<0.05
<i>HDL- yaş</i>	-.3057	<0.05	—	—
<i>Seruloplazmin-Cu</i>	-.3364	<0.05	—	—
<i>SOD - Seruloplazmin</i>	.3398	<0.05	—	—

Buna göre, HRT öncesi postmenapozal kadınlarda kolesterol düzeyleri ile LDL-kol ($p<0.001$), kolesterol-kol/ HDL-kol oranı ($p<0.001$), LDL-kol/HDL-kol ($p<0.001$) ve VLDL-kol ($p<0.05$) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Trigliserid düzeyleri, kolesterol ($p<0.05$) ile pozitif, Lp (a) ($p<0.05$) ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

HRT öncesi postmenapozal kadınlarda Yaş ile HDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

HRT öncesi postmenapozal kadınlarda eritrosit SOD aktivitesi ile serum seruloplazmin ferroksidaz aktivitesi arasında pozitif korelasyon ($p<0.05$), serum seruloplazmin ferroksidaz aktivitesi ile bakır düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$).



5. TARTIŞMA

Erkekler kadınlara oranla daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahip olmalarına rağmen, koroner kalp hastalığı kadınlarda da en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Menapoz öncesi kadınlarda koroner kalp hastalığı çok daha az görülmekte, menapozu takiben insidans süratle artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nüfusun yaş ortalamasının artması nedeni ile hayatının üçte birini postmenapozal dönemde geçirmek zorunda olan ve hormonal değişikliklerin doğuracağı sonuçlardan etkilenen kadın nüfusunda önemli artışlar olacaktır (Grosignani, 1992). Postmenapozal problemler bu nedenle en önemli sağlık sorunudur.

Postmenapozal dönemde östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı olarak osteoporoz, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre menapozal yaşam süresince en önemli sorun kardiyovasküler hastalıklardır (Eaker and Gastelli , 1990).

Menapozal yaşam süresince kadınlar, ovaryal hormonlar sayesinde koroner arter hastalıklarından büyük ölçüde korunmaktadır. Menapozla birlikte seks steroid metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile risk hızla artmaktadır. Hem deneysel hem klinik veriler bu koruma kaybının endojen östrojenlerin eksikliğinden kaynaklandığı yönündedir. Reprodüktif yıllar boyunca kadınların koroner risk faktörlerinden korunması nedeni ile koroner kalp hastalığı insidansında erkeklere göre 10 yıl geriden gelirler; miyokard enfarktüsü ve ani ölümler açısından ise 20 yıl avantajları vardır (Siddle et al, 1986). Bunun nedeni karmaşıktır; genel görüş östrojen ve androjenlerin farklı etkileri nedeni ile olduğudur. Östrojenin sağladığı bir etki olan genç kadınlardaki daha düşük LDL ve daha yüksek HDL düzeyleri bu koruma için belirgin bir faktördür. Yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda kan HDL-kolesterol düzeyi 10 mg/dl daha yüksektir. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri, premenapozal kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha azdır; ancak menapozdan sonra aniden yükselir. Menapozdan sonra aterojenik lipidler 60 yaşına

kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski, kadınlarda iki katına çıkar. Bununla birlikte; tüm yaşları gözönüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran 10 mg/dl daha fazladır. Erkeklerle göre kadınlarda bulunan daha yüksek HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL artırıcı); erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) net etkisini yansıtmaktadır. Menapoz yaşlarında (48-55 yaşları) ortalama kolesterol düzeyi, kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir; HDL düzeyi düşer, LDL ise artar (Matthews et al, 1989).

İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, total ve LDL-kolesterol düzeyleri, postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre daha yüksek, buna karşın HDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olan Lp (a) düzeyleri de postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre daha yüksek seyretmektedir. Yine elde edilen önemli sonuçlar arasında kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL-kolesterolle göre kardiyovasküler hastalıkla daha yakından ilişkili olduğu yönündedir (Wilson, 1980; Jacobs et al, 1990).

Mortalite istatistiklerinin cross-sectinal incelemeleri, hem erkeklerde hem de kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölümlerde artan yaşla birlikte sabit bir artışın olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Menapozdan sonra aterosklerotik özellikte bir lipid ve lipoprotein profiline doğru bir kayma olduğuna işaret edilmektedir (Campos et al, 1988). Bu durum, menopoz süresince tek başına yaşlanmaya bağlı etkiyi aşan bir ölçüde HDL-kol'de azalma, LDL-kol'de artma olduğunu ortaya koyan longitudinal takiplerle de teyid edilmiştir (Mattheus et al, 1989). Menapozdan sonraki yıllarda kardiyovasküler hastalık insidansında izlenen artışta bu durumu yansıtmaktadır.

Bizim çalışmamızda da, HRT almamış erken postmenapozal grupta (46-55 yaş) premenapozal kontrol grubuna (29-42 yaş) göre total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.001$). Birçok epidemiyolojik çalışmalarda bu yükselmiş kolesterol konsantrasyonlarının postmenapozal kadınlarda koroner arter hastalığı için bir risk

faktörü olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Yine Framingham çalışmalarında total kolesterol konsantrasyonu ile koroner arter hastalığı arasında direk bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Matthews et al, 1989).

Postmenapozal kadınlarda aterosklerozun gelişme riskini daha da fazla arttırabilen VLDL-kolesterol seviyelerindeki artışında etkili olduğu gösterilmiştir (Matthews et al, 1989). Bizim olgularımızda da postmenapozal kadınlarda VLDL-kolesterol düzeyleri premenapozal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.01$). Trigliserid konsantrasyonları da koroner risk faktörü olarak gösterilmektedir (Barbir et al, 1994; Matthews et al, 1989). Bizim çalışmamızda da premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal grupta TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.01$).

Apolipoproteinler denen yüzey proteinleri, hücre yüzeyindeki lipoprotein reseptör moleküllerine bağlanan noktaları oluşturur. Apo A-I ve Apo B ölçümünün, koroner risk belirlemede HDL ve LDL-kol'u ölçmek kadar anlamlı olduğu bildirilmektedir (Salonen et al, 1993). Apo A-I, HDL'nin yapısal proteini ve LCAT enziminin aktivatörüdür. LDL'nin yüzey proteini olan Apo B, yapısal rolüne ek olarak LDL reseptörü ligandı olarak fonksiyon görmektedir.

Belirli bir Apoprotein sınıfının apoprotein bileşkesinin onun aterojenik potansiyelini tayin ettiği görüşünden hareketle, düşük Apo A-I düzeylerine karşılık yüksek Apo B düzeylerinin, aterojenik risk indikatörü olarak lipidler kadar güvenilir oldukları bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da, HRT almamış koroner risk altındaki postmenapozal çalışma grubunda premenapozal kontrol grubuna göre Apo B düzeyleri ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken, Apo A-I düzeyleri ($p<0.001$) anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı.

Yüksek Lp (a) konsantrasyonları, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olarak düşünülmektedir (Meilahn et al, 1991). Lp (a) ile ilgili olarak Türkiyede yapılan çalışmalarda,

sağlıklı premenapozal kadınlarda ortalama Lp (a) düzeyleri 21 mg/dl olarak bildirilmiştir (Kafkaslı ve arkadaşları, 1996). Orta Karadeniz bölgesinde sağlıklı 482 kadın üzerinde yapılan çalışmalarda ortalama Lp (a) düzeyleri 21.9 mg/dl olarak bulunmuştur (Adam ve arkadaşları, 1997). Bizim bulgularımızda, postmenapozal kontrol grubunda ortalama Lp (a) düzeyleri 19.7 ± 8.4 mg/dl olarak bulunurken, koroner risk altındaki postmenapozal kadınlarda 27.9 ± 14.8 mg/dl bulunmuştur. Premenapozal kontrol grubuna göre HRT öncesi postmenapozal kadınlarda Lp (a) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 1.01$).

Östrojen nedeni ile menapoz öncesi dönemlerdeki kadınlarda total kolesterol - HDL-kolesterol lehine yüksek iken menapozla birlikte serum HDL-kolesterol seviyeleri azalır (Wilson et al, 1985). Bizim bulgularımızda da, postmenapozal grupta HDL-kolesterol düzeyleri premenapozal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($P < 0.001$).

Lipid metabolizması, antioksidan savunma gibi önemli metabolik olaylarda rol oynayan bir çok intrasellüler ve ekstrasellüler enzimler çinko ve bakırla birlikte (Gordon et al, 1997). Son yıllarda çinko ve bakır durumunun özellikle bakırın lipoprotein metabolizmasında etkili olabileceği yolundaki veriler biriktirmektedir. Bakır, LDL belki de HDL biyosentez ve metabolizmasını düzenliyor gibi görünmektedir. Bakır bu fonksiyonunu, lipoprotein metabolizmasında kilit enzimler olan hidrosimetilglutaril CoA, heparin serbestleyici lipoprotein lipaz ve lesitin-kolesterol açıltransferaz gibi enzimlerin yapısına girerek veya kofaktör gibi etkileyerek gösterebilmektedir (Lau et al, 1992; Harvey et al, 1981; Yount et al, 1990).

Deneyisel çalışmalarda serum bakır ve total kolesterol seviyeleri arasındaki ters ilişki ile ilgili birçok rapor mevcuttur. Deneyisel bakır eksikliğinde, LDL veya HDL-kolesterol seviyeleri, araştırılan hayvan türüne bağlı olarak arttığı görülmüştür. Leu ve Klevay'ın bunun bakırın heparin-serbestleyici lipoprotein lipaz aktivitesi üzerindeki etkisi ile olabileceğini önermiş olmalarına rağmen, bu ilişkinin nedenleri açık değildir (Leu and Klevay, 1982). Carr ve Lei çalışmalarında, bakır

eksikliğinde hepatik klerens oranındaki artmaya rağmen, vasküler HDL havuzunda artma olduğunu tespit etmişlerdir (Carr and Lei, 1989). Araştırmacılar ayrıca bakırın lesitin - kolesterol açıltransferaz ve mevalonat metabolizması üzerindeki etkilerine dikkat çekmişlerdir (Allen et al, 1978; Harvey et al, 1981).

Domuzlarda ve sığınlarda yapılan çalışmalarda, ayrıca insan üzerindeki deneylerde çinko eksikliği hipokolesterolemiye yol açmıştır (Burch et al, 1975; Sandstead et al, 1978). Sığınlarda yapılan çalışmalarda, çinko eksikliğine bağlı hipokolesteroleminin artmış safra asidi sekresyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (Topping et al, 1978).

Bakır durumunun kolesterol metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Klevay ve arkadaşları, sağlıklı genç erkeklerde ani serum bakır düşüşünün plazma kolesterolünde artışla sonuçlandığını göstermişlerdir (Klevay et al, 1984). Freeland ve arkadaşları kadınlarda yaptıkları çalışmalarda, serum bakır ve kolesterol arasındaki ters ilişkiyi rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, serum bakır ve kolesterol arasındaki ters ilişkiyi çinli erkeklerde de göstermişlerdir (Freeland - Graves and Han, 1980). Bizim bulgularımızda da premenapozal kontrol grubunda total kolesterol düzeyi ile serum Cu konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptadık ($r: -.3155$, $p<0.05$). Tersine serum bakır seviyeleri ile LDL-kolesterol arasında pozitif korelasyon olduğunu destekleyen deneysel çalışmalar da vardır. McMaster ve arkadaşları, 1055 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, yaş ile bakır düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (McMaster et al, 1992). Magalova ve arkadaşları 19-59 yaşları arasında koroner risk faktörleri taşıyan ve taşımayan kadınlarda yaptıkları çalışmada, koroner risk faktörleri taşıyan grupta çinko düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen, bakır düzeylerinde anlamlı bir artış saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, yaş ile bakır düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bizim bulgularımızda da premenapozal kontrol grubuna göre koroner risk altındaki postmenapozal kadınlarda bakır düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken ($p<0.05$), çinko düzeylerinde ise anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.001$).

Azalan ovaryal hormon düzeyleri postmenapozal kadınlarda aterojenik lipid profili sağlarken aynı zamanda antioksidan potansiyelin azalmasına da neden olmakta ve sonuçta hücre ve dokularda serbest radikal etkilerinin artmasına neden olmaktadır (Gutteridge and Halliwell, 1994). Östrojen, yapısındaki fenolik halka nedeni ile antioksidan özellik göstermekte aynı zamanda hücre içi reseptörleri aracılığı ile hedef hücrelerde spesifik genlerin ekspresyonunu sağlayarak total antioksidan potansiyeli arttırmaktadır (Ratcyh et al, 1987). Azalan östrojen düzeyleri postmenapozal dönemde total antioksidan potansiyelin azalmasına ve sonuçta organizmada prooksidan-antioksidan dengesi prooksidanlar lehine bozulmaktadır. Prooksidan potansiyel artan aterojenik lipid profili ile birlikte organizmada kontrolsüz serbest radikal oluşumuna yol açarak yaşlanma, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarında yer aldığı, insan sağlığını ve neslini önemli ölçüde tehdit eden pek çok hastalığın gelişmesinde etkili olmaktadır.

İlerleyen yaş ile birlikte kadınlarda östrojen hormonunun azalması, uzun sürede aterojenik lipid profili sağlarken aynı zamanda plazma ve eritrosit antioksidan savunma sistemlerinde değişikliklere yol açarak total antioksidan potansiyelin azalmasına ve sonuçta hücre ve dokularda serbest radikal etkilerinin artmasına neden olmaktadır. Menapozla aterojenik lipid profilinin artması serbest radikal oluşumunu arttırmaktadır. Bunun enzim sistemlerindeki azalmadan ya da antioksidanların artan serbest radikallerle tüketilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Castelli et al, 1971; Kannel et al, 1971).

Antioksidan savunma sistemleri serbest radikal oluşumunu dengeleyemezler ise, prooksidan durum lehine bir artış kaçınılmazdır. Antioksidan sistemlerin fonksiyonu, serbest radikalleri fizyolojik düzeyde tutmaktır. Bilindiği gibi SOD, katalaz ve seruloplazmin intrasellüler ve ekstrasellüler ortamlarda hücre ve dokuları serbest radikallere karşı korumaktadır. Hücre ve dokularda pro-oksidan lehine bir artış özellikle LDL'nin oksidasyonuna neden olarak ateroskleroza neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda da premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda seruloplazmin Ferro-oksidad, eritrosit SOD ve katalaz aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (sırasıyla $P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.001$). Antioksidan enzim aktivitelerindeki azalma, yaşla birlikte azalan östrojen düzeyine bağlı metabolik değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Menapoza bağlı koroner risk faktörlerindeki artışın antioksidan enzim sistemlerindeki azalmadan yahut da hiperlipidemi sonucu ortaya çıkan metabolik değişikliklerin antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki koordinasyonu bozmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Eser elementler çinko ve bakır, lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinin yanında antioksidan birçok enzimin işleyişinde de görev almaktadır. Bunların başında Cu,Zn-SOD (süperoksit anyonlarını bağlayabilen bir enzim) gelmektedir. Çinko, SOD'ın aktivitesinden çok protein yapının stabilizasyonunda görev almaktadır. Çinko tuzları serbest radikal hasarına yol açmazlar. Çeşitli laboratuvar çalışmaları ile çinkonun antioksidan gibi davrandığı gösterilmiştir (Gutteridge et al, 1994). Çünkü Zn, çeşitli biyolojik moleküllere bağlanarak demir ve bakırın bağlanmasını ve dolayısı ile bunların yapacağı oksidatif hasarı önlemektedir. Bakır iyonları, oksidatif hasarı önlemede rol oynayan Cu, Zn-SOD ve seruloplazminin intrinsik yapılarında önemli fonksiyonlar üstlenmektedir (Gordon et al, 1997). Bakır bu önemli fonksiyonlarının yanında yüksek redoks potansiyalinden dolayı, serbest radikal reaksiyonlarına katılarak, reaktivitesi az olan radikallerin daha reaktif şekillere dönüşmesini hızlandırmaktadır. Bu etkisini ancak serbest halde iken gösterebildiği, çeşitli moleküllere özellikle de proteinlere bağlı halde iken radikal reaksiyonlarında yer almadıkları bildirilmiştir. Bu nedenle bakırın taşınmasında ve depolanmasında görev alan proteinlerin antioksidan savunmaya önemli katkıları vardır. Bakır bağlayıcı bir taşıyıcı protein olan serulaplazmin, ferro-oksidad aktivitesi gösterir ve ferro-demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek demirin transportunu sağlarken, serbest radikal oluşumunu baskılamaktadır.

Bizim bulgularımızda, premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda azalan çinko düzeylerine karşılık, bakır düzeyleri

artmaktadır. Aynı zamanda postmenapozal kadınlarda antioksidan enzimler SOD, katalaz ve seruloplazmin aktivitesi azalmaktadır. Seruloplazmin düzeylerinin azalması, artan doku serbest bakır düzeyleri ile ve birlikteliğini açıklamaktadır. Artan doku serbest bakır düzeyleri ile birlikte azalan antioksidan potansiyel, postmenapozal kadınlardaki artan koroner risk ile açıklanabilir.

Östrojenin antioksidan potansiyeli, HRT'nin ateroskleroza önlemede ileri sürülen mekanizmalardan birini oluşturabilir. Östrojen yapısındaki fenolik halka nedeni ile antioksidan etki gösterirken, aynı zamanda hücre içi reseptörleri aracılığı ile hedef hücrelerde spesifik genlerin ekspresyonunu uyararak total antioksidan potansiyeli arttırmaktadır (Gordon et al, 1997).

Bizim bulgularımızda da, HRT sonrası seruloplazmin ve eritrosit SOD, katalaz enzim aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.01$). SOD enzim aktivitesindeki artışa paralel olarak üretilen H_2O_2 'nin detoksifiye edilmesinde katalaz ve/veya GPx enzim aktivitelerinin eşlik etmesi gerektiği ileri sürülmektedir (Warner, 1994). Diğer taraftan katalaz enziminin H_2O_2 'nin detoksifikasyonunda devreye girebilmesi için H_2O_2 'lerin belirli bir düzeye ulaşması gerektiği ileri sürülmektedir (Akman et al, 1989). Bu sav göz önüne alındığında Se-Gpx'in hızla çalışarak ortamdaki H_2O_2 düzeyini mümkün oldukça düşük düzeyde tuttuğu izlenimi doğmaktadır. Dolayısı ile Se-Gpx enzimide çalışarak, katalaz enziminin HRT'ye bağlı davranış biçimi açıklığa kavuşabileceği düşüncesindeyiz. LDL modifikasyonunun ateroskleroz patogenezinde oynadığı rolü destekleyen anlamlı kanıtlara rağmen, modifikasyonun hangi mekanizma ile olduğu açık değildir. Salonen ve arkadaşları, Doğu Finlandiyalı erkeklerde yaptıkları çalışmalarda depo demirinin marker'ı olan ferritin düzeyleri ile miyokard enfarktüsü arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir. (Salonen et al, 1992). McMaster ve arkadaşları Kuzey İrlanda' da yaptıkları çalışmalarda, bakırın koroner arter hastalıklarında klasik bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (McMaster et al, 1992). Bu bulgular, LDL oksidasyonunda redoks aktif değişim metalleri demir ve bakırın fonksiyonel rolüne işaret etmektedir. Bizim bulgularımızda da, HRT sonrası serum bakır seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.

Bu durum seruloplazmin düzeylerindeki artışla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. HRT sonrası seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesindeki artış, demir metabolizması üzerinde östrojenin etkisini işaret etmektedir. Demir ve bakır metabolizması üzerindeki HRT'nin bu etkisi, östrojenin olası antioksidan etki mekanizmalarından birini oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

Östrojen KVH riskini azaltmasında birçok mekanizma ileri sürülmüşse de en çok üzerinde durulan lipid profili üzerine olan etkileridir. Menapoz ile birlikte serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde düşüş, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış meydana gelmekte ve lipid profilindeki bu olumsuz değişiklikler ateroskleroza yatkınlığı arttırmaktadır (Matthews et al, 1989).

Postmenapozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin, serum LDL düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Bizim bulgularımızda da, HRT aldıktan 4,5 ay sonra total ve LDL-kolesterol düzeyleri, HRT öncesi düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (Sırasıyla $P<0.001$, $P<0.001$).

Östrojenin total ve LDL-kolesterolü azaltma mekanizması, lipoproteinlere bağlanma ve temizleme özelliklerinde yatmaktadır. Östrojen LDL'lerin karaciğer membranına yapışmasını artırarak LDL'lerin temizlenmesinde bir artma sağlamaktadır. LDL'lerin karaciğer membranlarına bağlanmalarındaki artış, LDL reseptörlerindeki ekspresyon artışının aracı olduğu karaciğerdeki apolipoprotein (Apo) B/E LDL reseptörlerinin spesifik up-regülasyonu ile olmaktadır. LDL reseptörlerindeki up-regülasyon LDL'nin temizlenmesinde artışa neden olmakta bunun sonunda da plazmadaki artıkların ve dolaşımdaki LDL'lerin azalmasına neden olmaktadır (Ma et al, 1986; Srivastava et al, 1993). Östrojen alımında total kolesteroldeki azalma, LDL oluşumu ile karşılaştırıldığında LDL'lerin uzaklaştırma oranlarındaki artış ile ilişkilidir (Applebaum et al, 1989).

Lipoprotein taneciklerinin protein kısımları kardiyovasküler hastalık riskiyle yakından ilişkilidir. Sentezlerinde ve ya yapılarındaki genetik anormallikler ateroskleroz ile sonlanabilir. Geniş bir prospektif çalışmada, HRT'ye bağlı olarak HDL-kol ile Apo A-I düzeylerinin arttığı, LDL-kol ile Apo B düzeylerinin azaldığı ve birlikteliği gösterilmiştir (Nabulsi et al, 1993). Bizim bulgularımızda postmenapozal kadınlarda HRT sonrası Apo B düzeylerinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, Apo A-I düzeylerinde ($p<0.001$) anlamlı bir artış saptandı.

Eksojen östrojen alımında ilk-geçiş etkisi nedeni ile oral alındığından plazma trigliserid konsantrasyonunda artış olmaktadır. Trigliseridlerdeki bu artış, dolaşımda VLDL formunda karaciğer trigliserid sekresyonunda artış nedeni ile olmaktadır. Büyük, yüzen kolesterolden fakir VLDL partiküllerinin arteriyal duvara geçme ve aterojenik olma şansları küçük, daha yoğun ve kolesterolden zengin partiküllere göre daha azdır (Knopp et al, 1994). Bizim bulgularımızda postmenapozal kadınlar HRT aldıktan sonra trigliserid düzeylerinde hafif bir yükselme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Östrojen aterosklerozda rol oynayan diğer lipoproteinlere karşıda etkilidir. Bu etki belkide östrojenin yararlı etkilerini açıklayacaktır. Lp (a), apoB ve apolipoprotein (a) denilen daha büyük glikoproteinden oluşan LDL benzeri plazma proteinidir. LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan hastalarda Lp (a)'nın relatif riski de yüksektir.

Yüksek Lp (a) seviyeleri koroner arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülüyor olmasına rağmen, Lp (a) konsantrasyonunu düşüren metodlar çok azdır. Alkol alımı, neomisin ile birlikte veya onsuz nikotinik asit, Vit E, ω -3 yağ asitleri ve N-asetilsistein Lp (a) konsantrasyonlarını düşürmede etkili oldukları bildirilmektedir (Vaelimaeki et al, 1991; Schmidt et al, 1991).

Bununla birlikte, bu ilaçların uygulanması açık olmayan mekanizmalar, birbirini tutmayan sonuçlar ve vaka azlığı sebebi ile henüz tavsiye edilmemektedir.

Son zamanlarda epidemiyolojik çalışmalar, Lp (a) konsantrasyonlarının menapoz sonrası, total kolesterol ve LDL-kolesterol gibi arttığı ve östrojen alan menapoz sonrası kadınların almayanlara oranla daha düşük Lp (a) ile total kolesterol ve LDL-kolesterolle sahip oldukları rapor edilmektedir (Meilahn et al, 1991; Nabulsi et al, 1993). Bizim bulgularımızda da HRT sonrası diğer aterojenik lipidlerle birlikte Lp (a) düzeyleride istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($P<0.01$).

Östrojenin, ateroskleroza engellemesinde önemli bir mekanizma da HDL-kolesterol seviyelerini arttırmasıdır. HDL - kolesterol, kolesterolün aterogenez sürecine katılmasını engelleyebileceği ya da "ters kolesterol taşınması" adı verilen kolesterolün aterosklerotik lezyonlardan uzaklaştırılmasında önemli rol üstlenmektedir. Bizim bulgularımızda premenapozal kontrol grubuna göre postmenapozal kadınlarda azalan HDL-kolesterol düzeyleri, 4,5 aylık HRT kullanımından sonra istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini bulduk ($P<0.001$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Menapoz, hormon yoksunluğunun olduğu, ancak diğer hormon yoksunluklarından farklı olarak hastalık olarak nitelendirilmeyen bir dönemdir.

Kadının menopoz sonrası yaşam süresi uzadıkça, östrojen replasman tedavisi yapılması veya yapılmaması, önemli bir karar haline gelmektedir. Menapozun erken bulgularının (semptomatik) giderilmesi için östrojen replasman tedavisinin kullanılmasında önem kazanan nokta osteoporoz ve kardiyovasküler hastalığın önlenmesidir.

Menapoz öncesi kadınlarda düşük koroner kalp hastalıkları oranı, menopoz sonrası koroner kalp hastalıkları mortalitesindeki güvenlik sınırının daralması ve menopoz sonrası östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda azalmış koroner kalp hastalıkları insidansı gibi bir çok epidemiyolojik çalışma sonuçları koroner kalp hastalıklarının oluşumuna karşı östrojenlerin koruyucu rolünü ortaya koymuştur. Östrojenin ateroskleroza engellemesinde önemli mekanizmalardan biri lipid ve lipoprotein profili üzerindeki olumlu etkileridir. Bizim çalışmamızda HRT'nin lipid profili üzerine olumlu etkilerinin olduğunu doğrulamaktadır. Östrojenin bunların dışında sahip olduğu ileri sürülen olumlu etkisi antioksidan potansiyeli artırmasıdır. Eser elementlerden çinko ve bakır hem lipoprotein metabolizmasında hem de antioksidan sistem üzerinde etkilidir. Ancak HRT'ye bağlı çinko ve bakır metabolizmasının, antioksidan sistem ve lipid metabolizması ile etkileşimi konusunda çözüme kavuşmayan noktalarda mevcuttur. Bu amaçla, ileride, kardiyovasküler hastalıkların alt tiplerinin patogenezi ve fizyopatolojisinin ve risk profilindeki farklılıkların vurgulanarak, özellikle HRT'ye bağlı olarak eser elementler, antioksidan sistem ve lipid metabolizmasındaki değişimlerin ve bu parametrelerin birbirleri ile etkileşiminin araştırılması ile epidemiyolojik ve biyokimyasal bulguların bütünleştirilmesinin gerekli olacağı kanısındayız.

REFERANSLAR

ADAM B, TALU C, BEDİR A, ALVUR M, SAĞLAM S, ARIK N., The levels of lipids lipoproteins and apolipoproteins in healthy people in the middle area of the black sea. *Ondokuz mayıs Üniversitesi Tıp dergisi*, 1997.

ADAMS MR, KAPLAN JR, CLARKSON TB, KORITNIK DR., Ovariectomy, social status and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 5:192-200,1985.

ALLEN KGD, KLEVAY LM., Copper deficiency and cholesterol metabolism in the rat. *Atherosclerosis* 31:259-71,1978.

ALLEN KGD, KLEVAY LM., Hyperlipoproteinaemia in rats due to copper deficiency. *Nutr Rep Int.* 22:295-9, 1980.

APPLEBAUM-BOWDEN D., McClean P., STEINMETZ A., FONTANA D., MATTHYS C., Lipoprotein, apolipoprotein and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J. Lipid Res.* 30:1895-906,1989.

BAMBERGER M., GLICK JM., ROTHBLAT GH., Hepatic lipase stimulates the uptake of high density lipoprotein cholesterol by hepatoma cells. *J. Lipid Res.* 24:869-74, 1983.

BARTER PJ, CHANG LBF, RAJARAM OV., Sodium oleate dissociates the heteroexchange of cholesterylestes and triacylglycerol between HDL and triacylglycerol rich lipoproteins. *Biochem. Biophys. Acta.* 1047: 294-97, 1990.

- BASDEVANT A., DELIGNIERES B., SIMON P., BLACHE B., PONSIN G., GUY-GRAND B., Hepatic lipase activity during oral and parenteral 17 β estradiol replacement therapy: high density lipoprotein increase may not be antiatherogenic. *Fertil. Steril.* 55:1112-17, 1991.
- BEISIEGEL U., WEBER W., BENGTSSON-OLIVACRONA G., Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density reseptor-related proetin. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 88:8342-46,1991.
- BERR F., ECKEL RH., KERN F. Jr., Contraceptive steroids increase hepatic uptake of chylomicron remnants in young women. *J Lipids Res.* 27:645-51,1986.
- BRECKENRIDGE WC, LITTL JA, ALAUPOVIC P, WANG CS, KUKSIS A, et al., Lipoprotein abnormalities associated with a familial deficiency of hepatic lipase. *Atherosclerosis* 45:161-79, 1982.
- BUGA GM., GOLD ME., FUKUTO JM., IGNORRA LJ., Shear stress-induced release of nitric acid from endotelial cells grown on beads., *Hypertension* 17:187-93, 1991.
- BURCH RE, WILLIAMS RV, HAHN HKJ, JETTON MM, SULLIVAN JF, Serum and tissue enzyme activity and trace-element content in response to zinc deficiency in the pig. *Clin. Chem. N.Y.* 21:568-577, 1975.
- BUSH TL., The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. , *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 592: 263-71, 1990.
- CAMPOS H, Mc NAMARA JR, WILSON PW et al., Differences in Low density lipoprotein subfraction and apolipoproteins in premenopausal in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:30, 1988.

- CARR TP, LI KY., In vivo apoprotein catabolism of high density lipoproteins in copper-deficient, hypercholesterolemic rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 191:370-6,1989.
- CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PWF, Incidence of Coronary Artery Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels. *JAMA* 256:2835-2838, 1986.
- CHANCE B, HERBERT D., The Enzyme-substrate Compounds of Bacterial Catalase and Peroxides, *Biochem. J* 46:402-14, 1950.
- CHANCE B, SIES H, BOVERIS A., Hydroperoxide Metabolism in Mammalian Organs, *Physiol. Rev.* 59:527-605, 1979.
- CHEN DI, HLOWKY B, LINDER MC. Altered copper absorption in tumor-bearing and estrogen-treated rats. *Am J Physiol* 263:309-15, 1979.
- COLLINS P, ROSANO GM, JIANG C, et al., Cardiovascular protection by estrogen: A calcium antagonist effect? *Lancet* 341:1264-5, 1983.
- CORDANO A, BAERTL JM, GRAHAM GG., Copper deficiency in infancy. *Pediatrics.* 26:326, 1966.
- COUSINS R J., Regulation of zinc absorption role of intracellular Ligands, *Am. J. Clin. Nutr* 32:339, 1979.
- ÇOLAKOĞLU S., Wilson Hastalığı. *Gastroenteroloji. Cilt 2'de. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.* 771-7, 1993.
- DEL MAESTRO RF, An Approach to free Radicals in Medicine and Biology. *Acta Physiol Scand.* 492 (Suppl): 153-168, 1980.

DEMACKER PNM, TAELS B, STALENHOELF AFH, ANWERX J, Increased removal of β -very low density lipoproteins after ethinly estradiol is associated with increased mRNA levels for hepatic lipase and low density lipoprotein receptor in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler. Thromb.* 11: 1652-59,1991.

EAKER ED, GASTELLI WP, Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham study. In Eaker E, Packard B, Wenger NK et al: *Coronary Heart Disease in women*. New York: Hay market Doyma, P:122-32,1987.

EASTHAM R.D., *Biochemical values in clinical medicine*. Ved-john wriht sons ltd. Bristol. 122,1975.

ECKHERT CD, SLOAN MV, DUNCAN JM AND HURLEY LS, Zinc binding: difference between human and bovine milk. *Science* 195:789, 1977.

EVANS CW, GRACE CI AND VOTARA HJ, A proposed mechanism for zinc absorption in the rat. *Am J. Physiol.* 228:501,1975.

FIELDS M, HOLBROOK J, SCHOLFIELD D, ROSE A, SMITH JC, REISER S., Development of copper deficiency in rats fed fructose or starch: weekly measurements of copper indices in blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 181:120-4,1986.

FOX PL, MUKHOPADHYAY C, EHRENWALD E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci*, 56:1749-58,1995.

- FREELAND-GRAVES JH, HAN W-H, FRIEDMAN BJ, SHOREY RL., Effect of dietary zinc to copper rations on cholesterol and high density lipoproteins-cholesterol levels in women. *Nutr Rep Int.* 22: 285-94. 1980.
- FREEMAN BA, CRAPO JD, Free Radicals and Tissue Injury. *Lab Invest* 47:412-426, 1982.
- FRANKEL K., Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmac Ther* 53:127-66, 1992.
- FRIDOVICH I., *Accts. Chem. Res.* 5,321-326, 1971.
- FRIDOVICH I., *Annu. Res. Biochem.* 44,147-159,1975.
- GELL GS, CUTHBERTSON DP, MORRISON C, FLECK A, QUEEN K, BESSENT RG, HUSAIN SL, Urinary Zinc Level as antioksidan Indication of Muscle Catabolism. *Lancet* 1:280-2, 1973.
- GIROUX EL. AND HENKIN RI., Competition for zinc among serum albumin and amino acids, *Biochim. Biophys Acta.* 273:64, 1972.
- GOLDSTEIN IM and WEISSMANN G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 75,604-609,1977.
- GORDON T, KANNEL WB, HJORTLAND MC, Mc NAMARA PM, Menopause and coronary heart disease:the Framingham study. *Ann Intern Med.* 89:157,178, 1997.
- GRANT JP, *Handbook of Total Parenteral Nutrition.* Second Ed, W.B. Saunders Company 275-290, 1991.

GROSIGNANI PG, Effects of hormone replacement therapy (review). *Int J Fertil* 37(s):98-103,1992.

GUTTERIDGE JMC., HALLIWELL B., *Antioxidant vitamins and nutrients.*, 1 st ed. New York, Oxford Uni. Press, 1994.

HAARBO J, FISCHER HANSEN B, CHRISTIANSEN C. Hormone replacement therapy prevents coronary artery disease in ovariectomized cholesterol-fed rappids. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 99:721-27,1991.

HALLIWELL B, Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *Lancet* 344:721-724, 1994.

HALLIWELL B, *Oxidative Stress, Nutrition and Health. Experimental Strategies for Optimization of Nutritional Antioxidant Intake in Humans.* *Free Radical Res.* 25:57-74,1996.

HALSTED JA., SMITH F.C., IRWIN MJ, A conspectus of research on zinc requirement in man., *F. Nutr.* 104:345, 1974.

HAMMTE., KAPLAN JR., CLARKSON TB., BULLOCK BC., effects of gender and social behavior on the development of coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. *Atherosclerosis* 48:221-33, 1983.

HANASH KA, KOTTKE BA, GREENE LF, TITUS JL., Effects of conjugated estrogens on spontaneous atherosclerosis in pigeons. *Arch. Pathol.* 93:184-89, 1972.

HARTZ JW, FUNAKOSHI S, DEUTSCH HF. The levels of superoxide dismutase and catalase in human tissues as determined immunochemically. *Clin Chim Acta.* 46:125-31, 1973.

HARVEY PW, ALLEN KGD., Decreased plasma lecithin: cholesterol acyl transferase in copper deficient rats. *J Nutr.* 112:928-33, 1981.

HAYASHI T., FUKUTO JM., IGNARRO LJ., CHAUDHURI G., Gender differences in atherosclerosis: possible role of nitric oxide., *J. Car. Phar.* 26:792-802, 1995.

HOMMA Y, IRIE N, YONA Y, NAKAMURA H, COTO Y., Conversion of low-density lipoprotein, 1-45, 1982.

HOUGH JL., ZILVERSMIT DB., Effect of 17 beta estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol fed rabbits. *Arteriosclerosis* 6:57-63, 1986.

ISLESS CG, HOLE DJ, HAWTHORNE VM and LEVER AF., Relation between Coronary Risk and Coronary Mortality in women of the Renfrew and Paisley Survey: Comparison with Menstruasyon. *Lancet* 339:702-706, 1992.

JACOBS DR JR, MEBANE IL, BANGDIWALA SI, CRIQUI MH, TYROLER HA, High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women:the follow-up study of the lipid Research clinics prevalence study, *Am J Epidemiol.* 131:32,1990.

JANSEN, VAN TOL A., HULSMANN WC., On the metabolic function of heparin-releasable liver lipase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 92:53-59, 1980.

KAFKASLI A, BULBİN DR, AKBAŞAK S, BUHUR A, FAHRİ T. Polikistik Over Hastalığı olan Kadınlarda Serum Lipoprotein (a) düzeyleri, 1996.

KANNEL WB, HJORTLAND MC, McNAMARA PM, GORDON T., Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. Ann Intern. Med. 85:447-52,1976.

KANNEL WB, CASTELLI WP, GORDON T , Serum Cholesterol,Lipoproteins and the Risk of Coronary Heart Disease, The Framingham Study. Ann Intern Med. 74:1-12, 1971.

KARADAYI M., Postmenapozal kadınlarda body mass indeks ve kan lipid profili arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi, 1997.

KEHRER JP, SMITH CV, Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities, and Roles in the Etiology of Human Disease. San Diego: Academic Press 25-62,1994.

KIILERICH S., HVID-JACOBSEN K., VAAG A., SORENSEN SS., Zinc absorbtion in patients with insulin dependent diabetes mellitus assesed by whole body counting technique., Clin. Chim. Acta. 189, 1:13-18, 1990.

KLEVAY LM. Interactions of copper and zinc in cardiovascular disease. Ann Now York Acad Sci. 355:140-51, 1980.

KLEVAY LM, INMAN L, JOHNSON LK, et al. In creased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. Metabolism 33:1112-8,1984.

KLEVAY LM., Dietary copper: a powerful determinant of cholesterolaemia. Med. Hypothesis 24:111-9,1987.

KNOPP RH., ZHU XD., BONET B., Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis* 110:583-91, 1994.

KUSHI LH, FOLSOM AR, PRINEAS RJ, MINK PJ, WU Y, BOSTICK RM, Dietary Antioxidant vitamins and Death from Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 334:1156-1162, 1996.

LAU BMC, KLEVAY LM. Post heparin lipoprotein lipase in copper deficient rats. *J Nutr.* 112:928-33, 1982.

LEI KY, Cholesterol metabolism in copper deficient rats. *Nutr Rep Int* 15:597-605, 1977.

LINDER MC. Nutrition and Metabolism of the trace elements. In: Linder, editor. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*, Elsevier, Amsterdam 1991.

MA PTS, YAMAMOTO P, GOLDSTEIN JL, BROWN MS., Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha ethinyl estradiol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:792-96, 1986.

MAEHLY AC, CHANCE B., The Assay of Catalases and Peroxidases, in *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. 1, Interscience Publishers, Inc. New York 357-424, 1954.

MAGALOVA T, BRITKOVA A, BEDEROVA A, KAJABA I, PUCHONOVA I., Serum copper and zinc, in industrial centres in Slovakia. *Biol Trace Elem Res.* 40:225-35, 1994.

MATTHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, ET AL. Menopause and risk factors for coronary artery disease. *N Eng J Med.* 321:641, 1989.

- MBEWU AD, DURRINGTON PN., Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 85:1-14,1990.
- McCLAIN C, MORRIS P, HENNIG B: Zinc and Endothelial Function. *Nutrition* 11: 117-20, 1995.
- McGILL HC. Jr, STERN MP., Sex and atherosclerosis. *Atheroscler. Rev.* 4:157-242, 1979.
- McMASTER D, MCCRUM E, PATTERSON CC, McF KERR M, O'REILLY D, EVANS AE, LOVE AHG. Serum copper and zinc in random samples of population of Northern Ireland. *Am J Clin Nutr.* 56:440-446, 1992.
- MELCHIOR GW, CASTLE CK, VIDMAR TJ, POLITES HG, MARROTTI RR., Apo a-1 metabolism in cynomolgus monkeys: male-female differences. *Biochem. Biophys. Acta.* 1043:97-105,1990.
- MEILAHN EN, KULLER LH, MATTHEWS KA, STEIN EA., Lp (a) concentrations among pre and postmenopausal women over time: the Healthy Women study. *Circulation.*;84 (Suppl 11):11-546, Abstract. 1991.
- MILLER NE., Association of high density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischaemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am. Heart j.* 113:589-97, 1987.
- MILNE DB, JOHNSON PE, Assessment of copper status: effect of age and gender on reference ranges in healthy adults. *Clin Chem.* 39:883-7, 1993.

MOLLER P, WALLIN H, KNUDSEN LE., Oxidative Stress Associated With Exercise, Psychological Stress and Life-Style Factors. *Chem Biol Int.* 1996;102:17-36

NABULSI AA, FOLSOM AA, WHITE A, PATSCH W, HEISS G, WU KK, SZKLO M, Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Eng J Med.* 328:1069.1993.

NAKAZAWA H, GENKA C, FUJISHIMA M: Pathological Aspects of Active Oxygens/Free Radicals. *Japan J Physiol.* 46:15-32, 1996.

NATHAN L AND CHAUDHURI G. Estrogens and atherosclerosis *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:477-515, 1997.

OKADA A, TAKAGI Y, NEZU R, SANDO K, SHENKIN A: Trace Elements Metabolism in Parenteral and Enteral Nutrition. *Nutrition* 11:106-113, 1995.

OWEN LA, The response of serum ceruloplazmin to injections of Walker 256 tumor-cells or turpentine into rats. *Biol Trace Elem Res.* 3:217-24, 1981.

OWEN C. A., Jr *Am. J. physiol.* 221, 1722-27, 1971.

PALINSKI W, YLA-HERTTUALAS, ROSENFELD M, CAREW TE, Evidence for the Presence of oxidatively Modified low density lipoproteins in athroscleretic lesions of Rabbit and Man. *J clin Invest.* 84:1086-95, 1989.

- PANSINI F, BONACCORSI G., GENOVESI F., FOLEGATTI MR, BAGNI B.,
ET AL, Influence of estrogens on serum free fatty acid levels in
women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71:1387-89, 1990.
- PAPAS AM, Determinants of Antioxidant Status in Humans. *Lipids*, 31 (Suppl),
577-582, 1996.
- PICK R, STAMLER J, RODBAND S., Inhibition of coronary atherosclerosis of
estrogen in cholesterol-fed chickens. *Circulation* 6:276-81, 1952.
- PRASAD AS, Metabolism of zinc and deficiency in human subjects. In Prasad,
Zinc metabolism. Springfield, Charles C. Thomas, 250, 1966
- PRASAD AS: Antioxidant Overview. *Nutrition* 11:93-9, 1995.
- RATCYH RE, CHUKNYISKA RS, BULKLEY GB., The primary localization of
free radical generation after Anoxia/Reoxygenation in Isolated.
Endothelial Cells, *Surgery* 102,2:122-131, 1987.
- RAZ I., KARSAI D., KATZ M., The influence of zinc supplementation on glucose
homeostasis in NIDDDM. *Diabetes Res.* II(2), p:73-9, 1989.
- ROSENFELD ME. Cellular mechanisms in the development of atherosclerosis.
Diabetes Clin. Pract. 30:1-11, 1996.
- RUBANYI GM., ROMERO JC., VANHOUTTE PM., Flow-induced release of
endothelium derived relaxing factor., *Am. J. Physiol.* 250:1145-49, 1986.
- SACKS FM, GERHARD M, WALSH BM Sex hormones, lipoproteins and
vascular reactivity. *Curr. Opin. Lipidol* 6:161-66, 1995.

SAĞLIK BAKANLIĞI (Türkiye) Hacettepe Üniversitesi Nüfus Enstitüsü, Macro International Inc. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 1993, Ankara Türkiye 1994.

SALONEN JT, NYSSÖNEN K, KORPELA H, TUOMILEHTO J, SEPPANEN R, SALONEN R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 56:440-446., 1992

SALONEN JT., NYSSÖNEN K., KORPELA H., TUOMILEHTO J., SEPPANEN R., SALONEN R., High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* Sep; 86(3): 803-11, 1992.

SANDSTEAD H, KLEVAY L, MAHALKO J, INMAN L, BOLONCHUK W, LUKASKI H, LYKKEN G, KRAMER T, JOHNSON L, MILNE D. Marginal Zn nutrition: effects on lipid metabolism and plasma zinc, *Am. J. Clin. Nutr.* 1978.

SCHAEFER EJ, FOSTER DM, ZECH LA, LINDGREN FT, BREWER HB, LEVY RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 57:262-67, 1983.

SCHONBAUM GR, CHANCE B., Catalase, in the *Enzymes*, Third edition, Vol. 13, Academic Press New York 363-408, 1976.

SCHOSINSKY KH. et al, *Clin. Chem.* 20,1556, 1974.

SEROFF L., GLASS R.H., KASE N.G., *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite* 1996.

SMITH JC, Jr, McDANIEL EG, FAN FF, HALSTED JA: ZINC: A Trace Element Essential in Vitamin A Metabolism. *Science* 181:954-5, 1973.

SMITH JE, BROWN ED, SMITH JC., The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol-binding protein in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 84:692, 1974.

SMITH J, HOLBROOK J, DANFORD D. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *J Am Coll Nutr.* 4:627-36,1985.

SRIVASTAVA RAK, BAUMAN D, SCHONFELD G. In vivo regulation of low density lipoprotein receptors by estrogen differs at the post transcriptional level in rat and mouse. *Eur. J. Biochem.* 216: 527-38,1993.

SIDDLE N, SARREL P, WHITEHEAD M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure; identification of a subgroup of women with premature Loss of ovarion failure, *obstet Gynecol* 67,604,1986.

SOUTHORN PA., Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biological Reactions. *Mayo Clin Proc.* 63:381-389,1988.

STAMFER JM., COLDITZGA., Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidance., *Prev. Med.* 20:47-63, 1991.

SUN Y, OBERLEY LW, LI Y., A simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem.* 34 (3):497-500,1988.

VAN CAMPON DR., Copper interference with the intestinal absorption of zinc 65 by rats., *J. Nutr.* 97:104, 1969.

WALSH BW, SCHIFF I, ROSNER B, et al., Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 325:1196-204, 1991.

WARNAR HR. Superoxide Dismutase, Aging and Degenerative Disease. *Free Rad. Biol. Med.* 17:3, 249-258, 1994.

WIDDOWSON EM. Trace elements in human development. In Barltrop D, Burland wl. *Mineral metabolism in paediatrics.* Oxford, Blackwell scientific Pub. ,85, 1969.

WILSON PW, GARRISON RJ, CASTELLI WP, FEINLEIB M, Mc NAMARA PM, KANNELWB, Prevalence of coronary heart disease in the Framingham off spring study:role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol.* 46:649,1980.

YOUNT NY., McNAMARA DJ., AL-OTHMAN AA., LEI KY., The effects of copper deficiency on rat hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity. *J Nutr Rep Int.* 1:27-33, 1990.

ÖZGEÇMİŞ

1969 Trabzon doğumluyum. 1981 yılında Turalı ilkokulundan, 1984 yılında Cumhuriyet ortaokulundan, 1987 yılında Trabzon lisesinden mezun oldum. 1989 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümüne başladım. 1993 yılında mezun olduktan sonra 1996 yılında Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya A.B.D.'da yüksek lisans eğitimine başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

