

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CİNSİYET HORMONLARI
LİPOPROTEİNLER
VE
KARDİOVASKÜLER RİSK

Hazırlayan: Biyolog Şenol BEŞOLUK

88310

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmenliğinin
Biyokimya programı İçin Ön Gördüğü
Bilim uzmanlığı Tezi
Olarak hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Gülay HERGENÇ

Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu
Tarafından Desteklenmiştir
Proje No: 43/1997

KOCAELİ
1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya Ana Bilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Ünvanı Adı SOYADI

Doc. Dr. Gülay HERGENC

İMZA



Üye Ünvanı Adı SOYADI

Doc. Dr. Özdal DILLIOĞLUGİL

İMZA



Üye Ünvanı Adı SOYADI

Yr. Doc. Dr. Derya AKAYDIN

İMZA

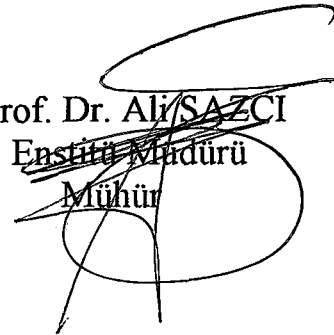


ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../199...

Prof. Dr. Ali SAZCI
Enstitü Müdürü
Mühür



ÖZET

Erkeklerde koroner arter hastalığı insidansı, menapoz öncesindeki kadınlara göre önemli ölçüde yüksektir. Kardiovasküler hastalıkların risk faktörleri arasında çok azı, erkek cinsiyetinde olmaktan daha önemlidir. Endojen seks hormonları, erkeklerde kardiovasküler hastalıkları riski ile ilişkilendirilebilir ve bu ilişki seks steroidlerinin lipid profili üzerindeki etkileri ile açıklanabilir.

Cinsiyet hormonları (total testosteron; TT, estradiyol; E2, dehidroepiandrosteron-sulfat; DHEAS) ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri ile lipid profili arasındaki ilişkiyi; iskemik kalp hastası (anjografi ile belirlenmiş), 32 ile 68 yaş arasındaki 94 erkekte ve sağlıklı görünen, 35 ile 65 yaş arası 40 erkekte araştırdık. Hasta grubunda, DHEAS, SHBG ve HDL-C derişimleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük belirlenirken (sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,05$ ve $p<0,001$), LDL-C/HDL-C ($p<0,05$), TC/HDL-C ($p<0,05$) ve estradiyol'ün testosteron'a oranı ($p<0,001$) ise önemli ölçüde yüksek belirlenmiştir.

Hasta grubunda E2 seviyeleri HDL-C ile pozitif ($p<0,05$, $r=0,25$), Apo B ile negatif bağıntı ($p<0,05$, $r=-0,25$) belirlenmiştir. E2/TT ile HDL-C ($p<0,01$, $r=0,29$) ve vücut ağırlığı ($p<0,05$, $r=0,24$) arasında pozitif bağıntı belirlenmiştir. Testosteron seviyeleri ile BMI ($p<0,05$, $r=-0,26$), kolesterol ($p<0,05$, $r=-0,22$), trigliserid ($p<0,05$, $r=-0,23$) arasında negatif, SHBG ($p<0,001$, $r=0,40$) arasında ise pozitif ilişki belirlenmiştir. DHEAS seviyeleri ile yaş ($p<0,01$, $r=-0,32$), sistolik kan basıncı ($p<0,05$, $r=-0,22$) ve diastolik kan basıncı ($p<0,05$, $r=-0,27$) arasında negatif bağıntı kurulmuştur.

Sonuç olarak cinsiyet hormonlarının, plazma lipid seviyeleri, ve kan basıncı üzerinde çeşitli etkilere sahip olabilir ve fizyolojik düzeyde cinsiyet hormonları, kardiovasküler sistem üzerinde yararlı etkiler gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: KVH, seks hormonları, androjenler, SHBG, lipoproteinler, estradiyol.

ABSTRACT

The incidence of coronary artery disease is significantly higher in men than in women, at least until menopause. Among the many risk factors for cardiovascular disease, few are more important than male sex. Endogenous sex hormones may be related to cardiovascular disease risk in men, and the relation could be explained by the action of sex steroids on the lipid profile.

We investigated the relationships of serum sex hormones (total testosterone; TT, estradiol; E2, dehydroepiandrosterone-sulfate; DHEA-S) and sex hormone binding globulin (SHBG) levels to lipid profile in 94 men with ischemic heart disease (proven by coronary angiography) aged from 32 to 68 years and 40 apparently healthy men aged from 35 to 65 years. In the patient population DHEAS, SHBG and HDL-C concentrations were significantly lower than in the controls ($p < 0,01$, $p < 0,05$ and $p < 0,001$ respectively) whilst estradiol ($p < 0,001$), LDL-C/HDL-C ($p < 0,05$), TC/HDL-C ($p < 0,05$) and the estradiol to testosterone ratio ($p < 0,001$) were significantly higher.

In patient group E2 levels were positively associated with HDL-C ($p < 0,05$, $r = 0,25$) and negatively associated with Apo B concentrations ($p < 0,05$, $r = -0,25$). The Estrodiol to testosterone ratio were positively associated with HDL-C ($p < 0,01$, $r = 0,29$) and body weight ($p < 0,05$, $r = 0,24$). Testosterone levels were negatively associated with BMI ($p < 0,05$, $r = -0,26$), cholesterol ($p < 0,05$, $r = -0,22$), triglyceride ($p < 0,05$, $r = -0,23$) and positively associated with SHBG ($p < 0,001$, $r = 0,40$) DHEAS levels were negatively associated with age ($p < 0,01$, $r = -0,32$) and with systolic ($p < 0,05$, $r = -0,22$) and diastolic ($p < 0,05$, $r = -0,27$) blood pressures.

In conclusion, sex hormones may have various effects on plasma lipid levels, and blood pressures and sex hormones at physiologic levels may have beneficial effects on cardiovascular system.

Key Words: CVD, Sex Hormones, Androgens, SHBG, Lipoproteins, Estrodiol.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince gösterdiği ilgi ve katkılarından ötürü değerli hocam ve danışmanım, Sayın;

Doç. Dr. Gülay HERGENÇ'e,

Tez çalışmalarım sırasındaki katkılarından dolayı Florence Nightingale Hastanesi Göğüs, kalp ve damar Cerrahisi, Sayın;

Prof. Dr. Bingür SÖNMEZ'e ve ekibine,

Yüksek lisans eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı değerli hocam, Sayın;

Yard.Doç.Dr. Derya AKAYDIN'a

tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı, sayın

Dr. Oğuz OMAY'a

ve

Üzerimde emeği olan herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

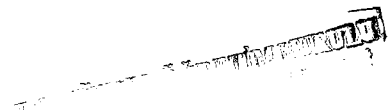
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ÇİZELGELER.....	IX
ŞEKİLLER.....	X
1.GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Cinsiyet hormonlarının üretilmesi ve dolaşımı.....	1
1.2. Ateroskleroz.....	8
1.3. Lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve Ateroskleroz ile ilişkileri.....	11
1.4 Cinsiyet hormonlarının lipid metabolizması ve ve kardiovasküler sistem üzerindeki etlileri.....	20
2. AMAÇ VE KAPSAM.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1 Kullanılan araçlar ve kimyasal maddeler.....	31
3.2 Cinsiyet hormonları ve SHBG düzeylerinin ölçümü.....	32
3.3 Lipid ve glukoz düzeylerinin ölçümü.....	32
3.4 Apo A-I, Apo B ve Apo-E ölçümü.....	33
3.5 Lipoprotein(a) ölçümü.....	33
3.6 İstatiksel yöntemler.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. REFERANSLAR.....	61
8. ÖZGEÇMİŞ.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABP	: Androjen bağlama proteini
ACTH	: Andrenokortikotropik hormon
Apo A1	: Apolipoprotein A1
Apo B	: Apolipoprotein B
Apo C	: Apolipoprotein C
Apo E	: Apolipoprotein C
BMI	: Vücut kitle indeksi
CBG	: Kortikal bağlayıcı globulin
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CSF	: Koloni sitimule edici faktör
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotosteron
DKB	: Diastolik kan basıncı
FAI	: Serbest androjen indeksi
FSH	: Folikül sitimulatif (uyarıcı) hormon
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonodotropin salgılama hormon
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMGCoA redüktaz	: Hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz
ICAM	: İnterselüler adhezyon molekülü
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IKH	: İskemik kalp hastalığı
KAH	: Kroner arter hastalığı
KKH	: Kroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiovasküler hastalıklar
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici hormon
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MCP-1	: Monosit kemotoktik protein-1
MI	: Miyokard infarktüsü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SKB	: Sistolik kan basıncı
TC	: Total kolesterol
TT	: Total testosteron
VCAM	: Vasküler hücreler adhezyon molekülü
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Erkeklerde bazı seks steroidlerinin üretiminin yüzde olarak dağılımı.....	4
Çizelge 4.1. İskemik kalp hastalarının parametrelerinin düzeyleri.....	36
Çizelge 4.2 Hastaların miyokard infarktüsü geçirip geçirmediğine (geçirdi iseler zamanlarına) göre, grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	42
Çizelge 4.3 Hastaların yaş gruplarına göre ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	43
Çizelge 4.4 Hastaların daha önce bypass operasyonu geçirip geçirmediğine göre grupların orta değerleri ve standart sapmaları.....	44
Çizelge 4.5 Hastaların vücut kitle indeksine göre grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	45
Çizelge 4.6 Lipit düşürücü kullanmayan hastaların yaşlarına göre grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	46
Çizelge 4.7 Kontrol grubu parametrelerinin düzeyleri.....	47
Çizelge 4.8 Hasta grubu verilerinin korelasyon analizleri.....	51
Çizelge 4.9 Kontrol grubunda çalışılan parametrelerin korelasyonları.....	52



ŞEKİLLER

Şekil 1.1 Adrenal kortekste steroid biyosentezi.....	2
Şekil 1.2 Testislerde androjen ve östrojen biyosentezi.....	5
Şekil 1.3 Yumurtalıklarda östrojenlerin biyosentezi ve metabolizması.....	7
Şekil 4.1 Hasta grubu testosteron düzey dağılımı.....	37
Şekil 4.2 Hasta grubu SHBG düzey dağılımı.....	37
Şekil 4.3 Hasta grubu estradiyol düzey dağılımı.....	38
Şekil 4.4 Hasta grubu DHEAS düzey dağılımı.....	38
Şekil 4.5 Hasta grubu Lp(a) düzey dağılımı.....	39
Şekil 4.6 Hasta grubu HDL-C düzey dağılımı.....	39
Şekil 4.7 Hasta grubu trigliserid düzey dağılımı.....	40
Şekil 4.8 Hasta grubu VLDL-C düzey dağılımı.....	40
Şekil 4.9 Hasta grubu total kolesterol düzey dağılımı.....	41
Şekil 4.10 Hasta ve kontrol gruplarında glikoz, LDL-C, kolesterol, ApoA-I, Apo-B değerleri.....	48
Şekil 4.11 Hasta ve kontrol gruplarında hipoprotein(a) HDL-C, VLDL-C, Apo-E değerleri.....	48
Şekil 4.12 Hasta ve kontrol gruplarında Apo-AI/ Apo-B, kolesterol HDL-C, LDL-C/ HDL-C, E2/TT, BMI, yaş değerleri.....	49
Şekil 4.13 Hasta ve kontrol gruplarında testosteron, estradiol, SHBG, DHEAS değerleri.....	49

1-GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

1.1 Cinsiyet Hormonlarının Üretilmesi ve Dolaşımı

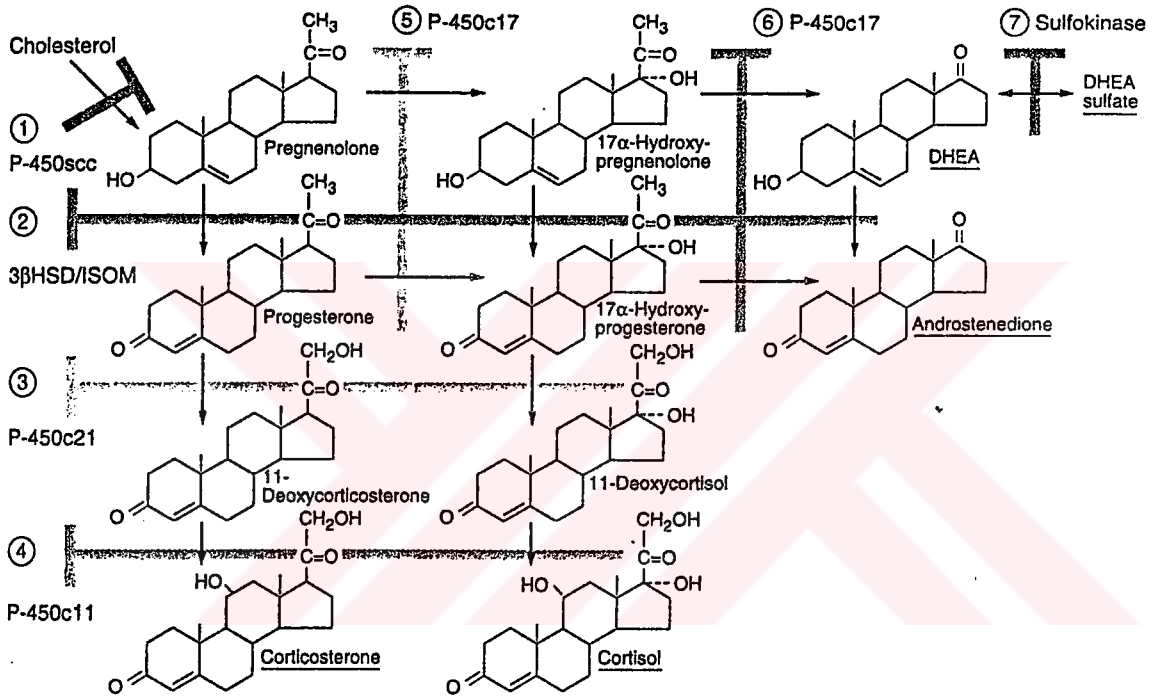
Erkeklerde ve kadınlarda cinsiyet hormonları esas olarak böbrek üstü bezleri ile gonadlarda üretilirler ayrıca cinsiyet hormonlarının bir kısmı periferik dönüşüme uğrayarak başka cinsiyet hormonlarına dönüştürülebilirler.

Adrenal korteksin zonae fasciculata ve reticularis bölgelerinde Dehidroepiandrosteron (DHEA), Dehidroepiandrosteron sülfat (DHAES) ve Androstenedion gibi androjenler ile az miktarda östrojen sentezlenir. Burada androjen sentezi kolesterol ile başlar, adrenal kolesterolün ana kaynağı plazma lipoproteinleri olmakla birlikte asetatdan başlanarak da sentezlenebilir. Adrenal steroid üretiminin hız sınırlayıcı basamağı kolesterolün, pregnenolona dönüşümü aşamasıdır. Bu işlem mitokondride bir enzim kompleksi (P450 scc) ile yürütülür. Üretilen pregnenolon, ilerideki steroidlerin sentezi için mitokondri dışına taşınır.

Adrenal androjenlerin, pregnenolon ve progesterondan üretimi için 17α -hidroksilasyonu gerekir (P450c17 etkisi ile). Androjenlerin üretiminin önemli kısmı 17α -hidroksipregnenolonun, C-19 steroidlerine dönüşümü ile elde edilir ki bunlar DHEA ve onun sülfat konjügesi olan DHEAS'dır. 17α -hidroksipregnenolonun C17 pozisyonundaki iki karbonlu yan zinciri mikrozomal 17,20 – desmolaz ile uzaklaştırılır. Böylece C17'de bir keto grubu olan DHEA oluşur, daha sonra DHEA'dan tersinir bir enzim olan adrenal sülfokinaz aktivitesiyle DHEAS oluşturulur. Diğer bir önemli androjen olan androstenedion ise 17α -hidroksiprogesteronun 17,20 – desmolaz aktivitesi ile ve ayrıca az bir kısmı da DHEA'dan üretilir. Adrenal bezde steroid sentezi şekil 1.1'de gösterilmiştir.

DHEA, DHEAS ve androstenedion periferik dönüşümlerle testosteron ve dihidrotestosteron oluştururlar. DHEA ve DHEAS büyük miktarlarda salgılanmalarına karşın, androstenedionun periferde daha hızlı testosterona dönüşmesi onu önemli kılar. Salgılanan androstenedion, DHEA ve DHEAS plazmada kısmen albumine zayıfça bağlı olarak dolaşırlar, bağlı hormonlar aktif değildir ve aktif fraksiyon serbest dolaşır.

DHEA adrenal içinde hızla DHEAS'a dönüşür ki bu da en büyük miktarda salgılanan adrenal androjendir. Ayrıca adrenalden salgılanan DHEA karaciğer ve böbreklerde de DHEAS'a dönüştürülür, az bir kısımda androstenediona dönüşür. Ayrıca DHEAS metabolize olmadan dışarı



Şekil 1.1. Adrenal kortekste steroid biyosentezi.

Reaksiyonlarda yer alan enzimler numaralandırılmıştır:

- 1- P450 scc, kolesterol 20,22 hidroksilaz: 20,22 desmolaz aktivitesi
- 2- 3 βHSD/ISOM, 3-hidroksisteroid dehidrojenaz: Δ^5 -oksosteroid izomeraz aktivitesi.
- 3- P450 c 21, 21 α -hidrosilaz aktivitesi
- 4- P450 c 11, 11 β -hidroksilaz aktivitesi
- 5- P450 c 17, 17 α -hidroksilaz aktivitesi
- 6- P450 c 17, 17,20- liyaz/desmolaz ativitesi
- 7- Sülfokinaz

atılabileceği gibi , o ve DHEA diğer metabolitlere dönüştürülebilirler. Androjenlerin metabolitleri glukuronitler ya da sülfatlarla konjuge edilirler ve idrarla atılırlar.

Yetişkinlerde adrenal androjen üretimi hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile düzenlenir ve ACTH salgısı da hipotalamus tarafından kontrol edilir. ACTH ,adrenal steroid üretiminde hız sınırlayıcı basamak olan kolesterolün, pregnenolona dönüşümünü uyararak steroido-genezi başlatır. ACTH salgısındaki değişmelerden dolayı DHEA ve androstenedion seviyeleri değişebilir ancak DHEAS düşük metabolik klirens hızından ötürü diüurnal ritim göstermez.

Yeni doğmuş bebeklerde dolaşımdaki DHEA ve DHEAS seviyeleri yetişkinlerdeki üst limitlerden daha yüksektir ancak doğumdan sonra hızla azalır(dePeretti and , Forest 1976) ve ergenlikte her iki cinsiyette de yükselirler (Parker and Odell 1980) , yirmi beş yaş civarlarında maksimum düzeyine ulaşır ve ardından ilerleyen yaşla birlikte de azalır. Yaşam süresince adrenaldeki androjen salgısında meydana gelen önemli değişikliklere karşın kortizol salgısında önemli değişikliklerin meydana gelmemesi ,hormonlarda ki artışın ardından adrenal kortekste 17,20 – desmolaz aktivitesindeki azalma ile kısmen açıklanabilir(Schiebinger et al 1982). Kalıtım DHEAS seviyeleri üzerinde önemli etki gösterir.

Kadınlarda DHEA ve DHEAS plazma derişimleri menstrual döngüden bağımsız olarak değişir. Ancak androstenedionun yumurtalıklardan salgısı menstrual döngüye bağılı değişirken ,adrenalden olan salgısı menstrual döngüye bağılı değildir, fakat diüurnal değişiklikler gösterir.

Miyokard infarktüsü (MI) yada diğer ciddi hastalıklardan kaynaklanan akut stresinin adrenal androjen metabolizmasını etkilediğini ve DHEAS seviyesini düşürebileceği ileri sürülmüştür(Parker et al 1985). Düzenli fiziksel aktivitenin ve sigara içmenin DHEAS seviyesini arttırdığı bildirilmiştir(Herrington et al 1990).Diyabet tedavisi görenlerde ise düşük DHEAS seviyeleri tespit edilmiştir(LaCroix et al 1992).

Erkeklerde testosteronun %95'inden fazlası testislerdeki Leydig hücrelerinden diğer kısmı ise adrenalden salgılanır. Testisler ayrıca az miktarda dihidrotestosteron (DHT) ,DHEA ,DHEAS ve androstenedion salgırlar. Leydig hücreleri küçük miktarlarda estradiyol, estron, pregnenolon, progesteron, 17 α -hidroksipregnenolon ve 17 α -hidroksiprogesteron üretirler. Dihidrotestosteron ve estrodiyol sadece testislerde üretilmez ,aynı zamanda testisler ve adrenal tarafından üretilen androjen ve östrojen prekürsörlerinin periferal dönüşümüyle elde edilir .

Bu iki hormonun dolaşımındaki miktarlarının %80'i periferal dönüşümle elde edilir.

	Testislerden salgılanan	Adrenalenden salgılanan	Periferal dönüşümle oluşan
Testosteron	95	<1	<5
Dihidrotestosteron	<20	<1	80
Estrodiol	<20	<1	80
Estrone	<2	<1	98

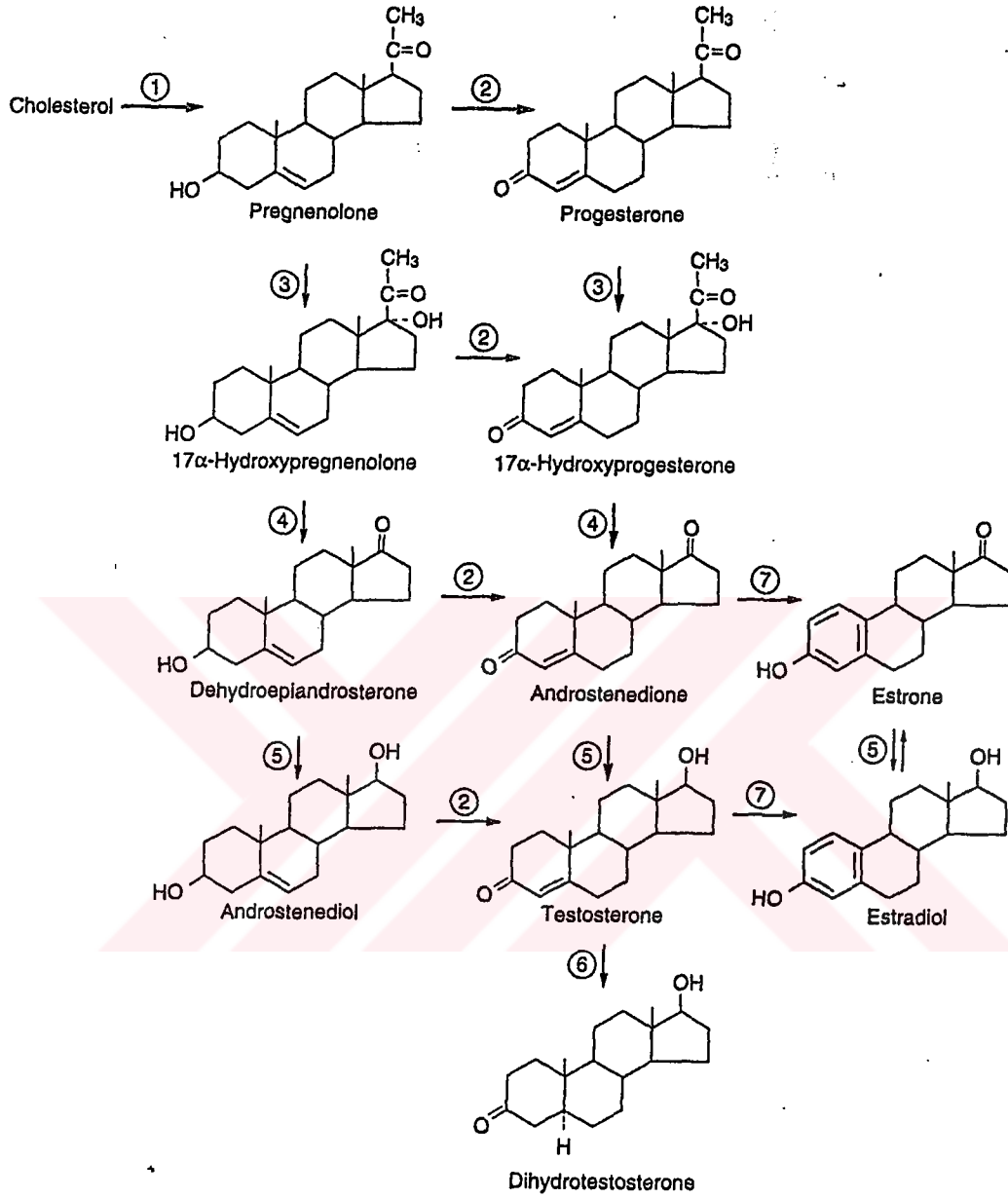
Çizelge 1.1.1. Erkeklerde bazı seks steroidlerinin üretiminin yüzde olarak dağılımı.

Leydig hücrelerinin salgısı hipotalamus ve hipofiz bezleri tarafından kontrol edilir. Hipotalamus , gonadotropin salgılama hormonu (GnRH) sentezler ve hipotalamohipofizal portal kana her 90-120 dakikada bir salgılar .Ön hipofize vardığında ,GnRH gonadotroflara bağlanır ve luteinleştirici hormon (LH) ile daha az derecede folikül uyarıcı hormonun (FSH) genel dolaşıma salınmasını uyarır. LH' nun Leydig hücrelerinde spesifik hücre zarı reseptörüne bağlanması ,adenil siklaz aktivasyonuna ve cAMP ile diğer habercilerin oluşumuna ve sonuç olarak androjenlerin salgılanmasına yol açar. Ancak androjenlerin seviyelerinin yükselmesi hipofiz ve hipotalamus üzerinde inhibitör etki gösterir. Hem hipotalamus ve hem de hipofiz androjen ve östrojen reseptörlerine sahiptirler.

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık % 38'i albumine , % 60 kadarı ise seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanır. Yaklaşık olarak testosteronun %2' si serum proteinlerine bağlı değildir ve hücrelere girerek metabolik etkisini gösterebilir. Buna ilaveten proteinlere bağlı testosteronun bir kısmı ayrılarak hedef hücrelere girebilir bu nedenle biyolojik etki gösterebilecek testosteronun miktarı serbest dolaşan testosteron miktarından fazladır. Testosteron hücreye difüzyonla girer ve çeşitli yollarla etkili olur (Bardin ve Catterol 1981):

1-)Metabolize olmaksızın doğrudan androjen reseptörüne bağlanır ve bu steroid reseptör kompleksi kromatindeki nükleer akseptöre (HRE) bağlanır ve transkripsiyonu başlatır. Bazı araştırmacılar androjen reseptörlerinin sitoplazmada, bazıları ise çekirdekte bulunduğunu ileri sürerler.

2-)Testosteron , 5 α -redüktaz etkisi ile 5 α - dihidrotestosterona dönüşüp androjen reseptörüne bağlanır, oluşan kompleks kromatine bağlanır. DHT ve testosteron aynı intraselüler reseptör proteinine bağlanırlar ki bu da SHBG ve



Şekil 1.2. Testislerde androjen ve östrojen biyosentezi.
Reaksiyonlarda yer alan enzimler:

- 1- 20,22 desmolaz
- 2- 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz ve Δ^5 , Δ^4 - izomeraz.
- 3- 17-hidroksilaz
- 4- 17,20 – desmolaz.
- 5- 17- ketoredüktaz
- 6- 5 α -redüktaz.
- 7- Aromataz

ABP (androjen bağlanma proteini) den farklıdır. DHT, östrojene aromatize olmaz ve androjen reseptörüne ilgisi testosteronunkinden üç-dört kez daha fazladır (Toscano 1986).

3-)Testosteron aromataz aktivitesi ile estradiyole dönüşüp östrojen reseptörüne bağlanır. Bu steroid –reseptör kompleksi östrojene özel reaksiyonlar için kromotine bağlanır. Ayrıca östrojen hücre zarına bağlanarak da etkili olabilir.

4-)Testosteron , 5β - metabolitlere dönüştükten sonra , β - steroid reseptörleri ile birleşir ve bu kompleks çekirdeği aktive eder.

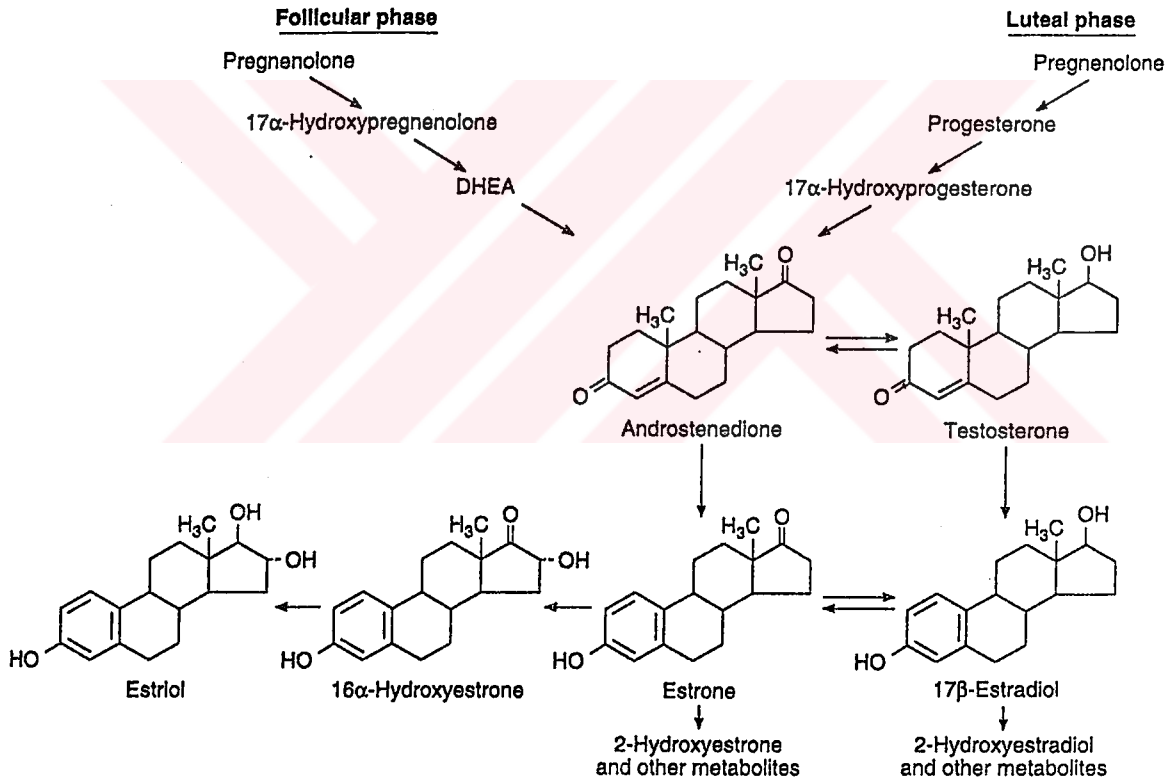
5-)Testosteron veya metabolitleri , reseptöre bağlanmadan ,çekirdek veya stoplazmada etkili olurlar. cAMP'nin aracılık ettiği prostatın pentoz fosfat döngüsü, steroidin bu tür aksiyonu için bir örnektir.

Dolaşımdaki testosteronun çoğunluğu androsteron ve etiyokalanolon gibi çeşitli metabolitlere çevrilir, bunlar daha sonra glukuronik asit yada sülfat ile konjuge edilerek idrar yoluyla 17-ketosteroidler olarak atılırlar. Ancak idrardaki 17-ketosteroidlerin sadece %20-30 kadarı testosteron metabolizmasından kalan çoğunluğu ise adrenal steroidlerin metabolizmasından elde edilir.

Normal bireylerde , sıklıkla ,serum testosteron derişiminde ani pulsatil değişiklikler olur ayrıca geceleri hafif yükselmeler gözlenir (Dai et al 1981, Clair et al 1985).Erkeklerde endojen hormon seviyelerinde mevsimlere bağlı değişiklik gözlenmemiştir (Barret-Connor and Khaw 1988). Miyokard infarktüsü geçirildikten sonraki hastane ortamı , stress, diyet ve egzersizdeki değişiklikler endojen hormon düzeylerini değiştirir (Wang et al 1978 ,Rosenthal et al 1985). Ayrıca kullanılan ilaçlar ve yaşam tarzının değişmesi yüksek östrojen seviyelerine neden olabilir (Stoffer et al 1973).Ayrıca sigara içen erkeklerde östrojen seviyesi yükselir (Barret-Connor and Khaw 1987).

Sağlıklı kadınlarda testosteron düzeyleri sağlıklı erkeklere göre oldukça düşüktür, ve üç kaynaktan üretilir. Adrenal bezler ve yumurtalıklar küçük miktarda testosteron salgılamakta üretim %50-60 kadarı prehormonların ve özellikle androstenedionun periferal dönüşümü ile sağlanır. Kadınlarda menapoza kadar aktivitesini sürdüren yumurtalıklardan , menstrual döngüye bağlı olarak değişen miktarlarda progesteron ve östrojenler salgılanır. Estradiyol, estron ve estriol gibi östrojenlerin en aktifi estradiyoldur ve testosterondan ,P450 aromataz enziminin aktivitesi ile üretilir. Yumurtalıkların hormonal salgısı ön hipofizin salgıladığı gonadotropinler (LH ve FSH) ile düzenlenir. Hipofizin etkinliği ise hipotalamus ve plazmadaki östrojen ve

progesteron hormonlarının etkisi ile düzenlenmektedir. Estrodiyol plazmada SHBG ve albumine bağlı olarak taşınırken %2' den az bir kısmı ise serbest olarak dolaşır. Progesteron ise albumine ve çok daha kuvvetli olarak da kortizol bağlayıcı globuline (CBG) bağlanarak taşınır.



Şekil 1.3. Yumurtalıklarda östrojenlerin biyosentezi ve metabolizması

Karaciğer tarafından üretilen bir glikoprotein olan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ,iki alt birimden oluşur ve bir bağlanma bölgesine sahiptir.5α DHT ve testosteron oldukça yüksek bir ilgi ile bağlanan SHBG , östradiole ise daha az ilgi gösterir ve daha zayıf bağlanır (Dunn et al. 1981) . Her iki cinste de doğumdan hemen sonra SHBG derişimleri ani bir şekilde artar ve ardından ergenliğe kadar kademeli olarak azalır. Ergenliğin başlangıcına kadar erkek ve kız çocuklarındaki SHBG derişimleri benzerdir ancak daha sonra erkeklerde , kızlara göre daha hızlı ve daha fazla miktarda bir düşüş görülür. Bu nedenle kadınlardaki SHBG düzeyi erkeklere göre yaklaşık iki kat daha yüksektir , ayrıca kadınlarda gebelik sürecinde SHBG düzeyi önemli ölçüde artar . Dolaşımdaki serbest testosteron SHBG sentezini azaltırken , östrojen SHBG üretimini uyarır. Ekzojen androjenler ,kortikosteroid tedavisi ,büyüme hormonu , insülin , hipotriodizm, akromegali ve şişmanlık, SHBG derişimini azaltıcı etki yaparken ,östrojen ,tamoxifen ,phenytoin ve tiroid verilmesi, hipertirioidizm ve siroz SHBG derişimini arttırıcı etki gösterirler (Cumming and ,Wall ,1985).

Konguje olmamış steroidlerin çok büyük bir kısmı kanda taşıyıcı proteinlere bağlı olarak dolaşırken ancak %2'den az bir kısmı serbest olarak dolaşır. Bundan ötürü SHBG ve albümin gibi taşıyıcı proteinler steroid hormonlarının düzenlenmesinde önemlidirler. Dolaşımdaki SHBG miktarının kadınlarda %80'den fazlası ,erkeklerde %40'dan fazlası hormona bağlı olmadan bulunurken ,albüminin ise %99 kadarına hormon bağlı değildir (Blight et al 1989).

Testosteronun albümine ilgisi düşüktür ve zayıfça bağlanır, kortizol bağlayıcı globulin (CBG) ise toplam testosteronun %1'den azını bağlar ancak SHBG yüksek bir ilgi ile ve daha kuvvetli olarak bağlar. Bu nedenle testosteron düzeyi ile ilgili sağlıklı değerlendirmelerin yapılabilmesi için SHBG seviyelerinin tayini yararlı görülmektedir. Toplam testosteron derişiminin SHBG derişimine molar oranı serbest androjen indeksi (FAI) olarak adlandırılır ve biyolojik etkinliği olabilecek testosteron miktarının göstergesidir.

1.2 Ateroskleroz

Ateroskleroz damar lümeninin daralmasına ve çeşitli organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık sürecidir. Genç yaşta başlar yıllarca sessiz olarak ilerler. Ateroskleroz için çok sayıda risk faktörü vardır; LDL ,apo

B, kolesterol , fibrinojen ve Lp(a) yüksekliği ,sigara, hipertrigliseridemi ,ailede miyokard infarktüsü ,düşük HDL ,hipertansiyon ,diyabet ,fiziki hareketsizlik, yaş, şişmanlık ve erkek cinsiyetinde olmak ve kadınlarda menapoza girmek bunlardan bir kısımdır. Arter lumenin daralması nedeniyle bir organın hücrelerine giden oksijenin ve besinin azalması iskemi veya infarktüse neden olabilir. Kalp kasını besleyen koroner arterler tıkanığı takdirde meydana gelen iskemi anjınaya neden olabilir, ateroskleroz çok ciddi düzeyde ise kalp kası hücreleri ölür ve miyokard infarktüsüne neden olur. Beyne giden kan akışının bozulması geçici iskemik ataklara veya felce neden olabilir. Kardiovasküler hastalıkların gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olması , ateroskleroz ile ilgili araştırmaların yoğunluğunu arttırmıştır.

Ateroskleroz yaşamın ilk on yılında , hastalığın tespit edilebilen ilk kanıtı olan yağ birikintilerinin oluşumu ile başlar(Strong 1992). Bu lezyonlar bir çok insanın ana arterlerinde yaygın olarak bulunur ve yaşam boyunca bir görünür bir kaybolurlar. Ancak yağ birikintilerinin aterosklerozun öncülü olduğuna ve bazı yağ birikintilerinin daha karmaşık lezyonlar geliştirdiklerine inanılmaktadır Bu yağ birikintilerinin gelişimindeki ilk aşamalardan biri kan monositlerinin endotel hücrelerine yapışması ve monositlerin endotel hücrelerinin arasından intimaya geç etmeleridir. Monositler arter duvarı içinde makrofajlara dönüşürler. İntima içinde makrofajlar kolesterolden zengin lipidler biriktirerek köpük hücreleri haline gelirler. Monositlerin yerel birikiminden sorumlu tüm nedenler henüz tam olarak anlaşılammakla birlikte arter duvarında lipid veya lipoprotein birikiminin bu olayı başlatan etkenlerden biri olduğuna sanılmaktadır. Türbülant akış biçimi gibi hemodinamik etkenler ater ağacının belirli bölgelerini lezyon oluşturmaya eğimli hale getirebilir.

Ateroskleroz gelişiminde LDL oksidasyonu son derecede önemlidir. Hücreler dışardan kolesterol alımını LDL reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirirler ancak hücre içinde kolesterol miktarında artış olursa LDL reseptörleri sayısında azalma olur (down regülasyon). Bu nedenle modifiye olmamış LDL hücre içinde aşırı miktarda bulunmaz ,ancak modifiye olmuş LDL (okside LDL), makrofaj ve andotel hücrelerinde bulunan çöpçü reseptörler (Scavenger reseptör) ile aşırı miktarlarda alınabilirler çünkü bu reseptörler hücre kolesterol içerdiğinden etkilenmezler (Brown and Goldstein 1983).

Arter duvarına giren LDL az miktarda oksitlenmesi ile mmLDL (minimol modifiye LDL) oluşabilir ve mmLDL endotel hücrelerini uyararak çeşitli maddelerin salgılanmasına yol açar. Bunlar : Mönosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), interselüler adhezyon molekülleri (ICAM-1 ve ICAM-2), vasküler adhezyon molekülü (VCAM-1) ve koloni stimule edici faktörlerdir(CSFs). Bu maddelerin salınması monositlerin arter duvarına

girmelerini ve makrofaj haline dönüşmelerini uyarır. MmLDL daha fazla oksitlendiğinde makrofaj ve endotelin çöpçü reseptörlerince tanınabilirler (O' Brien and Chait 1994).

Yağ çizgilerinin bir kısmı daha ileri ateroskleotik lezyonlara ilerleme göstererek proliferatif lezyon oluştururlar. Bu evrede daha fazla sayıda lipid dolu makrofaj birikir. Düz kas hücreleri media'dan intima'ya göç eder ve proliferere olmaya başlar. Düz kas hücreleri matriks maddesi salgırlar ve hücre içinde lipid biriktirebilirler. Bu hücreler bir olasılık gelişmekte olan lezyonu lokalize etmeye veya duvarla çevirmeye çalışırlar. Endotel hücrelerinden salgılanan doku faktörleri ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) ,makrofaj ve düz kas hücrelerinden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri ile çeşitli hücresele elementler arasında dinamik bir etkileşim olduğu bilinmektedir. Arter lümenin daraltılması süreci hücre reaksiyonu ile başlar.

Kolesterolün ,makrofajlar, düz kas hücreleri ve eksraselüler matrikste birikmeye devam etmesiyle aterom (kompleks lezyon) oluşumu gözlenebilir. Hücre içindeki lipidlerin hücreler üzerinde zehirli etki gösterdiği ve hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak hücre parçalanır ve lipidler açığa çıkar. Bu hücre artıklarını ortadan kaldırmak için lezyona daha fazla makrofaj girer ve böylece daha çok sayıda lipid yüklü köpük hücresi oluşur. Hücre ölümü ve onarımı şeklinde meydana gelen bu kısır döngü lezyonun genişlemesine yol açar. Ayrıca burada kalsiyum da birikebilir.

Endotel hücrelerinin kaybı ve hücre yıkıntılarının kan dolaşımına açık hale gelmesi nedeniyle bu tehlikeli lezyon ülserleşebilir. Bu da bu bölgeye trombositlerin yapışmasına, fibrin birikimine ve trombus oluşumuna yol açmaktadır. Trombus arteri ciddi şekilde tıkayabilir ya da oluşan pıhtının bir parçası yerinden koparak lezyondan uzaktaki bir damarı tıkayabilir. Bir koroner arter trombozu veya embolisi kan akışının ani olarak engellenmesi ve akut miyokard infarktüsü gelişimi ile sonuçlanabilir.

Geçmiş yıllarda aterosklerozun arter duvarının zedelenmesine yanıt olarak açığa çıktığı ileri sürülmüştür. İlk olarak arter duvarının çeşitli bölgelerinde meydana gelen endotel hücresi kayıplarının kolesterolde zengin lipoproteinlerin içeri girmesine ve trombositlerin arter duvarının savunmasız kalmış temel maddesine yapılaşmalarına olanak verdiği düşünülmüştü. Trombositlerin, düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu uyarıcı büyüme faktörünü (PDGF) salgıladıkları varsayılmıştı.

Ancak birçok aterosklerotik lezyonun başlangıcında endotel hücrelerinde büyük bir zedelenme olmadığı kabul edilmektedir. Bu gerçek ,zedelenmeye yanıt varsayımının geçerliliğini etkilemez . Bu yıkım moleküler düzeyde meydana gelebilir ve çeşitli arter duvarı hücrelerinden uyarı gönderilmesini içerir. PDGF' nün endotel hücreleri , makrofajlar ve hatta düz kas hücreleri tarafından da sentez edildiği ve salgılandığı bilinmektedir. Aterogenezin birçok özelliği bir dokunun bir yaraya karşı verdiği yanıtı ve dokunun bu olguyu iyileştirme girişini andırmaktadır. Arterin yanıtı lipid birikimini sınırlamak ve kontrol etmektir. Yıkıma verilen yanıt çok güçlü olduğu takdirde klinik hastalık ortaya çıkar ve hücre yanıtının kendisinde bu patolojiye katkıda bulunur.

Koroner arter hastalığı Birleşik Devletler' de ve Batı Avrupa 'da önemli bir sağlık sorunu ve başlıca ölüm nedenidir. Bu hastalık sanayileşme ve değişen yaşam biçimine bağlı olarak ülkemizde de önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır . Kalp hastalığına neden olan birçok etken hasta tarafından riski azaltacak şekilde değiştirilebilir. Erken oluşmuş aterosklerozun gelişmesi ile ilişkili olduğu kanıtlanmış çeşitli risk faktörleri bilinmektedir. Hiperkolesterolemi , sigara ve hipertansiyon bu faktörlerden önde gelen üç tanesidir. Bir çok araştırmacı erken koroner arter hastalığının gelişmesi için aterojenik lipoprotein düzeylerinin artması ve belirli bir ölçüde hiperkolesterolemi olması gerektiğine inanmaktadır. Ancak, bir bireyde çok sayıda risk faktörlerinin bir arada bulunması erken ateroskleroz gelişme olasılığını büyük ölçüde artırmaktadır ve etkenlerin birlikteliğinin yarattığı sonuç , toplam basit etkiden fazladır.

1.3 Lipidler, Lipoproteinler, Apolipoproteinler Ve Ateroskleroz İle İlişkileri

Lipidler hidrofobik özelliğe sahip olduklarından suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Sulu ortamlarda çözünmedikleri için vücutta bulunan lipidler genellikle ya zar lipitleri ve adipositlerde triasilgliserol damlacıkları olarak bulunurlar ya da lipoprotein partikülleri olarak proteinlerle birlikte plazmada taşınırlar. Lipidlerin enerji sağlama ve zar yapısını oluşturmanın yanı sıra ,besin depolamak, adrenal steroid, seks hormonları ve safra asitleri yapı taşlarını oluşturmak ve sinyal iletimi yapmak gibi görevlerde vardır. Ayrıca yağda çözünen bazı vitaminler düzenleyici ve koenzim olarak görev alırlar. Lipid metabolizmasındaki aksaklıklar ateroskleroz ve şişmanlık gibi temel klinik problemlere yol açar. Lipidler; yağ asitleri, trigliseridler, steroidler, fosfolipidler, sfingolipidler, glikolipidler ile A, D, E ve K vitaminlerini de içeren oldukça heterojen bir gruptur.

Yağ asitleri uzunlukları, çift bağın olup olmaması, çift bağ var ise sayısı ve pozisyonu bakımından farklılıklar gösterirler. Çift bağlı olmayanlar doymuş yağ asitleri , bir veya daha fazla çift bağlı olanlar ise doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilir. Dokularındaki yağ asitleri kompleks lipidler oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleşirler. Yağ asitleri kanda, esterleşmeden albumine bağlı olarak veya kompleks lipidler halinde lipoproteinler ile taşınırlar.

Trigliseridler ya da diğer adıyla nötlar yağlar en çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asitlerinin depo şeklidir. Bunlar kimyasal enerjinin en önemli depo şeklidir. Trigliseridler, üç karbondan oluşan gliserol iskeletine üç yağ asitinin bağlanmasıyla oluşur. Trigliseridler yağ dokusunda büyük lipid damlacıkları içinde saklanırlar. Bunlar ayrıca belirli lipoproteinlerin öğeleri olarak da taşınırlar. Trigliseridler adipositlerin içinde veya lipoprotein parçacığı üzerinde hidroliz edildiği zaman enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbest yağ asitleri açığa çıkar. Özellikle iki çeşit lipoprotein trigliserid açısından oldukça zengindir bunlar şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler(VLDL). Yüksek plazma trigliserid seviyeleri aterogenez için bir risk faktörü olarak kabul edilir (Zilversmit 1995).

Steroidlerin en önemli üyelerinden birisi kolesteroldür. Kolesterol dört adet birleşik halka ve buna bağlı sekiz karbon içeren dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşmuştur. Hücre zarlarının bir öğesi, steroid hormonlarının ve safra asitlerinin prekürsörü olarak kritik rol oynayan kolesterolün kandaki miktarının önemli bir kısmı üçüncü karbonuna bir yağ asidi bağlanarak esterleştirilmiş olarak bulunur. Bu esterleşme lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi (LCAT) tarafından kan ve dokularda yapılır. Esterleşme zaten hidrofobik olan kolesterolü daha da hidrofobik yapar. Kolesterol hidrofobik özelliğinden dolayı plazmada bir lipoprotein parçacığı ile taşınabilir. Vücuttaki kolesterol iki kaynaktan gelir, ya diyetle alınır yada çeşitli hücrelerde sentez edilebilir. Diyetle alınan kolesterol hayvansal kaynaklıdır. Karaciğer, deri, adrenal bezler, beyin ve bağırsaklar gibi organların çeşitli hücrelerinde asetat ile başlanarak kolesterol sentezi yapılabilir. Kolesteroldeki bütün karbonlar asetattan sağlanır. NADPH indirgeyici ekivalanları sağlar. Kolesterol biyosentezini düzenleyen kilit enzim HMG CoA redüktazdır. Kolesterolün hücre içindeki miktarı artınca HMG CoA redüktaz aktivitesi ve buna bağlı olarak kolesterol biyosentezi azalır. Kolesterolün önemli bir özelliği de vücutta karbondioksit ve su gibi moleküllere parçalanarak atılmamasıdır. Kolesterol vücuttan yalnız karaciğer yolu ile atılabilir. Karaciğerin safra ile bağırsağa gönderdiği kolesterolün yaklaşık yarısı, safra asitlerinin ise büyük bir bölümü bağırsaklara geri emilerek karaciğere taşınır.

Kandaki kolesterolün hücreye girişi, ana kolesterol taşıyıcısı olan düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) özel hücre zarı reseptörü aracılığıyla

gerçekleştirilir. Bu reseptör vücuttaki tüm hücrelerde bulunur, bu mekanizma ile hücreler ihtiyaç duydukları kolesterolü hazır olarak sağlarlar. Lipoproteinin özgül olarak LDL reseptörü ile etkileşmesini sağlayan iki ayrı protein vardır, bunlar B100 ve E apoproteinleridir. Hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı kontrol altındadır. Hücredeki kolesterol miktarı artınca sentez edilen reseptör sayısı azalır. Diğer yandan hücrenin kolesterole gereksinimi varsa LDL reseptörlerinin hücre yüzeyindeki sayısı artırılır. LDL reseptör yapısında normal lipoprotein bağlanmasını engelleyen bir kusur olması ya da apo-B100 veya apo-E' de reseptör lipoprotein ilişkisini bozan yapısal bir bozukluk olması halinde kolesterol düzeylerinde belirgin yükselmeler olacaktır.

Yüksek kolesterolün koroner kalp hastalığı gelişmesi riskini arttırdığı bilinmektedir. 200 mg/dl seviyesinin üzerindeki serum kolesterol değerleri risk faktörü olarak kabul edilmektedir. PROCAM (Prospective Cardiovasküler Münster Study) sonuçlarına göre serum kolesterol düzeyleri 260 mg/dl değerinden büyük olanların miyokard infarktüsü geçirme riski bu değerden küçük olanlara göre iki kat fazladır. LRC-CPPT (The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results 1984) verilerine göre, erkeklerde kolesterol seviyelerinde yüzde birlik düşüşün koroner kalp hastalığı riskinde yüzde ikilik azalmaya yol açacağı bildirilmiştir.

Endojen ve eksojen lipidlerin kan yoluyla dokulara taşınabilmesi için kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri haline getirilmeleri gereklidir, bu parçacıklara lipoproteinler denir. Lipoproteinlerin genel yapısı trigliseridler ve kolesterol esterleri gibi hidrofobik lipidleri kapsayan bir çekirdek ile protein ,serbest kolesterol ve fosfolipidlerden oluşan bir yüzey tabakasından meydana gelen küresel bir parçacıktır. Bu yüzey moleküllerinin polar grupları dışarıya bakar. Lipoproteinlerin protein kısımlarına apolipoprotein veya apoprotein adı verilir. Lipoproteinlerin yüzeyinde özgül apolipoproteinlerin yer alması ve bu proteinlerin reseptörlerle bağlanmaları ve çeşitli enzimlerin aktivitelerini düzenliyor olmaları onları lipid metabolizması açısından önemli kılar. Plazma lipoproteinlerinin sentez edildiği başlıca yerler arasında bağırsak ve karaciğer bulunmaktadır. Lipoproteinler yoğunluklarına, elektroforetik devinimlerine ve içerdikleri apolipoproteinlere göre sınıflandırılırlar. Lipid taşınmasında çeşitli roller üstlenen başlıca lipoproteinler şunlardır: Şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein(a)'dır.

Şilomikronlar plazma lipoproteinlerinin en büyük olanlarıdır ve plazmanın ultra santrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilirler. Bunlar yaklaşık %98-99 lipidler (%86-94 trigliseridler, %3-8 fosfolipidler, %1-3 kolesterol esterleri %0,5-1 kolesterol) ve % 1 ile 2 protein içerdiğinden oluşmaktadır. Eksojen

yolda diyet ile alınan lipidler ince bağırsak epitel hücreleri tarafından şilomikron üretiminde kullanılır ve oluşan şilomikronlar önce lenfe ardından genel dolaşıma katılırlar. Yeni sentez edilen şilomikronlarda apo-B 48,A-I ve A-IV bulunmaktadır. Apo-C'ler ve apo-E ise lenf ve kandaki diğer lipoproteinlerden, öncelikle HDL'den alınır. Lipoprotein Lipaz(LPL) dolaşımda bulunan şilomikronlar üzerine etki ederek serbest yağ asitlerinin salınmasını katalize eder ve geriye kolesterol ve esterleri açısından zengin şilomikron kalıntıları denilen parçacıklar kalır. Serbest yağ asitleri farklı amaçlar için kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar. Şilomikron kalıntıları ise karaciğer tarafından plazmadan temizlenir, bu işlemde LDL reseptörü ile apo-E reseptörü aracılık eder.

Apolipoprotein B iki ayrı şekilde bulunur : Bağırsak tarafından sentez edilen ve şilomikronlar ile şilomikron kalıntılarının yapı taşı olan apo-B 48 ve karaciğer tarafından sentez edilen ve VLDL,IDL ile LDL' nin yapı taşı olan apo-B 100. Apolipoprotein B100, 4536 aminoasitten oluşan dev bir proteindir. Bu apolipoprotein karaciğerde sentezlenen VLDL'nin yapısal proteindir ve ayrıca LDL reseptörü için ligand bağlayıcı görevi yapar. Apolipoprotein B 48 ise apo B molekülünün ilk %48'lik kısmına sahiptir. Apolipoprotein B 48 'de , apo B 100'ün LDL reseptörü bağlanma alanını içeren karboksil-terminal alanı yoktur bu nedenle apo-B 48 sadece şilomikronların yapısal proteini olarak görev alır ve LDL veya kalıntı reseptörününün bağlayıcısı değildir. Apo B48 şilomikron sentezi ve salgılanması için gerekli bir proteindir. Apo B 100 ve Apo B 48 tek bir genin ürünleridir, bu iki protein şekli mRNA düzenlenmesinin yapıldığı özgün bir mekanizmadan kaynaklanmaktadır.

Apolipoprotein A-I bağırsak ve karaciğer tarafından sentez edilir ve şilomikronlar dahil çeşitli lipoproteinlerin yapıtaşıdır, özellikle HDL'de fazla miktarda bulunur. Şilomikronların lipolizi sırasında apo AI bu parçacığın yüzeyinden ayrılarak HDL'ye aktarılır. Şilomikronlar lenfe ve özellikle kana girdikten sonra, HDL'den apo-E ve apo-C'leri alırlar. Bu apoproteinler çeşitli lipoproteinler arasında kolaylıkla transfer edilebilirler. Buna karşın apolipoprotein B100 ve apo B48, lipoprotein çeşitleri arasında transfer olmaz.

Apolipoprotein E karaciğerde ve vücudun çeşitli bölgelerinde sentez edilir. LDL reseptörüne ve şilomikron artığı reseptörüne bağlanmayı sağlar bu nedenle şilomikronların yüzeyi üzerindeki Apo-E, kalıntıların sitoplazmadan atılmasında önemlidir. Apo E yapısındaki hatalar, kalıntıların karaciğer tarafından plazmadan uzaklaştırılmasını olumsuz etkiler.

C apo proteinleri düşük molekül ağırlıklı üç proteinin oluşturduğu bir gruptur. Apolipoprotein C-I, apo-E'nin şilomikron kalıntı reseptörüne , kalıntı bağlama yeteneğini azaltarak şilomikron artığı alımını ayarlar. Apo-C-III

kalıntıların reseptörlere bağlanmasının ayarlanmasında buna benzer bir işlev görür. Apolipoprotein C-II ise lipoprotein lipaz enziminin kofaktörüdür.

Lipoprotein lipaz(LPL), yağ dokusu, iskelet kasları ile kalp kasındaki miyositler ve süt bezlerinde üretilen bir ekstraselüler enzimdir. Söz konusu dokuların kapiller endotel hücrelerinin yüzeyine bağlı olan LPL dolaşımında bulunan şilomikronlara ve VLDL'ye etki ederek trigliseridlerin hidrolizini sağlar. Açığa çıkan yağ asitleri dokular tarafından alınarak farklı amaçlar için kullanılır.

Trigliseridlerin hidrolizlerinde etkili olan diğer bir enzimde Hepatik Lipazdır (HL). Bu enzim karaciğer hepatositleri tarafından sentez edilir ve karaciğer endotel hücrelerinde ve Disse boşluğundaki heparan sülfat üzerinde yerleşiktir. Hepatik lipaz karaciğerden adrenal' in ve overler'in kapiller endoteline taşınır ve organlar tarafından kullanılmak üzere lipoproteinlerden lipidlerin açığa çıkarılmasında görev yapar. Hepatik lipaz: şilomikron kalıntılarında trigliseridlerin ve gereksinim fazlası yüzey fosfolipidlerinin hidroliz edilmesinde, IDL'nin LDL'ye çevrilmesinde ve HDL2 'den trigliseridlerin ve fosfolipidlerin alınması ile HDL2'nin HDL3'e çevrilmesinde görev alır.

HL ve LPL enzimleri heparin enjekte edildiğinde karaciğer ve periferik dokuların endotel hücrelerinden açığa çıkarlar. Plazmanın total lipoliz aktivitesi heparin enjeksiyonundan sonra ölçülür ve post-heparin lipaz aktivitesi denir. Lipaz düzeyinin düşük olması yada yapısal anormalliklerin bulunması, trigliserid açısından zengin lipoproteinlerin plazmada birikmesine neden olur.

VLDL'ler plazmada ultrasantrifügasyon ile ayrılan partiküllerdir. Bu parçacıklar %55 trigliserid, %20 kolesterol,%15 fosfolipid ve %10-15 proteinden oluşmaktadır. Bunların belirgin apolipoprotein yapısı apo-B'nin hepatic formu olan apo-B100'dür. Buna ek olarak VLDL, apo-E ve apo-C'ler içerir. VLDL'nin pre- β veya α 2 elektroforotik devinimi bulunmaktadır. VLDL karaciğer tarafından sentezlenir ve bunların üretimi hepatositleri daha fazla serbest yağ asiti götürülmesi ile stimüle edilebilir. Sentezlenen VLDL'ler Disse boşluğuna bırakılır ve buradan plazmaya gider. Yeni sentez edilmiş VLDL'nin başlıca protein yapı taşları apo-B100, apo-E ve küçük miktarda apo-C'lerdir. Plazma içinde VLDL, öncelikle HDL'den ek C apoproteinleri ve apo-E alınır. Disse boşluğa salgılanan VLDL'nin kana geçebilmesi için özgül lipidler apo-B100 ve apo-E'nin reseptör bağlanma alanını maskeleyebilir veya apo-C'ler apo-E'yi maskeleyecek ve apo-E'nin Disse boşluğundaki reseptör veya proteoglikanlar ile reaksiyonunu engelleyecek şekilde konumlanmış olabilirler.

VLDL trigliseridleri lipoprotein lipaz'ın ve daha az ölçüde hepatik lipaz'ın etkinliği ile hidrolize edilirler. VLDL sürekli olarak kolesterol açısından giderek zenginleşen küçük parçacıklara çevrilir. VLDL katobolizma ürünleri IDL olarak anılır. IDL, apo-B100 ve apo-E'yi tutar ancak, apo-C'lerin büyük bir kısmını kaybetmiştir. IDL ya HL tarafından işlenmeye devam edilir ya da LDL reseptörü tarafından plazmadan çıkarılır. IDL genellikle bir tür VLDL artığı olarak görülür ve aterojenik olduğu kabul edilir. IDL hepatik lipazın katıldığı son süreçle LDL'ye çevrilir.

LDL plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık % 70'i LDL'de bulunmaktadır. LDL yaklaşık %35 kolesterol ester, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid, %20 fosfolipid ve %25 proteinden oluşmaktadır. Üzerinde tek bir molekül apo B-100 vardır. LDL β-elektroforetik devimin göstermektedir. LDL'nin yaklaşık %75'i karaciğer hücreleri tarafından alınmaktadır. Diğer bir çok doku küçük miktarlarda LDL alır. Bu alımın büyük bir bölümüne LDL reseptörü aracılık eder. LDL'ler reseptör aracılı endositoz ile sitoplazmaya alınarak lizozomlara taşınır ve burada katabolize olurlar.

Lipoproteinlerin plazmadan temizlenme hızını, reseptör ile olan bağlanmaya aracılık eden apolipoproteinler ve reseptör sayısı belirler. VLDL ve IDL plazmadan hızlı temizlenir. Apolipoprotein E bunların LDL reseptörlerine bağlanmalarına aracılık eder ve bu lipoproteinlerde birden fazla reseptörle veya bir reseptör üzerindeki bir çok bölge ile reaksiyona girebilen çok sayıda apo-E molekülü bulunmaktadır. Bu durum bağlanma yeteneğini arttırmaktadır ve dolayısıyla bu parçacıkların, plazmadan daha yüksek hızla temizlenmesini sağlar. LDL'nin temizlenmesi işlemine apo-B100 aracılık eder. Apo-B100'ün LDL reseptörüne eğilimi apo-E'ninkine göre çok daha düşüktür ve dolayısıyla, LDL çok daha yavaş temizlenir.

Aterojen lipoprotein olarak kabul edilen LDL'nin plazma düzeyleri, VLDL biyosentezinin artması ve LDL katobolizmasının yavaşlaması sonucunda yükselir. LDL'nin oksidatif modifikasyonu, köpük hücrelerinin oluşumuna ve ateroskleroz gelişimine yol açar (Aviran 1996).

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler(HDL) diğer lipoproteinlere göre daha küçük ve daha yoğun parçacıklardır. Yaklaşık %25 fosfolipid, %15 kolesterol ester, %5 serbest kolesterol, %5 trigliserid ve %50 protein içerir. HDL' nin başlıca apolipoproteinleri apo-AI (%65), apo-AII (%25) ve daha az miktarlarda apo-C'ler ve apo-E'dir. Apo-E'ler HDL'nin bir alt sınıfı olan HDL1 yapısında bulunur. HDL'nin önemli bir işlevi, şilomikronlar ve VLDL metabolizmasında gerekli olan apolipoprotein C ve E için bir depo görevi yapmasıdır. HDL'nin sadece apo-AI veya apo-AI ve apo-AII içeren çeşitli alt sınıfları

bulunmaktadır. HDL'nin α -elektroforetik devimini vardır. HDL sentezine ait başlıca üç kaynak bulunmaktadır:

- 1-) Karaciğer, olgunlaşmamış HDL adı verilen bir apo-AI fosfolipid diski salgılar.
- 2-) Bağırsaklarda apo AI içeren küçük HDL parçacığını sentezler.
- 3-) Şilomikronlar ve VLDL, LPL tarafından etkilenerek , trigliseridden zengin çekirdeği hidroliz olur. Bu şekilde ortaya çıkan fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan yüzey maddesi apo A-I ile birlikte küçük HDL diskini şekillendirir.

Olgunlaşmamış HDL diskleri hücrelerden ve diğer lipoproteinlerden lipid ve özellikle serbest kolesterol toplarlar. Bu durum serbest kolesterol bakımından zenginleşmiş apo A-I fosfolipid disklerini meydana getirir. Lesitin : Kolesterol asil transferaz (LCAT) enzimini kolesterolü esterleştirir ve HDL'nin çekirdeğini oluşturan kolesterol esterleri meydana gelir. Daha fazla kolesterol esterleştikçe HDL diskleri önce küçük olgun küçük HDL(HDL3) ve ardından daha büyük HDL (HDL2) parçacıkları oluşur. Bazı hayvanlarda ve daha az ölçüde insanlarda HDL2 ,kolesterol ester yönünden daha da zenginleştirilerek ve apo E kazanarak HDL1 şekline dönüşebilir.

HDL, lipidlerin, lipoproteinler ve hücreler arasında yeniden dağıtılmasında işlev görmektedir. HDL, ters kolesterol taşınması adı verilen bir sürece katılırlar. HDL kolesterolü hücrelerden alarak ya karaciğere yada kolesterole ihtiyaç duyan diğer hücrelere taşırlar. Kolesterol ester transfer proteini (CETP), kolesterol esterlerinin, HDL'den VLDL ve IDL'ye geçişini kolaylaştırır dolayısıyla HDL kolesterol esterlerinin önemli bir kısmı LDL'ye geçmiş olur. İnsanlarda az miktarda kolesterol esteri apo-E içeren HDL (HDL1) ile karaciğere ulaşırken farelerde ve köpeklerde CETP etkinliği olmadığı için kolesterol HDL1 ile karaciğere taşınır. Bu hayvanlarda LDL düzeyleri düşüktür ve ateroskleroz gelişimine karşı dirençlidirler.

HDL, koroner arter hastalıklarında negatif risk faktörüdür ve anti-aterojen lipoprotein olarak anılır (Gordon et al 1977, Miller et al 1977 and 1981). Yapılan çeşitli araştırmalar HDL kolesterol düzeylerinin yüksek olmasının, koroner kalp hastalığı görülme olasılığının azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. HDL kolesterol düzeyinin düşük olması, 35 mg/dl'den az olduğu anlamına gelir. PROCAM çalışmasında HDL-C seviyeleri 35 mg/dl'nin altında olanlarda miyokard infarktüsü geçirme riskinin, 35 mg/dl'nin üzerinde HDL-C seviyesine sahip olanlara göre 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir.

Helsinki kalp çalışmasında (Helsinki Heart Study, 1987), plazma kolesterol ve trigliserid değerlerini düşürmenin yanı sıra HDL-C değerlerini yükseltmenin de KKH riskini azaltmada önemli olduğu bildirilmiştir. İlaç

kullanımı (fibrat) ile plazma kolesterol %8, trigliserid %35 azaltılıp, HDL-C %10 arttığına koroner kalp hastalığından ölümlerin %26 azaldığı, toplam infarktüslerin ise %34 azalma gösterdiği bildirilmiştir.

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin KAH riskinin artışı ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Carlson et al 1979, Halley et al 1980, Alavpovic and Blankenhorn 1990, Koren et al 1996). IDL ve küçük VLDL derişimlerinin, hiperlidemik tavşanlarda spontan ateroskleroz gelişiminde önemli belirleyiciler olduğu bildirilmiştir (Nodesgaard and Lewis 1991). Şilomikron artıkları ve büyük VLDL parçacıklarının, makrofajlar tarafından, apo E'den bağımsız mekanizmalarla alındığı ve bunun köpük hücresi oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (Gianturko et al 1994). Trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TRL), kan koagülasyon ve fibrinoliz mekanizmalarını etkileyerek de aterosklerotik hastalıklara yol açması mümkündür. TRL, faktör VII aktivasyonuna ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in kana salgılanmasında artışa yol açabilir (Hypertriglyceridaemia and vascular risk 1993, Stiko-Rahm et al 1990).

HDL'nin protein içeriğinin büyük bir kısmını oluşturan ve LCAT aktivasyonunda rol oynayan apolipoprotein AI'in plazma seviyelerinin belirlenmesi önem kazanmıştır. Düşük apo-AI değerleri aterosklerotik risk faktörü kabul edilir. Trigliseridden zengin lipoproteinler ve LDL'nin temel proteini olan apo-B'nin ise yüksek değerleri ateroskleroz için artan riske işaret eder.

Apolipoprotein E (apo E), lipid metabolizmasında, özellikle trigliseridden zengin lipoproteinlerin aterojenik kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasında önemli rolü olan bir glikoproteindir. Apo E lipoproteinlerin reseptörlerle etkileşimine aracılık eder bu nedenle kolesterol metabolizması ile de yakın ilişkilidir. Apo E'nin bir dokuda fazla kolesterol içeren hücrelerden gereksinimi olan diğer hücrelere kolesterol taşınmasında görev aldığı düşünülmektedir. Apo E, hepatic lipaz enziminin IDL üzerindeki etkisini de module eder. Lipid metabolizmasının dışında, apo-E, lenfosit yanıtının modülasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonu ile ilişkili olabilir (Mahley 1988).

Apo E'yi kodlayan e2,e3,e4 olarak adlandırılan üç farklı allel vardır, bunlardan en çok bulunan e3 allelidir. Bireylerin yaklaşık %60 kadarı homozigot apo e3 genotipindedir. En çok bulunan apoE3 normal tip kabul edilir. ApoE polimorfizmi ile ateroskleroz arasındaki bağlantı ilk olarak apo E2/2 fenotipine sahip, tip III hiperlipoproteinemili hastalarda erken koroner kalp hastalığının görülmesi ile kurulmuştur. E2 izoformunu içeren şilomikron ve VLDL kalıntılarının reseptöre bağlanma aktivitelerinin düşük olması nedeniyle katabolizmaları daha yavaşlatır. Apo E4 izoformu içeren şilomikron

ve VLDL kalıntılarının reseptöre bağlanma aktivitesi yüksektir. Bu nedenle LDL oluşum hızı artar ve LDL reseptör sentezi baskılanır. Sonuç olarak yüksek LDL, düşük şilomikron ve VLDL kalıntıları seviyeleri gözlenir. Yapılan çalışmalarda yüksek LDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olan E4 izoformunun ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğu, E2 izoformunun ise tip III hiperlipoproteinemi gelişmediği sürece ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Eicher et al 1993, Wilson 1995).

Lipoprotein (a), bir LDL ve plazminojen ilişkili apolipoprotein (a)'dan oluşur. Apo (a) spesifik nonkovalent etkileşimler ve bir tek disülfid bağı ile LDL'deki apoB 100 proteinine bağlanır. Lp (a) 'nın yoğunluk aralığı LDL ile HDL arasındadır. Apo (a) oldukça heterojendir, molekül büyüklüğü açısından farklılık gösteren yirmiden fazla izoformu vardır. Apo (a) büyüklüğündeki farklılıklar, plazma Lp(a) derişimiyle ters ilişkilidir, düşük molekül ağırlıklı apo (a)'ya sahip bireyler yüksek plazma Lp (a) düzeylerine sahiptirler. Yüksek Lp (a) derişimleri ve düşük moleküler ağırlıklı izoformlar, premature kardiovasküler hastalıklar ve felç ile ilişkilidir (Dahlen 1994, Jürgens and Költringer 1994).

Lp (a) derişimlerini etkileyen en önemli faktör kalıttır. Sağlıklı bireylerde Lp(a) derişimi, fiziksel egzersiz, diyet ve lipid düşürücü ilaçların çoğundan etkilenmez. Lp(a)'nın ateroskleroz ve KKH ile olan bağıntısı için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir.

Lp(a) ile plazminojen arasında büyük ölçüde benzerlik vardır, bu nedenle pıhtılaşma sistemi ile etkileşerek trombojenik etki gösterebilir. Lp(a), hücre plazminojen reseptörleri ile etkileşebilir, üstelik ilgisi plazminojen'inkine yakındır ve ayrıca Lp(a)'nın fibrine bağlanabileceği bildirilmiştir (Loscalzo et al 1990). Homosistein'in düşük derişimlerde bile, Lp (a) 'nın fibrine ilgisini artırdığı bildirilmiştir (Harpel et al 1992). Apo (a) varlığının, doku plazminojen aktivatör (tPA) aracılı trombolizi inhibe edebileceği ileri sürülmüştür. Lp(a) ve saflaştırılmış apo (a) düz kas hücrelerinin (SMC) büyümesini uyarabilir (Grainger et al 1993).

Plazminojen aktivasyonunun inhibe edilmesi transforming growth faktör- β (TGF- β) aktivasyonunu inhibe eder ki bu madde düz kas hücrelerinin büyümesinin inhibitörüdür. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, aterosklerotik lezyonun gelişmesinde önemli bir adımdır. Ayrıca Lp(a), artmış IGF-1 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. IGF-1 dokular için önemli bir lokal büyüme faktörüdür.

Modifiye Lp(a) makrofajlar tarafından çöpçü reseptörler aracılığı ile alınır bu da hücre içi kolesterol birikimine yol açar ve köpük hücreleri oluşur (Haberland et al 1992). Bu tür makrofajlardan türemiş köpük hücreleri çeşitli şekillerdeki aterosklerotik plakların önemli bir özelliğidir. Lp(a)'nın aterojenik özelliğini açıklayan diğer bir olay ise onun postprandial lipoproteinlerde bulunmasıdır (Hoppicher et al 1996). Lp(a) bir akut faz reaktanı olarak davranmaktadır bu nedenle yakın zaman içinde cerrahi operasyon ya da yaralanma geçiren bireylerde Lp(a) seviyeleri yükselir. Bu durumlarda Lp(a) seviyeleri , KKH riskini belirlemede kullanılmamalıdır (Min et al 1997).

1.4.Cinsiyet Hormonlarının Lipid Metabolizması Ve Kardiovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni kardiovasküler hastalıklardır, ancak kadınlar en azından menapoza kadar erkeklere göre oldukça şanslıdır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi ,yaş, sigara içmek, diyabetes mellitus ve şişmanlık gibi risk faktörlerinin dışında erkek cinsiyetinde olmakla başlı başına çok önemli bir risktir. Kadınlarda cinsiyet hormonlarının ve özellikle östrojenlerin kardiovasküler hastalıktan (KVH) korunmadaki önemi uzun zamandır bilinmektedir. Erken menapoz bağımsız risk faktörüdür(Colditz et al 1987) ve postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisi koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azaltmaktadır(Stampfer et al 1991).Ancak erkeklerdeki durum farklıdır bir çok çalışmada östrojen verilen erkeklerde KKH riskinin arttığı gözlenmiştir(Alexandersen et al 1996),hatta hiperöstrojeneminin miyokard infarktüsü (MI) ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir. Endojen androjenlerin KKH üzerinde etkisinin olup olmadığı sorusu uzun yıllardır yanıtız kalmıştır. Ayrıca ekzojen androjen uygulaması yapılan çalışmalar ile epidomiyolojik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda testosteron ,DHEA ve DHEAS başta gelmek üzere cinsiyet hormonlarının erkeklerde KKH üzerine etkilerini araştıran çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Testosteron ,erkeklerde yüksek morbidide ve mortalitenin nedeni olarak ilk kez 1948'de Hamilton tarafından suçlandı. Bu araştırmacı , testosteronun tüm memeli hayvan topluluğunda erkek cinsi için bir risk faktörü olduğu tezini ileri sürüyordu. 1950'de Furman hipogonodal erkeklere metil testosteron vererek HDL seviyesinin düşüp , LDL seviyesinin yükseldiğini gözlemiştir,ayrıca ailesel hiperkolesterolemili kadınlarda oral östrojen tedavisi uygulayarak beta lipoproteinlerde (LDL) % 30'luk azalma sağlanmıştır.1951'de Barr lipoprotein düzeylerinde cinsiyete bağlı farklılıklar

olduğunu bildirmiş ve kadınların erkeklerden yüksek düzeyde alfa lipoproteinlere (HDL), düşük düzeyde beta lipoproteinlere (LDL) sahip olduğunu göstermiştir. Miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde hiperlipidemi tedavisinde ilk kez Barr tarafından oral östrojenden yararlanılmıştır ve bu kişilerde HDL'nin LDL'ye oranında %70'lik artış saptanmıştır.

Bu sonuçlar üzerine 1970'de A.B.D.'de miyokard infarktüsü geçirmiş erkeklerde yapılan lipid düşürücü bir çalışmanın (Coronary Drug Project 1970)kolu olarak bir grup bireyde östrojen kullanılmıştır. Ancak östrojen kullanılan grupta ,miyokard infarktüsünden ölenlerin oranının yüksek oluşu bu koldaki çalışmanın tamamlanmadan kesilmesine neden olmuştur. Yüksek dozda östrojen kullanımı tromboz eğilimini artırmaktadır.

George and Norman Miller (1975) yüksek HDL (özellik HDL2) düzeylerinin koroner hastalıklarla negatif ilişkili olduğunu gösterene kadar bu çalışmaların önemi anlaşılmamıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar kadınlardaki lipoprotein profilinin koroner risk açısından avantaj sağladığını göstermektedir. Lipid Research Clinic Program verilerine göre (1979) kadınlar altıncı onyıla kadar erkeklerden daha düşük LDL değerlerine sahiptirler ,VLDL düzeyleri ise ömür boyu erkeklerden düşük, ergenlik sonrasında HDL düzeyleri erkeklerden yüksektir. Erkeklerde HDL ergenlikte düşmektedir , bu durum androjenlerin HDL üzerindeki baskılayıcı etkisi olarak açıklanmaktadır. Menapoz öncesi kadınlarda düşük VLDL ve plazma trigliserid düzeyleri ,VLDL'nin etkili klirensine bağlanmaktadır, fakat yüksek HDL düzeyi ile ilgili çelişkili açıklamalar vardır.Bazı araştırmacılar kadınlarda Apo AI sentezinin yüksek hızda gerçekleştiğini (Schaefer et al 1982), diğerleri ise kadınlarda HDL klirensinin düşük olduğunu ileri sürmektedirler(Brinton et al 1989).Bununla beraber dikkate değer bir husus hepatik lipaz aktivitesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve bu durum erkeklerde görülen düşük HDL seviyesi ile ilişkilidir. Karaciğer hücrelerinde yapılan bir çalışma LDL resöptörlerinin aktivitesinin plazma östrojen düzeyi ile pozitif bağlantılı olduğunu göstermiştir.(Nanjee et al 1990).

Östrojen çeşitli mekanizmalarla kadınlarda KKH riskini azaltır.Bu mekanizmalar:

-Serum LDL-C derişimlerini azaltıp , HDL-C derişimlerini arttırır(Nabulsi et al 1993).

- Endotel bağımlı vazodilasyonu artırır(Keenny et al 1994).
- Koroner ve aortik LDL birikimini azaltır(Wagner et al 1991).
- Koroner ve aortik kalsiyum alımını azaltır(Collins et al 1993).
- LDL oksidasyonu inhibe eder(Negre-Solvayve et al 1993)
- Arter duvarında kollajen sentezini baskılar(Fischer and Swain 1985):
- Trombosit ve nötrofillerin arteriyel incinmelere tepkisini azaltır (Hebert et al 1995).
- Fibrinolitik potansiyeli artırır (Gebera et al 1995)
- İnsulin duyarlılığını artırır (Barrett-Connor and Loaksa 1990).
- Homosistein derişimini azaltır (Vander Mooren et al 1994)
- Lp(a) üzerindeki etkileri tartışmalı olmakla birlikte, azaltıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Soma et al 1993).
- Bunlara ilaveten östrojenin koroner arter hastalıklarından korumasının bir nedeni de antioksidan etkisidir(Lacort et al 1995).

Östrodiolün lipid peroksidasyonunu engellemesinin yanı sıra DNA hasarını da engellediği de gösterilmiştir, mekanizması açık olmamakla birlikte süperoksid oluşumunu engellemesi veya zincir kırıcı antioksidan olarak etkide bulunması olasıdır(Ayres et al 1998).

Yararlı etkilerinin yanı sıra östrojen tedavisi kadınlarda artmış endometrial, yumurtalık ve meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir(Rodriguez et al 1995, Colditz et al 1995).

Az sayıda çalışma erkeklerde östrojenin aterosklerotik risk üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Yüksek dozda (5mg/gün) konjuge östrojen kullanımı Coronary Drug Project çalışmasında olumsuz sonuçlar vermişti. Benzer şekilde prostat kanseri tedavisinde yüksek dozda östrojen uygulaması atherotrombotik hastalıkların insidansını arttırmıştır (Byar and Corle 1988).

Küçük dozlarda (<2mg/gün) oral östrojenin 65 yaşından büyük erkeklerde KKH ve trombotik risk faktörleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada (Giri et al 1988) bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada toplam kolesterol değişmezken ,LDL-C, trigliseridler , apoB, TC/HDL oranı azalmış ,HDL-C artarken apo A-1 artmamıştır. Lp(a) düzeyleri ise değişmemiştir. LDL-C'de azalma esas olarak daha aterojenik olan küçük LDL parçacıklarının azalmasından kaynaklanmıştır. HDL alt gruplarından büyük olan H4 alt grubunda artış olurken ,küçük olan H1 alt grubunda azalma belirlenmiştir. Trigliseridlerdeki azalma ise esas olarak V4 ve V3 alt gruplarındaki azalmadan ötürüdür. PAI-1 ve fibrinojen düzeyleri düşmüş ancak diğer trombotik risk belirteçlerinde bir değişiklik olmamıştır. Homosistein düzeyi azalmıştır. Homosistein son zamanlarda KKH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pre-menapozal kadınlarda homosistein düzeyi erkeklere göre %20 daha düşüktür ancak menopozdan sonra aynı

yaştaki erkeklerle eşitlenir,homosistein seviyesi yaşla artmaktadır (Stamfer MJ et al 1992).

Östrojenin hemostaz ve tromboz üzerindeki etkilerinin doza ve östrojenin türüne bağlı olabileceği söylenebilir.(Gerherd and Ganz 1995).

Bazı araştırmacılar miyokard infarktüsü geçiren ya da kroner arter stenozu bulunan erkeklerde , sağlıklı erkeklere göre daha yüksek estron ve (veya) estradiyol seviyeleri belirlemişlerdir(Klaiber et al 1982, Mendoza et al 1983),bazı araştırmacılar ise böyle bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir(Heller et al 1981,Goldberg et al 1987).

Genel olarak testosteron uygulamasının serum lipid düzeylerinde olumsuz değişikliklere neden olacağına inanılır. Ancak bu kanıya yol açan çalışmalar ,androjen yetersizliği olmayan bireylerde testosteron türevlerinin uygulaması ile yapılmıştır (Webb et al 1984 ,Hefner et al 1983). Bunun yanısıra ergenlik dönemiyle erkeklerin serum lipoprotein düzeylerinde meydana gelen değişiklikler (Morrison et al 1979) ve aynı yaştaki premenopozal kadınlar ile erkeklerdeki miyokard infarktüsü kıyaslandığında erkeklerdeki riskin 6 kat fazla olması (Golsland et al 1987) erkek cinsiyet hormonlarını mekanizması açık olmamakla birlikte , aterogeneze risk faktörü göstermiştir. Oysa ki tamamında olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmaların bir çoğu testosteronun sanılanın aksi yönünde etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı erkeklerde serum testosteron derişimi ile HDL-C arasında pozitif kolerasyonun varlığı gösterilmiştir (Freedman et al 1991) ,KKH ve MI geçirmiş erkeklerde ise düşük serum testosteron düzeyleri ve artmış estradiyol / testosteron oranları gözlenmiştir (Lichtenstein et al 1987). Artan estrodiyol /testosteron oranının insülin direnci ile de ilişkili olduğu ve hiperinsülinemiden bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Phillips 1993).Buna karşın normal erkeklerde, aromataz inhibitörleri kullanarak östrodiyol üretimi engellediğinde HDL2-C derişiminin düştüğü bildirilmiştir (Bagatell et al 1994).

Hipogonadal erkeklerde ,serum total kolesterol ,LDL-C ve trigliserid düzeylerinde önemli yükseklikler belirlenmiştir (Oppenheim et al 1989).Hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir, ancak LPL aktivitesindeki artışın geçici olduğu tespit edilmiştir (Sorva et al 1988).

Serum testosteron düzeyi 3,5ng/ml' den az olan hipogonadal ve yaşlı erkeklere her iki haftada bir kez 200 mg testosteron enanthate verilmesi ile serum testosteron ve estrodiol seviyelerinin artarak normal değerlerine

ulaştığı, total kolesterol ve LDL-C değerlerinin düştüğü ancak HDL-C ve alt grupları HDL2 -C ve HDL3 -C değerlerinde önemli bir değişme olmadığı bildirilmiştir (Zgliczynski et al 1996).

Bir prospektif çalışmada ,başlangıçta kardiovasküler hastalığı olmayan erkeklerde testosteron ile kan basıncı ,trigliserid ,açlık kan şekeri ve şişmanlık arasında negatif bağıntı belirlenirken ,total kolesterol ile ilişkilendirilememiştir (Barrett-Connor E and Khaw KT 1988).Erkeklerde yapılan bir başka çalışmada artan testosteronun ,apo B ve LDL-C seviyelerinde azalmaya yol açtığı ,şişmanlık ile testosteron ve adrenal C19 steroid seviyelerinin negatif , östrojen seviyelerinin ise pozitif bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Techernuf et al 1997). Vücuttaki toplam yağ kütlesi ve iç organlardaki yağ dokusu miktarı ile plazma testosteron seviyeleri arasında negatif bağıntı belirlenmiştir (Techernaf et al 1995).Fizyolojik dozda testosteron uygulanan erkeklerde 9 aylık bir süre sonunda iç organlardaki yağ dokularının azaldığı bildirilmiştir (Marin et al 1993). Yağ dokusunda bulunan steroidojenik enzimler (aromataz, 17-β-hidroksisteroid dehidrojenaz ve 3β- hidroksiteroid dehidrojenaz) periferel dönüşümlerde rol oynarlar ,eğer fazla miktarda yağ dokusu olursa steroid metabolizması önemli ölçüde etkilenir (Leuprasitsokul et al 1990, Labrie et al 1991).

Lp(a) derişimi ile endojen testosteron seviyeleri arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Teksas ve Finlandiya' da iki ayrı populasyon ile yapılan çalışmada endojen testosteron ile Lp(a) derişimi arasında istatikselsel önemlilik gösteren ilişki bulunamamıştır (Hafner et al 1994).Yunanistan' da yapılan bir çalışmada ise Lp(a) ve Lp(a)' nın testosterona oranı arasında pozitif bağıntı bulunmuştur (Dionyssiou-Asteriou and Katimertzi 1993).

Kadınlarda yapılan iki çalışmadan birinde oral olarak testosteron türevlerinden ,stanozolol (Albers et al 1984) diğesinde ise danazol (Crook et al 1992) verilmiş ve Lp(a) seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir.

Sağlıklı erkeklerle yapılan bir çalışmada başlangıçta Lp(a) değerleri ile testosteron yada estrodiol değerleri arasında bir bağıntı bulunamamıştır. Bu bireylere haftalık 200 mg testosteron enanthate kas içine enjekte ederek uygulanmış ve çalışma sonucunda başlangıç Lp(a) değerleri 25 nmol/L'dan büyük olanların Lp(a) derişimlerinin önemli ölçüde düşmesine karşın başlangıç değerleri 25 nmol/L' den küçük olanlarda önemli bir azalma görülmemiştir (Marcovina et al 1996).

Endojen testosteron miktarını azaltmak için sağlıklı erkeklere ,bir GnRH antagonisti olan cetrorelix enjekte edilmiş ,testosteronun azalmasını takiben HDL-C ve Lp(a) değerlerinde önemli artışlar gözlenmiştir ayrıca apo A-I ,apo

A-II ve lesitin kolesterol açıl transferaz seviyelerinde yükselmeler meydana gelmiştir (von Eckarstein et al 1997).

Erkeklerde serum leptin düzeyleri ile testosteron arasında negatif kolerasyon bildirilmiştir (Behre et al 1997 ,Vettor et al 1997).

Orta yaşlı sağlıklı erkeklerde yapılan araştırmada testosteron seviyeleri ile faktör VII aktivitesi ve $\alpha 2$ -antiplazmin arasında negatif bağıntı belirlenirken estradiyol seviyeleri ile haemostatik değişkenler arasında ilişki kurulamamıştır (Bonithon-Kopp 1988).Bu sonuçlar dolaşımdaki düşük testosteron düzeylerinin, hiperkoagulabilite durumu ile ilişkili olabileceğini ve bu nedenle iskemik kalp hastalığı (İKH) riskinin artmasına katkıda bulunabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

Testosteron ,kanda hemogloblin seviyelerini ve eritrositleri arttırarak oksijen taşıma kapasitesini arttırır (Shahidi 1973), bu durum anjina pektorisli bireylerde egzersizle gözlenen iskemiye azaltabilir.

Testosteronun , in vitro kasılmış endotel içeren ve içermeyen tavşan koroner arterlerinin ve aortunun gevşemesini uyardığı ancak aortdaki gevşemenin daha az olduğu , ve her iki cinsten alınan arterlerdeki gevşemede fark olmadığı gösterilmiştir. Testosteronun plazma zarındaki potasyum kanallarını etkileyerek, potasyum iletimini değiştirdiği bu çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuçlar testosteronun koroner tonun düzenlenmesinde rol alabileceğini göstermektedir (Yue et al 1995).

İnsanda sadece erkeklerde tiroid bezinde androjen reseptörleri olması ve kadında bu reseptörlerin bulunmaması gibi seksüel bir dimorfizm vardır (Sheridan et al 1984). Bu gözlemin önemi hala açıklanamamıştır. Mitokondrial DNA sadece anneden geliyor olmasına karşın erkeğin dişiyeye oranla daha yüksek metabolizma hızına sahip olması önemlidir. Miyokardial dokuda ve fare renal dokusunda ,erkeklerde dişiyeye oranla daha büyük mitokondriler ve daha aktif oksidatif fosforilasyon saptanmıştır (Copasso et al 1983).

Monositlerin fagositoz fonksiyonunda cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık vardır. Monosit-makrofajların ateroskleroz ve köpük hücrelerinin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsan polimorf nötrofillerinde siklooksijenaz üretiminde bir seksüel dimorfizm mevcuttur (Mallery et al 1986).

Adrenal bezede , testosteronun angiotensin II -reseptörleri ile interaksyonu gösterildi. Testosteronun angiotensin II' nin ve angiotensin III'ün sığır adrenal glomerül hücrelerine bağlanmasını arttırdığı, bazal ve

angiotensin tarafından uyarılan aldosteron yapımını stimüle ettiği saptandı (Caroll and Goodfriend 1984).

Vasopressin salgısının ve kardiovasküler regülasyonun kontroluna katılan beyin merkezlerinde östrojen ve androjen reseptörlerinin bulunması (Heritage et al 1980) gonadal steroid hormonlarının bu fonksiyonları sentral olarak module edilebileceğini düşündürüyor.İnsanda 24 saatlik idrarda vasopressin atılımı erkeklerde kadınlara oranla ,siyah ırkta beyazlara oranla daha yüksektir ve plazma Vasopressin derişimlerinde de benzer sonuçlar bildirilmiştir (Crofton et al 1986).Postmenapozal kadında ,plazmada vasopressin derişimi östrojen tedavisi ile düşerken östrojen ve gestagen birlikte verildiğinde yükselmektedir(Forsling et al 1982).

Dehidroepiandrosterone (DHEA) ve onun sülfat esteri (DHEAS) adrenal bezlerin en fazla salgıladıkları ürünleri olmalarına karşın görevleri kesinleşmemiştir ve kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri de tartışılmaya devam edilmektedir. DHEA yada DHEAS seviyelerindeki yaşa bağlı düşüşün yaşlanmayla ilişkili hastalıklardaki etkenlerden biri olabileceği düşünülmüştür. DHEA ve DHEAS serum seviyeleri düştüğünde ateroskleroz insidansının artması, bu steroidlerin seviyesi yükseldiğinde aterosklerozun azaltılmasının sağlanabileceği fikrini uyandırmaktadır.

Bazı çalışmalar ,miyokard infarktüsü geçirmiş olan veya kalp hastalığı hikayesi olanların plazma DHEAS seviyelerini ya da idrarlarında 17-ketosteroidlerin seviyelerini sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük belirlemiştir (Rao 1970, Barrett-Connor et al 1986). Bir çalışma ise bunlara ters sonuçlar bildirmiştir (Zumaff et al 1982).

DHEA ve DHEAS seviyeleri ile kolesterol (Adlercreutz et al 1972), şişmanlık (Sonke et al 1972) , ve diyabet (Barrett-Connor et al 1986) arasında negatif bağıntı bildirilmiştir.

Barrett-Connor et al (1986), 50 ile 79 yaş arasındaki 752 erkekle yaptığı 12 yıl süreli prospektif çalışmada plazma DHEAS seviyeleri ile kardiovasküler yada İKH ölüm oranları arasında bağımsız ve ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ancak aynı toplumda kadınlarla yaptıkları çalışmada yüksek DHEAS seviyeleri yüksek kardiovasküler mortalite nedeni olarak görünmektedir (Barrett-Connor and Khaw 1987).

Herrington et al (1990) koroner anjiyografileri çekilen orta yaşlı hastalarda yaptıkları çalışmada erkeklerde plazma DHEAS seviyeleri ile koroner arter hastalık arasında negatif bağıntı belirlenmiştir ve bu ilişkinin yaş ile diğer konvensiyonel koroner hastalık risk faktörlerinden bağımsız olduğu

bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda plazma DHEA yada DHEAS seviyeleri ile koroner hastalık arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

Newcomer et al (1994) yaptıkları prospektif çalışmada ,erkeklerde plazma DHEAS seviyesi ile koroner hastalık arasında önemli sayılabilecek bir ilişki belirleyememişlerdir. Ancak DHEAS ile yaş arasında negatif ilişki ve DHEAS ile sigara içimi arasında ise pozitif ilişki bildirmişlerdir.

LaCroix et al (1992) yaptıkları çalışmada düşük DHEAS seviyeleri ile sonradan gelişen fatal MI arasında ilişki belirlemişler ancak nonfatal MI ile DHEAS plazma seviyeleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışma süresince koroner hastalıktan ölenlerin ,yaşa ayarlanmış DHEAS seviyeleri çalışma sonuna kadar yaşayanlardan düşüktür.

DHEAS seviyeleri populasyonlar arasında farklılıklar göstermektedir. Japon kökenli erkeklerde ortalama DHEAS seviyeleri beyaz ırkın erkeklerine göre daha düşüktür. Yaşa göre düzenlenmiş DHEAS seviyeleri: Honolulu'da yaşayan Japon kökenlilerde, Japonya'da yaşayan Japonlar' dan yüksek ancak Kaliforniya' da yaşayan beyazlardan düşüktür. Koroner kalp hastalıklarında ise en yüksek oran Kaliforniyalı' larda en düşük oran ise Japonlar'da görülmektedir. Yani DHEAS düzeyleri düşük olan topluluklarda K.K.H. riski de düşük orandadır ancak bunu tek başına DHEAS düzeyleri ile ilişkilendiremeyiz (LaCroix et al 1992).

Slowinska-Srzednicka et al (1989), 40 yaşından önce premature MI geçiren erkeklerdeki DHEAS seviyelerinin sağlıklı erkeklerden alınan kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmiştir.

Helsinki kalp çalışmasında DHEAS seviyeleri ile sigara içme ,alkol tüketimi ,trigliserid seviyeleri, diastolik ve sistolik kan basınçları arasında pozitif ilişki belirlenirken ,yaş ve HDL-C ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada nonfatal MI geçiren yada kalbe bağlı nedenlerle ölenlerin oluşturduğu vaka grubunda ,kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı olan daha yüksek DHEAS seviyeleri belirlenmiştir ve bu sonuçlara göre yüksek DHEAS seviyelerinin artan KKH riski ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (Hautanen et al 1994).

Yüksek DHEAS seviyeleri özellikle östrojen eksikliği olan postmenapozal kadınlarda bir kısır döngüye yol açar. Artan androjenik etki artan abdominal yağ birikimine o da hiperinsülinemiye yol açar bunun sonucunda SHBG derişiminde düşme meydana gelir ve dokulara serbest testosteron salınımı artar buda iç organlar çevresinde daha fazla yağ birikimine yol açar ve bu döngü devam eder. İnsulinin antilipolitik etkisi omental de subkutan yağ dokusundan azdır (Bolinder et al 1983) ,ve bu nedenle serbest

yağ asitlerinin portal derişimi artar (Björntorp 1991). Serbest yağ asitleri ve gliserolün karaciğere geçişinin artması hepatik glikoz üretiminin artmasına ve hepatik insülin klirensinin azalmasına yol açar buda hiperinsülinemi arttırır. Hepatik glikoz üretiminin hızı ile açlık plazma glikoz derişimi normal aralıkta ilişkilidir. Kan şekerindeki herhangi bir yükselme insulini salınımını arttırır ve bunun ardından sırasıyla hiperinsülinemi , düşük SHBG ,hiperandrojenizm, abdominal obesite ,insülin direnci ve hiperinsülinemi duyarlı kadınlarda tip 2 diyabete yol açar.

Abbasi et al (1998), 60 ile 80 yaş arasındaki bireylerle yaptıkları çalışmada kadınlarda DHEAS ile sadece BMI arasında pozitif kolerasyon belirlemişler ancak erkeklerde DHEAS ile toplam yağ kütlesi ve yağ yüzdesi arasında negatif kolerasyon belirlenmiştir. Ayrıca DHEAS ile HDL-C arasında kuvvetli pozitif kolerasyon saptanmış testosteron ile de yağsız vücut kütlelerinin yüzdesi arasında pozitif kolerasyon bildirilmiştir.

DHEAS ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkinin dolaylı olabileceği ileri sürülmektedir. DHEAS' ın pentoz döngüsünün hız sınırlayıcı enzimi olan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz üzerinde inhibe edici etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (Sonka and Gregorova 1964). Pentoz döngüsünün ürettiği NADPH koenzimi lipid sentezi için gereklidir, azalan DHEAS seviyeleri ile NADPH üretimi artabilir ve bunun sonucunda NADPH bağımlı lipid sentezi artar.

Gama ışınları ile radyasyona maruz bırakılan etanol su karışımı içinde DHEA varlığında ve yokluğunda LDL oksidasyonu ölçülmüş ve DHEA varlığında LDL oksidasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Khalil et al 1998).

DHEA' nın hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde inhibe edici etkisi gözlenmiştir, ayrıca azalan DHEAS seviyelerinin vasküler intimal hücrelerin proliferasyonu ve aterosklerotik plakların oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir (Saenger and New 1976).

DHEA ve DHEAS seviyeleri fiziksel aktivite (Sonka et al 1972) yada oral uygulama ile (Adlercreutz et al 1972) yükseltilebildiği için tedavi amacı ile kullanılabilirler ancak bunun için DHEA ve DHEAS seviyeleri ile kronik ateroskleroz arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılması ,çelişkilerin giderilmesi gerekmektedir.

SHBG' nin testosteron için yüksek bağlanma ilgisi ve estradiyole karşı düşük ilgisi plazmada dolaşan ve hedef hücreler için sağlanabilir seks hormonları düzeylerini etkilemektedir. Bu nedenle serum estradiyol ve testosteron değerlerini doğru yorumlamak ve androjen-östrojen dengesinin

araştırılmasında da SHBG değerlerinin bilinmesi yararlı olmaktadır. Ayrıca SHBG üretimini düzenleyen hormonların periferal etkilerini belirlemek ve özellikle postmenapozal kadınlarda insülin rezistansını ve kardiovasküler riski belirlemek açısından SHBG plazma derişimlerini belirlemek önemlidir. Ayrıca erkeklerde SHBG seviyeleri ile HDL-C arasında pozitif bağıntı bildirilmiştir.(Pugeta et al 1996).

Şişman erkeklerde SHBG ,testosteron ve serbest testosteron seviyeleri şişman olmayan erkeklerden düşüktür ve BMI ile ters bağıntılıdır. SHBG seviyeleri ile büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) arasında negatif bağıntı bildirilmiştir (Vermeulen et al 1996).

SHBG seviyeleri obesite ,diastolik kan basıncı ,total kolesterol ,trigliserid ve açlık kan şekeri ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Barrett-Connor and Khaw 1988).

Hämäläinen et al (1987) değişik fiziksel aktiviteye sahip erkeklerde yaptıkları çalışmalarda ,yürüyüş yapan grupta SHBG ve HDL-C değerlerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte ,fiziksel aktiviteden ötürü karaciğerde protein sentezindeki artışın etkisi olabileceği düşünülmüştür. Çünkü SHBG ve HDL-C karaciğerde sentezlenmektedir.

Azalmış SHBG seviyeleri kadınlarda androjenizm indeksidir ve her iki cinste de insülin rezistansı habercisidir ve kardiovasküler risk ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olabilir. SHBG'nin arter duvarı üzerinde SHBG reseptörleri aracılığı ile intrinsik koruyucu etki gösterebileceğini ortaya atan spekülatif düşüncelerde bulunmaktadır.

2.AMAÇ VE KAPSAM

Ülkemizde ve sanayileşmiş batı toplumlarında, ateroskleroz oluşumunun yol açtığı koroner arter hastalıkları ve felç gibi nedenlerden kaynaklanan ölümlerin payı oldukça büyüktür. Yüksek tansiyon, yüksek kolesterol LDL-C ve Lp(a) seviyelerinin yüksekliği, düşük HDL-C seviyesi, şeker hastalığı, şişmanlık, yaş ve sigara içmek gibi çok çeşitli faktörlerin yanı sıra erkek cinsiyetinde olmak da ateroskleroz oluşumunu artıran çok önemli bir risk faktörüdür. Kadınlarda östrojenlerin koruyucu etkisi olduğu ve menopoz sonrası östrojen tedavisinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı bilinmektedir. Erkeklerde ise cinsiyet hormonlarının kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri yeterince aydınlatılamamıştır. Cinsiyet hormonlarının, kan lipid düzeyleri, pıhtılaşma mekanizması, bağışıklık mekanizması, ve damar duvarı üzerindeki çeşitli etkileri nedeniyle ateroskleroz gelişimiyle ilişkili oldukları uzun zamandır bilinmektedir. Ancak bu konuda yapılan çeşitli araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada erkeklerde, Testosteron, DHEAS ve Estradiyol hormonları ve SHBG ile lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkilerin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, koroner damar tıkanıklığı anjiyografi ile belirlenmiş ve Florence Nighting Hastanesi'nde bypass operasyonu geçirecek olan 94 erkek hastadan alınan kan örneklerinde hormonların ve lipidlerin düzeyleri belirlenerek aralarındaki ilişkilerin açıklanmasına çalışılmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, yaşları 32 ile 68 arasında olan ve koroner damar tıkanıklığı anjiyografi ile belirlenmiş 94 erkek hastadan bypass operasyonu öncesinde alınan kan örnekleri kullanıldı . Ayrıca kontrol gurubu oluşturmak için, sağlıklı olduğunu ve kalp şikayeti bulunmadığını bildiren 35 ile 65 yaş arasındaki 40 erkekte kan örnekleri alındı. Düzenlenen anket formu doldurularak hastaların ve kontrol gurubunun aile hikayeleri, yaşam tarzları ,beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve geçmişteki sağlık sorunları hakkında bilgi edinildi.

Tansiyon ölçümlerinin yanı sıra, boy ve kiloları da ölçülerek vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı.

Hasta ve kontrol gurubunun kan örnekleri ; düz ve EDTA'lı tüplere alındı. Tüpler 300 rpm 'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalar ependorflara ayrıldı ve örneklerin toplanması tamamlanana kadar -80 °C saklandı.

3.1 Kullanılan Araçlar Ve Kimyasal Maddeler

Bayer ope-RA otoanalizör
Behring nefelometre
Immulite otoanalizör
Elizacihazı: Bio-tek Instruments INC ELX800
Washer: Bio-tek Instruments INC ELP40
Sigma 201 M Mikrosantrifüj
Nüve NF 1215 Santrifüj
Nüve NM 110 Vorteks
Sanyo DeepFreeze
Total Testosteron Kiti Immulite
Estradiyol Kiti Immulite
DHEAS Kiti Immulite
SHBG Kiti Immulite
ApoA1Kiti Behring
ApoB Kiti Behring
ApoE Kiti Behring
Lp(a) Kiti Biopool
Gulukoza Kiti Biotrol
Kolesterol Kiti Biotrol
Tirigriserid Kiti Biotrol
HDL-C Kiti Boehringer

3.2. Cinsiyet Hormonları ve SHBG Düzeylerinin Ölçümü

Serum, total testosteron, estradiol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve seks hormon bağlayıcı globulin(SHBG) seviyelerinin ölçümü immulite otoanalizörü (DPC) ile immulite kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Immulite bir katı- faz, kemilümünesan enzimatik imminolojik tahlil yöntemidir.

Polistiren boncuklarından oluşan katı fazın belli bir hormon için spesifik poliklonal (SHBG için monoklonal) tavşan antikoları ile kaplanmasıyla bir test birimi oluşur. İnceleyeceğimiz örnek ve ayrıca ölçmek istediğimiz hormona bağlanmış alkalen fosfataz enzimi içeren çözelti eş zamanlı ve otomatik olarak test birimine boşaltılır. 37°C de 30 dakika (estradiol için 60 dakika) çalkalanarak inkube edilir. Bu süreçte örnekteki hormon ile enzim bağlı hormon birbiri ile yarışarak boncukların üzerinde yer alan sınırlı sayıdaki antikora bağlanmaya çalışırlar. İnkübasyon sonunda, bağlanamayan hormon konjuge enzimler santrifügal yıkama ile uzaklaştırılır. Daha sonra test birimine substrat eklenir ve 10 dakika inkübe edilir. Burada kullanılan kemiluminesan substrat , adamantil dioxetanin fosfat esteridir. Alkalen fosfataz substratı hidroliz eder ve kararsız bir ara madde oluşur. Bu ara maddenin oluşmasının devam etmesi belirli bir düzeyde ışık yayılmasını sağlar. Işık çıkışının düzeyi Luminometre ile ölçülür, bu da örnekte yer alan hormon miktarı ile ters orantılıdır.

3.3 Lipid ve Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

Serum, Kolesterol, trigliserid, HDL- kolesterol ve glukoz düzeyleri Ope-RA otoanalizörü ile belirlendi. Bunların düzeyleri enzimatik kolorometrik yöntem ile tespit edildi. Kolesterol ; kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz yöntemi ile, trigliserid; trigliserid lipaz yöntemi ile çalışıldı. HDL-kolesterol, fosfotungustik asit ve magnezyum ile çöktürme prensibine dayanarak tayin edildi. Bu yöntemde LDL ve VLDL fraksiyonları çöktürülerek supernatantda HDL-C ölçümü otoanalizörde yapıldı.VLDL-C düzeyi, trigliserid düzeyi beşe bölünerek bulundu. LDL-C düzeyi Friede Wald formülüne göre belirlendi (bu formül kan trigliserid düzeyi 400 mg/dl' nin altındaki değerler için uygulanır).

Friedewald Formülü:

$$\text{LDL-Kol} = \text{Total kolesterol} - (\text{Trigliserid}/5 + \text{HDL -C})$$

3.4. Apo A1 , ApoB ve ApoE Ölçümü

Serum ApoA1 , ApoB ve ApoE düzeyleri :Behring Nefelometre cihazında ölçüldü. Nefelometrik yöntemde , serumda bulunan apolipoproteinler spesifik antikorlara bağlanarak immün kompleksler oluştururlar. Bu komplekslerin üzerine gelen ışığın bir kısmı etrafa saçılır, saçılan kısmın enerjisi nefelometre ile ölçülür. Standardize edilmiş şartlarda, saçılan ışığın miktarı , saçılmaya neden olan parçacıkların derişiminin ve boyutunun bir fonksiyonudur. Saçılan ışık ile taneciklerin derişimi doğru orantılıdır.

3.5 Lipoprotein (a) Ölçümü

Lp(a) düzeyleri EDTA' lı plazmada , Tint Elize (Biopool) kiti kullanılarak mikro eliza cihazında tespit edildi. Serumdaki Lp(a) , mikrotest kuyucuklarında bulunan Lp(a) antikorlarına inkübasyon süresince bağlanırlar. Daha sonra peroksidaz konjuge Lp(a) eklenerek bağlı Lp(a) işaretlenir. Böylece sandwich formu oluşur. Bağlanmayan konjuge antikorlar yıkanarak peroksidaz substratları eklenir. Oluşan sarı renk plazmadaki Lp(a) derişimi ile doğru orantılıdır.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Sonuçların değerlendirilmesinde Windows programı altında çalışan SPSS 5.01 versiyon, paket istatistik programından yararlanılmıştır. Kolerasyonlar saptanırken , nicel- nicel karşılaştırmalarında Pearson , nicel- nitel ve nitel – nitel karşılaştırmalarında ise Spearman testlerinden yararlanılmıştır.

Bağımsız grup karşılaştırmalarında , independent standart t – testi , One Way Anova ve Tukey HSD testi ve Mann – Witney U testi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmadaki hastaların tümü koroner damar tıkanıklığı anjiyografi ile belirlenmiş olup , Florence Nightingale Hastanesi'nde bypass operasyonu geçirecek olan kişilerdir. Hastalarımız 94 erkekten oluşmaktadır ve kanları operasyon öncesinde ve en az 12 saat açlık sonrası alınmıştır . Hastalarımız içinde lipid düşürücü ilaç , heparin , vitamin kullananlar ve sigara içenler bulunmaktadır. Ayrıca hastalarımızın bir kısmı daha önce bypass operasyonu , bir kısmı da miyokard enfarktüsü geçirmiştir.

Lipid düşürücü ilaç kullanımı:8/94 kişi (% 8,5) statin grubu lipid düşürücü kullanılmış, 86/94 kişi (% 91,4) kullanmamıştır.

Tıkalı damar sayısına göre hastaların dağılımı:

- 1 damar tıkalı 5/94 kişi (% 5,3)
- 2 damar tıkalı 24/94 kişi (% 25,5)
- 3 damar tıkalı 37/94 kişi (% 39,3)
- 4 damar tıkalı 20/94 kişi (% 21,2)
- 5 damar tıkalı 4/94 kişi(% 4,2)
- 6 damar tıkalı 4/94 kişi(% 4,2)

Damar tıkanıklığı yüzdesine göre hastaların dağılımı :

- % 100 tıkanıklığı bulunan 48 /94 kişi (% 51)
- %99 tıkanıklığı bulunan 1 /94 kişi (%1,06)
- %95 tıkanıklığı bulunan 3 /94 kişi (%31,9)
- %90 tıkanıklığı bulunan 6 /94 kişi (%6,3)
- %80 tıkanıklığı bulunan 22/94 kişi (%23,4)
- %70 tıkanıklığı bulunan 12/94 kişi (%12,7)
- %60 tıkanıklığı bulunan 1/94 kişi (%1,06)
- %50 tıkanıklığı bulunan 1/94 kişi (%1,06)

Hastalardan, 28/94 kişinin (%29.7) ailesinde kalp hastası varken, 66/94 kişinin (%70.2) ailesinde kalp hastası yoktur.

Hastalardan 39/94 kişi (%41.4) hiç miyokard infarktüsü (MI) geçirmemiştir, 21/94 kişi (%22.3) bypass operasyonundan 3 ay önce veya daha yakın tarihlerde MI geçirmiştir, 34/94 kişi (%36.1) ise bypass operasyonundan dört ay daha önceki tarihlerde MI geçirmiştir.

Daha önce bypass operasyonu geçiren hastalar 9/94 kişi (%9.5) iken 85/94 kişi (%90.4) daha önce bypass operasyonu geçirmemiştir.

Diyet uygulayanlar 82/ 92 kişidir (%87.2), 12/94 kişi (%12.7) ise diyetine dikkat etmediğini bildirmiştir. 83/94 kişi (%88.2) vitamin kullandıkları, 11/94 kişi (%11.7) ise kullanmadıklarını ifade etmişlerdir.

Hastalarımızdan 10/94 kişi (%10.6) heparin kullanırken, 84/94 kişi (%89.3) heparin kullanmamıştır.

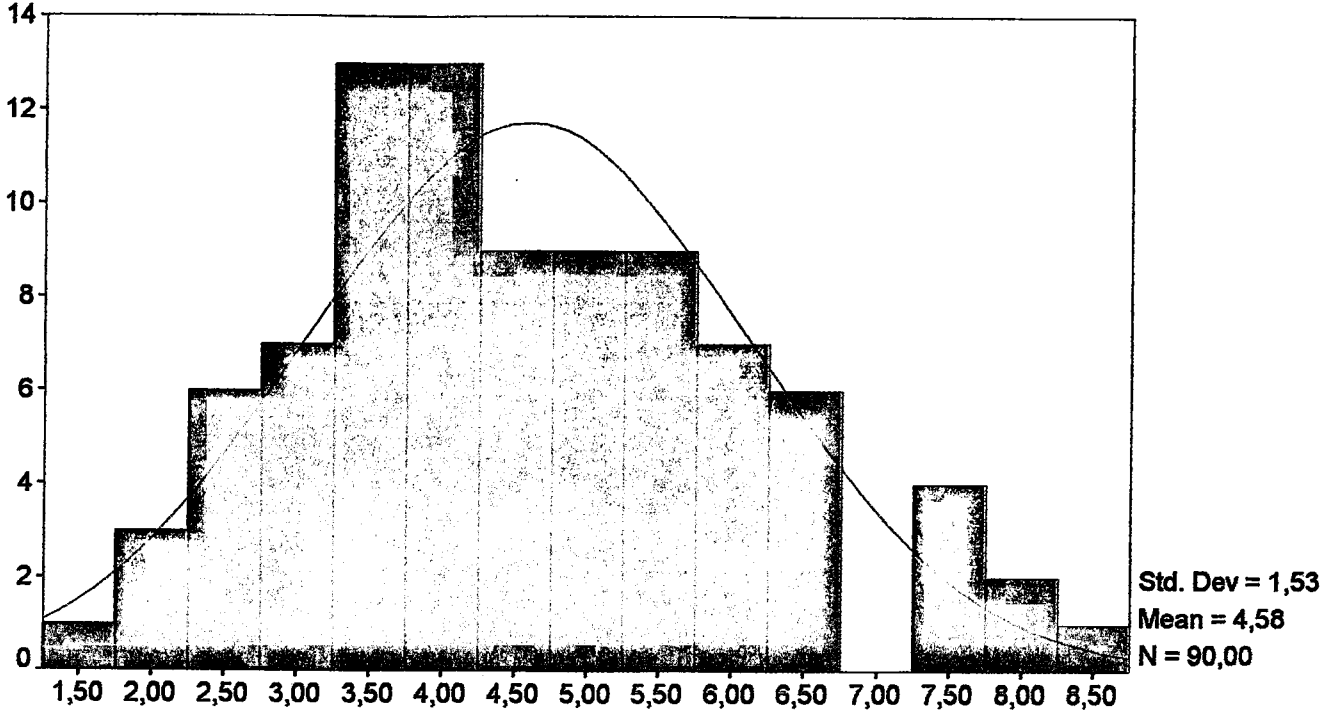
Hiç sigara kullanmamış olanlar 22/94 kişidir(%23.4), 38/94 kişi (%40.4) sigara kullanmaktadır,34/94 kişi (%36.1) ise daha önce sigara kullanmışlar ancak sonradan sigarayı bırakmışlardır.

Yaş ortalaması 55.0 ± 7.2 olan 94 erkekte oluşan hasta grubumuzda,3/94 kişinin (%3.19) DHEAS seviyeleri ölçülebilir, değerin (30 ug/dl) altında olduğu için ölçülemedi, 28 /94 kişinin (% 29,7) DHEAS seviyeleri 80 ug/dl' den düşüktür. 6/94 kişinin (% 6,38)E2 seviyeleri ölçülebilir değerin (20 pg/ml) altında olduğu için belirlenmemiştir. 7/94 kişinin (%7,44) E2 seviyeleri 56 pg/ml' den yüksektir. Apo A1 düzeyi 100 mg/dl' den düşük olan 10/94 kişi (%10,6) , ApoB düzeyi 170 mg/dl' den yüksek olan 23/94 kişi (%24,5), Apo E düzeyi 60 mg/l' den yüksek olan 16/94 kişi (%17) , Apo A1/Apo B oranı 1, 4'den düşük olan 89/94 kişi(%94,6) , Lp(a) düzeyi 30 mg/dl' den yüksek olan 27 /94 kişi (%28,7) , glukoz düzeyi 120 mg/dl' den yüksek olan 17 /94 kişi (% 18); HDL-C düzeyi 35 mg/dl' den düşük 21/94 kişi (%22,3), 20 mg/dl' den düşük 7/94 kişi (% 7,4); T.Kolesterol düzeyi 200 mg /dl'den yüksek 34/94 kişi (%38 ,2) 250 mg/dl' den yüksek olan 17 /94 kişi (%18), 300 mg/dl' den yüksek 6/94 kişi (%6,3); LDL-C düzeyi 130 mg/dl' den yüksek olan 16 / 94 kişi (%17); LDL-C/ HDL-C oranı 3' ten yüksek olan 73 /94 kişi (%77,6); T.Kol/HDL-C oranı 5' ten yüksek olan 70 / 94 kişi (%74.4), 7 den yüksek olan 34 / 94 kişi (%36,1), 10 dan yüksek olan 12/94 kişi (%12 ,7) ; BMI düzeyi 25'den yüksek olan55/94 kişi (%58,5), 30' dan yüksek olan 14/94 kişi (%14,8); SKB düzeyi 14' ten yüksek olan 13 / 94 kişi (%13,8) ; DKB düzeyi 9 dan yüksek olan 6/94 kişi (%6,3) bulunmaktadır.

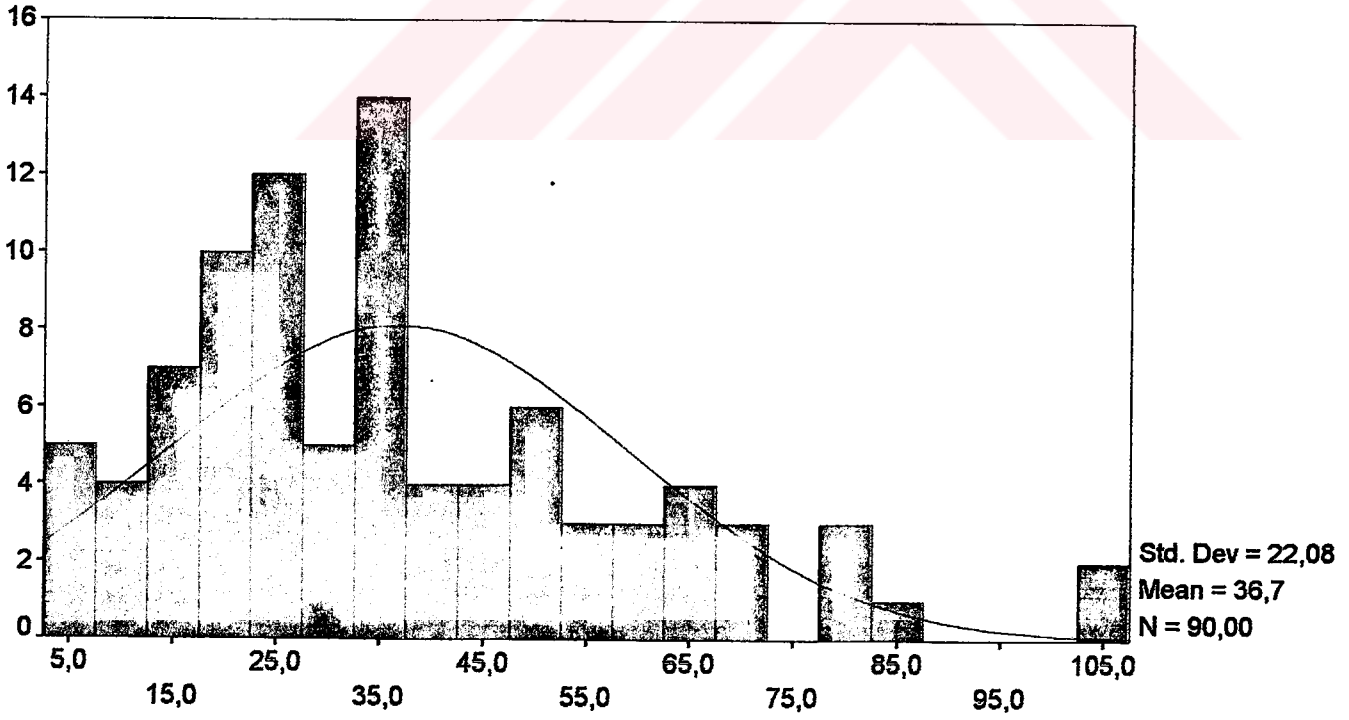
Ölçülen parametrelerin istatistiki değerlendirilmesi SPSS programı ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen Estradiyol , DHEAS , SHBG , Lp(a) , Trigliserid ve VLDL parametrelerinin ln transformasyonları alındı. Hasta grubu verilerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.1 de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. İskemik kalp hastalarının parametrelerinin düzeyleri:

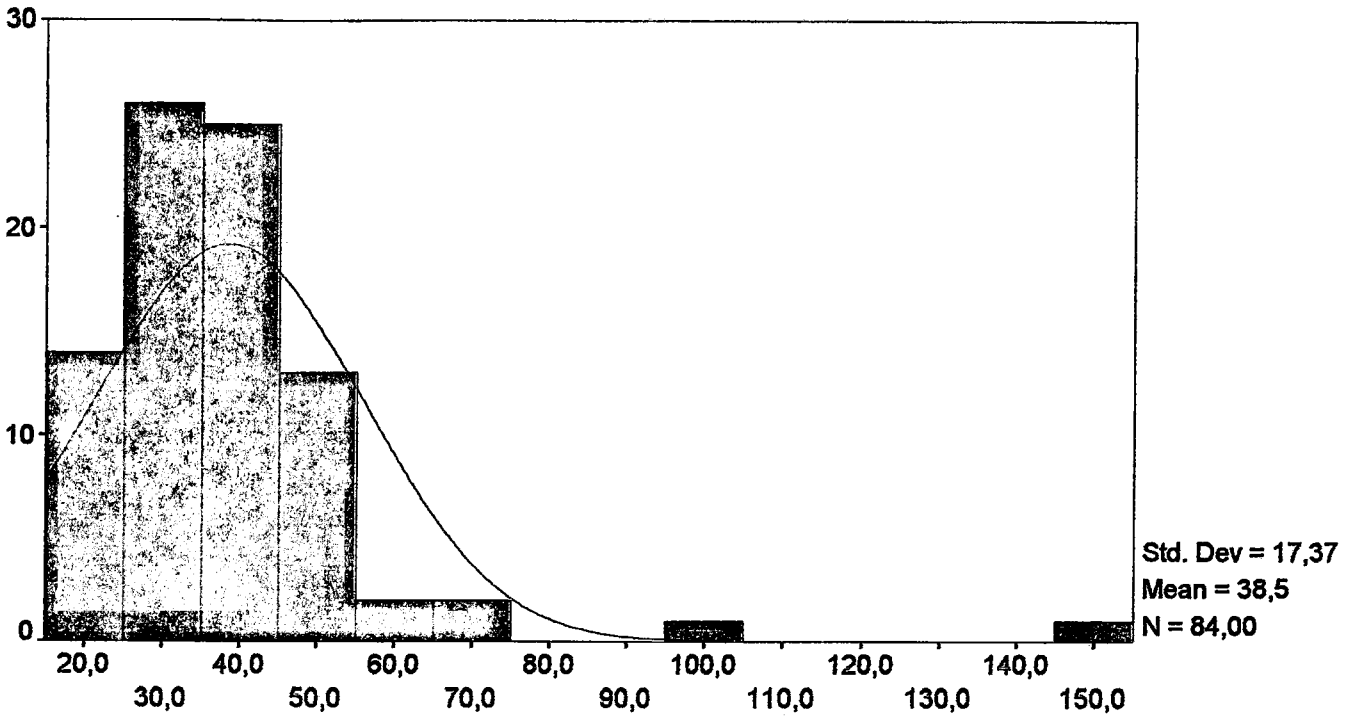
Parametreler	Ortalama± SD	Normal değer	Ortanca	%5	%95
T. Testosteron(ng/ml)	4,58± 1,52	2,1 –7,5	4,35	2,25	7,64
SHBG (nmol/L)	36,69±22,08	2,0-180	33,4	5,07	79,53
Estradiyol (pg/ml)	38,47±17,37	0,0-56	36,8	21,02	65,62
DHEAS (ug/dl)	130,73±77,35	80-560	111,0	38,36	311,4
FAI(TT/SHBG)	0,68±0,72		0,455	0,20	2,26
E2/TT(pg/ng)	9,08±4,95		7,41	4,08	18,65
Apo A1(mg/l)	139,1±37,5	115-220		79,8	202,5
Apo B (mg/l)	153,1±43,05	60-160		87	244
Apo E(mg/l)	51,08±21,37	10-60		23,5	94,5
Apo A1/Apo B	0,94±0,28	1,18-1,51		0,59	1,51
Lp(a)(mg/dl)	26,62±26,01	<30	17,9	1,62	87,2
HDL-C(mg/dl)	32,17±11,80	>35		16,5	58,5
LDL-C(mg/dl)	129,57±50,11	0-130		55,2	224,5
VLDL-C(mg/dl)	40,87±27,37	0-130	31,0	16,0	91,0
Kolesterol (mg/dl)	202,0±61,72	140-200		109,5	321,5
Trigliserid (mg/dl)	204,35±136,83	60-170	156,5	81,2	454,2
LDL-C/HDL-C	4,47±1,12	<3,5		1,52	8,46
TC/HDL-C	6,90±2,74	<5		2,69	13,2
Glukoz(mg/dl)	95,41±37,86	70-110		49,7	179,2
BMI(kg/m ²)	24,2±3,06	<25		2,69	13,2
Yaş	55,0±7,2			41	
SKB cmHg	12,7±1,8	<13,0		10,0	16,0
DKB cmHg	7,8±1,06	<8,5		6,0	10,0



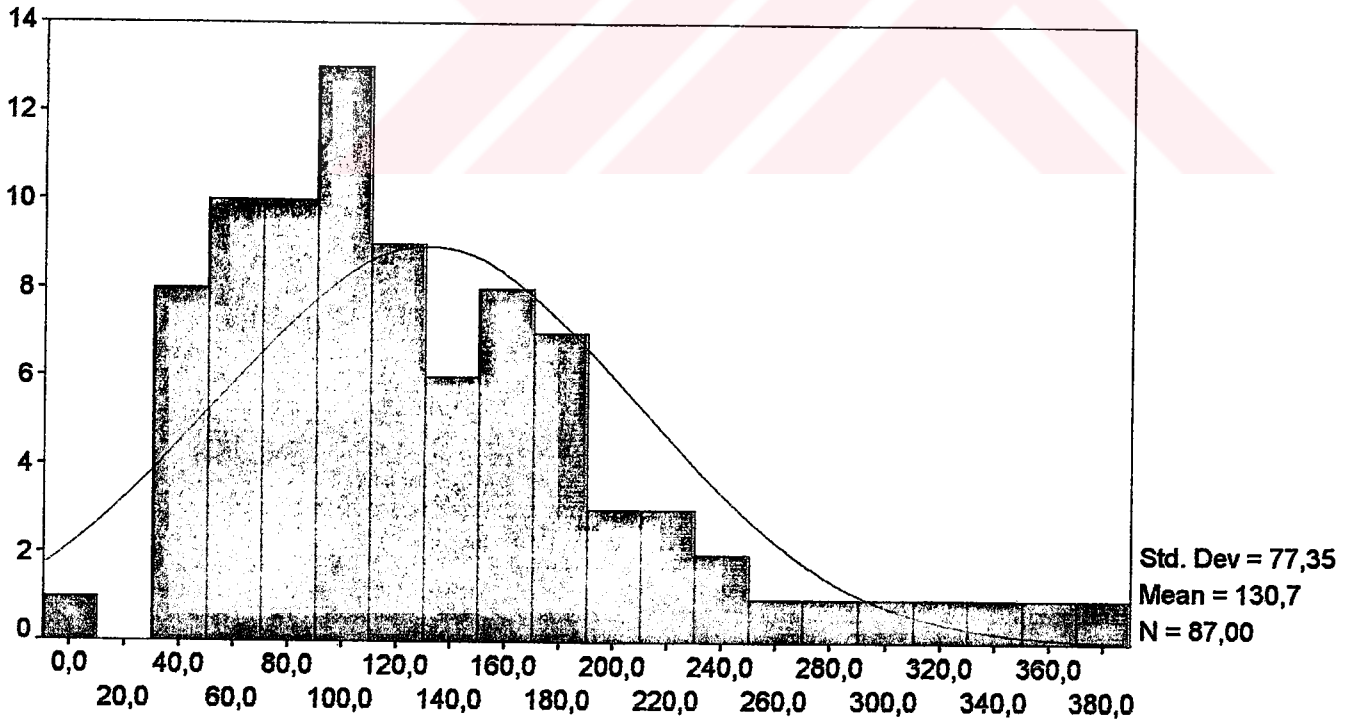
ŞEKİL 4.1. Hasta grubu Testosteron düzey dağılımı



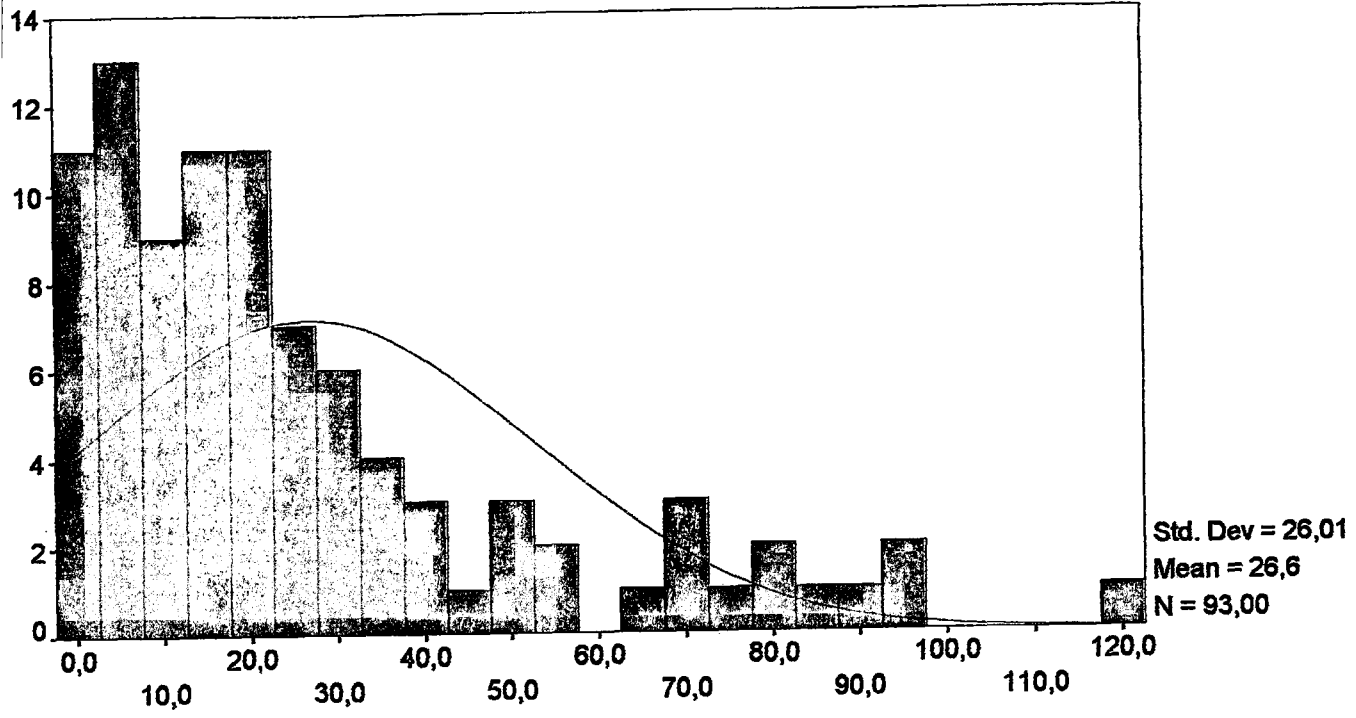
Şekil 4.2 Hasta grubu SHBG düzey dağılımı



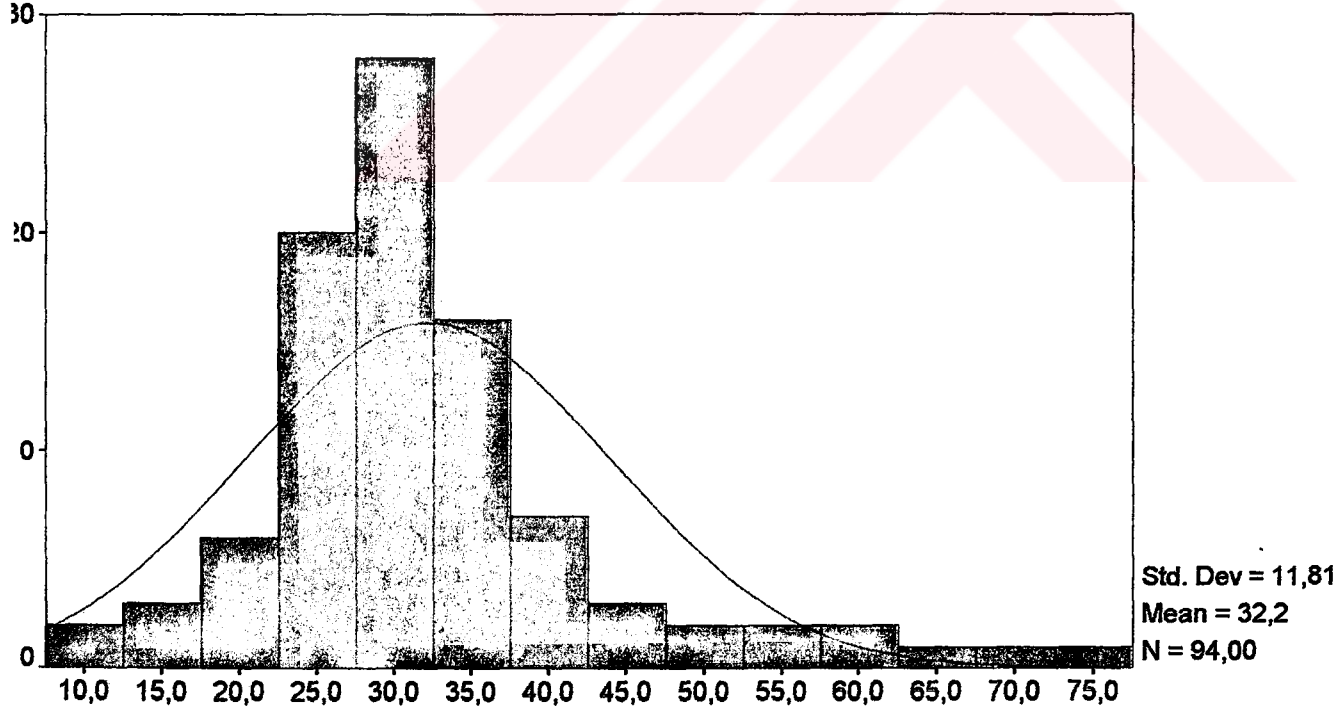
Şekil 4.3 Hasta grubu Estradiyol düzey dağılımı



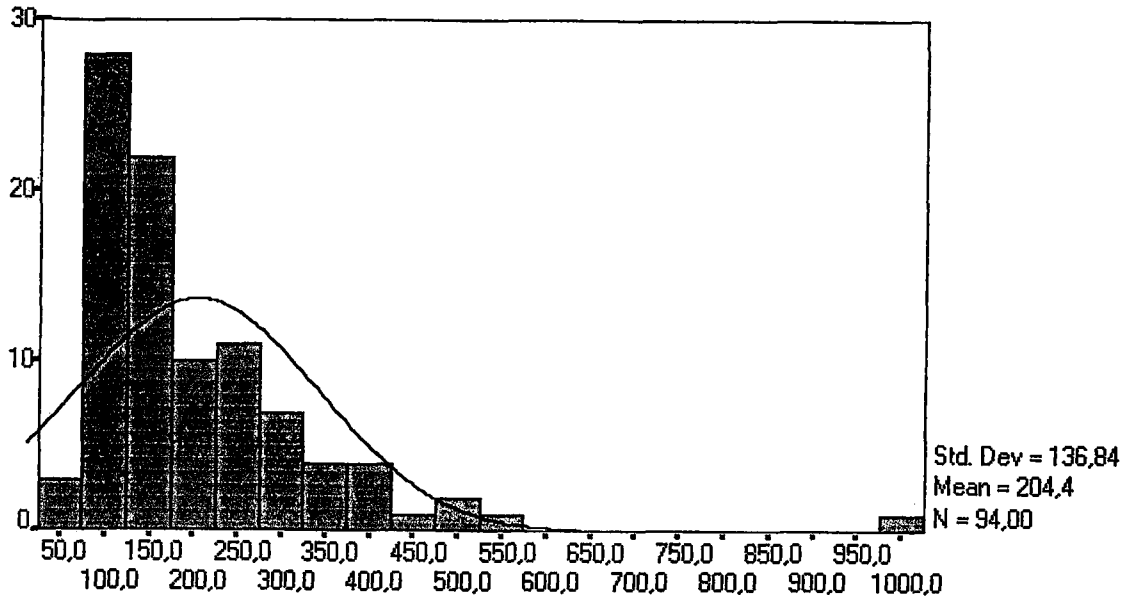
Şekil 4.4 Hasta grubu DHEAS düzey dağılımı



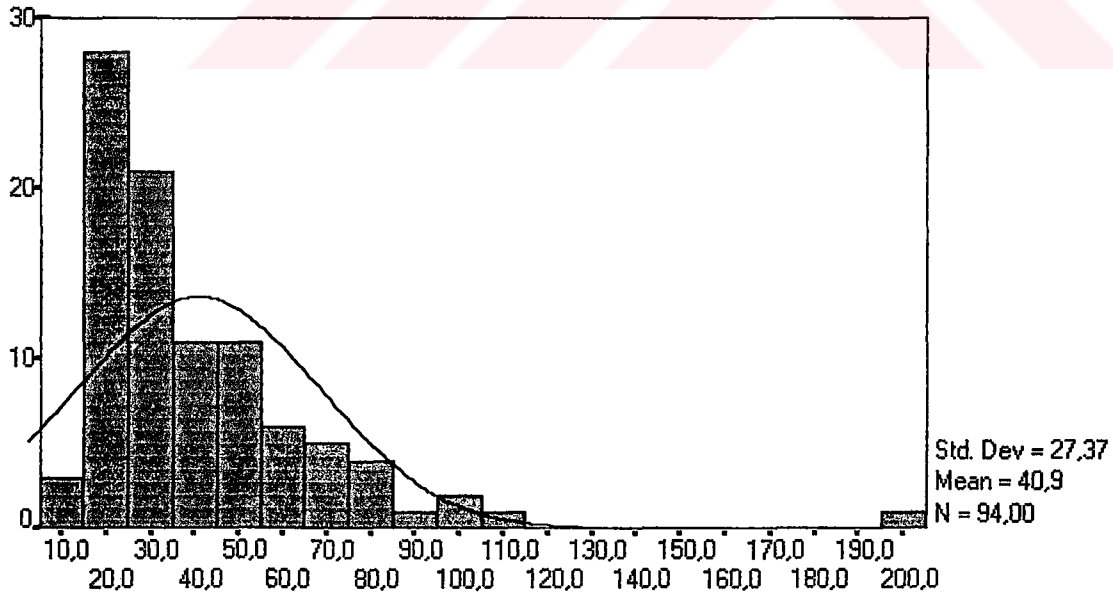
Şekil 4.5 Hasta grubu Lp (a) düzey dağılımı



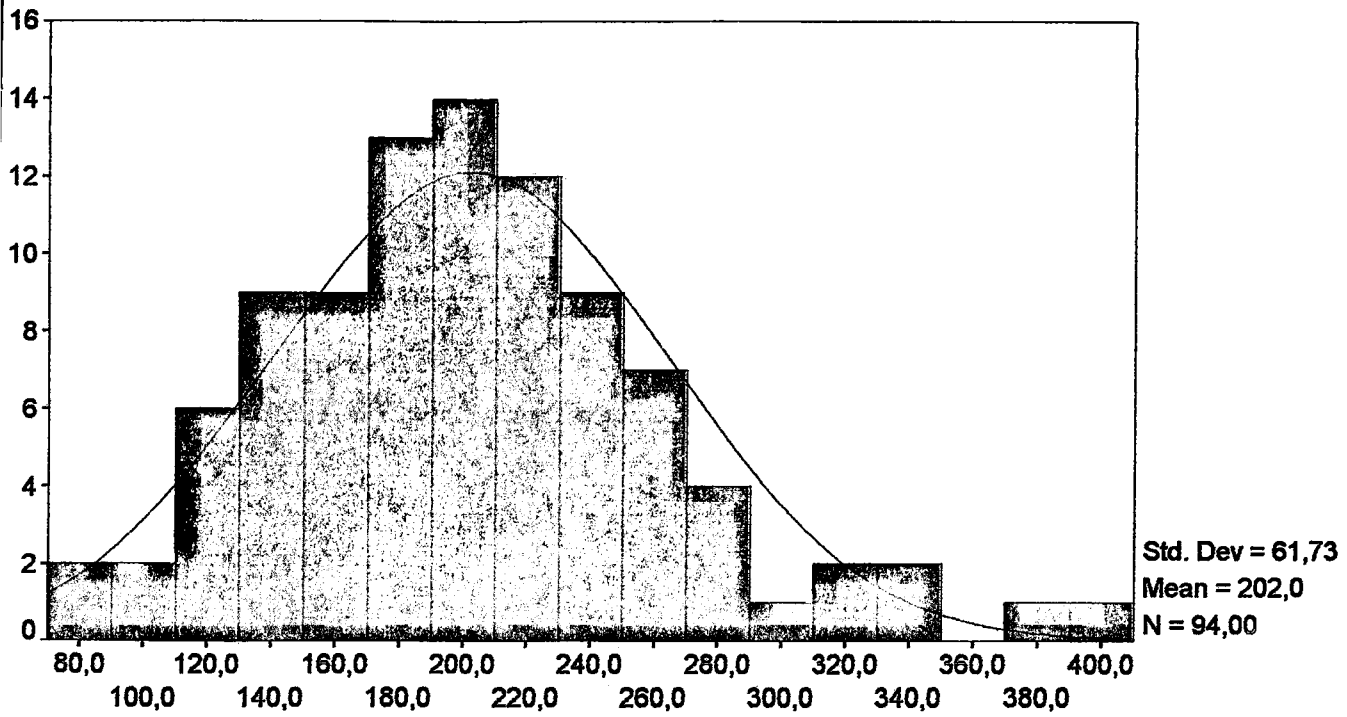
Şekil 4.6 Hasta grubu HDL-C düzey dağılımı



Şekil 4.7 Hasta grubu Trigliserid düzey dağılımı



Şekil 4.8 Hasta grubu VLDL-C düzey dağılımı



Şekil 4.9 Hasta grubu total kolesterol düzey dağılımı

Hastalarımız miyokard infarktüsü geçirip, geçirmediğine, geçirdi iseler zamanına göre gruplandırıldı.

I. Grup : Hiç miyokard infarktüsü geçirmeyen 39 kişi.

II. Grup: Bypass operasyonundan 3 ay önce veya daha yakın tarihlerde miyokard infarktüsü geçiren 21 kişi.

III. Grup: Bypass operasyonundan 4 ay veya daha önceki tarihlerde miyokard geçiren 34 kişi.

Bu grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.2. da gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Hastaların miyokard infarktüsü geçirip geçirmediğine (geçirdi iseler zamanlarına) göre , grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

Parametreler	I.Grup(n=39)	II.Grup(n=21)	III.Grup(n=34)
T.Testosteron(ng/ml)	4,47±1,37	4,62±1,70	4,67±1,62
SHBG(nmol/l)	36,86±23,37	35,33±20,23	37,31±22,33
Estradiyol(pg/ml)	41,99±25,39	38,72±9,81	34,92±8,89
DHEAS(ug/dl)	135,36±78,60	160,02±100,25*	107,38±50,22*
FAI	0,76±0,90	0,60±0,47	0,66±0,65
E2/TT(pg/ng)	9,79±6,51	8,68±2,50	8,63±4,27
Apo A1 (mg/l)	140,0±44,0	139,0±41,0	139,0±27,0
Apo B (mg/l)	151,0±41,0	145,0±43,0	161,0±46,0
Apo E (mg/l)	48,07±18,26	57,42±25,82	50,79±21,26
Apo A1/Apo B	0,93±0,21	1,01±0,39	0,92±0,27
Lp(a)(mg/dl)	25,21±24,28	25,41±22,96	28,94±29,95
HDL-C (mg/dl)	32,49±11,08	30,7±12,7	32,6±11,3
LDL-C(mg/dl)	127,0±45,4	108,6±38,07*	145,4±57,2*
VLDLC- (mg/dl)	37,0±18,5	46,3±29,4	41,9±33,9
Kolesterol (mg/dl)	196,5±45,7	185,8±54,7	218,2±77,6
Trigliserid (mg/dl)	184,7±92,8	231,6±146,8	209,9±169,7
LDL-C/HDL-C	4,35±1,85	4,05±1,77	4,89±2,45
TC/HDL-C	6,67±2,34	6,73±2,51	7,28±3,30
Glukoz (mg/dl)	90,85±30,89	90,14±28,64	101,44±48,7
BMI (kg/m ²)	25,87±2,89	26,56±3,54	26,49±3,0
Yaş	54,6±6,9	56,1±6,0	55,3±8,42
SKB (cm Hg)	12,61±1,72	12,57±1,53	12,92±2,08
DKB (cm Hg)	7,84±0,89	7,9±0,76	7,94±1,39

*One Way Anova ve Tukey HSD testine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptandı. (P<0,05).

Hastalarımız yaşlarına göre iki grup halinde değerlendirildi.

I. Grup:55 yaş ve altındakiler; 32 ile 55 yaş arası 32 kişi.

II. Grup: 55 yaş üzerindekiiler ; 56 ile 68 yaş arası 56 kişi.

Bu grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.3. de görülmektedir.

Çizelge 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre ortalama değerleri ve standart sapmaları

PARAMERELER	I. grup (n=38)	I. grup (n=56)
T.Testosteron (ng/ml)	4,28±1,44	4,77±1,56
SHBG (nmol/l)	31,72±21,13	40,0±22,27
Estradiyol (pg/ml)	32,48±9,53**	42,34±20,09**
DHEAS (ug/dl)	150,08±76,64**	117,08±77,01**
FAI	0,75±0,87	0,64±0,61
E2 /TT	8,07±3,39	9,73±5,67
Apo AI (mg/l)	135,1±33,2	141,9±40,8
Apo B (mg/l)	161,2±45,3	146,2±41,5
Apo E (mg/l)	55,07±25,99	48,25±16,69
Apo AI/ Apo B	0,85±0,26*	0,99±0,28*
Lp (a) (mg/ dl)	28,83±26,63	25,08±25,7
HDL-C (mg/dl)	29,60±9,91	33,91±12,72
LDL-C (mg/dl)	139,23±51,95	123,01±48,20
VLDL-C (mg/dl)	47,94±34,30*	36,07±20,43*
Kolesterol (mg/dl)	216,84±65,01	191,92±57,82
Trigliserid (mg/dl)	239,78±171,35*	180,30±102,23*
LDL-C/HDL-C	5,05±2,07*	4,08±1,99*
TC/HDL-C	7,85±2,81**	6,26±2,52**
Glukoz (mg/dl)	96,78±35,60	94,48±39,60
BMI (kg/m ²)	26,0±2,92	26,41±3,17
Yaş	48,23±6,16	59,91±2,79
SKB (mm Hg)	125,0±17,2	128,6±18,7
DKB (mm Hg)	77,3±8,1	80,8±12,0

Indepent sample standart t- testine göre gruplar arasında anlamlı fark saptandı. (*p<0,05 ,** p<0,01).

Hastalarımız daha önce bypass operasyonu geçirip , geçirmediğine göre iki grup da değerlendirildi.

I. Grup: Daha önce bypass geçirmeyen 85 kişi

II. Grup: Daha önce bypass geçiren 9 kişi

Bu grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.4. de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Hastaların daha önce bypass operasyonu geçirip, geçirmediğine göre , grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

PARAMETRELER	I. grup (n=85)	II. grup (n=9)
T.Testosteron(ng/ml)	4,61±1,50	4,32±1,86
SHBG(nmol/l)	37,09±21,11	33,12±30,88
Estradiyol(pg/ml)	38,68±17,71	35,80±13,15
DHEAS(ug/dl)	128,24±76,47	152,37±86,34
FAI	0,68±0,74	0,75±0,63
E2/TT	9,11±5,09	8,68±2,74
Apo A1 (mg/l)	137,0±35,0	156,0±54,0
Apo B (mg/l)	154,0±4,0	144,0±33,0
Apo E (mg/l)	51,45±21,78	45,42±8,18
Apo A1/Apo B	0,93±0,26	1,06±0,43
Lp(a)(mg/dl)	27,25±27,01	20,7±12,09
HDL-C (mg/dl)	31,21±10,5	41,2±18,7
LDL-C(mg/dl)	130,6±49,8	119,5±54,8
VLDLC- (mg/dl)	41,08±28,38	38,8±15,86
Kolesterol (mg/dl)	202,2±62,8	199,8±53,1
Trigliserid (mg/dl)	205,5±141,8	193,4±79,6
LDL-C/HDL-C	4,57±2,06	3,61±2,12
TC/HDL-C	7,02±2,74	5,83±2,75
Glukoz (mg/dl)	96,48±38,25	85,3±34,3
BMI (kg/m ²)	26,5±2,97*	23,6±2,96*
Yaş	53,3±7,05	53,8±9,5
SKB (mm Hg)	127,5±17,9	123,3±20,6
DKB (mm Hg)	79,2±10,8	75,5±8,8

*Mann - Whitney U testine göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır(P<0,05).

Hastalarımız vücut kütle indekslerine göre iki gruba ayrıldı:

I. Grup: Vücut kütle indeksi 25' den küçük olan 28 kişi

II. Grup: Vücut kütle indeksi 25' den büyük olan 66 kişi

Bu gruplandırmalara ait ortalama değerler ve standart sapmalar çizelge 4.5 de görülmüştür.

Çizelge 4.5. Hastaların vücut kitle indeksine göre , grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

PARAMETRELER	I. grup (n=28)	II. grup (n=66)
T.Testosteron(ng/ml)	5,05±1,47*	4,37±1,51*
SHBG(nmol/l)	41,09±25,03*	34,71±20,53*
Estradiyol(pg/ml)	38,84±11,63	38,31±19,50
DHEAS(ug/dl)	130,53±53,02	130,84±86,97
FAI	0,60±0,44	0,73±0,82
E2/TT	8,58±5,24	9,31±4,85
Apo A1 (mg/l)	141,2±33,5	138,3±39,3
Apo B (mg/l)	156,4±33,6	152,2±47,6
Apo E (mg/l)	48,50±15,44	52,13±23,12
Apo A1/Apo B	0,94±0,28	0,95±0,28
Lp(a)(mg/dl)	28,29±30,48	25,90±24,06
HDL-C (mg/dl)	33,68±14,34	31,53±10,61
LDL-C(mg/dl)	126,0±58,55	131,09±46,50
VLDLC- (mg/dl)	36,50±18,81	42,73±30,22
Kolesterol (mg/dl)	196,29±61,46	204,42±62,15
Trigliserid (mg/dl)	181,96±94,10	213,85±151,01
LDL-C/HDL-C	4,21±1,95	4,59±2,13
TC/HDL-C	6,59±2,65	7,04±2,79
Glukoz (mg/dl)	95,46±38,74	95,39±37,78
BMI(kg/m ²)	22,75±1,40	27,73±2,27
Yaş	54,0±8,46	55,7±6,71
SKB (mm Hg)	125,2±18,1	128,1±18,1
DKB (mm Hg)	76,6±7,3	80,1±12,6

Independent sample standart t-testine göre gruplar arasında anlamlı fark saptandı (*p<0,05).

Lipid düşürücü ilaç kullanmayan hastalarımız yaşlarına göre iki grup ayrıldı:

I. Grup :Lipid düşürücü ilaç kullanmayan 55 yaşın altındaki 35 kişi.

II. Grup: Lipid düşürücü ilaç kullanmayan 55 yaş ve üzerindeki 51 kişi.

Bu gruplara ait verilerin ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.6. gösterilmiştir.

Çizelge 4.6 Lipid düşürücü kullanmayan hastaların yaşlarına göre, grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

PARAMETRELER	I. grup (n=35)	II. grup (n=51)
T. Testosteron(ng/ml)	4,28±1,46	4,75±1,57
SHBG(nmol/l)	32,90±22,61	40,28±22,27
Estradiyol(pg/ml)	31,94±9,68**	42,79±21,50**
DHEAS(ug/dl)	161,13±75,0**	119,47±77,76**
FAI	0,78±0,95*	0,59±0,48*
E2/TT	7,90±3,22*	9,84±5,96*
Apo A1 (mg/l)	138,3±34,6	140,9±40,9
Apo B (mg/l)	172,2±45,2	145,9±42,9
Apo E (mg/l)	56,94±26,46	46,88±15,97
Apo A1/Apo B	0,83±0,27	1,0±28
Lp(a)(mg/dl)	27,11±25,71	27,54±27,37
HDL-C (mg/dl)	29,28±10,27	34,14±13,08
LDL-C(mg/dl)	143,50±54,06	125,08±46,36
VLDL-C (mg/dl)	52,09±35,88*	36,16±20,77*
Kolesterol (mg/dl)	224,94±66,80	194,2±56,55
Trigliserid (mg/dl)	260,66±179,09*	180,67±103,92*
LDL-C/HDL-C	5,27±2,13*	4,12±1,85*
TC/HDL-C	8,24±2,85**	6,28±2,39**
Glukoz (mg/dl)	100,25±37,24	92,29±32,48
BMI (kg/m ²)	26,04±3,05	25,94±3,05
Yaş	47,50±30	59,43±2,93
SKB (mm Hg)	122,8±15,7	127,7±19,8
DKB (mm Hg)	77,0±8,5	78,2±10,8

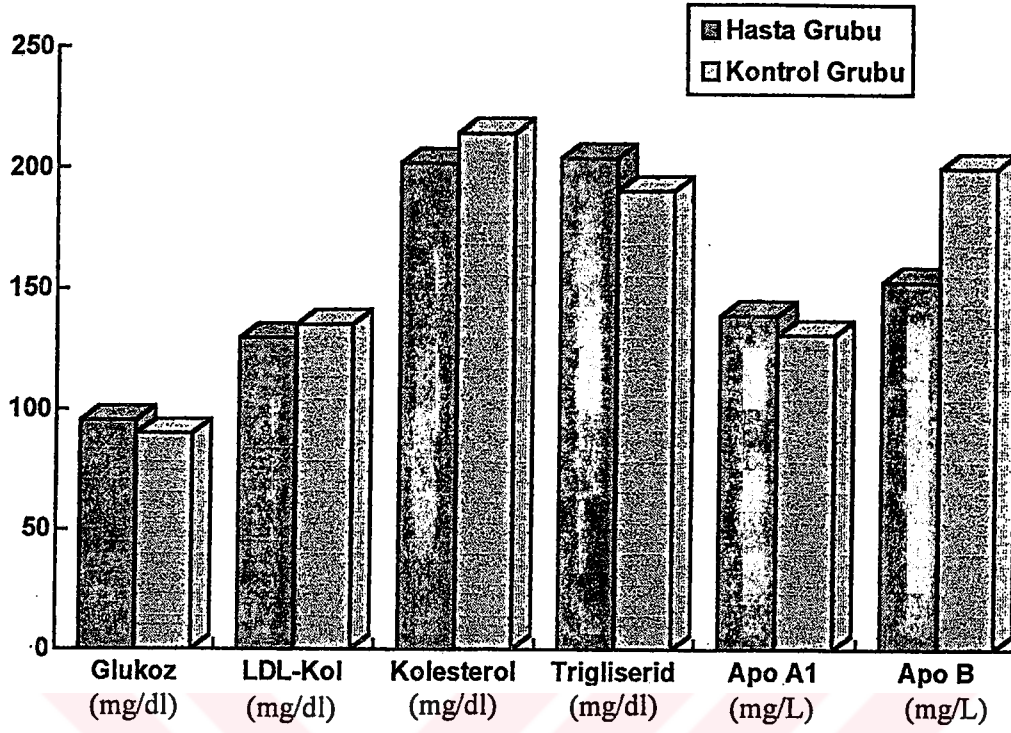
Independent sample standart t-testine göre gruplar arasında anlamlı fark saptandı (*p<0,05, **p<0,01).

Hastalarda elde edilen değerleri karşılaştırmak amacıyla sağlıklı erkeklerle bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Hastalarda çalışılan tüm parametreler bu grup da da aynı yöntemlerle çalışılmıştır. Ancak ekonomik yetersizlikler nedeniyle bu gruptaki birey sayısı 40 kişi ile sınırlandırılmıştır. Kontrol grubuna ait değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları çizelge 4.7. de görülmektedir.

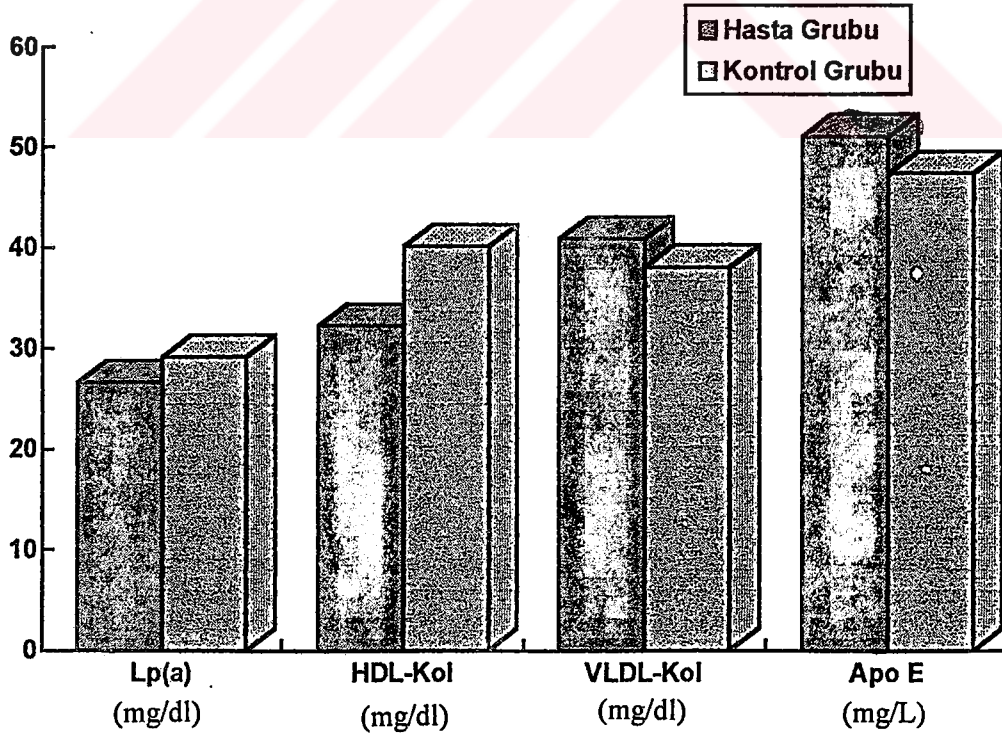
Çizelge 4.7: Kontrol grubu parametrelerinin düzeyleri(n=40)

PARAMETRELER	Ortalama±S.D	Ortanca	%5	%95
T.testosteron (ng/ml)	4,03±1,28	4,0	1,7	6,1
SHBG(nmol/l)	81,8±115,48	57,35	5,79	204,7
Estradiyol (pg/ml)	25,27±4,68	24,1	20,10	418,1
DHEAS(ug/dl)	176,55±93,71	164,5	60,1	0,48
FAI	0,41±0,53		0,13	
E2/TT	5,58	5,37	3,40	
Apo A1 (mg/l)	131,9±22,6		97,3	161,1
Apo B (mg/l)	200±45,0	195,5	85	349
Apo E (mg/l)	47,4±13,8		27,4	73,3
Apo A1/Apo B	1,082±0,28		0,64	1,49
Lp (a) (mg/dl)	29,1±34,9	16,0	3,87	133,4
HDL-C(mg/dl)	40,12±9,6		24,0	560
LDL-C(mg/dl)	135,2±36,9		83,4	212,2
VLDL-C (mg/dl)	38,1±17,1		15,1	76,9
Kolesterol (mg/dl)	214,5±41,9		142,5	294,4
Trigliserit (mg/dl)	190,8±85,9		77,3	382,8
LDL-C/HDL-C	3,63±1,8		18	6,8
TC/HDL-C	5,71±2,12		3,21	10,3
Glukoz(mg/dl)	89,9±17,1		68,2	129,4
BMI (kg/m ²)	26,6±2,92		28,1	32,3
Yaş	47,7±7,2		38,0	62,8
SKB (mm Hg)	121,1±10,9		110,9	140,9
DKB (mm Hg)	81,2±93,9		70,5	99,9

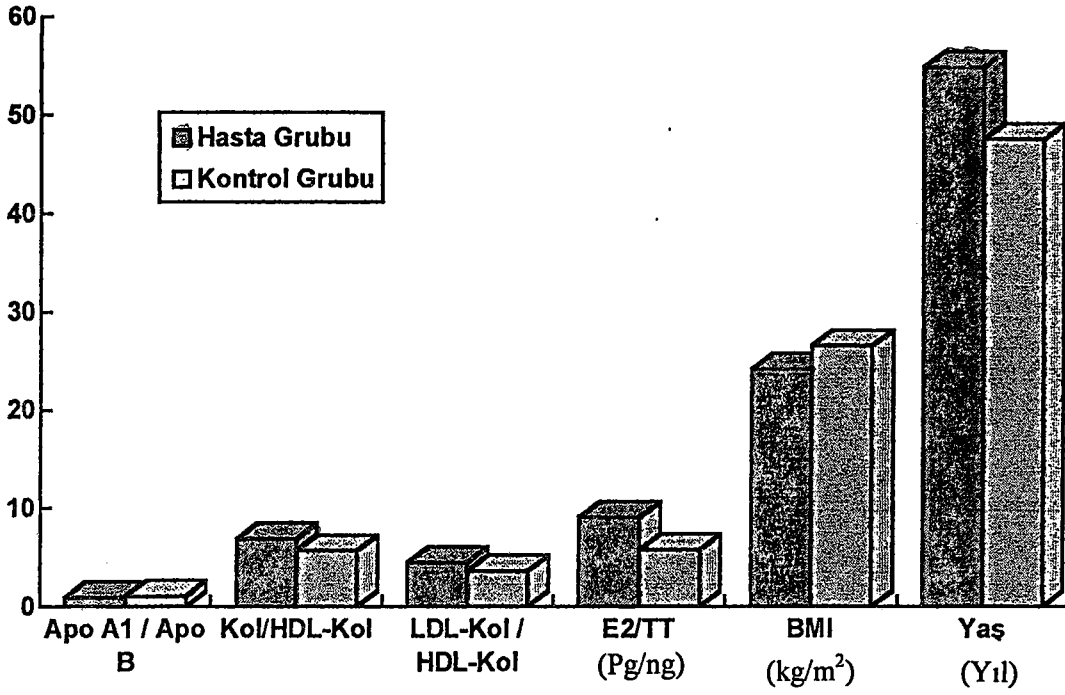
Independent sample standartt testine göre , DHEAS (P<0,01), Estradiol(P<0,001), SHBG(P<0,05), E2/T.T.(P<0,001), Apo A1/Apo B(p<0,001) , T. Kol/HDL-C(P<0,05),HDL-C(P<0,001) , LDL-C/HDL-C(P<0,05), sistolik kan basıncı(P<0,05) değerlerinde hasta grubu ile sağlıklı görünen gruplar arasında anlamlı fark bulunurken , total testosteron , Apo A1 , Apo B , Apo E , glukoz, BMI , trigliserid , VLDL ve diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır.



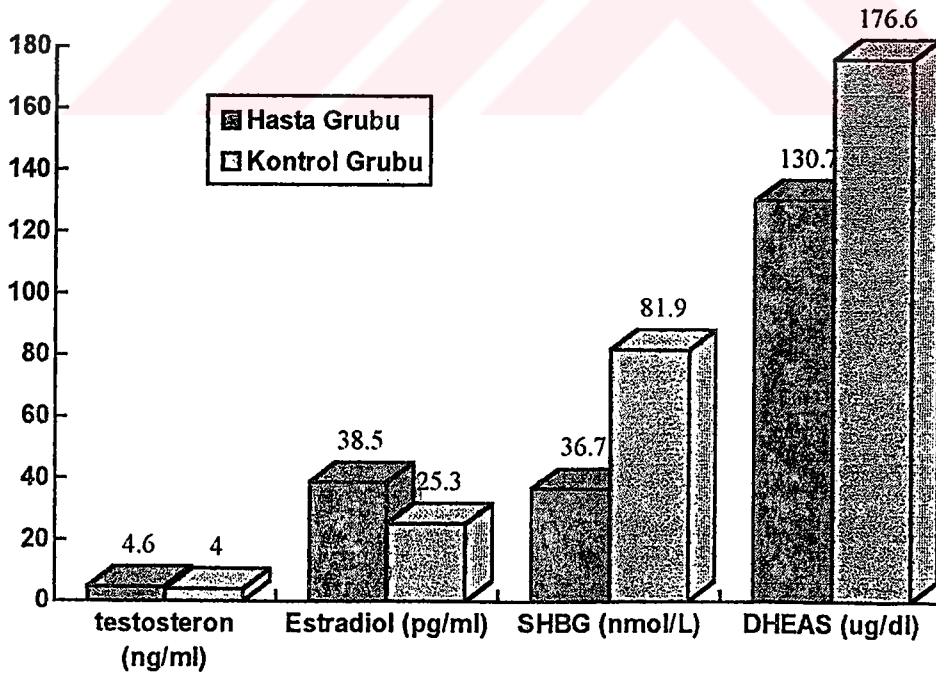
Şekil 4.10 Hasta ve kontrol gruplarında glukoz, LDL-C, kolesterol, trigliserid, apo AI, apo B değerleri.



Şekil 4.11 Hasta ve kontrol gruplarında Lp(a), HDL-C, VLDL-C, Apo-E değerleri.



Şekil 4.12 Hasta ve kontrol gruplarında Apo AI/Apo B, Kol/HDL-C, LDL-C/HDL-C, E2/TT, BMI, yaş değerleri.



Şekil 4.13 Hasta ve kontrol gruplarında testosteron, estradiyol, SHBG, DHEAS değerleri.

Hastalarda Belirlenen Korelasyonlar

Serum estradiyol seviyeleri ile Apo 1 ve Apo B arasında zayıf negatif korelasyon , HDL-C arasında pozitif korelasyon saptandı.E2/TT oranı ile HDL-C ve kilo arasında pozitif korelasyon saptandı.

DHEAS seviyeleri ile yaş, DKB ve SKB arasında negatif korelasyon belirlendi.

Total testosteron ile kilo , BMI , trigliserid ve total kolesterol arasında negatif, SHBG arasında pozitif korelasyon saptandı.

SHBG ile yaş arasında pozitif korelasyon belirlendi.

Apo A1 seviyeleri ile HDL-C pozitif, glukoz , LDL-C, LDL-C/HDL-C arasında negatif korelasyon saptandı.

Apo B ile Apo E, total kolesterol , trigliserid ve LDL-C/HDL-C arasında pozitif korelasyon saptandı.

Apo E ile trigliserid ve kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sigara içimi ile DHEAS , E2 seviyeleri ve daha önce MI arasında pozitif korelasyon saptandı.

Lipit düşürücü ilaç kullanımı ile trigliserid ve Apo E seviyeleri arasında korelasyon saptandı.

Ailede kalp hastalığı bulunması ile testosteron seviyeleri arasında negatif, Lp(a) seviyeleri arasında pozitif korelasyon belirlendi.

Hasta gurubuna ait korelasyonlar çizelge 4.8'de görülmektedir.

Çizelge 4.8 Hasta grubu verilerinin korelasyon analizleri

PARAMETRELER	p	R
E2-HDL.C	<0,05	0,25
E2-Apo AI	<0,05	-0,22
E2-Apo B	<0,05	-0,24
E2/TT-HDL.C	<0,01	0,29
E2/TT-Kilo	<0,05	0,23
DHEAS-DKB	<0,01	-0,27
Ln DHEAS-SKB	<0,05	-0,28
DHEAS-yaş	<0,01	-0,31
T.Testosteron-kilo	<0,01	-0,27
T.Testosteron-BMI	<0,05	-0,26
T.Testosteron SHBG	<0,001	0,40
T.Testosteron-Trigliserid	<0,05	-0,22
T.Testosteron-Kolesterol	<0,05	-0,21
SHBG-Yaş	<0,01	0,22
Apo A1-glukoz	<0,05	-0,30
Apo A1-HDL.C	<0,01	0,34
Apo A1-LDL.C	<0,01	-0,27
Apo A1-LDL.C/HDL.C	<0,01	-0,34
Apo B-Apo E	<0,001	0,51
Apo B- Kolesterol	<0,001	0,44
Apo B-LDL-C/HDL-C	<0,001	0,40
Apo B- trigliserid	<0,001	0,35
Apo E-trigliserid	<0,001	0,65
Apo E- kolesterol	<0,01	0,31

Kontrol Gurubunda Belirlenen Korelasyonlar:

Serum DHEAS seviyeleri ile ApoA1,yaş ve ApoA1/ApoB arasında negatif korelasyon belirlendi.

Estradiol seviyeleri ile ApoB ve kolesterol arasında pozitif, ApoA1/ApoB arasında negatif korelasyon belirlendi.

SHBG ile testosteron arasında pozitif korelasyon belirlendi.

Yaş ile glukoz ve Intrigliserid arasında pozitif korelasyon belirlendi.

Trigliserid ile kolesterol, ApoE ve kol/HDL-C arasında negatif korelasyon saptandı.

Kolesterol ile LDL-C, VLDL-C ve LDL-C/HDL-C pozitif bağıntılı, ApoA1/ApoB ise negatif bağıntılıdır.

HDL-C ile ApoA1 ve ApoA1/ApoB arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir.

LDL-C ile kol/HDL-C arasında pozitif, ApoA1/ApoB arasında negatif korelasyon belirlenmiştir.

Kontrol grubu korelasyonları çizelge 4.9.'da belirtilmiştir.

Çizelge 4.9 Kontrol grubunda çalışılan parametrelerin korelasyonları.

Parametreler	P	r
DHEAS-Apo A1	< 0,05	-0,32
DHEAS apo A1/ApoB	<0,05	-0,44
DHEAS Yaş	<0,05	-0,33
EstradiyolApoA1/Apo B	<0,01	-0,66
Estradiyol –Apo B	<0,01	0,69
Estradiyol –Kolesterol	<0,05	0,53
SHBG-testosteron	<0,05	0,32
Glukoz- Yaş	<0,05	0,36
Trigliserid-Kol/HDL-C	<0,05	0,36
Trigliserid-ApoA1/ApoB	<0,05	-0,34
Trigliserid-Apo E	<0,001	0,75
Trigliserid-Kolesterol	<0,01	0,47
LnTrigliserid- Yaş	<0,01	0,46
Trigliserid-HDL-C	<0,05	-0,29
Kolesterol-ApoA1/ApoB	<0,05	-0,45
Kolesterol-LDL-C	<0,001	0,91
Kolesterol-LDL-C/HDL-C	<0,01	0,5
Kolesterol-VLDL-C	<0,01	0,47
VLDL-C-ApoE	<0,001	0,75
VLDL-C-ApoA1/ApoB	<0,05	-0,34
VLDL-C-Kol/HDL-C	<0,05	0,36
LDL-C-ApoA1/ApoB	<0,01	-0,44
LDL-C-Kol/HDL-C	<0,001	0,57
HDL-C-ApoA1	<0,05	0,37
HDL-C-ApoA1/ApoB	<0,05	0,33
ApoA1/ApoB-LDL-C/HDL-C	<0,01	-0,42
ApoA1/ApoB-Kol/HDL-C	<0,01	-0,46
LDL-C/HDL-C-Kol/HDL-C	<0,001	0,95

5. TARTIŞMA

Erkelerde cinsiyet hormonlarının, aterosklerotik koroner arter hastalıklarının patogenezinin de oynadığı rol uzun zamandır ilgileri çeken ve aynı zamanda üzerinde fikir birliğine varılamayan bir konudur. Ateroskleroz gelişimini çok sayıda faktörün etkilediği bilinmektedir. Bu faktörlerden biri de erkek cinsiyetinde olmaktadır. Diğer risk faktörlerinden yaş ve stres aynı zamanda cinsiyet hormonlarının plazma düzeylerini de etkiler. Ateroskleroz ile ilişkilendirilen çok sayıda faktörün aynı zamanda birbirleriyle ve de cinsiyet hormonlarıyla direkt veya dolaylı olarak bağıntılı olması, cinsiyet hormonlarının ateroskleroz üzerindeki etkilerini açık bir şekilde anlamamızı zorlaştırmaktadır.

DHEAS erkeklerin plazmasında en yüksek derişimde bulunan cinsiyet hormonu olmasına karşın fizyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmalarımızdaki 94 erkekte oluşan hasta grubu ile 40 erkekte oluşan kontrol grubunun DHEAS seviyeleri kıyaslandığında hasta grubuna ait değerlerin önemli ölçüde düşük ($p<0,01$) olduğu görülmektedir. Ayrıca hasta grubunda DHEAS seviyeleri ile yaş ($p<0,01$), DKB ($p<0,01$) ve SKB ($p<0,05$) arasında negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuçlar yapılan bazı araştırmalar ile uyumludur.

Herrington et al (1990) yaptıkları çalışmalarda koroner arter stenozu olan bireylerin DHEAS seviyelerinin, koroner arter stenozu olmayanlara göre önemli ölçüde düşük olduğunu, ayrıca hastalıklı damar sayısı ile DHEAS seviyelerinin ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Mitchell et al (1994), 56 yaşından genç, erken miyokard infarktüsü geçirmiş erkekler ile aynı yaşlarda sağlıklı erkeklerin plazma DHEAS seviyelerini karşılaştırdıklarında hasta grubundaki değerlerin önemli ölçüde düşük olduğunu belirlemişlerdir. DHEAS seviyelerindeki yaş'a bağlı düşüşün yaşanmayla ilişkili kanser, ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıklar gibi hastalıklardaki etkenlerden biri olabileceği düşünülmüştür. DHEAS serum seviyeleri düştüğünde ateroskleroz insidansının artması, bu steroidin seviyesi yükseldiğinde ateroskleroz'un önlenmesinin artabileceğini düşündürmektedir.

Barrett-Connor et al (1986) yaptıkları prospektif çalışmada, başlangıçta kardiovasküler hastalık sorunu olmayan erkekleri 12 yıl izlediklerinde KVH gelişimi ile DHEAS derişimleri arasında negatif ilişki belirlemişlerdir. Başlangıç DHEAS seviyeleri; 140 mg/dl'den küçük olanlar, 140 mg/dl'den büyük olanlarla karşılaştırıldığında KVH gelişmesinde relatif risk 3,3 olarak bildirilmiştir.

Bazı araştırmacılar ise, diğer risk faktörleri ile ilgili ayarlamalar yapıldığında, DHEAS ile nonfatal MI arasında önemli bir ilişki bulunamadığını bildirmişlerdir (Newcomer et al 1994, LaCroix et al 1992).

DHEAS seviyelerinin hemen hemen hiç diürnal varyasyon göstermediği ve uzun yarılanma süreleri olduğu bildirilmiştir (Nieschlag et al 1973). Ancak MI ya da diğer ciddi hastalıklardan kaynaklanan akut stresin DHEAS seviyesini düşürebileceği bildirilmiştir (Parker et al 1985). Bu nedenle bizim hastalarımızın hepsinin bypass operasyonu geçirmek üzere hastaneye yatmış kişiler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumun ne ölçüde DHEAS seviyelerini etkileyebileceğini belirleyebilmemiz mümkün değildir. Hastalarımızda belirlediğimiz düşük DHEAS seviyelerini hastalık nedeni olarak mı, yoksa hastalığın sonuçlarından biri olarak mı kabul edeceğiz sorusuna ancak prospektif epidemiyolojik çalışmalarla veya deneysel çalışmalarla cevap bulunabilir.

Üç ay önce veya daha yakın zamanlarda MI geçirenlerin DHEAS seviyeleri 4 ay veya daha önce MI geçirenlere göre önemli ölçüde yüksektir. Bu gruplar arasında istatikselsel olarak önemli ikinci fark ise LDL-C seviyelerindedir. Üç ay içerisinde MI geçirenlerde LDL-C seviyeleri 4 ay veya daha önce MI geçirenlere göre oldukça düşüktür. Yakın tarihlerde MI geçirenlerde LDL-C ve kolesterol değerlerinin düşük olması beklenen bir durumdur. Yakın zamanda infarktüs geçirenlerde DHEAS seviyelerinin hiç MI geçirmeyen hastalara ve 4 aydan önce MI geçirenlere göre yüksek ama kontrol grubuna göre düşük olması DHEAS' ın bir risk faktörü olmadığını ve bu kişilerin hayatta kalmasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Lipid düşürücü kullanmayan hastalarımızı yaşlarına göre gruplandırdığımızda yaş ortalaması 47.5 olan daha genç grubun yaş ortalaması 59.4 olan yaşlı bireylere göre oldukça olumsuz lipit değerlerine sahip oldukları görülür. Yaş ortalaması küçük olan grupta DHEAS seviyelerinin önemli ölçüde yüksek estradiyol seviyelerinin ise düşük olduğu görülmektedir. Ancak DHEAS seviyeleri kontrol gruplarına göre biraz düşük iken estradiyol seviyeleri kontrol grubuna göre yüksektir. Daha genç olan bireylerin olumsuz lipit profiline karşın bu yaşlarına kadar hayatta kalmalarında göreceli olarak yüksek DHEAS seviyelerinin olumlu etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 55.0 olan hastalarımızın DHEAS değerlerinin ortalaması 130.77 ug/dldir (3.56 umol/l). Mitchell et al (1994) yaş ortalaması 49,1 olan MI geçirmiş erkeklerde ortalama DHEAS değerini 147,35 ug/dl olarak bildirmişlerdir. LaCroix et al (1992) koroner kalp hastası erkeklerde DHEAS değerlerinin ortalamasını 50-54 yaş aralığındaki bireyler için 125,2 ug/dl, 55-59 yaş aralığındakilerde 93,4 ug/dl olarak bildirmişlerdir. Çalışma yöntemlerinin yaş ortalamalarının ve etnik kökenlerin farklı olduğunu

göz önünde bulundurduğumuzda sonuçlar arasındaki farkların doğal olduğunu kabul edebiliriz.

Çalışmalarımızda hasta grubu ile kontrol grubunun total testosteron değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak hasta grubundaki değerler kontrol grubuna göre biraz daha yüksektir. Hasta grubunun testosteron seviyeleri ile BMI, vücut ağırlığı, trigliserid ve kolesterol seviyeleri arasında negatif kolerasyon belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bu sonuçlar bazı çalışmalar ile kısmen uyumludur, Barrett- Cornor and Khaw (1988) yaptıkları geniş çaplı (1009 erkek) ve uzun süreli (12 yıl) prospektif çalışmada gruplar arasında testosteron düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli farklılıklar görülmezken testosteron ile kan basıncı, trigliserid, glikoz ve şişmanlık arasında negatif kolerasyon bildirilmiştir. Zumoff et al (1982), Heller et al (1983), Small et al (1985), Cengiz et al (1991) yaptıkları çalışmalarda kalp hastalığı olan gruplar ile kontrol grupları arasında testosteron düzeylerinde önemli farklılıklar olmadığını bildirmişlerdir. Endojen testosteron bir dereceye kadar trigliserid katabolizmasını etkiler ve trigliserid düzeyini düşürür (Mendoza et al 1981, Frey et al 1983, Breir et al 1985). Erkeklerde androjenik stereoid uygulaması trigliserid klirensini artırır. Endojen testosteron, VLDL parçacıklarının hepetik lipaz üzerindeki aktivatör potansiyelini artırır (Mendoza et al 1981). Bazı araştırmalar fizyolojik düzeyde testosteron ile HDL-C pozitif kolerasyon bildirmişlerdir (Khaw and Berrett- Connor 1991, Phillips 1994), buna karşın eğer bir aromataz inhibitörü kullanarak testosteronun estradiyol'e aromatisasyonu bloke edilirse HDL-C seviyelerinin düşeceği bildirilmiştir (Bagatell et al 1994). Bizim çalışmamızda ise testosteron ile HDL-C seviyeleri arasında önemli bir ilişki gözlenmemiştir.

Yapılan bir çok çalışmada testosteron ile BMI arasında negatif kolerasyon bildirilmiştir. Ayrıca testosteronun vücut yağlarının dağılımını etkilediği, vücuttaki yağ yüzdesini azaltıp, kas kütlelerini artırdığı testosteron ile yağsız vücut kütlesi arasında pozitif kolerasyon olduğu bildirilmiştir (Vermevlen et al 1996). BMI'si büyük olan kişilerde yağ dokusu fazla olduğundan, bu dokularda testosteron androstenedion, DHEA gibi androjenlerin, estradiyol ve estrona dönüşümü nedeniyle şişman erkeklerde testosteron seviyesi düşük estradiyol seviyesi yüksek olur (Kley et al 1980).

Çalışmamızda, testosteron ile ilgili belirlenen bağıntılar fizyolojik düzeydeki testosteron seviyelerinin lipid düzeyleri üzerindeki etkilerinin olumlu olabileceğini düşündürmektedir. Zgliczyski et al(1995), yaşlı ve hipogonadal erkeklerde testosteron replasman tedavisi ile fizyolojik düzeyde testosteronun sağlanmasının lipid metabolizması üzerinde faydalı etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada testosteronun yanı sıra estradiyol seviyelerinde de önemli yükselmeler belirlenmiştir. Ayrıca bizim

çalışmamızda ailede kalp hastalığının bulunması ile testosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon belirlenmesi hastalığın kalıtsal boyutuna dikkat çekmektedir.

Testosteron salgılanmasında pulsatil değişiklikler olduğu bilinmesine karşın sabahları alınan tek bir kan örneğinin epidemiyolojik çalışmalar için yeterli olacağı bildirilmiştir (Dai et al 1981).

Çalışmamızda hastalarımızın total testosteron ortalama değeri 4,58 ng/ml dir (15,89 nmol/l). Mitchel et al (1994) MI geçirmiş erkeklerde ortalama total testosteron değerinin 14,67 nmol/l olarak bildirmişlerdir, bu hastaların yaş ortalaması 49,1 dir. Barrett-Connor and Khaw (1988) kardiovasküler hastalığı olan 40 ile 79 yaş arası bireylerde ortalama total testosteron değerine 5,34 ng/ml olarak bildirmişlerdir. Hämäläinen et al (1987) yaş ortalaması 47,2 olan koroner kalp hastası erkeklerde testosteron ortalamasını 21,6 nmol/l olarak bildirmişlerdir. Çalışma yöntemlerinin, hastalarının yaşlarının ve genetik kökenlerinin farklı olması çalışmalardaki farklı sonuçların temel nedenleridir.

Çalışmamızda hasta grubunun, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek estradiyol ve estradiyol/testosteron değerlerine sahip olduklarını belirledik. Hasta grubunda HDL-C ile estradiyol ve estradiyol/testosteron arasında pozitif korelasyon estradiyol ile apo A1 ve apo B arasında negatif korelasyon belirlenmiştir. Sewdarsen et al (1990), MI geçiren erkeklerde, kontrol grubuna göre yüksek estradiyol ($p < 0.0005$) ve estradiyol/testosteron oranı ($p < 0.0005$) bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar erkeklerde, aterosklerotik koroner arter hastalığı ile yüksek östrojen düzeylerini ilişkilendirmiştir. (Philips 1976, Klaiber et al 1982, Luria et al 1982, Philips 1996) Ancak birçok araştırmacı da böyle bir ilişki olmadığını bildirmiştir. (Zumoff et al 82, Small et al 1985, Goldberg et al 1987, Barrett – Connor and Khaw 1988) Vaka kontrol çalışmalarında MI geçirenlerde belirlenen yüksek estradiyolün bir ateroskleroz nedeni yoksa, infarktüstten sonra hayatta kalma şansını artıran bir faktör mü olduğu tartışılmış ancak önemli bir prospektif çalışma her iki düşünceyi de desteklememiştir. (Barrett Connor and Khaw 1988) Yaşlı erkeklere oral östrojen verildiğinde HDL-C düzeyinde artış ($p < 0.01$), apo B ($p < 0.001$), trigliserid ve LDL-C ($p < 0.05$) azalma gözlenmiştir. (Giri et al 1998). Ancak yüksek dozda östrojen erkeklerde atherotrombotik hastalık riskini artırır. (Byar and Coile 1988). Ayrıca şişman erkeklerde östrojenlerin daha yüksek düzeyde olduğu, artan yağ dokusunda androstenedionun estradiyol aromatisasyonunun arttığı bildirilmiştir (Kley et al 1980). Bizim çalışmamızda hasta grubunda estradiyol ile HDL-C arasında pozitif ve apo B arasında negatif korelasyon belirlenmesi estradiyolün lipid düzeylerini faydalı

yönde etkileyebileceğini düşündürebilir fakat estradiyol ile apo A1 arasında zayıf da olsa negatif kolerasyon görülmesi ve hasta grubundaki estradiyol değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olması bu konuda bir sonuca varmayı güçleştirmektedir. 94 erkekten oluşan hasta grubunda sadece 6 kişide estradiyol değerleri ölçülebilir sınırın altında (20 pg/ml) iken 40 erkekten oluşan kontrol grubunda 25 kişinin estradiyol seviyesi ölçülebilir sınırın altındadır. Bu durumu da göz önünde bulundurduğumuzda iki grup arasındaki fark artmaktadır. Bunlardan başka östrojen seviyesi yaşla artar (Heller et al 1981) ayrıca hastane ortamının stresi ve yaşam stiline değişmesi östrojen düzeyini etkiler.(Stoffer et al 1973) Bu nedenlerden ötürü hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması tek başına sağlıklı sonuç vermez. Hastalarımızı yaşa göre gruplandığımızda 55 yaş ve altındakilerin yer aldığı grubun trigliserid, VLDL, kolesterol/HDL-C, LDL-C/HDL-C gibi ateroskleroz riskini artıran değerleri, 55 yaş üzerinelere göre yüksektir. Yaşları büyük olan gruptaki daha olumlu lipid düzeyleri ile ilişkili nedenlerden biri olarak estradiyol göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızdaki hastaların estradiyol değerlerinin ortalaması 38,47 pg/ml dir (141,18 pmol/l). Mitchell et al (1994) MI geçiren yaş ortalaması 49,1 olan erkeklerde estradiyol seviyelerinin ortalamasını 33,18 pg/ml olarak bildirmişlerdir. Barrett-Connor and Khaw (1988) kardiovasküler hastalığı olan 40 ile 79 yaş arası erkeklerde estradiyol ortalamasını 38 pg/ml olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz değerlerle uyumludur.

Plazmada testosteron ve estradiyolün önemli bir bölümünü taşıyan seks hormon bağlayıcı globulinin derişimi serbest hormon miktarlarını etkilemesi açısından önemlidir. Büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerinin azalması nedeniyle yaşlılarda ve şişmanlarda SHBG seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. (Vermeulen et al 1996) Bizim hasta grubumuzda da SHBG derişimleri ile yaş arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Ayrıca kontrol grubumuz hasta grubumuza göre önemli ölçüde daha yüksek SHBG derişimlerine sahiptir. SHBG sentezi insulin ve büyüme hormonlarınca inhibe edildiğinden düşük SHBG derişimleri insulin direnci ya da hiper insulinizm habercisi olabilir(Pugeat et al 1996). Fiziksel aktivitenin karaciğerde SHBG sentezini artırabileceği bildirilmiştir (Hämäläinen et al 1987). Hasta grubumuzda karşılaştığımız düşük SHBG seviyeleri hareketsizliğin yanı sıra ateroskleroz gelişiminde de etkili olabilen insulin, GH ve ILGF-1 gibi hormonların inhibitör etkisinden kaynaklanabilir. Ancak biz bu hormonları ve SHBG sentezini etkileyebilecek diğer faktörleri (tiroid hormonu gibi) araştırmamızda çalışmadığımız için daha sağlıklı bir yargıya varamayız.

Çalışmamızda hastalarımızın SHBG ortalama değeri 36,69 nmol/l olarak belirlenmiştir. Hämäläinen et al (1987) yaş ortalaması 47,2 olan

koroner kalp hastası erkeklerde SHBG değerlerinin ortalamasını 29,5 nmol/l olarak bildirmişlerdir. Sewdarsen et al (1990) yaş ortalaması 47 olan MI geçirmiş erkeklerde SHBG ortalamasını 49,78 nmol/l olarak belirlemişlerdir. Barrett-Connor and Khaw (1988) kardiovasküler hastalığı olan 40 ile 79 yaş arası erkeklerde SHBG ortalamasını 32,6 nmol/l olarak bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımızın bu değerlerden bir miktar farklı olması doğaldır, SHBG değerleri yaşa ve çeşitli hormonların seviyelerine bağlı olarak değişir.

Kontrol grubunun HDL-C ve apoA1/apo B değerleri hasta grubuna göre önemli ölçüde yüksektir. Bu beklenen doğrultuda bir sonuçtur, HDL-C ters kolesterol taşımada yer alan anti-aterojenik bir lipoproteindir. Önemli bir kısmı HDL-C'de olmak üzere lipoproteinlerin yapısında yer alan apo A1'in düşük seviyeleri kardiovasküler hastalık habercisi olarak kabul edilir (Hamstein 1988). Apo B ise trigliseridden zengin lipoproteinlerin ve LDL-C'nin yapısal komponenti olduğundan yüksek apo B düzeyleri kardiovasküler risk habercisidir.

Total kolesterol/HDL-C, kolesterol , LDL- kolesterol /HDL-Kolesterol değerleri beklenildiği gibi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olarak belirlendi.

Son derece önemli bir aterosjen lipoprotein olan Lp(a)'nın plazma düzeyinin önemli ölçüde kalıtsal olarak belirlendiği bilinmektedir(Boerwinkle et al 1992). Hastalarımızda Lp(a) düzeyleri ile ailede kalp hastalığı bulunması ve damar tıkanıklığı yüzdesi arasında pozitif korelasyon bulunması bu durum ile uyumludur.

Hastalarımızı daha önce bypass operasyonu geçirip geçirmediğine göre gruplandırdığımızda BMI değerleri arasında anlamlı fark belirlenmiştir. Daha önce bypass operasyonu geçirenler daha küçük BMI değerlerine sahiptirler. Bu kişiler riskin devam etmesi nedeniyle diyetlerine ve yaşam tarzlarına özen göstermek durumundadırlar. İstatistiksel açıdan önemli olmasa da daha önce bypass operasyonu geçiren gruptaki Apo B, LDL-C, Apo E, Lp(a), Trigliserid ve VLDL-C değerleri bypass geçirmeyen gruba göre düşük, HDL-C ve Apo AI değerleri ise daha yüksektir. Lp(a) dışındaki farklar beslenme şekli, bypass sonrası egzersiz yapılması ve yaşam tarzındaki değişikliklerle açıklanabilir, ancak Lp(a) düzeylerinin diyet yada birçok lipid düşürücü ilaç, ile değişmediği belirtilmektedir. Daha önce bypass geçirenlerin az sayıda olması (9 kişi) olması bu gruba ait değerlerin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Lipid düşürücü kullanmayan hastaları yaşa göre grublandırdığımızda istatistiksel olarak önemli olmasa da Apo E düzeyleri arasında önemsenmesi gereken bir fark görülmektedir. 55 yaşından genç olanların Apo E değerleri daha yüksek ve normal olarak kabul edilen aralığın üst sınırlarına yakındır.

Aynı zamanda bu gruptaki lipid düzeyleri olumsuz bir tablo sergilemektedir. Apo E' yi kodlayan üç farklı allel olduğu ve e4 izoformunun aterosklerotik risk faktörü olduğu, e2 izoformunun ise tip III hiperlipoproteinemi geliştiğinde ateroskleroz etkeni olduğu bildirilmiştir (Eicher et al 1993). Ancak bu çalışmada Apo E genotiplenmesi yapılmadığından hastalarımızı Apo E izoformları açısından değerlendiremeyiz. Fakat daha genç hastalarda gözlenen yüksek Apo E değerleri ile olumsuz lipid profilinin ilişkisi olabileceği düşünülmelidir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Cinsiyet hormonlarının ve lipidlerinin düzeylerini belirlediğimiz, koroner arterlerinde önemli boyutta tıkanıklık olan hastalarda cinsiyet hormonları ile aterojen ve anti-aterojen lipidler arasında önemli bağıntılar belirlendi.

Testosteronun kolesterol, trigliserid gibi aterojen lipidler ve BMI ile negatif bağıntılı olması, endojen testosteronun lipidler üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği düşündürmektedir. DHEAS seviyelerinin sistolik ve diastolik kan basıncı ile negatif ilişkili olması ve ilerleyen yaş ile DHEAS seviyelerinin azalması nedeniyle, yaşlılarda DHEAS'nin koruyucu etkisinin azalmasının kardiovasküler riski artırabileceği fikrini uyandırmaktadır. E2 ile HDL-C arasında gözlenen pozitif bağıntı, E2'nin ters kolesterol taşıması ve ateroskleroz gelişiminin engellenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubunda SHBG seviyelerinin kontrol grubuna göre çok düşük olması ve yaş ile pozitif kolerasyon göstermesi diğer hormonal faktörlerle ilgili olabilir.

Hastalarımızı yaş'a göre gruplandırduğumuzda, daha erken yaşta koroner arter daralmasıyla karşılaşan grupta Lp(a), LDL-C, VLDL-C, total kolesterol, trigliserid, Apo B ve Apo E değerlerinin daha yüksek olması bu değişkenlerin diyet egzersiz ve ilaç tedavisi ile düşürülmesinin önemini göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlar ateroskleroz gelişiminde bazı faktörlerin yaşlanmadan bağımsız olarak etkili olduğunu sergilemektedir.

Ateroskleroz gelişimi üzerinde çok sayıda faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada olanaklarımızı zorlayarak bu faktörlerin bir bölümünü, sınırlı sayıda hasta ve kontrol örnekleri ile çalışabildik. Bu tür bir çalışmada daha sağlıklı sonuçlar alabilmek için öncelikle gruplardaki birey sayısının artırılması gerekir. Ayrıca çalıştığımız parametrelerle yakından ilgili olan insülin, büyüme hormonu, DHT, androstenedion, DHEA ve albumin gibi parametrelerin de böyle bir çalışmaya ilave edilmesi daha sağlıklı yorumlar yapılmasına olanak verecektir. Cinsiyet hormonlarının metabolizmasında periferik dönüşümler önemlidir, bu nedenle bireylerdeki yağ dokularının miktarı ve dağılımının bilinmesi de daha tutarlı analizler yapılmasına yardımcı olabilir. Homosistein ve leptin gibi son zamanlarda öne çıkan değişkenlerin çalışılmasının da önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

ABBASI A, DUTHIE E H JR, SHELDAHL L, WILSON C, SASSE E, RUDMAN I, MATTSON DE. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *J Hm Geriatr Soc* 1998; 46(3): 263-273.

ADLERCREUTZ H, KERSTELL J, SCHAUMAN KO, SVENBORG A, VIHKO R. Plasma lipids and steroids hormones in patients with hypercholesterolaemia or hyperlipidaemia during dehydroepiandrosterone sulphate administration. *Eur J Clin Invest* 1972, 2: 91-5

ALAVPOVIC P, BLANKHORN DH. Characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich lipoprotein particles. *Klin Wochenschr* 1990, 60 : 38.

ALBERTS JJ, TOGGART HM, APPLEBAUM-BODEN D, HOFFNER S, CHESNUT CH III, HAZZARD WR. Reduction of lecithincholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984, 795 :293.

AYRES S, ABPLANALP W, LIV H.J., AND SUBBIAH R 1998. Mechanisms involved in the protective effect of estradiol-17 β on lipid peroxidation and DNA damage *Am. J. Physiol.* 274: E 1002-E 1008.

AVIRAN M. Interaction of oxidized low-density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996, 34: 599-608.

BAGATELL CJ, KNOPP RH, RIVIER JE, BREMNER WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein 2 cholesterol levels in normal men *J Clin Endocrinol Metab* 1994,78:855.

BARDIN CN, CATTERALL JF (1981) Testosterone: a major determinant of extragenital sexual dimorphism. *Science* 211: 1285-1294.

BARRETT-CONNOR E and KHAW K.T :Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. *Circulation* 1988, 78: 539-545.

BARRETT-CONNOR E, LOOKSA M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10; 531-4.

BARRETT-CONNOR E, KHAW K-T: Cigarette smoking and increased andogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol* 1987, 126 :187-192.

BARRETT-CONNOR E, KHAW K-T. Absence of inverse relation of dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular mortality in postmenopausal women (letter). *N Engl J Med* 1987; 317: 711.

BARRETT-CONNOR E, KHAW K-T, Yen SSC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 1519 -24.

BARRETT-CONNOR E, KHAW K-T. Edogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men *Circulation* 1988; 78 :539-545.

BEHRE HM, SIMONI M, NIESCHLAG E, Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol* 1997 47(2):237-240.

BJÖRNTORP P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14 : 1132-43.

BLIGHT LF, JUDD SJ, WHITE GH. Relative diagnostic value of serum non-SHBG-bound testosterone, free androgen index and free testosterone in the assessment of mild to moderate hirsutism. *Ann Clin Biochem* 1989; 26 : 311-6.

BOERWINKLE E, LEFFERT CC, LIN J, LACKNER C, CHIESE G, HOBBS HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) Concentrations. *J Clin invest* 1992: 90 :52.

BOLINDER J, KAGER L, ÖSTMAN J, ARNER P. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983; 32: 117-23.

BONITHON-KOPP C, SCARABIN P.Y, BARA L, CASTOINER M, JACQUESON A, AND ROGER M. Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1988, 71 ;71-76.

BREIR CH, MÜLHBERGER V, DREXEL H, HEROLD M, LISCH HJ, KNAPP E, AND BRAUNSTEINER H. Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease, *Lancet*, 1 (1985) 1242.

BRINGTON E.A., EISENBERG S., BRESLOW J.R., Elevated high density Lipoprotein cholesterol levels correlate with decreased apolipoprotein AI ve AII fractional catabolic rate in women. J. Clin. Invest.,84(1989) 262-269.

BROWN MS, GOLDSTEIN JL: Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Ann Rev Biochem 52: 2223, 1983.

BYAR DP, CORLE D. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies. NCI-Monogram 1988,7:165.

CAPASSO J.M., REMILY R.M., SMITH R.H.,SONNENBLICK E.H.(1983) Sex differences in myocardial contractility in rat. Basic Res Cardiol. 78:156-171.

CARLSON LA, BOLTIGER LE, AND AHFELD PE. Risk factors for myocardial infarction in the stockholm Prospective study : a-14-year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. Acta Med Sxond 1979; 206: 351.

CAROLL J.E., GOODFRIEND T.L. (1984) Androgen modulation of adrenal angiotensin receptörs. Science 224:1009-1011.

CENGIZ K, ALVUR M, DINDER U. Serum creatine phosphokinose, lactic dehydrogenose, estrodiol, progesterone, and testosterone levels in male patients with acute mycardiol infarction and unstable angina pectoris. Mater Med. Pol. 1991; 23: 195.

COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ, WILLETT WC, MANSON JE, STOMPFER MJ, HENNEKENS C, ROSNER B, SPEIZER FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenapausal women. N Engl J Med 1995; 332: 1589-93.

COLDITZ GA, WILLETT WC, STAMFER MJ, ROSNERB, SPEIZER FE, HENNEKENS CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316 :1105.

COLLINS P, ROSANO GM, JIANG C, LINDSAY D, SARREL PM, POALE-WILSON PA. CARDIOVASKULAR PROTECTION BY ESTROGEN: a calcium antagonist effect! Lancet 1993; 341 : 1264.

CORONARY DRUG RESEARCH GROUP, The coronary drug project, initial findings leading to modification of its research protocol. *Jama*, 214(1970) 1303-1313.

CROFTON J.T., DUSTAN H., SHARE L., VROOKS D.P.(1986) Vasopressin secretion in normotensive black and white men and women on normal and low sodium diets. *J Endocrinology* 108: 191-199.

CROOK D, SIDHU M, SEED M, O'DONNELL M, STEVENSON JC. Lipoprotein(a) levels are reduced by danaloz, an anabolic steroid, *Atherosclerosis* 1992; 92: 41.

CUMMING DC, WALL SR. Non-Sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol.* 1985; 61(5): 873-876.

DAHLEN GH. Lp(a) Lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108; 111.

de PERETTI E, FOREST M: Unconjugated DHEA plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43: 982-90.

DIONYSSIOU-ASTERIOU A, KATIMERTZI M. Endogenous testosterone and serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis* 1993; 100: 123.

DUNN JF, NISULA BC, RODBARDD. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.

EICHNER LE, KULLER LH, ORCHARD TJ, GRANDITS GA, MCCALLUM LM, FERRELL RE AND NEATON JD. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 160-165.

FISCHER GM, SWAIN ML. Effects of estradiol and progesterone on the increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas. *Atherosclerosis.* 1985; 54: 177.

FORSLING M.L., STOMBERG P., AKERLUND M. (1982) Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *J Endocrinol* 95: 147-151.

FREEDMAN DS, O'BRIEN TR, FLANDERS WD, DESTEFANO F, BARBORIOK SJ. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 307.

FREY M.A.B., DOERN B.M., SHRIVASTOVA LS, AND GLEECK CJ. Exercise training, sex hormones and lipoprotein relationships in men. *J. Appl. Physiol. Resp. Envir. Exerc. Physiol.* 1983, 54 :757.

GEBORA OCE, MITLEMAN MA, SUTHERLAND P, LIPINSKA I, MATHANEY T, XU P, WELTY FK, WILSON PWF, LEVY D, MULLER JE, TAFLEER GH. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.

GERHARD M, GANZ P. How do we explain the clinical benefit of estrogen? *Circulation* 1995; 92: 5.

GIANTURCO SH, RAMPRASED MP, LIN AH-Y, SONG R, BRADLEY WIT. Cellular binding site and membrane binding proteins for triglyceride-rich lipoproteins in human monocyte-macrophages and THP-1 monocytic cells. *J lipid Res* 1994; 35: 1674-87.

GIRI S, THOMPSON P D, TAXEL P, CONTOIS H J, OTVOS J, ALLEN R, ENS G, WU H.B.A., WATERS DD. *Atherosclerosis* 1998, 137; 359-366.

GOLDBERG R, GORE J, ZIVE M, BRADY P, KLAIBER E, BROWERMAN D, OCKENE I, DOLEN J: Serum estradiol and coronary artery disease. *Am J Med* 1987; 91: 1952-8.

GOLDSLAND BA, WYNN V, CROOK D, MILLER NE. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1987; 114: 1467.

GORDON T, CASTELLI WP, HJORLAND MC, KANNEL WB, DAWBER TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62: 707.

GRAINER DJ, KIRSCHENLOHR HL, METCALFE JC, WIESSBERG PL, WADE DP, LAWN RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science* 1993; 260: 1655.

HABERLAND ME, FLESS GM, SCANU AM, FOGELMAN AM, Molondialdehyde modificatçon of Lp(a) produces avid uotake by human monocyte-macrophages. J Biol Chem 1992; 167: 4143.

HAFNER SM, KUSHWAHA RS, FOSTER DM, APPLEBAUM-BOWDEN D, HAZZARD WR. Studies on the metabolic mechanism of reduced high destiny lipoproteins during anabolic steroid theoraph. Metabolism 1983; 32: 413.

HAFNER SM, MYKKANEN L, GRUBER KK, RAINWATER DL, Lookso M. Lock of association between sex hormones and Lp(a) Concentration in American and Finnish men. Arterioscler Thromb 1994; 14 :19.

HALLEY SB, RESNMAN RH, BAWOL RD, BRAND RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between trigliseride and coronary hearth disease. N Engl J Med 1980; 302: 1383.

HARPEL PC, CHANG VT, BORTH W. Homocysteine and other sulfhydytl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between trombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. Proc NaH Acad Sc: USA 1992, 89:10193.

HAMSTAIN A. APOLIPOPROTEINS, dyslipoproteinemia ve premature coronary artery disease. Acta. Med. Scond 1988; 223: 389-403.

HAUTANEN A, MANTTARI M, MANNINEN V, TENKANEN L, HUTTUNEN KJ, FRICK H M, Adlercreutz. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Hearth Study. Atherosclerosis 1994, 105 ; 191-200.

HÄMÄLÄINEN E, TIKKANEN H, HÄRKÖNEN, NÄVERI H, AND ADLERCREUTZ H. Seru lipoproteins, sex hormones and sex hormone binding globulin in middle-aged men of different phsical fitness and risk of coronary hearth disease. Atherosclerosis, 1987, 67: 155-162.

HEBERT D, LETCHACOVSKI G, LAM JYT. 17 β -estrodinol decreases platelet and neutrophil interactions with the arteriol wall and improves the injury related vasoconstrictive response. Circulation(Suppl I) 1995; 92 Abstract: 1-353.

HELLER RF, JACOBS HS, VEMEULEN A, DESLYPERE JP: Androgens oestrogens and coronary heart disease. *Brit Med J* 1981; 282: 438-439,

HELLER RF, MILLER NE, WHEELER MJ, KIND PR. Coronary heart disease in low risk men. *Atherosclerosis* 1983; 49:187.

HELSINKI HEARTH STUDY 1987. *N. ENGL. J. MED.* 317:1237-45.

HERITAGE A.S., STUMF WE, SAR M, GRANT LD(1980) Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science* 207: 1377-1379.

HERRINGTON DM, GORDON GB, Achuff SC, Trejo JF, WEISMAN HF, KWITEROWICH PO, PEARSON TA: Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 862-870.

HOPPICHLER F, KRAFT G H, SANDHOLZER C, LECHLEITNER M, PATSCH RJ, UTERMANN G. Lipoprotein(a), is increased in triglyceride-rich lipoproteins in men with coronary heart disease, but does not change acutely following oral fat ingestion. *Atherosclerosis* 1996, 122, 127-134.

HYPERTRIGLYCERIDAEMIA AND VASCULAR RISK. REPORT OF A MEETING OF PHYSICIANS AND SCIENTISTS. UNIVERSITY COLLEGE LONDON MEDICAL SCHOOL. *Lancet* 1993; 342: 781-7.

JÜRGENS G, KÖLTRINGER P. CEREBROVASCULAR DISEASE AND LP(A): its role in atherosclerotic plaque formation and vessel wall elasticity of carotid arteries. *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: 429.

KEANY JF, SHWAERY GT, XU A, NICOLOSI RJ, LOSCALZO J, FOXALL TL. 17β - estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 1994; 89: 2251-9.

KHALIL H, LEHOUX JG, WAGNER K.J, LESUR O, CRUZ S, DUPONT E, GERIN J PJ, WALLOCH J, FÜLÖP T. Dehydroepiandrosterone protects low density lipoproteins against peroxidation by free radicals produced by γ -radiolysis of ethanol-water mixtures. *Atherosclerosis* 1998, 136: 99-107.

KLAIBER EL, BROVERMAN DM, HAFFAJEE CI, HOCHMAN JS, SACKS GM, DALAN JE: Serum estrogen levels in men with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1982; 73: 872-881.

KLEY HK, DESELAERS T, PEERENBOOM H, KRUSKEMPER HL. Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51,5: 1128-1132.

LABRIE F, SIMARD J, LUV-THE V 1991. Expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase / Δ^5 - Δ^4 isomerase(3 β -HSD) and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase(17 β -HSD) in adipose tissue. *Int J Obes* 15: 91-9.

LACORT M, LEAL AM, LIZA M, MARTIN C, MARTINEZ R, RUIZ MB. Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage in vitro. *Lipids* 1995; 30: 141-6.

LaCROIX, A.Z., YANO K., REED D.M: Dehydroepiandrosterone Sulfate, Incidence of Myocardial Infarction and Extent of Atherosclerosis in Men. *Circulation* 1992; 86: 1529-1535.

LICHTENSTEIN MJ, YARNELL JWG, ELWOOD PC. Sex hormones, insulin, lipids and prevalent ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 647.

THE LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAMME EPIDEMIOLOGY COMMITTEE. Plasma lipid distributions in selected North American populations. The lipid Research Clinics programme prevalence study. *Circulation*, 60(1979) 427-439.

LOSCALZO J, WEINFELD M, FLESS GM, SCANU AM. Lipoprotein(a) fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240.

LUEPRASITSAKUL P, LATOUR D, LONGCOPE C. 1990. Aromatase activity in human adipose tissue stromal cells: effect of growth factors. *Steroids* 55: 540-4.

LURIA M.H., JOHNSON M.W., PEGO R, SEVE CA, MANUBENS SJ, WIELAND MR, AND WIELAND RG. Relationship between sex hormones, myocardial infarction and atherosclerotic coronary disease. *Arch. Intern. Med.* 1982,142,42.

MACOVINA M.S., LIPPI G, BAGATELL J.C, BREMNER J.W. Testosterone-induced suppression of lipoprotein(a) in normal men; relation to basal lipoprotein(a) level. *Atherosclerosis* 1996, 122; 89-95.

MAHLEY RW. APOLIPOPROTEIN E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988, 240: 622-630.

MALLERY S.R., ZELIGS B.J., RAMWELL P.W., BELLANTI J.A.(1986) Gender-related variations and interaction of human neutrophil cyclooxygenase and oxidative burst metabolites. *S. Leukocyte Biol* 40:133-146.

MARIN P, HOLGMAN S, GUSTAFSSON C 1993. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obesity* 1: 245-51.

MENDOZA SG., OSUNA A, ZERPO A. Hypertriglyceridemia and hypoaipholipoproteinemia in azoospermie and oligospermic young men: Relationships of endogenous testosterone to triglyceride and high density lipoprotein cholesterol, *Metabolism*, 1981, 30:481.

MENDOZA SG, ZERPA A, CARRASCA H, COLMENARES O, RANGEL A, GORSIDE PS, KOSHYAP ML: Estrodiol, testosterone, apolipoproteins, premature myocardial infarction and angiographically assessed coronary acclusion. *Artery* 1983; 121: 1-23.

MIN WK, LEE JD, HUH WJ. Relationship between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clin Chem* 1997, 43:10, 1891-1895.

MILLER NE, FORDE OH, THELLE DS, MJOS OD. The Tromso Heart Study: high-density lipoproteins and coronary heart disease: a prospective case control study. *Lancet* 1977;1:965.

MILLER NE, HAMMET F, SALTISSI S, RAOS, VANZELLER H, COLTART J, LEWIS B. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br Med J* 1981; 282: 1741.

MITCHELL EL., SPRECHER LD, BORECKI I B, RICE T, LASKARZEWSKI PM, RAO DC. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone Sulfate and Nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994;89-93.

MORRISON JA, LASKARZEWSKI PM, RAUH JL, BROOKMAN R, MELLIES M, FROZER M, KHOURY P, DEGROOT I, KELLY K, GLUECK CJ, Lipids, lipoproteins and sexual maturation during adolescence. The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979; 28: 641.

NALBUSI AA, FALSOM AR, WHITE A, PATSCH W, HEISS G, WU KK, SZKLO M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.

NANJEE M.N., KOROTNIK D.R., THOMAS J, MILLER N.E., Hormone determinants of apolipoprotein B,E receptor expression in human liver. Positive association of receptor expression with plasma estrone concentration in middle aged/elderly women. *Biochim. Biophys. Acta*, 1046 (1990) 151-158.

NEWCOMER L.M., MANSON EJ, BARBIERI LR, HENNEKENS C H, STAMPFER M. Dehydroepiandrosterone Sulfate and Risk of Myocardial Infarction in US Male Physicians: A Prospective Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 870-5.

NIESLAG E, LORIAUX DL, RUDER HJ. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in man *J Endocrinol* 1973; 57: 123-34.

NORDESTGOARD BG, LEWIS B. Intermediate density lipoprotein levels are strong predictors on the extent of aortic atherosclerosis in the St. Thomas's Hospital rabbit strain. *Atherosclerosis* 1991; 87: 29-46.

O'BRIEN D.K, AND CHAIT A. The biology of the artery wall in atherogenesis. *Medical Clinics of North America* 1994. 78, 1.

OPPENHEIM DS, GREENSPAN SL, ZERVAS NT, SCHOENOFELD DA, KLIBANSKI A. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. *Ann Int Med.* 1989; 111: 288.

PARKER LN, LEVIN ER, LIFRAK ET: Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 947-952.

PARKER LN, ODELL WD; Control of adrenal secretion. *Endocr Rev.* 1980; 4: 392-410.

PHILIPS GB. Evidence for hyperostrogenaemia as a risk factor for myocardial infarction in men *Lancet*, 1976, 2, 14.

PHILIPS GB. Reelationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. *Metabolism* 1993; 42: 116.

PHILIPS GB, PINKERNELL BH, JING TY. The association of hyperestrogenemia with coronary trombosis in men. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1996. Nov; 16(11): 1383-1387.

PUGEATA M, CRAVVE JC, TOURNIAIRE J, FOREST MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 1996; 45(3-5): 148-155.

RAO LGS. Urinary excretion patterns after acute myocardial infarction. *Lancet* 1970; 2: 390-1.

RODRIGUEZ C, COLLE EE, COATES RJ, MIRACLE-MCMAHILL HL, THUN MJ, HEATH CW JR. Estrojen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 828-25.

ROSENTHAL M, BARNARD R, ROSE D, INKELES S, HALL J, RRRITIKEN N: Effect of high complex carbohydrates, Low fat, low cholesterol diet on serum lipids and estrodiol. *Am J Med.* 1985; 78: 23-27.

SANENGER P, New M. Inhibitory action of deyhdroepiandrosterone (DHEA) on fibroblast growth. *Experimentia.* 1976; 33: 966-967.

SCHAEFER E.J., ZECH L.A., JENKINS L.L, Human apolipoprotein AI and AII metabolism *J. Lipid. Res.* 23 (1982) 850-862.

SEHIEBINGER R.J., ALBERTSON B.D., CASSORLA F.G., BOWYER D.W., CELLHOED G.W., CUTLER G.B. The development changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activites of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20 desmolase. *S Clin Invest.* 1982; 67: 1177-82.

SEWDARSEN M, VYTHILINGUN S, JIALAL I, DESAI R.K AND BECKER P. Abnormalites in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis* 1990, 83: 111-117.

SHALDIDI NT. Androgens and erythropeisis. *N Engl J Med.* 1973; 289: 72-80.

SHERDIAN PJ, MCGILL HC JR, LISSITZKY JC, MARTIN PM(1984). The primate thyroid gland contains receptors, for androgens. *Endocrinology* 115: 2154-2159.

SLOWINSKA-SRZEDNICKA J, ZGLICZYNSKI S, CRISWICKO-SZNAJDERMAN M, SRZEDNICKI M, SOSZYNSKI P, BIERNOCKA M, WOROSZYLSKA M, RUZYLLA W, SODWSKI Z. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1989; 79: 197-203.

SMALL M, LOWE GDD, BEASTBALL GH, BEATTIE JM, MCEACHEIN M. Serum oestradiol and ischemic heart disease-relationship with myocardial infarction but not coronary atheroma or haemostasis. *α.J. Med* 1985; 57: 775.

SORVE R, KUUSI T, TASKISEN M.R., PERHEENTUPA S, NIKKILA EA. Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. *Atherosclerosis* 1988; 69: 191-197.

SONKA J, GREGORAVA I. Effect regulateur de la dehydroepiandrosterone sur le metabolisme. *J Physiol(Lond)*. 1964; 317: 711.

SONKA J, GREGOROVA I, TOMSAVA Z, et al. Plasma androsterone, dehydroepiandrosterone and 11-hydroxycorticoids in obesity; effects of diet and physical activity. *Steroids Lipids Res* 1972; 3: 65-74.

SOMA MR, OSNAGO-GODDA I, PAOLETTI R, FUMAGALLI R, MORRISSET JD, MESEHIA M, CROSIGNANI P. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1462.

STAMFER M.J., COLDITZ G.A., WILLET W.C., MANSON J.E, ROSNER B, SPEIZER FE, HENNEKENS CH. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991; 325:756.

STAMFER MJ, MALINOW MR, WILLET WC, NEWCOMER CM, VPSON B, ULFMAN D, TISHLER PV, HENNEKENS CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med. Assoc.* 1992; 268: 877.

STRONG J.P. ATHEROSCLEROTIC LESION: Natural history, risk factors and topography. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1992; 116; 1269-1275.

STIKO-RAHM A, WIMAN G, HAMSTEN A, NILSSON J. Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1067-73.

STOFFER S.S., HYNES K.M., JIANSN-S, RYAN R.J.: Digoxin and abnormal serum hormone levels. *JAMA* 1973; 225: 1643-1644.

TEHERNOF A, DESPER JP, BELANGER A(1995) Reduced testosterone and adrenal C₁₉ steroid levels in obese men. *Metabolism* 44:513-9.

TCHERNOF H, LABRIE F, BELANGER A, PRUD'HOMME D, BOUCHARD C, TREMBLAY A, NADEAU A, DESPRES JP. (1997) Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis*, 133: 235-244.

THE LIPID RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARY PREVENTION TRIAL RESULTS. *JAMA* 1984 251:351-374.

TOSCANO V(1986) Dihydrotestosterone metabolism. *Clin Endocrinal Metab* 15: 279-292.

VAN DER MOOREN MJ, WOYTERS MGAJ, BLOM HJ, SCHELLEKENS C.A. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994;24:722-6.

VERMEULEN A, KAUFMAN JM, GIAGULLI VA. Influence of some biological indexes on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinal Metab* 1996: 81(5): 1821-1826.

VETTOR R, DE PERGOLA G, PAGANO C, ENGLARO P, LAUDADIO E, GIORNIO F, BLUM WF, GIORGINO R, FEDERSPIL G. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997, 27(12): 1016-1024.

VON ECKARDSTEIN A, KLIESCH S, NIESCHLAG E, CHIRAZI A, ASSMAN G, BEHRE HM. Suppression of endogenous testosterone in young men increases serum levels of high density lipoprotein A-I and lipoprotein(a). *J Clin Endocrinal Metab* 1997, 82(10): 3367-3372.

WAGNER JD, CLARKSON TB, ST CLAIR RW, SCHWENKE DC, Shively reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically post-menopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995.

WANG C, CHAN V, TSE TF, YEUNG RTT: Effect of acute myocardial infarction on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 249-253.

WEBB OL, LASKARZEWSKI PM, GLEUVECK CJ. Severe depression of high density lipoprotein cholesterol levels in weight lifters and body builders by self administered exogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids. *Metabolism* 1984; 33: 971.

WILSON PWF. Relation of high density lipoprotein subfractions and apolipoprotein E isoforms to coronary disease. *Clin. Chem.* 1995; 41/5: 165-169.

YUE P, CHATTERJEE K, BEALE C, POOLE-WILSON P.A., COLLINS P. Testosterone Relaxes Rabbit Coronary Arteries and Aorta. *Circulation.* 1995; 91: 1154-1160.

ZGLICZYNSKI S, OSSOWSKI M, SRZEDNICK JS, BRZEDNINSKA A, ZGLICZYNSKI W, SOSZYNSKI P, CHOTKOWSKA E, SRZEDNICKI M, SADOWSKI Z. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121; 35-43.

ZILVERSMIT B.D. Atherogenic Nature of Triglycerides, Postprandial Lipidemia, and Triglyceride-Rich Remnant Lipoproteins. *CLIN. CHEM.* 1995, 41-1, 153-158.

ZUMOFF B, TROXLER RG, O'CONNOR J. Abnormal hormone levels in men with coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 58-67.

ÖZGEÇMİŞ

1964, Hendek doğumluyum. 1975 yılında Cumhuriyet İlk Okulundan, 1978 yılında Hendek Lisesi, orta okul kısmından, 1981 yılında ise lise kısmından mezun oldum. Aynı yıl Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Ve Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne başladım. 1986 yılında üniversiteden mezun olduktan sonra, çeşitli özel okullarda öğretmenlik, dersane öğretmenliği ve işletmeciliği yaptım. Aynı zamanda, 1996 yılında Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya A.B.D”da yüksek lisans programına başladım.

