



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL ANJİNA PEKTORİSLİ ERKEK HASTALARDA  
SERUM ÖSTRADİOL, TESTOSTERON, ÖSTRADİOL /  
TESTOSTERON DÜZEYİNİN KORONER ARTER  
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

DR. ALİ İHSAN SEYHAN  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. DİLEK ÇİÇEK YILMAZ

MERSİN-2010



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL ANJİNA PEKTORİSLİ ERKEK HASTALARDA  
SERUM ÖSTRADİOL, TESTOSTERON, ÖSTRADİOL /  
TESTOSTERON DÜZEYİNİN KORONER ARTER  
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

DR. ALİ İHSAN SEYHAN  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. DİLEK ÇİÇEK YILMAZ

Bu tez BAP-TF DTB(AİS) 2010-2 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN-2010

## TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük katkısı olan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. V. Gökhan Cin'e, klinikte uzun süre birlikte çalıştđđım bilgi ve tecrübesinden fazlasıyla istifade ettiğim, sevgili Prof. Dr. Oben Döven hocama, klinik ve özellikle ekokardiyografi eğitimimde üzerimde büyük emeği olan, tez çalışmamda danışmanlık yapan, bilgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili Doç. Dr. Dilek Çiçek Yılmaz hocama, yine eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan çok değerli hocalarım sevgili Doç. Dr. Ahmet Çamsarı, Doç. Dr. Necdet Akkuş, Doç. Dr. Türkay Özcan'a, zorlu günleri ve geceleri paylaştđđımız, çalışmaktan daima kıvanç ve onur duyduğum kardiyoloji kliniğinde çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmalarını benimle birlikte yürüten, biyokimya laboratuvarında hasta kanlarının çalıştırılmasında ve sonuçların biriktirilmesinde bana büyük yardımı olan Dr. Hatice Yıldırım Yaroğlu, Lokma Ayaz'a ve bugünlere gelmemde büyük paya sahip olan sevgili annem başta olmak üzere Aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ali İhsan Seyhan

2010

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖZET</b>	5
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	6
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	7
<b>GENEL BİLGİLER</b>	9
Koroner Arter Hastalığı	9
Epidemiyoloji	9
Ateroskleroz Tanımı ve Patofizyolojisi	10
Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	12
Koroner Anjiyografi	13
Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması	14
Stabil Anjina Pektoris	14
Androjen Hormonlar	15
Androjenlerin Kimyası	15
Testosteronun Kimyasal Yapısı ve Biyosentezi	16
Testosteronun Sekresyonu	18
Testosteronun Taşınma ve Metabolizması	18
Testosteron Düzeyini Etkileyen Faktörler	19
Androjenlerin Genel Etkileri	19
Androjenlerin Kardiyovasküler Sistem Etkileri	21
Androjenlerin Vasküler Plak Gelişimi Üzerine Etkisi	22
Androjenler ve Kan Basıncı	25
Androjenler ve Hemostatik Sistem Etkileri	26
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	28
<b>BULGULAR</b>	37
<b>TARTIŞMA</b>	42
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	46
<b>KAYNAKLAR</b>	47
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	57
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	58

## ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedeni olup günümüzde tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir. Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Bu nedenle bu hastalığa neden olabilecek başka risk faktörleri merak konusu olmuştur. Bu faktörlerden bir tanesi de koroner arter hastalığı ile serum testosteron seviyesi arasındaki ilişkidir.

Bu çalışmada anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter darlığı olan bireyler ile koroner arter darlığı olmayan bireyler arasındaki serum total testosteron ve östradiol düzeylerini karşılaştırdık. Amacımız bu seks hormon düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Stabil anjina pektoris olan ve yaş ortalamaları  $59 \pm 11$  olan toplam 117 erkek hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterlerinde darlığı olan 66 hasta koroner arter hastalığı grubuna, koroner arterlerinde darlık olmayan 51 hasta ise kontrol grubuna alındı. Tüm hastaların açlık serum total testosteron, östradiol ve lipid parametreleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Gruplar karşılaştırıldığında serum total testosteron, östradiol ve östradiol / testosteron oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (P değerleri sırasıyla 0,62. 0,58. 0,94). Lipid parametreleri (Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) her iki grupta benzer bulundu.

Koroner arter hastalığı ile serum testosteron düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

**Anahtar kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Koroner Anjiyografi, Östradiol, Testosteron

## ABSTRACT

### **Relationship Between Serum Testosterone, Estradiol, Estradiol / Testosterone Levels and Coronary Artery Disease in Patients With Stable Angina Pectoris**

Cardiovascular disease is the most common cause of mortality and morbidity in developed and developing countries and major cause of death all over the world. The traditional atherosclerotic risk factors could explain only part of the causes of the disease. Therefore, other risk factors that may cause these diseases has been questioned. One of these factors were relationship between coronary artery disease and serum testosterone levels.

In this study we compare serum testosterone and estradiol levels within the patients with coronary artery stenosis and without coronary artery stenosis. Our purpose to show relationship between sex hormone levels and coronary artery disease.

Totally 117 male patients with stable angina pectoris were studied and the mean age was  $59 \pm 11$  years. Coronary angiography was performed in all patients. Sixty-six patients with coronary artery stenosis were included in the coronary artery disease group and 51 patients without coronary artery stenosis were included in the control group. Fasting serum total testosterone, estradiol, and lipid parameters of all patients were measured and compared.

Serum total testosterone, estradiol and estradiol / testosterone ratios were compared between two groups and they did not differ significantly (p values; 0,62. 0,58. 0,94) Lipid parameters were similar in both groups (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides).

Finally there was no relationship between serum testosterone levels and coronary artery disease.

**Key words:** Coronary Heart Disease, Coronary Angiography, Estradiol, Testosterone

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedenlerindedir ve gelişmekte olan ülkelerde de 2020'de durumun böyle olması beklenmektedir<sup>1</sup>. Bunlar arasında koroner arter hastalığı (KAH) kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Geçmişte (1990 yılında) dünya çapında toplam 6,3 milyon kişinin (tüm ölümlerin %28,9'u) hayatını bu sebeple yitirdiği iddia edilmektedir. Önümüzdeki 2020 yılında ise bu oranın %36,3'e yükseleceği beklenmektedir<sup>1</sup>. Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında, Türkiye'de, 1990 yılında 1.050.000 olan kalp hastalarının, 2010'da 3.400.000'e çıkacağı hesaplanmıştır. Erkek erişkinlerde, yıllık koroner kalp hastalığından ölümler binde 5,2 kadınlarda ise binde 3,2 tespit edilmiş olup, total mortalitenin sebepleri araştırıldığında en büyük oranın, %42,5 ile koroner kalp hastalığı olduğu ortaya çıkmıştır<sup>2</sup>. Bu nedenle koroner arter hastalığının ve neden olan risk faktörlerinin bilinmesi çok önemlidir. Koroner arter hastalığındaki risk faktörlerini değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak temel iki guruba ayırmak mümkündür. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ırk ve vasküler hastalık hikayesi yer almaktadır. Değiştirilebilen risk faktörleri arasında ise diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içiciliği, hiperlipidemi, santral tipte obezite, sedanter yaşam biçimi ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır<sup>3</sup>. Ancak bununla birlikte geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Kardiyovasküler risk saptamasının geliştirilmesine önemli ihtiyaç olduğundan son yıllarda çok sayıda araştırma, yeni aterosklerotik risk faktörlerinin saptanması ve değerlendirilmesine odaklanmıştır. Zaman içerisinde özellikle engellenebilir risk faktörleri üzerinde durulmuş, yapılan seri çalışmalar neticesinde yeni koruyucu ve tedavi edici yöntemler ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Koroner arter hastalığı erkeklerde premenopozal dönemdeki kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Ancak bu fark kadınların menopoza girmesi ile

azalmakta ve ilerleyen yaşlarda oranlar birbirine yaklaşmaktadır. Uzun yıllar boyunca aynı yaş guruplarında aterosklerozun, erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmesi hep merak konusu olmuştur. Erkeklerdeki artmış olan bu koroner arter hastalığı oranı iki cinsiyet arasındaki hormonal farklılıkla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu farklılığın östrojenin kadınlarda olan koruyucu etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür<sup>4-6</sup>. Ancak yapılmış olan bazı çalışmalar bu görüşü pek desteklememiştir<sup>7</sup>. Çalışmalarda erkeklerde artmış olan insidansın yine iki cinsiyet arasında farklılık doğurabileceğine inanılan testesterondan kaynaklanabileceği fikri üzerinde durulmuştur<sup>8-10</sup>. Bu konuda iki görüş vardır; erkeklerde kadınlara kıyasla testesteronun daha yüksek olması ya da kadınlarda koruyucu bazı etkileri olan östrojene benzer etkileri erkeklerde gösterebileceğine inanılan testesteronun yaşlanmayla azalması<sup>11,12</sup>. Elde edilen sonuçlar testesteronun bu konuda önemli bir rolü olabileceği yönündedir.

Biz bu çalışmada koroner anjiyografi ile gösterilmiş koroner arter darlığı olan hastalar ile koroner arter darlığı olmayan bireyler arasındaki serum total testesteron ve östradiol düzeylerini karşılaştırarak bu hormonların serum düzeylerinin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini araştırdık.



## GENEL BİLGİLER

### Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı genel bir terimdir ve koroner arterlerin her türlü patolojisini kapsar. Koroner arter hastalığı genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, myokardiyal bantlar, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir.

Koroner arter hastalığının altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromüsküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir.

Koroner arterlerinde kritik darlığı olmayan hastalarda genellikle herhangi bir bulgu veya semptom yoktur. Ancak ciddi koroner arter darlığı olan hastalar göğüs ağrısı (anjina pektoris) ile birlikte stabil anjina pektoris, un stabil anjina pektoris, ani kardiyak ölüm, ST ve non ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü gibi çeşitli klinik tablolarla bulgu verirler. Yüksek mortalite ve morbiditenin yanında topluma getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı Koroner arter hastalığının önemi her geçen gün daha da artmaktadır.

### Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebeplerinden biridir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi KAH için risk faktörü oluşturan hastalıklardaki hızlı artışlara bağlı olarak, KAH sıklığının giderek artması beklenmektedir<sup>13</sup>.

Amerika Birleşik Devletlerinde 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin %54'ünden sorumludur. Koroner arter hastalığı, tek başına kadın ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur). Otuzbeş yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur<sup>14</sup>.

Ülkemizde de ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında erişkin nüfusta KAH'nın %3.8

sıklıkta hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14'ün üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır<sup>15</sup>. Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır.

### **Ateroskleroz Tanımı ve Patofizyolojisi**

Ateroskleroz lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryal darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz yıllar içerisinde gelişen kronik inflamatuvar bir süreçtir. Tek katlı damar endotelinin çeşitli sebeplerle (fiziksel stres, aterojenik lipidler, kimyasal ajanlar, toksinler, çeşitli enfeksiyonlar gibi) zedelenmesi sonucu inflamatuvar süreç başlamaktadır. Endotelial disfonksiyon ateroskleroz gelişimi için ilk ve en önemli basamaktır. Disfonksiyon sonucu endotelin normal görevi olan aterojenik lipoproteinlere karşı bariyer olmak, nitrik oksit ve diğer vazoaaktif molekülleri üreterek vasküler tonu düzenlemek ve trombozise karşı korumak gibi işlevler yerine getirilemez. Normal endotelial hücreler, damar duvarının altında bulunan trombojenik matrix ile dolaşımdaki trombositler ve trombojenler arasında bir bariyer oluştururlar. Endotel, birçok antitrombotik ve anti inflamatuvar ürün sentezleyerek ateroskleroz için bariyer oluşturur. Endotelial hücreler, damar bütünlüğünü korumada, non trombojenik yüzey sağlamak için PGI<sub>2</sub>, heparan sülfat, endotel bağımlı releksing faktör (EDRF), plazminojen, Von Willebrand faktör, nitrik oksit gibi maddeler üretir. Endotel hücre zedelenmesinde, yenilenme yara kenarındaki hücreler tarafından yapılır. Devamlı aynı bölgede oluşan travmalarda ve zedelenmelerde, endotel hücrelerinin yenilenme özelliği kaybolursa, hasar bölgesinin distalindeki hücreler, replikasyon özelliklerine rağmen bu bölgeye ulaşamazlar ve endotel altındaki proteoglikan, tip IV kollagen yapı, tromositler ve koagülasyon faktörleri için bir reseptör halini alır.

Arter duvarında belli anatomik bölgelerde(özellikle damar bifurkasyonu olduğu alanlar) bulunan endotel hücrelerinin zedelenmesi sonucunda, yüzeyinde bulunan non trombojenik faktörlerin ortadan kalkması ile vasküler homeostaz bozulur. Aterosklerozun en erken lezyon hali yağlı çizgilenmedir. Aterosklerozun başlangıç lezyonu olarak kabul edilen yağlı çizgilenme, insan yaşamında 2-15

yaşları arasında %50, 26-39 yaşları arasında ise %85 oranında görüldüğü, bilinmektedir<sup>16-18</sup>.

Yağlı çizgilenmeleri oluşturan, ana hücre subendotelial yerleşimli lipid yüklü köpük hücreleridir (foam cell)<sup>19</sup>. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas hücre orijinli olmasına rağmen, esas olarak lipitlerle yüklü makrofajlardır<sup>20,21</sup>. Bu hücreler hasarlı ve disfonksiyone endotel hücreler altında toplanırlar. Endotel üzerinde birçok reseptör bulunmaktadır (LDL reseptörü, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü reseptörü vb). Vücutta lipid miktarının artışı ile birlikte arter duvarındaki reseptörlere bağlanan LDL miktarında artış olur. İntimanın ekstraselüler bölgesinde, oksidatif reaksiyona hassas olan LDL reaksiyona girer ve ortaya okside LDL çıkar. Endotele bağlı okside LDL'nin yapısındaki değişiklikler ile bu sırada oluşan inflamatuvar belirteçler ve zedelenmiş hücre ürünleri, hücre yüzeyinde oluşan vasküler adezyon molekülleri (VCAM) ve intraselüler adezyon molekülü (ICAM) sayesinde, monosit ve lenfositler olay yerine gelir, monositler makrofajlara dönüşür. LDL hücre tarafından kullanılamaz, makrofajlar üzerindeki scavenger (çöpçü) reseptörüne tutunur ve fagosite olurlar. Arter intimasına yerleşen okside LDL'yi yıkmak için, ürettikleri inflamatuvar ürünler (IL-1, TNF $\alpha$ , GF vb faktörler) düz kas hücrelerini ve fibroblastları hipertrofi yönünden uyarır<sup>22,23</sup>. Ateroskleroz köpük hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. İntimaya yerleşen köpük hücrelerinin bazısı gerek hipoksiye gerekse oksidatif strese dayanamayarak apoptoza uğrar ve bunlar nekrotik çekirdeği oluştururlar. Nekrotik çekirdek, lipitten zengin bir yapıdır ve aterosklerotik yapının merkezinde bulunur. Bunun etrafında makrofajlardan oluşan ve aktif olarak sitokin, interlökin -1, TNF $\alpha$  üreten köpük hücre, daha dışta bu sitokinlerden etkilenip hipertrofiye uğrayan düz kas hücreleri, fibroblast ve ekstraselüler matriks vardır. En dışta ise ince ve zayıf endotel tabaka bulunur. Gelişmiş lezyon denilen yapı ise nekrotik çekirdeğe ilave olarak kalsifikasyon ve aşırı okside lipid birikimini gösterir. Yağlı çizgilenmenin ileri safhası olarak ateroskleroz, sonraki ve daha ciddi hal olarak akut koroner sendrom'a yol açacak unstabil haline de fibröz plak denir. Koroner arter trombozlarının çoğu, fibröz kapsülün yırtılması sonucu ortaya çıkar. Fibröz kapsül yırtılmasıyla birlikte, plak içinde bulunan kollajen yapılar, köpük hücreleri, proteoglikanlar ve doku faktörü, ortaya çıkar. Trombositler, plağın yırtılan bölgesine gelir ve önce tutunurlar (adezyon) daha sonra burada toplanır (aggregasyon) ve ekstresek

koagülasyon sistemini harekete sokarak trombus oluştururlar. Trombusun büyüklüğü ve hassasiyeti akut koroner sendromda prognozu belirleyen en önemli etkidir. Sıkı ve yüzeyi nispeten stabil olan trombus, hiç bir semptom vermeden kendiliğinden iyileşebilir. Fakat damar hacminde belirgin daralma ya da tam oklüzyona sebep olan trombuslar, klinikte görülen vakalardır. Akut koroner sendromun tiplerinden olan unstabil anjina pektoriste, damar alanında kısmi daralma olması ve zaman içinde trombüste gerileme göstermesi ise klinikte iyileşme görülen vakalardır. Lümenin tam tıkanığı ya da ileri düzeyde ve geri dönüşümsüz olarak azaldığı durumlarda, miyokardial enfarktüs görülür<sup>24</sup>.

### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

Koroner arter hastalığı için mevcut bulunan risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, HT, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve irksal faktörler gibi). Bazen bir kaçı beraber bulunabilir. Metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi. Risk faktörleri, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yapılan şüpheli risk faktörleri ölçümlerinin ardından, KAH 'nın ortaya çıkışıyla, bu ölçümlerin kıyaslanması esasına dayanır. Hastalık tanısı konduktan sonra, hastalığın gelişimi ve prognozuna katkıda bulunan parametreler de risk faktörüdür. Günümüzde artık KAH için kabul edilen risk faktörleri aşağıda bulunan Tablo 1 de özetle gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Riskli Arttıran Faktörler		Riskli Azaltan Faktörler
Klasik Faktörler	Yeni Faktörler	
Yaş	Homosistein Yüksekliği	Apolipoprotein A-1 varlığı
Erkek Olmak	hsCRP Yüksekliği	HDL-C
Sigara	Lip(a) Yüksekliği	
Menopoz	BNP, proBNP Yüksekliği	
Ailede erken KAH Ölümü	Enfeksiyon	
Dislipidemi	Protrombotik Faktörler	
Hipertansiyon	Çözünebilir CD40 ligand yüksekliği (sCD40L )	
DM ve İnsülin Direnci		
Obezite		
Stresli Yaşam		

Fiziksel Aktivite Azlığı		
? Tip A Kişilik		

### **Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi halen koroner arter hastalığının tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Yaşayan hastalarda koroner anatomiye belirlemenin öncelikli metodudur. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensiplerine uymak gerekir.

Koroner anjiyografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kollateral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir. İntrakoroner trombüsler görülebilir. Ek olarak, koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir. Bir koroner darlığın fonksiyonel önemi istirahat halinde ve koroner dilatatör uyarısı sonrası koroner akım ölçülerek belirlenebilir. İstirahat ve maksimal koroner akım arasındaki fark koroner vasküler yatağın koroner akım rezerv kapasitesini belirler. Koroner akım rezervi, koroner anjiyografi laboratuvarında digital subtraction veya intrakoroner doppler teknikleri ile ölçülebilir.

Sol ventrikül (LV) kateterizasyonu LV basıncının istirahatte, egzersizde veya farmakolojik ajanlar sonrası ölçülmesine imkan verir. Sol ventrikülografi duvar hareketlerinin, görsel olarak değerlendirilmesine imkan verir. Sistolik ve diyastolik ventrikül volüm ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Koroner anjiyografi ile sol ventrikülografinin dikkatli korelasyonu canlı miyokardı besleyen stenotik ve by-pass'a uygun damarların saptanmasını sağlar. Sol ventrikül fonksiyonları ayrıca, atriyal pacing, farmakolojik ajan veya egzersizle stres yaratılarak değerlendirilebilir. Revaskülarizasyon sonrası fonksiyonunda düzelme olabilecek sol ventrikül segmentleri nitrat, katekolamin ile veya ekstrasistolik vuru sonrası kontraktilite kuvvetlendirilerek belirlenebilir. Eşlik eden kapak hastalığı saptanabilir. Daha önce cerrahi geçirmiş hastalarda greft açıklığı ve natif arterlerin durumu belirlenebilir. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda koroner arter anatomisi belirlenerek cerrahi tamir planlanmasına yardımcı olabilir.

### **Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması**

1. Kritik darlığa neden olmayan (Çap olarak %50, alan olarak %70'den daha az darlığa neden olan).

2. Tıkaçıcı yani kritik darlık yapan (Çap olarak %50, alan olarak %70 ve üzerinde darlığa neden olan).

Kritik KAH da kendi içinde;

a. Tek damar hastalığı

b. Çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH) olarak sınıflandırılabilir.

### **Stabil Anjina Pektoris**

İlk kez 1768 yılında William Heberden tarafından tanımlanmıştır. Miyokardın ihtiyacı olan oksijen ile miyokarda sağlanan oksijen arasındaki dengesizlik sonucu miyokardın oksijen gereksiniminin sağlanamaması nedeniyle ortaya çıkan semptomlar topluluğudur. Anjina pektoris tipik olarak göğüste ve komşu bölgelerde miyokardiyal iskemiden kaynaklanan ağrı ve rahatsızlık hissi şeklinde ifade edilir. Ağrı tipik olarak retrosternal bölgede ve sıklıkla sol kola vuran sıkıştırıcı, ezici, yanıcı, uyuşma ya da basınç şeklinde olup genellikle yaygındır ve lokalize edilemez. Anjina pozisyondan ve vücut hareketlerinden etkilenmez. Göğüs ağrısıyla birlikte geğirme ya da epigastrik rahatsızlık nadir değildir. İlişkili diğer semptomlar olan dispne, yorgunluk ve senkop yaşlılarda daha fazladır.

Stabil anjina pektoris (SAP) diyebilmek için mevcut semptomların ortaya çıkış şeklinin ortaya çıkaran efor düzeyinin ve anjinanın süresinin 6-8 haftadan daha uzun süre değişmemiş olması gerekir. Tipik angina pektoriste ağrı yavaş yavaş artar ve kaybolmazsa dakikalar içerisinde en yüksek seviyesine ulaşır. Saniyeler içerisinde en yüksek seviyeye ulaşması olağan değildir. Genellikle egzersiz, soğuk havaya maruziyet ya da karbonhidrattan zengin yemekler tarafından tetiklenir, istirahat ile ya da nitrogliserinle birkaç dakikada diner. İstirahat ve nitrogliserin kullanımından sonra ağrı 5-10 dakika içerisinde geçmezse miyokard iskemisine sekonder olma olasılığı düşüktür veya alternatif olarak kararsız anjina ya da akut miyokard infarktüsünde olduğu gibi şiddetli devam eden iskemi vardır.

Stabil angina pektoriste ağrının şiddeti Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (Canada cardiovascular society; CCS) ve New York Kalp Birliği (New York Heart Association; NYHA) tarafından yayınlanan klavuzlara göre evrelendirilmektedir. Diğer sınıflandırma şemaları arasında Goldman ve

arkadaşları tarafından geliştirilen özgül aktivite ölçeği ile kaliff ve arkadaşlarının anjina skoru yer almaktadır.

Anjina Pektorisli Hastalarda Fonksiyonel Kapasitenin Sınıflandırılması (Kanada Kalp Cemiyetine göre):

I. Normal günlük aktiviteler anjinaya neden olmaz, ağır veya hızlı uzamış egzersizler anjinaya neden olur.

II. Normal günlük aktivite hafif sınırlanmıştır. Merdiven basmaklarını hızlı çıkmak, yokuş yürümek, yemek sonrası soğuk veya rüzgarlı havada yürümek emosyonel stres altında veya uykudan kalktıktan hemen sonra yürümek anjinaya neden olur. Bunlar olmadan da normalde yürüdüğünden daha fazla yürümek veya basamak çıkmakla anjina ortaya çıkar.

III. Günlük aktivite belirgin olarak sınırlanmıştır. Her zaman yürüdüğü mesafede yürümek anjinaya neden olur.

IV. Herhangi bir fiziksel aktivitede sırasında anjina ortaya çıkar.

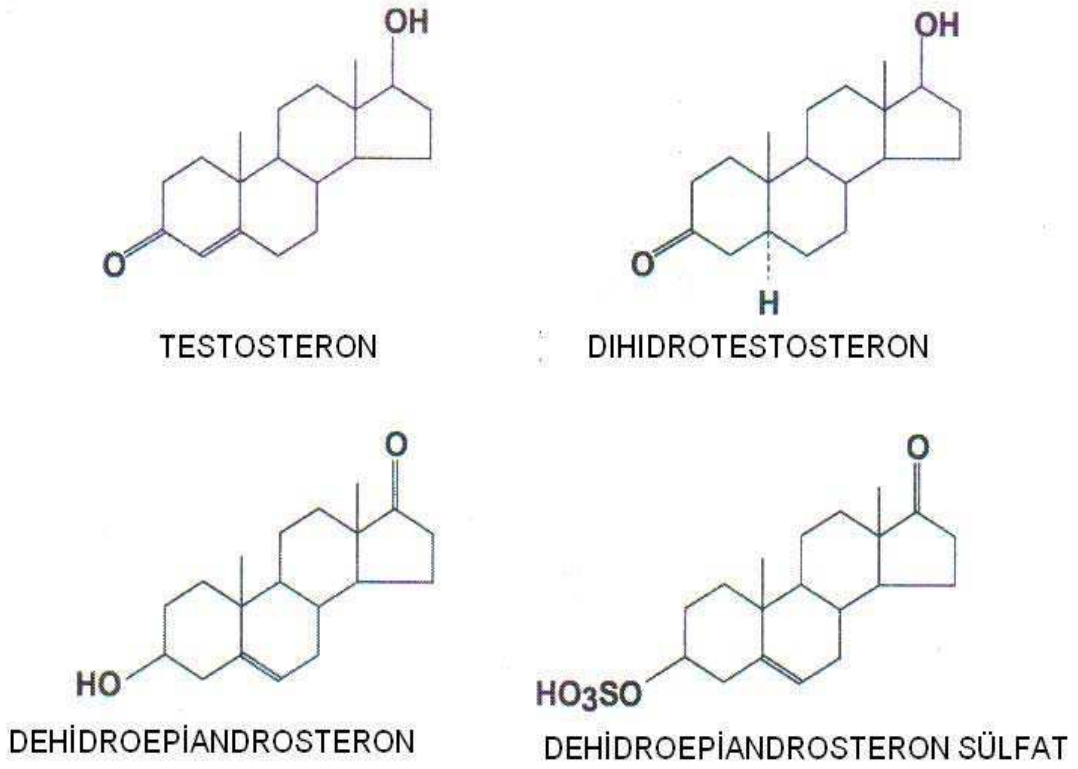
### **Androjen Hormonlar**

Androjenler, erkek seksüel farklılaşmasında, virilizasyonda ve üreme fonksiyonlarının devamında önemli rol alırlar. Bunun yanında androjenler birçok diğer fizyolojik süreçlerde de görevlidirler. Örneğin kemik yapımı, iskelet kaslarının ve larenksin büyümesi, sebace yağ bezlerinin aktivasyonu, sebum üretimi, kıl büyüme ve olgunlaşması, eritropoezin uyarılması, cinsel aktivitede androjenler söz sahibidirler<sup>25,26</sup>. Testosteron (T) her iki cinste de dolaşımdaki en önemli androjendir. Erkeklerde, ana sentez yeri testisler olup az bir miktarda adrenal bezden direkt olarak salgılanır.

Adrenal bezden salınan androstendione, dehydroepiandrostenon (DHEA) ve sulfatlı (DHEA-S) formu reseptöre bağlanma ve biyolojik aktivite yönünden zayıf androjenlerdir. Buna rağmen periferik dokularda, testosteron ve östrojen yapımında prekürsör olarak kullanılabilirler.

### **Androjenlerin Kimyası**

Aşağıda şekil 1 de görüldüğü gibi androjenlerin tümü steroid yapıda bileşiklerdir. Androjenler, hem testislerde hem de adrenal bezlerde kolesterolden veya direkt olarak asetil koenzim A'dan sentezlenir.



**Şekil 1.** Androjenlerin moleküler yapısı.

### **Testosteronun Kimyasal Yapısı ve Biyosentezi**

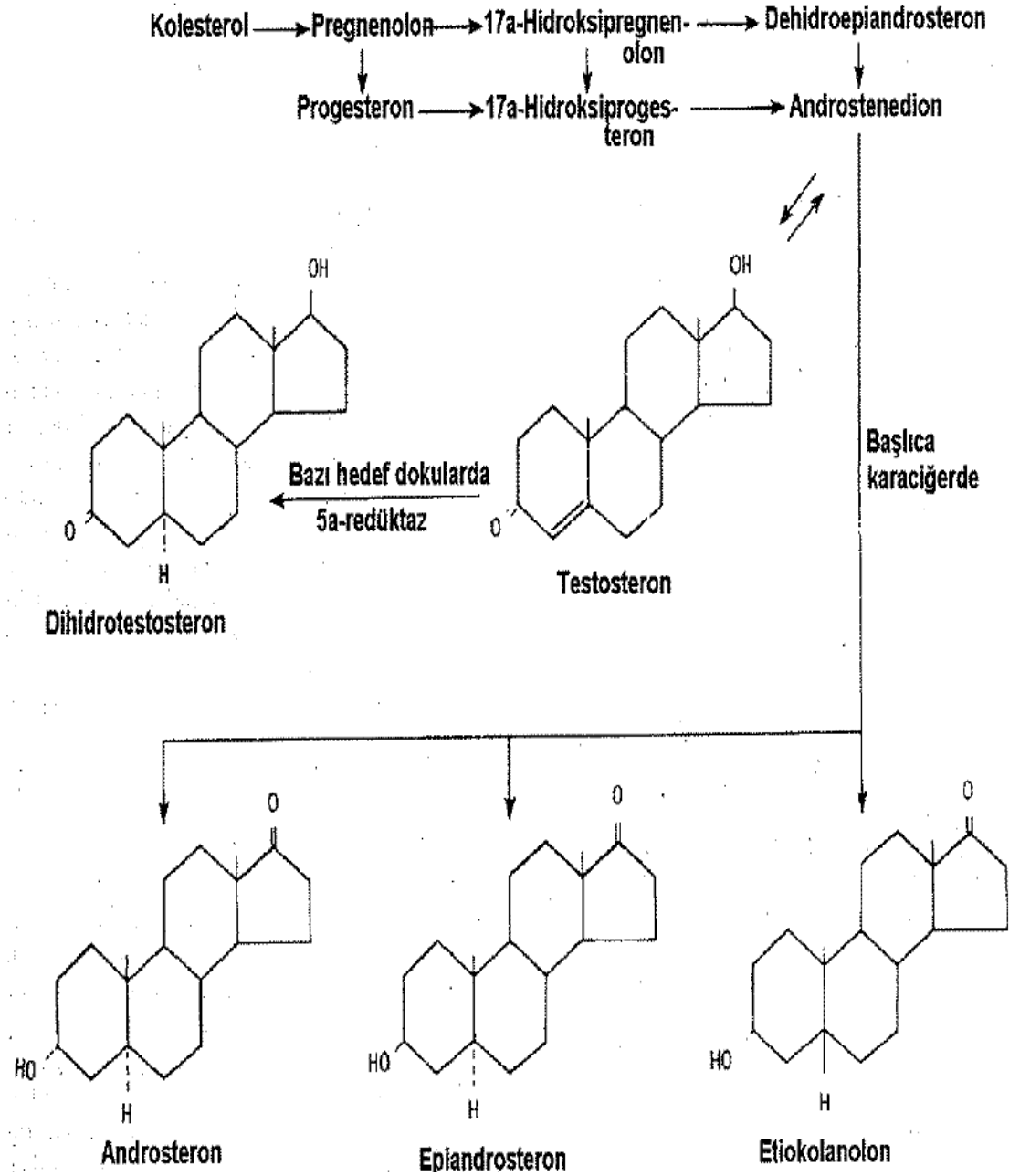
Testislerin esas hormonu olan testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Bu hormon 17 pozisyonunda bir –OH grubu taşıyan 19 karbonlu bir steroiddir. Testosteronun %95'i testisin 500 ile 700 milyon leydig hücrelerinden, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Şekil 2'de Leydig hücrelerinden ve sürrenal korteksten salgılanan testosteronun sentez basamakları gösterilmiştir<sup>27</sup>.

Son görüşe göre steroid hormonları oluşturan tüm endokrin organlardaki biosentetik yollar benzer olup organlar sadece içerdikleri enzim sistemleri bakımından farklılık göstermektedirler. Sürrenal kortekste bulunan 11- ve 21-hidroksilazlar Leydig hücrelerinde bulunmazken, 17  $\alpha$ -hidroksilaz bulunmaktadır. Bu nedenle pregnenolon 17 pozisyonunda hidroksile olmakta ve daha sonra dehidroepiandrosteronu oluşturmak üzere yan zincir ayrılmasına maruz kalmaktadır<sup>28</sup>. Androstenedion aynı zamanda progesteron ve 17-hidroksiprogesteron aracılığıyla da oluşmaktadır ancak bu yol insanda daha az



önemlidir. Dehidroepiandrosteron ve androstenedion daha sonra testostereona dönüştürülür<sup>28</sup>.

Testosteronun sekresyonu LH kontrolünde olup LH'nin Leydig hücrelerini uyarma mekanizması serpantin LH reseptörü ve Gs aracılığıyla gelişen artmış cAMP yapımını içermektedir. Böylece cAMP, protein kinaz A'nın aktivasyonu yoluyla, kolesterol esterlerinden kolesterol yapımını ve kolesterolün pregnolona dönüşümünü artırmaktadır<sup>28</sup>.



**Şekil 2.** Testosteronun biyosentezi ve metabolizması.

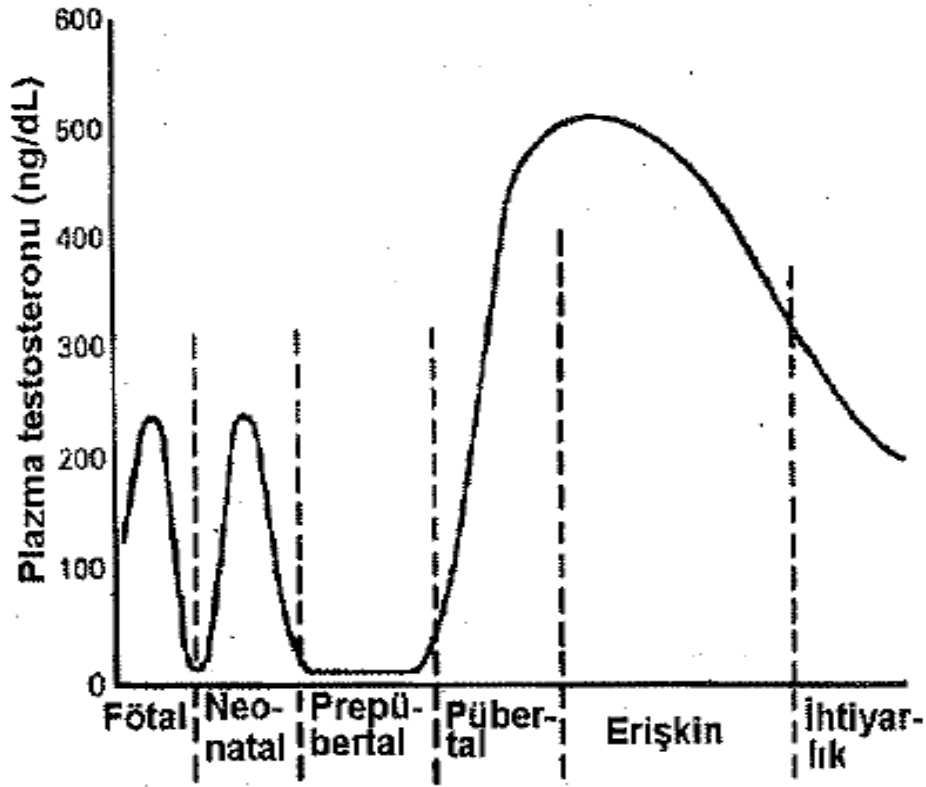
Leydig hücrelerinin başlıca sekresyon ürünü testosteron olmakla beraber öncül yapıların bazıları dolaşıma da katılır. Bazı hedef dokularda dihidrotestosteronun oluşturulduğuna ve karaciğerde testosterondan üretilen üç 17-ketosteroidin birbirlerinin izomeri olduğuna dikkat ediniz.

### **Testosteronun Sekresyonu**

Normal erişkin erkeklerdeki günlük testosteron sekresyon hızı 4-9 mg/gün'dür (13.9-31.2 nmol/gün). Kandaki testosteron konsantrasyonu 10-35 nmol/L'dir. Az miktarda testosteron dişilerde de muhtemelen hem ovaryumdan hem de sürrenal bezden salgılanmaktadır<sup>28</sup>.

### **Testosteronun Taşınma ve Metabolizması**

Plazmadaki testosteronun %98'i proteine bağlıdır. Bunun %65'i gonadal steroid bağlayıcı globulin (GBG) veya seks steroidi-bağlayıcı globulin (SHBG) olarak adlandırılan bir  $\beta$ -globuline, %33'ü ise albümine bağlı olarak bulunur<sup>28</sup>. Steroid bağlayıcı globulin aynı zamanda östradiolü de bağlar. Erişkin erkeklerdeki plazma testosteron düzeyi (serbest ve bağlı) yaklaşık 525 ng/dL (18.2 nmol/L) (Şekil 3), erişkin kadınlarda ise 30 ng/dL (1.0 nmol/L)'dir. Erkeklerdeki değer yaşla birlikte biraz azalır<sup>28</sup>. Dolaşımdaki testosteronun küçük bir miktarı vücudun başka bir yerinde östrojene dönüştürülür, ancak testosteronun çoğu 17-ketosteroidlere dönüştürülerek idrarla atılır (Şekil 2)<sup>28</sup>. İdrardaki 17-ketosteroidlerin yaklaşık üçte ikisi sürrenal bez, üçte biri ise testis kaynaklıdır. Onyed-ketosteroidlerin çoğu zayıf androjenler olmakla beraber (testosteron etkinliğinin %20'sine ya da daha azına sahiptirler); tüm 17-ketosteroidlerin androjen olmadığını ve tüm androjenlerin de 17-ketosteroid olmadığını vurgulamakta yarar vardır. Sözelimi etiokolanolon androjenik aktiviteye sahip değilken testosteronun kendisi de bir 17-ketosteroid değildir<sup>28</sup>.



**Şekil 3.** İnsanda çeşitli yaştaki erkeklerde saptanan plazma testosteron düzeyleri

### Testosteron Düzeyini Etkileyen Faktörler

Serum testosteron düzeyleri beslenme, travma, ciddi aktif enfeksiyon, cerrahi operasyonlar gibi stres durumlarında, akut veya kronik böbrek yetmezliği ile akut veya kronik karaciğer hastalığı gibi organ fonksiyon bozukluklarında, malignite, seksüel disfonksiyon, hipogonadizm ile çeşitli ilaç ve hormon preparatları (androjenik veya antiandrojenik ilaçlar ve hormonlar gibi) kullanımı gibi bir çok durumdan etkilenmektedir.

### Androjenlerin Genel Etkileri

Gelişme sırasındaki etkilerinin yanı sıra testosteron ve diğer androjenler hipofizin LH sekresyonu üzerinde inhibitör bir feedback etki oluştururlar. Erkek sekonder seks özelliklerinin gelişmesini ve korunmasını sağlarlar ve önemli bir proteinanabolik, büyümeyi destekleyici etki gösterirler. Folikül stimülan hormon ile birlikte testosteron gametogenezin sürdürülmesinden de sorumludur<sup>28</sup>.

Erkek çocuklarda puberte sırasında hızlı büyüme veya büyüme fırlaması (growth spurt) esas olarak testosteron salgılanmasındaki artmaya bağlıdır. Bu olayda büyüme hormonunun katkısı ikinci derecededir. Bu durum, testosteron etkisi altında, kemiklerde longitudinal büyümenin hızlanmasına bağlıdır<sup>29</sup>.

Yüksek dozda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilir. Hatta adölesan ve erken erişkin dönemlerinde testislerden salgılanan normal testosteron miktarı bile bazal metabolizmayı testislerin aktif olmadığı döneme göre %5 -10 oranında hızlandırabilir. Metabolizma üzerine bu artırıcı etki muhtemelen testosteronun protein anabolizması üzerine etkisinin indirekt sonucudur. Protein miktarının, özellikle enzimlerin artışı tüm hücrelerde aktiviteyi artırmaktadır.

Androjenik steroidler böbreği etkileyerek su ve tuz tutulması yaparlar. Birçok steroid hormon böbreğin distal tübülüslerinde sodyum reabsorpsiyonunu artırabilir. Testosteron da aynı etkiye sahip bir hormondur. Ancak, adrenal mineralokortikoidlerle karşılaştırıldığında, etkinin çok küçük olduğu anlaşılır. Bununla beraber, puberte sonrası erkekte kan ve ekstraselüler sıvı hacmi ağırlıklarına oranla, %5-10 oranında daha fazla bulunur.

Testosteronun androjenik etkilerinden başka anabolik etkileri de vardır. Vücutta protein sentezini artırır; proteinlerin ve amino asitlerin yıkılmasını inhibe eder. Azotlu maddeler yanında, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> ve fosfat retansiyonuna da neden olur. Anabolik etkisine bağlı olarak pubertede çizgili kas kitlesi gelişir ve kas gücü artar. Östradiol türevleri de testosteron türevlerinininkine yakın bir derecede anabolik etkinlik gösterirler<sup>29</sup>. Bu durum, androjenlerle östrojenlerin bazı etkilerinin aynı yönde olmasının çarpıcı bir örneğidir. Progesteronun ise hafif katabolik etkinliği vardır. Testosterondan türeyen bazı bileşiklerde androjenik etkiler zayıf, fakat anabolik etki belirgindir<sup>29</sup>.

Androjenlerin eritopoetik ve hematolojik sistem üzerinde de etkileri mevcuttur. Testosteron, hipogonadizm olgularında daha belirgin olmak üzere, kemik iliğinde eritropoezi stimüle eder; alyuvar yapımını artırır ve hematokriti yükseltir. Alyuvarların 2.3-difosfogliserat düzeyini artırır ve böylece hemoglobin'in oksijene afinitesini azaltıp dokulara oksijen geçişini kolaylaştırır<sup>29</sup>. Erkeklerin alyuvar sayısı, hematokrit ve hemoglobin yüzdesi, dişilerdekenden genellikle daha yüksektir. Alyuvar yapımındaki artma, böbreklerde eritropoietin sentezinin stimüle edilmesine ve ilave olarak kemik iliğinin duyarlı hücrelerinin

direkt olarak stimülasyonuna bağlıdır<sup>29</sup>. Androjenler trombositlerin agregasyonunu hem in vitro hem de in vivo koşullarda artırır. Bu nedenle kanın koagülabilitesini artırabilirler. Atipik bir androjenin ilaç olan danazol klasik hemofili ve Christmas hastalığı olgularında kanda pıhtılaşma faktörleri olan faktör VIII ve faktör IX düzeyini yükseltir<sup>29</sup>. Bazı androjenik steroidlerin (stanozolol gibi) plazmada plazminojen'i ve dokularda plazminojen aktivatörünün etkinliğini artırdığı, ayrıca plazmada fibrinojen düzeyini ve bir plazmin inhibitörü olan makroglobulin'in düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Bu nedenle oral antikoagülanlara duyarlılığı artırabilirler<sup>29</sup>.

### **Androjenlerin Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Günümüzde yapılmış birçok çalışmaya rağmen Androjenlerin kardiyovasküler sistem ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan etkileri hala tartışma konusudur. Androjenler farklı hücre, doku ve organı etkileyerek dolaşım sisteminde çok farklı etkiler yapabilirler. Büyük sayıdaki hedef hücrelerde genomik ve genomik olmayan androjen etkisi görülebilir. Testosteronun DHT ve/veya 17  $\beta$ -estradiol'e dönüşmesi ile durum daha da karmaşık hal almaktadır. Genel olarak, erkek cinsiyetinin koroner kalp hastalığı için pozitif bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmuştur<sup>30</sup>. Uzun yıllar androjenlerin, kardiyovasküler hastalıklarla bir bağlantısı olduğu farz edilmiştir. Bu varsayım, cinsiyetler arasında görülen kalp hastalıklarının sıklık oranına dayandırılmıştır. Aynı zamanda bazı klinik çalışmalarda, testosteron tedavisinin lipid metabolizmasına zıt etki yaptığı ortaya konulmuştur. Buna ek olarak anabolik steroidlerin yanlış kullanımının (özellikle atletler, vücut geliştiriciler ve sporcular da, miyokard enfarktüsü ve inme ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir<sup>31</sup>. Ancak, birçok cross-sectional çalışmanın sonuçlarına göre plazma androjenin düzeyi ile kardiyovasküler hastalıkların insidansı arasında direkt bir ilişki saptanmamış veya bazen de bu androjenlerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterdiği anlaşılmıştır<sup>32</sup>.

Erkeklerde yapılan birçok diğer cross-sectional çalışmalar da endojen androjen düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ortaya çıkan çalışmaların sonucunda, düşük testosteronlu erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması riski artmıştır<sup>33</sup>. Alexanderson ve ark. yaptığı çalışmada, kardiyovasküler hastalarda, plazma androjen (testosteron ) düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir<sup>34,35</sup>. Yapılan en

büyük çalışma Caerphilly kalp çalışmasıdır<sup>36</sup>. Bu çalışmada, miyokard enfarktüsü sonrası hayatta kalan erkeklerde, testosteron düzeyine bakılmış ve küçük bir düşme tespit edilmiştir. Bu bağlamda, anabolik – androjenik steroid'lerin (AAS), genç erkek vücut geliştiriciler tarafından yüksek dozlarda kullanımı düşük androjenin ya da yüksek östrojen düzeyinin, kardiovasküler hastalık riskini arttıran sebebin gelişen obesitenin olma olasılığıdır. Artan adipoz doku, aromataz enzim aktivitesinin artmasına, testosteronun düşmesine ve estradiol düzeyinin plazma konsantrasyonunun da yükselmesine sebep olur. Diğer yandan adipose dokunun artması, diğer bilinen metabolik hastalıklara örneğin insülin resistansı, azalmış fibrinoliz ve dislipidemi gibi sebep olur. Bu bireylerde plazma androjen düzeylerinde ki düşme de kardiovasküler hastalık riskini arttıracaktır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki düşük testosteronun, koroner ateroskleroz için risk faktörü sayılabileceğini destekler nitelikte sonuçlar bulunmaktadır<sup>37</sup>. İnsanda verilen önerilenden yüksek doz anabolik androjenik steroidler vasospazmı tetiklemekte, trombosit agregasyonunu ve koagülasyon kaskadını aktive etmekte, aterojenik lipid profilleri oluşturmakta (LDL-C ve LDL'yi yükseltip HDL-C'yi düşürmekte), anormal sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofi mekanizmaları ile genç atletlerde ve vücut geliştiricilerde ani kardiyak ölümlere sebep olmaktadır.

Birçok hayvan çalışmalarında da, androjenlerin, miyokard üzerinde anabolik etkisini ortaya çıkarmıştır<sup>38,39</sup>. Bunun yanında laboratuvar ortamında, fare kalp hücrelerinde, androjenler hipertrofi sağlamışlardır. Anabolik steroid kullanan atletlerde, sol ventrikül kütlelerinin arttığı gösterilmiştir<sup>40</sup>.

### **Anrojenlerin vasküler plak Gelişimi Üzerine Etkisi**

Testosteronun, vasküler fonksiyon üzerinde doğrudan genomik etkisi için, vasküler hücrelerde androjen reseptörü oluşması gerekir. Reseptör bağlama denemeleri, in situ hibridizasyon, RT-PCR ve immunohistokimyasal çalışmalar, androjen reseptör genin oluşumunun, insanda kültüre edilmiş vasküler dokuda endotel hücrelerde, makrofajda, megakaryositte ve trombositte gerçekleştiği gösterilmiştir<sup>41-43</sup>. Daha önce ateroskleroz gelişiminde, monosit ve makrofajların köpük hücre oluşumundaki önemini belirtilmiştir. Oksidatif olarak modifiye olmuş lipoproteinlerin, tip A scavenger reseptörler vasıtasıyla artarak alımı, makrofajlarda kolesterol esterlerin intrasellüler birikimine ve bu şekilde foam hücre oluşumuna sebep olmaktadır<sup>44-46</sup>. İnsanda cinsiyete özel davranış olarak,

monositten dönüşmüş makrofajların, androjen reseptörü oluşturduğu bulunmuştur. Erkek donörlerden alınan makrofajlarda kadın donörlerden 4 kat daha fazla androjen reseptörü mevcuttur<sup>47</sup>. Testosteronun, makrofaj fonksiyonunu düzenlediği bilinmektedir. Östradiol, LDL'nin oksidasyonunu, hücre varlığında ve yokluğunda inhibe eder. Buna makrofajlar da dahildir. Buna karşın testosteron, plasental makroajlarla in vitro olarak LDL'nin oksidasyonunu arttırmaktadır. Ek olarak dihidrotestosteron, doza bağımlı olarak scavenger reseptör tip A ve makrofajlardaki intrasellüler kolesterol ester birikimiyle asetile olmuş LDL alımını ayarmaktadır<sup>42</sup>. Makrofaj içinde kolesterolün, lizozomdan tekrar esterifiye olacağı yere nakli, çeşitli steroid hormonlar tarafından düzenlenir. Bu düzenleyiciler arasında progesteron, pregnenolon, androstenedion ve daha az oranda etkili olan testosteron vardır. Makrofajlar, bu fazla ve okside kolesterol esterlerini metabolize edemedikleri için tek elden çıkarmanın yolu olarak sekrete etmeyi seçmişlerdir. Non spesifik, pasif yol ile spesifik yani aktif yolu kullanırlar. Olgun lipid içeren HDL ile scavenger reseptör B-1 (makrofaj üzerinde SR-B1 selektif olarak HDL-CE'nin alımını düzenler) organizasyonu, esterifiye ve okside lipidleri ortamdaki uzaklaştırır. Testosteron, monositten makrofaja geçiş yapmış hücrelerde SR-B1'in ekspresyonunu artırır ve böylece hücreden HDL'ye bağımlı kolesterol çıkışını sağlar. Makrofajın bir başka özelliği de inflamatuvar proses ürünleri olan ve ateroskleroz gelişiminde de üretilen sitokinler ve kemoatraktan proteinlerdir. Bunlar içinde kemotaktik protein 1, IL-1 $\beta$  ve IL-0, TNF $\alpha$ , büyüme faktörü, trombosit büyüme faktörü vb. bulunmaktadır. Bu ürünler, makrofajların toplanmasına, damar duvarından geçmelerine, migrasyonlarına ve çoğalmalarına sebep olur. Testosteron, makrofajların potansiyel anti-inflamatuvar etkilerini, IL-10 sentezini uyararak ve TNF $\alpha$  ve nitrik oksit üretimini engelleyerek gösterir.

Hayvan deneylerinde androjenin, plak oluşumundaki direkt etkisi tartışmalıdır. Larsen ve ark. yaptığı çalışmada erkek hadım edilmiş tavşanlara testosteron verilmiş, aortik kolesterol düzeyinde hafif azalma yapmış olduğu tespit edilmiştir<sup>48</sup>. İlginç olarak hadım edilme, aortik sklerozun artmasına sebep olur. Bu durum endojen testosteronun, protektif etkisini ortaya çıkarır. İn vitro yapılan çalışmada, erkek tavşandan alınan aortada testosteronun, plak oluşumu belirgin düzeyde azalttığı görülmüştür<sup>49</sup>. Bu sonuçlar, androjenin, lipidten bağımsız koruyucu etkilerini destekler. Aortanın intiması zedelenen

hiperkolestrolemik tavşanlarda, DHEA-S ateroskleozu düşürmüştür. Farelerde ise testosteronun ateroprotektif etkisi gözlenmiştir<sup>50</sup>.

Sonuçta testosteron, makrofajlardaki lipid transport mekanizmasını, makrofajlar üzerindeki androjen reseptörleri ile düzenlemektedir. Bunlar lipid birikimi (scavenger reseptör tip A yoluyla modifiye LDL'nin alımı) ve sekresyonu (scavenger reseptör B- yoluyla da kolesterol salınımı) şeklindedir.

#### Androjenlerin Lipid Metabolizmasına Etkileri

Farklı lipid profilleri ve seviyerleri KAH ile ilişkilidir. Özellikle yüksek kolesterol, yüksek LDL fraksiyonu, hipertrigliseridemi ve yüksek lipoprotein (a) ateroskleroz oluşumuna yatkınlık oluştururken HDL ise koruyucudur. Total kolesterolün HDL ye oranı klinik pratikte primer korumada risk tahmini için kullanılmıştır<sup>51</sup>. Kesitsel çalışmaların çoğu endojen testosteron ile HDL arasında pozitif korelasyon, total kolesterol, LDL ve trigliseridle negatif korelasyon bulmuşlardır<sup>52-55</sup>. Bu yüzden düşük testosteronlu normal erkeklerde bozuk lipid profilleri vardır. Hipogonadal erkekler tedavi öncesinde aterojenik dislipidemi bulundurur. Birkaç kesitsel ve gözlemsel çalışmada endojen testosteron ile lipid profili arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir<sup>56-58</sup>. Yapılan küçük bazı çalışmalarda testosteron tedavisi HDL 'de düşümlere neden olmakla birlikte bu etki yaşlı veya hipogonadal olanlarda daha az görülmüştür<sup>59,60</sup>. Androjenlerle HDL arasındaki ilişki komplekstir.

Genç erkekte pubertede endojen androjenin yükselmesi HDL 'de düşmeye yol açar<sup>61</sup>. GnRh agonistleriyle veya idame testosteron dozunun azaltılması ile oluşturulan deneysel hipogonadizm HDL 'de yükselmeye neden olur. Bu etki fizyolojik dozlarda verilen testosteron ile baskılanır<sup>62,63</sup>. Androjenlerin HDL'yi baskıladığına dair deliller olsada bu kanı kesitsel çalışmaların verileriyle desteklenmemektedir. Literatürde bu ihtilaf olasılıkla obezite ve insülin direnci ile ilişkiliydi. Testosteronun obeziteyle ters yönlü ilişkisi vardır<sup>55</sup>. Bu yüzden kesitsel çalışmalarda testosteronun HDL ile pozitif bir ilişkisi var gibi görünmektedir. Bu aynı zamanda atletlerde ve genç erkeklerde yaşlılara nazaran HDL'nin daha düşük olmasını açıklar.

Diğer lipid fraksiyonları ile testosteron arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu konuda karşıt görüşte olan bir yayın olmasına rağmen<sup>64</sup> yaşlılarla veya hipogonadal erkeklerle yapılan çalışmalarda testosteron tedavisiyle total kolesterol, LDL, apoproteinB düzeylerinde düşümler tespit edilmiştir<sup>59,60,65,66</sup>.



Testosteron tedavisinin lipoprotein(a) seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir<sup>65</sup>. Testosteron tedavisinin total kolesterolü % 22 ve LDL yi %15 düzeyinde düşürdüğüne dair bildirimler vardır<sup>60</sup>. Bu güncel olarak intramüsküler testosteron preparatı alan 272 hipogonadal erkeklerle yapılan bir çalışmada gösterilmiştir<sup>67</sup>. Bu çalışmada aynı zamanda doza bağlı beklenen HDL düşüklüğü gözlenmiştir ama bu normal erkeklerde ve atletlerde görünenden daha azdır. Testosteron replasmanı yaşlı veya hipogonadal erkeklerde bu yüzden aterosklerozla ilişkili dislipidemiye düzelttiği görülmektedir. Etki doza bağlı olabilmekte (LDL'de bildirilmiş %15 düşüş) ve lipid düşürücü çalışmalardaki değerlere yaklaşabilmektedir (örneğin 4S çalışmasında LDL 'deki %20 'lik düşüş gibi)<sup>68</sup>.

### **Androjenler ve Kan Basıncı**

Hem sistolik hem de diastolik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından etkisi kesinleşmiş risk faktörleri arasında yer almaktadır. Svartberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1548 erkekte, endojen testosteron düzeyleri ile kan basıncı ve sol ventrikül kitlesi arasındaki ilişkiyi araştırdılar ve total testosteronun, sistolik kan basıncı ile ters orantılı olduğunu gördüler. Testosteron seviyeleri, yüksek tansiyonu olan popülasyonlarda olmayanlara kıyasla daha düşük tespit edilmiştir ve vaka kontrollü diğer çalışmalar neticesinde de benzer sonuçlara varılmıştır<sup>55,68</sup>. Bununla birlikte testosteron ile hipertansiyon arasındaki ilişki net değildir. Testosteronun resistans arteriollerde kalsiyum kanalları üzerine antagonistik etkisiyle direk vasodilatasyon etki oluşturduğu kesinlik kazanmıştır<sup>68</sup>. Kalp yetmezliği olan erkeklerle yapılan bir çalışmada testosteronun kardiyak outputu artırdığı bildirilmiştir. Çalışma testosteronun periferel rezistansı azaltan doğal bir vazodilatör olduğu fikrini desteklemekteydi<sup>69</sup>. Yapılan bazı çalışmalar testosteron/östradiol oranının renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ile ilişkili olduğunu, oranın düşük seyretmesi artmış periferel vasküler direnç görülmesine neden olduğu bildirilmiştir. Az sayıda küçük bazı çalışmalarda testosteron verildikten sonra kan basıncı kayıtları yapılmıştır. Çalışmaların hiçbirinde arteriyel tansiyonda yükselme tespit edilmemiş bununla birlikte bazılarında hafifte olsa düşüşler görülmüştür. Bu düşüş yaklaşık 4-5 mmHg'lik diyastolik düşüşler şeklindeydi<sup>70,71</sup>. Bu düşüşler büyük çalışmalardaki antihipertansif tedavi etkisiyle karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur<sup>72</sup>.

## Androjenler ve Hemostatik Sistem Etkileri

Androjenlerin hemostatik sistem üzerinde çeşitli basamaklarda çok farklı etkileri bulunmakta olup bu konu üzerinde olan tartışmalar günümüzde hala devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada androjeni kontrolsüz alan haltercilerde tromboz riskinin arttığı belgelenmiştir<sup>73</sup>. Androjenlerin platelet agregasyonunu ve proagregatör moleküler reseptör seviyesi (Tromboksan A<sub>2</sub>,TXA<sub>2</sub>) üzerinde etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>74</sup>. Böylece, androjenlerin trombosit agregasyonunu kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Androjene bağımlı TXA<sub>2</sub> reseptör düzeyindeki artış, insan megakaryosit benzeri hücrelerde gösterilmiştir<sup>75</sup>. Androjen tedavisi TXA<sub>2</sub> reseptör düzeyinde ve trombosit agregasyonunda artışa sebep olmuştur. Diğer bir çalışmada testosteronun in vitro platelet agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>76</sup>. Androjenlerin trombosit üretimini uyarılmış olduğu gerçeği myelodisplastik ve trombositopenik hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>77</sup>.

Yine yapılan diğer çalışmalarda yüksek fibrinojenle ateroskleroz ilişkili bulunmuş, fibrinojenin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır<sup>78</sup>. Tedavi ile düzeyini düşürmek vasküler hadiselerin riskini azaltıp azaltmayacağı bilinmemektedir. Bununla birlikte fibratlar, betablokerler, sigara içiminin azaltılması gibi kardiyak tedavide kullanılan bazı yaklaşımlar fibrinojen düzeyini azaltmaktadır<sup>78</sup>. Tüm bu müdahaleler iyileşen klinik sonuçlarla ve akut olay risklerinin azalmasıyla ilişkilidir. Androjenlerin özellikle testosteronun fibrinojenle ters orantılı bir ilişkisi vardır; düşük endojen testosteron düzeyleri yüksek fibrinojen düzeyleriyle ilişkilidir<sup>79-81</sup>.

Testosteron uygulanımı fibratlarla görülene benzer şekilde fibrinojende belirgin bir düşüş sağlar<sup>82,83</sup>. Testesteronun fibrinojen düzeylerini nasıl düşürdüğü bilinmemektedir. Bu konuda bir açıklama androjenlerin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olması ve androjen tedavisinin bu nedenle koagülasyon proteinlerinin oluşumunda değişiklikler yapabilmesidir. Çalışmalarda yüksek faktör VII seviyeleri düşük serum testesteron seviyeleri ilişkili bulunmuştur<sup>68,84</sup>. Diğer bir açıklamada testosteronun intrinsik immünmodülator etkisiyle aterosklerotik plaktaki etkileri neticesinde inflamasyonu azaltarak fibrinojenide içine alan tüm akut faz protein seviyelerinin azalmasına neden olduğudur.

Testosteronun fibrinojen üzerine etkilerinden ayrı olarak fibrinolitik/hemostatik sistem üzerine bazı etkileri vardır. Androjen ve özellikle testosteronun antitrombotik etkileri vardır. Bu yüzden trombotik hastalıklarda bir tedavi yöntemi olarak Kullanılmışlardır<sup>85</sup>. Gözlemsel çalışmalar testosteron ile tPA (trombolizin majör endojen stimülatörü) arasında pozitif, PAI (tromboliz inhibitörü), faktör VIIa ile ise negatif ilişki tespit etmişlerdir<sup>68,80,81</sup>. Veriler yüksek PAI seviyelerinin myokardial infarktüs ve stabil koroner arter hastalarındaki aterom progresyonu için prediktör olduğu yönündedir<sup>86,87</sup>. Akut myokard infarktüsünü takiben uygulanan tromboliz ile yapılan reperfüzyonun başarısızlığı yüksek PAI düzeyleri ile ilişkilidir<sup>88</sup>. Hipogonadal erkekler yüksek PAI seviyelerine sahiptir. Hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanı ve normal erkeklerde testosteron veya adrenal androjen DHEA ile tedavi PAI-1 seviyelerinin azalmasına neden olur<sup>89,90</sup>.

Myokard infarktüs patogenezinde fibrinolitik sistem kritik bir öneme sahiptir. Koroner acillerde medikal tedavinin esas amacı tromboze arteri tekrar açmaktır. Teröpatik tromboliz, tPA'nın uyarılmasıyla veya dışardan yüksek miktarda verilmesiyle sağlanır. Şansız bir şekilde hastaların yaklaşık %60'ında pıhtıyı çözmek ve tıkanan arteri hızlıca açmak mümkün olmamaktadır. Bunun en önemli nedeni tromboliz direncidir. PAI-1 tPA'yı inhibe eder ve pıhtının stabilize olmasına neden olur. Myokard infarktüsü sırasında testosteron seviyeleri dramatik bir şekilde düşer. Bununla birlikte PAI-1 düzeyleri yükselir<sup>91</sup>. Akut myokard infarktüslü bütün erkekler geçici olarak hipogonadaldır ve bu olay tekrarlayan infarktüse veya tromboliz engellenmesine neden olan protrombotik bir durum oluşturur.

Androjenlerin, antikoagulan ve fibrinolitik etkilerinin yanında trombosit üzerinde proagregatör etkilerinin olması, hemostatik sistem üzerine net etkilerini ve hastalarda androjen tedavisinin sonuçlarını değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Yüksek dozlarda androjenlerin, siklooksijenaz aktivitesi ve dolayısı ile trombosit aggregabilitesini düşürdüğü bilinmektedir. Birçok diğer faktörler androjenlerin, hemostatik parametreler üzerindeki etkisini değiştirebilmektedir<sup>92</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta Seçimi

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan çalışma izni için yazılı onam alındı. Ayrıca bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklendi.

Mersin üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine stabil anjina pektoris şikayeti ile başvuran erkek hastalar çalışma için değerlendirmeye alındı. Stabil anjina pektoris 6-8 haftadan daha uzun süredir var olan, son 2 ayda karakterinde ve süresinde herhangi bir değişiklik olmayan, prekordiyal bölgede efor veya emosyonel stres ile ortaya çıkan, istirahat veya dil altı nitrogliserin ile geçen göğüs ağrısı olarak değerlendirildi. Akut ST ve non ST elevasyonlu MI, unstabil anjina pektoris, travma, ciddi aktif enfeksiyon, malignite, kronik inflamatuvar hastalık, akut ve kronik böbrek yetmezliği, akut veya kronik karaciğer hastalığı, seksüel disfonksiyon, hipogonadizm öyküsü olan ya da seks hormonu düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olan (örneğin prostat kanseri nedeniyle antiandrojen kullanımı) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirme sonucunda çalışmaya alınma kriterlerine uyan 117 stabil anjina pektoris hastası çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı şüphesi ile tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi sonrasında en az bir major epikardiyal koroner arterinde anlamlı ( $\geq$ %50) darlık tespit edilen 66 hasta koroner arter hastası grubuna, damarında anlamlı darlık saptanmayan 51 hasta kontrol grubuna alındı ( Bu grupta sadece bir hastada duvar düzensizliği izlendi, diğer tüm hastalar normal koroner arter olarak değerlendirildi).

Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi. Hastalar ateroskleroz risk faktörleri açısından sorgulandı. Sigara ve diğer tütünlü maddelerin düzenli kullanımı sigara hikayesinde pozitif olarak değerlendirildi. Birinci derecede akrabalarda, erkeklerde 55 yaş ve kadınlarda 65 yaşından önce gelişen iskemik kalp rahatsızlığı öyküsü, aile hikayesi pozitif olarak kabul edildi. Diyabet öyküsü olan, insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanan ya da daha önce bu ajanları kullanmış olup, şu an diyetle kontrol altında olan hastalar veya özgeçmişinde

diyabeti olmayıp ardışık birden fazla ölçümde açlık plazma kan glukozu  $\geq 126$ mg/dl olan hastalar DM hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalar, HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperkolesterolemi açısından hastalar LDL kolesterol değerleri  $\geq 100$  mg/dl olanlar veya kolesterol düşürücü ilaçlar kullanan hastalar şeklinde gruplandırıldılar.

Koroner damarları normal çıkmış olan hastalar kontrol grubu olarak alındı ve koroner darlık tespit edilmiş olan hasta grubu ile serum total testosteron ve östradiol düzeyleri ile lipid parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca çeşitli grup içi karşılaştırmalarda yapıldı.

### **Çalışma Grubunda Örnek Alımı**

Çalışma grubunu oluşturan 117 hastanın biyokimya parametreleri için sabah 7:30 ile 10:00 saatleri arasında etiledamin tetraasetik asit (EDTA) ve sitrat içerikli cam tüplere tam kanları, serumları ayrılmak üzere düz biyokimya tüplerine periferik açlık venöz kanları alınmıştır.

Alınan kan örnekleri pıhtılaşma süreleri beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan örnekler modüler E70 cihazında Elektrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile testosteron ve östradiole özel monoantikorlar kullanılarak yapılan yarışmalı test prensibi ile serum total testosteron ve östradiol düzeyleri ölçülmüştür. Total testosteron'un normal değeri 0,28-8 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Östradiol'ün normal değeri 13,5-59,5 pg/ml olarak kabul edilmiştir.

Hastaların yatışının ilk 24 saatinde diğer rutin biyokimya testlerine de bakılmıştır. Lipid profili, açlık kan glukoz düzeyleri ve diğer rutin biyokimya parametreleri için periferik venöz kanları içeriksiz biyokimya tüplerine alınmış ve takiben 10 dakika sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve integra 800 otoanalizöründe çalışılmıştır.

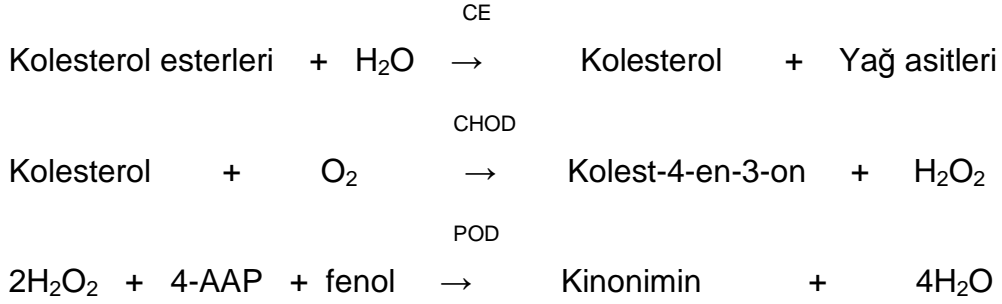
### **Lipid profili ölçümleri**

#### **Total kolesterol ölçümü**

Total kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik metod (CHOD/PAP) ile çalışılmıştır. Yöntemde prensip, kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz (CE)

enzimi ile açığa çıkan serbest kolesterolün, kolesterol oksidaz varlığında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oksidasyonu ve oluşan  $H_2O_2$  'nin ise peroksidaz (POD) ile fenol ve 4-aminoantiprin (4-AAP) varlığında, kinonimine dönüşümü ve oluşan kinoniminin 520 nm'de ölçülmesine dayanmaktadır (eşitlik 1).

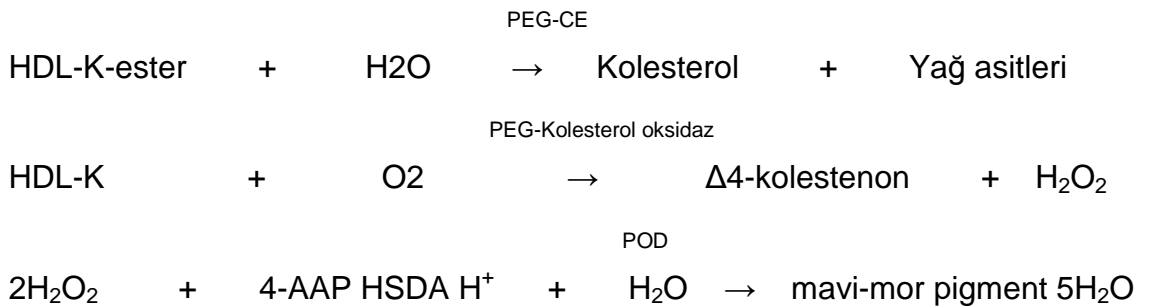
### Eşitlik 1. Total kolesterolün ölçümünde yer alan tepkime denklemleri



### HDL Kolesterol Ölçümü

HDL-Kolesterol (HDL-K) ölçümünde homojen enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmıştır. Yöntemin prensibinde magnezyum sülfat ve dekstran sülfat varlığında, polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimlere dirençli, suda çözünen LDL, VLDL ve şilomikron kompleksleri oluşturulur. HDL-Kolesterolün kolesterol içeriği PEG ile modifiye edilmiş (%40 oranında) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz tarafından enzimatik kataliz ile belirlenir. Kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından serbest kolesterol ve yağ asitlerine yıkılır (eşitlik 2). Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından  $\Delta 4$ -kolestenon ve  $H_2O_2$ 'ye okside olur. Hidrojen peroksit, POD tarafından 4-AAP ve HSDA varlığında mavi-mor pigment oluşturur. Oluşan mavi-mor pigmentin 582 nm dalga boyundaki absorbansı spektrofotometrik olarak belirlenir.

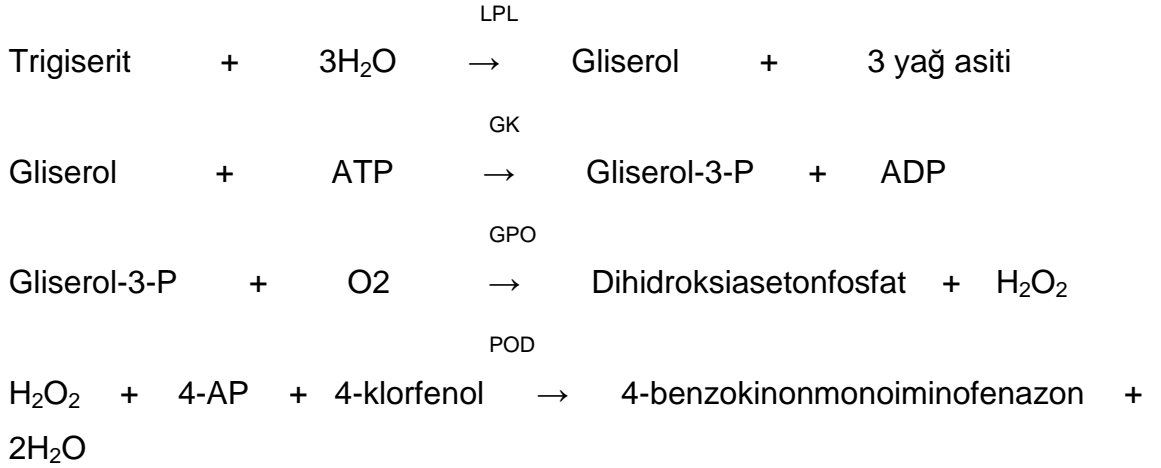
### Eşitlik 2: HDL-Kolesterol ölçümünde kullanılan kimyasal tepkimeler



### Trigliserit Ölçümü

Trigliserit (TG) düzeyleri enzimatik kolorimetrik (gliserolfosfat oksidaz-peroksidaz) yöntem ile ölçülmüştür. Yöntem, trigliseritlerin lipoprotein lipaz (LPL) tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizini, gliserolün gliserokinaz (GK) ile gliserol-3-fosfata katalizini, gliserol-3-fosfatın da gliserol fosfat oksidaz (GPO) tarafından dihidroksiaseton fosfata (DHAP) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e oksidasyonunu ve oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in POD katalizi eşliğinde fenol ve 4-aminofenazon ile tepkimesi sonucu 4-benzokinonmonoiminofenazon oluşumuna dayanmaktadır. Oluşan kinon bileşiğinin 520 nm'de verdiği absorbans HDL-kolesterol ile doğru orantılıdır (eşitlik 3).

### Eşitlik 3: Trigliserit ölçümünde yer alan tepkime denklemleri



### LDL ve VLDL Ölçümü

LDL ve VLDL düzeyleri oransal olarak Friedwald eşitliğine göre hesaplanmıştır (Eşitlik 4).

### Eşitlik 4: Friedwald Eşitliği

$$\text{VLDL} = \text{Trigliserit}/5$$

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

### Anjiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara diagnostik koroner anjiyografi femoral veya radyal yaklaşımla standart Judkins tekniğiyle yapıldı. Koroner arterler sol ve sağ oblik planlar, kraniyal ve kaudal açılarla görüntülendi. Koroner anjiyografi sırasında

kontrast madde olarak iomeprol (Iomeron 400, Bracco, Sp A, Milano, İtalya) ve iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Almanya) kullanıldı ve her pozisyonda 6-8 ml kontrast madde manuel olarak verildi.

Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 (Hollanda) kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra "off-line" ve visüel olarak incelendi. Anjiyografi filmleri hastaların laboratuvar bulgularını bilmeyen 2 bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arter hastalığı, herhangi bir koroner damarda en az %50 ve üzerinde darlık olarak değerlendirildi. Herhangi bir damarda % 50 ve altında darlık olması nonkritik darlık, %50'in üzerinde darlık ise önemli darlık olarak değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi. Koroner anjiyografi yapılan hastalardan kontrol grubuna damar darlığı olmayan kişiler, hasta grubuna ise en az bir koroner damarında %50 ve üzerinde darlık olan kişiler alındı. Kritik KAH da kendi içinde; tek damar hastalığı ve çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH) olarak değerlendirildi.

Koroner arter hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesinde bir koroner anjiyografi skorlaması olan gensini skorum sistemi kullanıldı.

### **Gensini Skorum Sistemi**

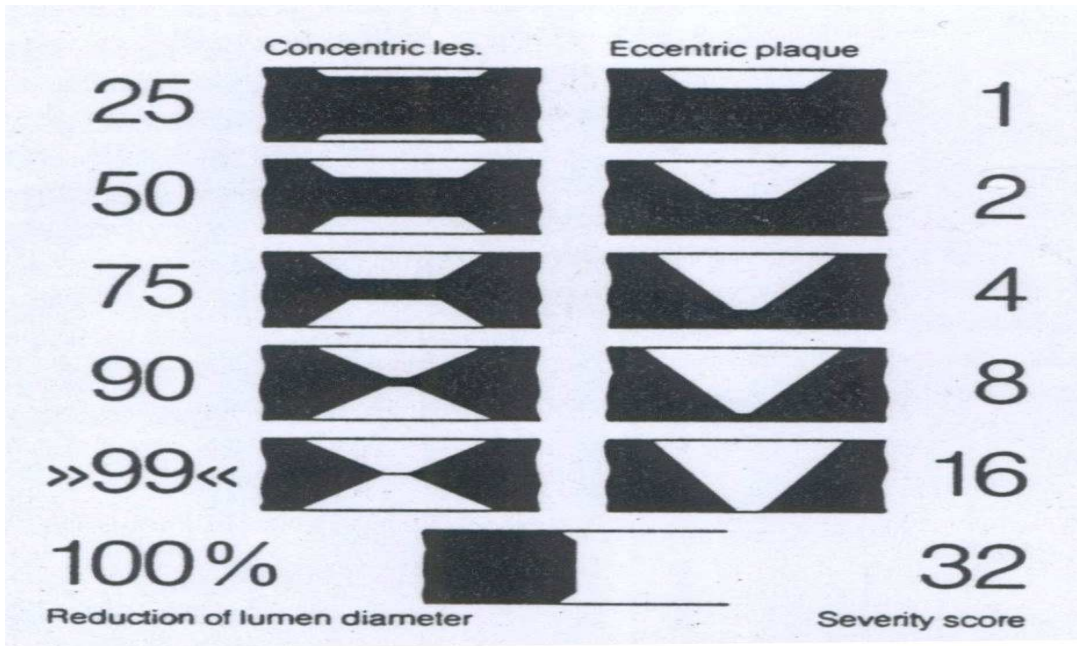
Bu anjiyografik skorum yöntemi temel olarak koroner arter hastalığı ciddiyetinin belirlenmesini sağlayan bir koroner darlık skorumudur. Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır<sup>93</sup>.

Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (şekil 4). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 5 ve Tablo 2).

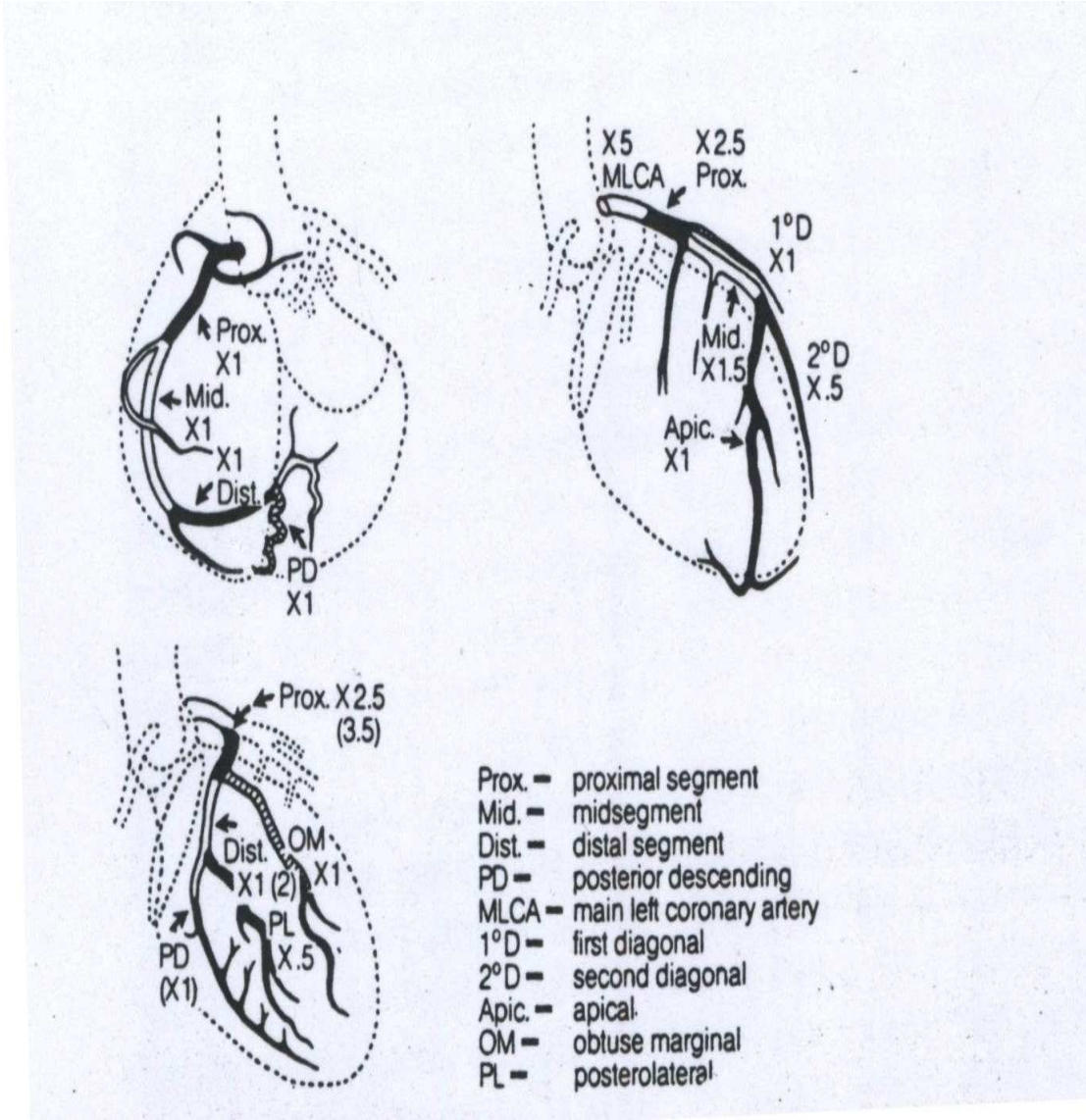


**Tablo 2.** Koroner arter segmentine göre gensini skoru katsayı çarpanları

Koroner Arter	Çarpım Faktörü
Sol Ana Koroner Arter	5
<b>Sol Anterior İnen Arter</b>	
Proksimal Segment	2,5
Orta Segment	1,5
Apikal Segment	1
1. Diagonal	1
2. Diagonal	0,5
<b>Sirkumfleks Arter</b>	
Proksimal Segment	2,5
Orta Segment	1
Distal Segment	1
Optus Sarjinal Dal	1
Posterolateral Dal	0,5
<b>Sağ Koroner Arter</b>	
Proksimal Segment	1
Orta Segment	1
Distal Segment	1
Posterior İnen Arter	1

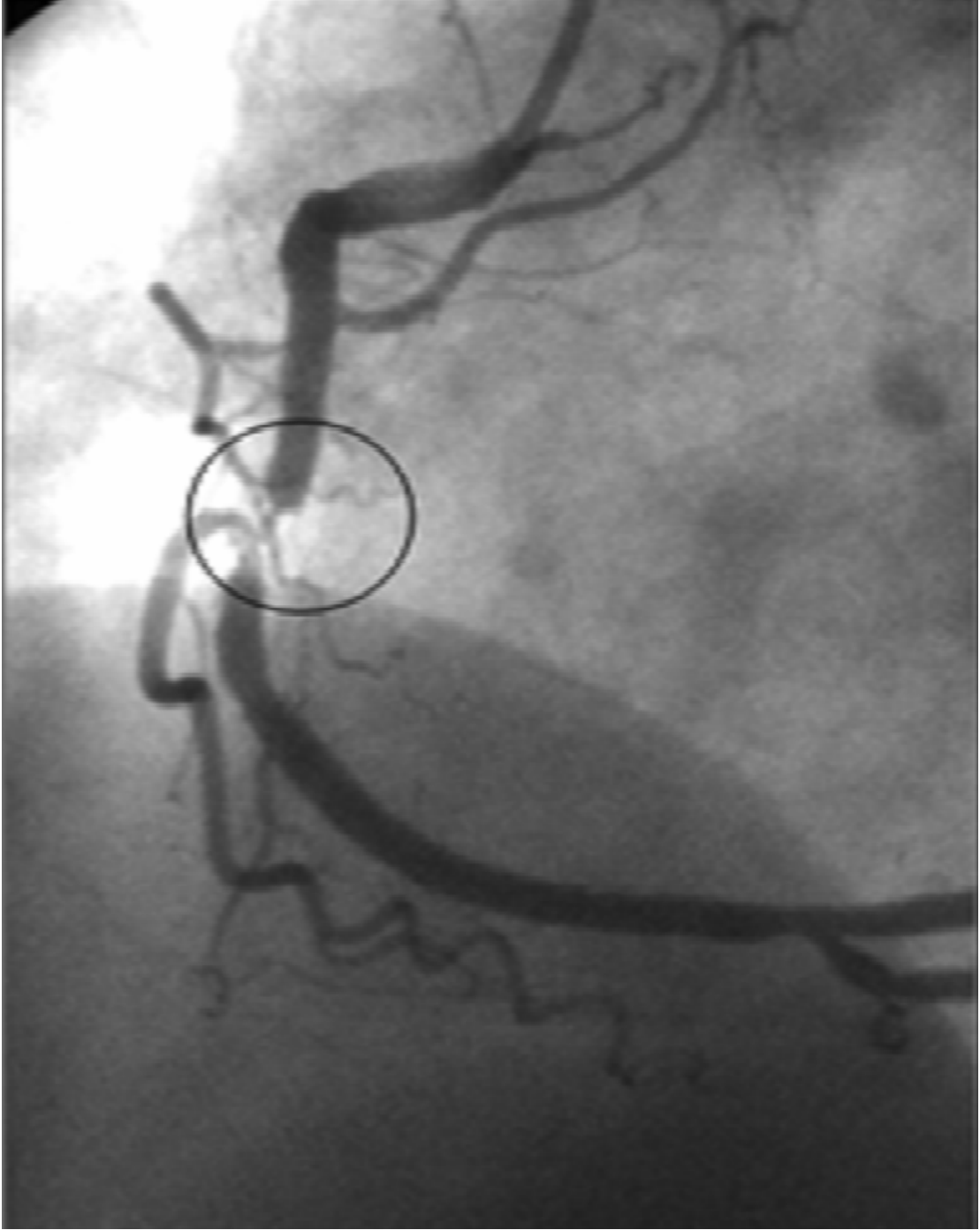


**Şekil 4.** Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.



**Şekil 5.** Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Örnek olarak resim 1'de RCA için gensini skoru, ortada %99 darlık yapan lezyon için katsayı olarak 1 çarpanı alınır, %99 darlık için ise 16 puan verilip bu değerler çarpılarak gensini skoru hesaplanmıs olur:  $16 \times 1 = 16$ .



**Resim 1.** Sağ Koroner Arter(RCA).

Bu çalışmada koroner arteriyel ağaç segmentler halinde incelendi. Fonksiyonel öneme göre ana koroner 5, distal segmentler 0.5 çarpım faktörü ile lümen çap skorları (0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) arpıldı. Sonuçta koroner arter hastalığı ciddiyesini gösteren toplam gensini skoru sayısal olarak elde edildi.

## **İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS 11.5.1 for Windows programına girildikten sonra Gruplar arasında Biyokimyasal Parametreler açısından yapılan karşılaştırmalarda, karşılaştırılacak olan ölçümlerin öncelikle normal dağılım koşuluna uyup uymadığını kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bazı parametreler normal dağılım gösterirken bazı parametrelerin normal dağılım göstermediği gözlenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametre karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılıma uymayan parametreler için de Mann Whitney U testi kullanıldı.

Biyokimyasal parametrelerin aralarındaki ilişkinin doğrusallığını değerlendirmek için hesaplanan korelasyon katsayısı Spearman Rho korelasyon katsayısı olmuştur, bunun sebebi ise karşılaştırmalarda yer alan birçok parametrenin normal dağılım göstermemesidir.

Hasta ve kontrol grupları arasında DM ve HT varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda ise Pearson Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Yapılan tüm istatistik karşılaştırmalarda, alfa değeri 0.005 olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya stabil anjina pektoris şikayeti olan toplam 117 erkek hasta alındı. Koroner arter hastalığı grubuna alınan 66 hastanın yaş ortalaması  $62 \pm 10$  yıl olarak hesaplandı. Hasta grubunun ortalama gensini skoru  $41,22 \pm 23,3$  olarak hesaplandı (Tablo 3). Ayrıca hasta grubu kendi içerisinde gensini skora göre skoru 40 ve üzerinde olan 30 hasta (ciddi koroner arter hastalığı) ile skoru 40'ı altında olan 36 hasta (hafif-orta koroner arter hastalığı) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Koroner damarlarında darlık tespit edilmeyen 51 hasta kontrol grubuna alındı. Bu gruba alınan hastaların yaş ortalaması ise  $56 \pm 10$  yıl olarak hesaplandı. Aterosklerozun diğer risk faktörleri olan sigara aile öyküsü Hasta ve kontrol grubu ile bu subgruplar arasında total testosteron, östradiol, östradiol/testosteron oranı ile lipid parametreleri, hipertansiyon ve diyabet oranları karşılaştırıldı. Her iki hasta grubunun sigara kullanımı, aile öyküsü ile anti hipertansif ve anti lipidemik tedavi kullanımı benzer olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 3.** Hasta grubunun gensini skoru

Koroner Arter Hastaları (n=66)			
Gensini Skoru	Minimum	Maksimum	Ortalama
	6	96	$41,22 \pm 23,37$

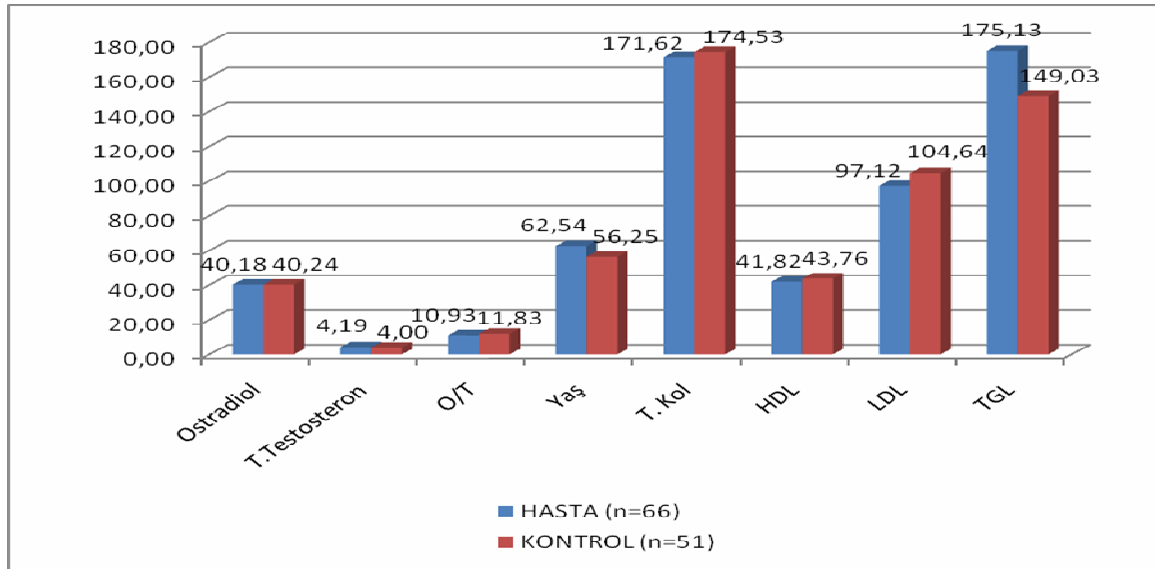
Hasta grubu ile kontrol grubunun serum total testosteron düzeyleri karşılaştırıldı. Serum total testosteron düzeyi, hasta grubunda ortalama  $4,19 \pm 1,82$  ng/ml, kontrol grubunda  $4,0 \pm 2,0$  ng/ml olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.61$ ). Serum östradiol düzeyi açısından iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama  $40,18 \pm 9,36$  pg/ml, kontrol grubunda  $40,24 \pm 10,8$  pg/ml olarak tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,58$ ). Serum östradiol/testosteron oranları açısından iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda  $10,93 \pm 4,6$  pg/ng, kontrol grubunda ise  $11,83 \pm 6,6$  pg/ng olarak tespit edildi ve yine her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0.94$ ) (Tablo 4).

Lipid parametreleri olan total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4).

Yukarıda karşılaştırılan tüm bu parametrelerin grafiksel dağılımı Grafik 1'de gösterildi.

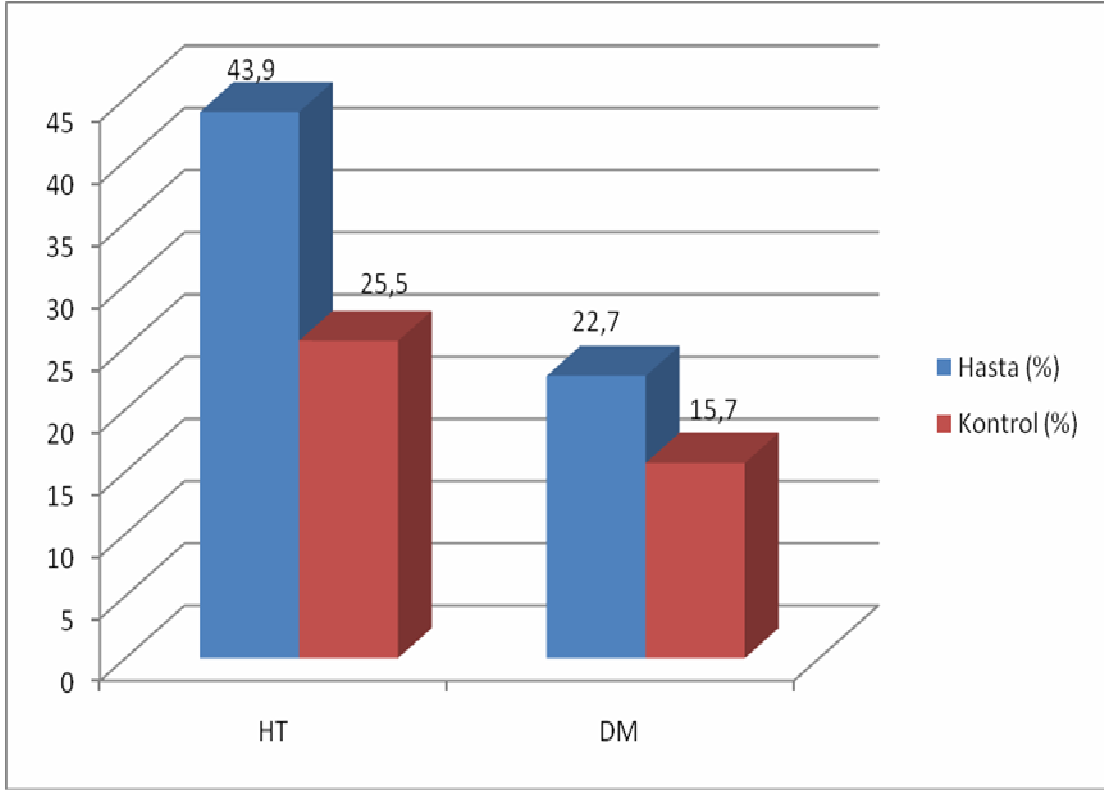
**Tablo 4.** Hasta grubu ile Kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılması (O:Östrojen, T:Testosteron) (AD: Anlamlı Değil,  $p>0,05$ )

	Hasta Grubu (n=66)	Kontrol Grubu (n=51)	p değeri
T.Testosteron (ng/ml)	4,19±1,82	4,00±2,08	AD
Östradiol (pg/ml)	40,18±9,36	40,24±10,85	AD
Ö/T (pg/ng)	10,93±4,65	11,83±6,60	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	171,62±41,17	174,53±34,30	AD
HDL (mg/dl)	41,82±11,79	43,76±10,75	AD
LDL (mg/dl)	97,12±35,16	104,64±29,25	AD
TGL (mg/dl)	175,13±94,0	149,03±84,78	AD



**Grafik 1.** Hasta ve Kontrol grubu verilerinin grafiksel karşılaştırılması (O:Östrojen, T:Testosteron).

Diyabet ve hipertansiyonu olan hastaların oranı kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksekti (Grafik 2 ).

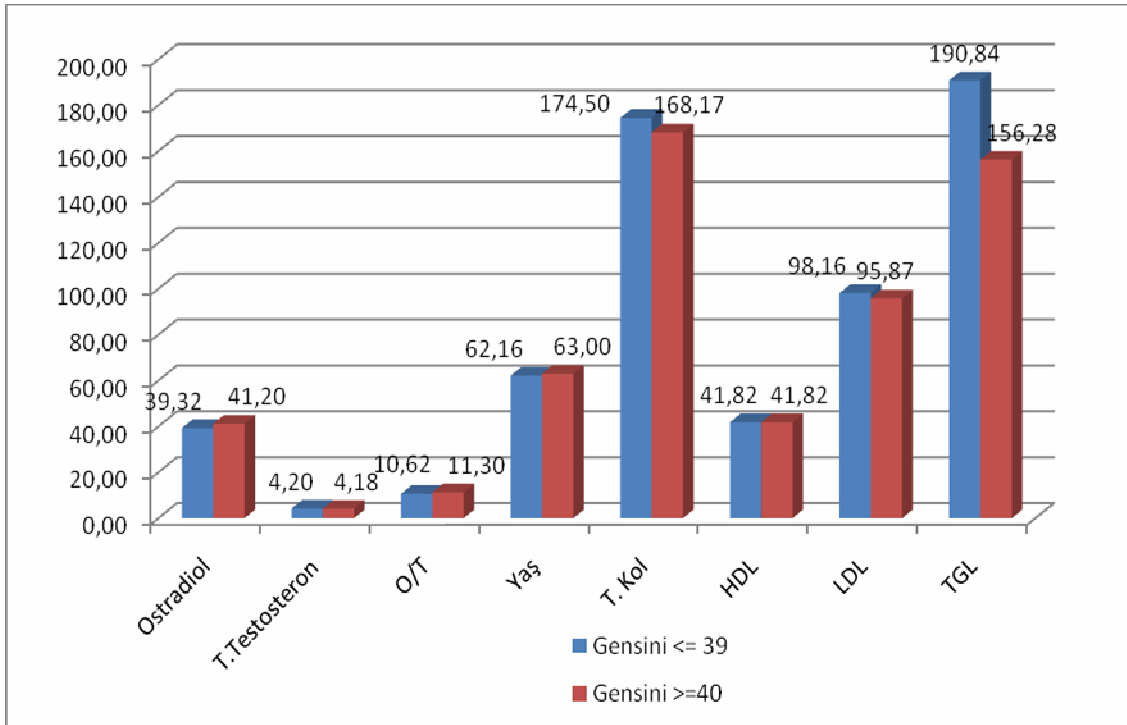


**Grafik 2.** Hasta ve Kontrol grubundaki diabet ve hipertansiyon oranları

Hasta grubu kendi içerisinde gensini skoruna göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Gensini skoru 40 ve üzerinde olan grup ile gensini skoru 40'ın altında olan grup arasında total testosteron, östradiol ve lipid profili açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 5 ve Grafik 3).

**Tablo 5.** Hasta grubu parametrelerinin gensini skorlamasına göre kendi içerisinde karşılaştırılması (AD: Anlamlı Değil,  $p>0,05$ ).

	Gensini Skoru $\geq 40$ (n=30)	Gensini Skoru $<40$ (n=36)	p değeri
T.Testosteron (ng/ml)	4,18 $\pm$ 2,15	4,20 $\pm$ 1,53	AD
Östradiol (pg/ml)	41,20 $\pm$ 10,94	39,32 $\pm$ 7,87	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	168,17 $\pm$ 42,89	174,50 $\pm$ 40,05	AD
HDL (mg/dl)	41,82 $\pm$ 13,10	41,82 $\pm$ 10,77	AD
LDL (mg/dl)	95,87 $\pm$ 34,76	98,16 $\pm$ 35,96	AD
TGL (mg/dl)	156,28 $\pm$ 67,45	190,84 $\pm$ 109,99	AD



**Grafik 3.** Hasta grubu parametrelerinin kendi içerisinde gensini skorlamasına göre karşılaştırılması (O:Östrojen, T:Testosteron)

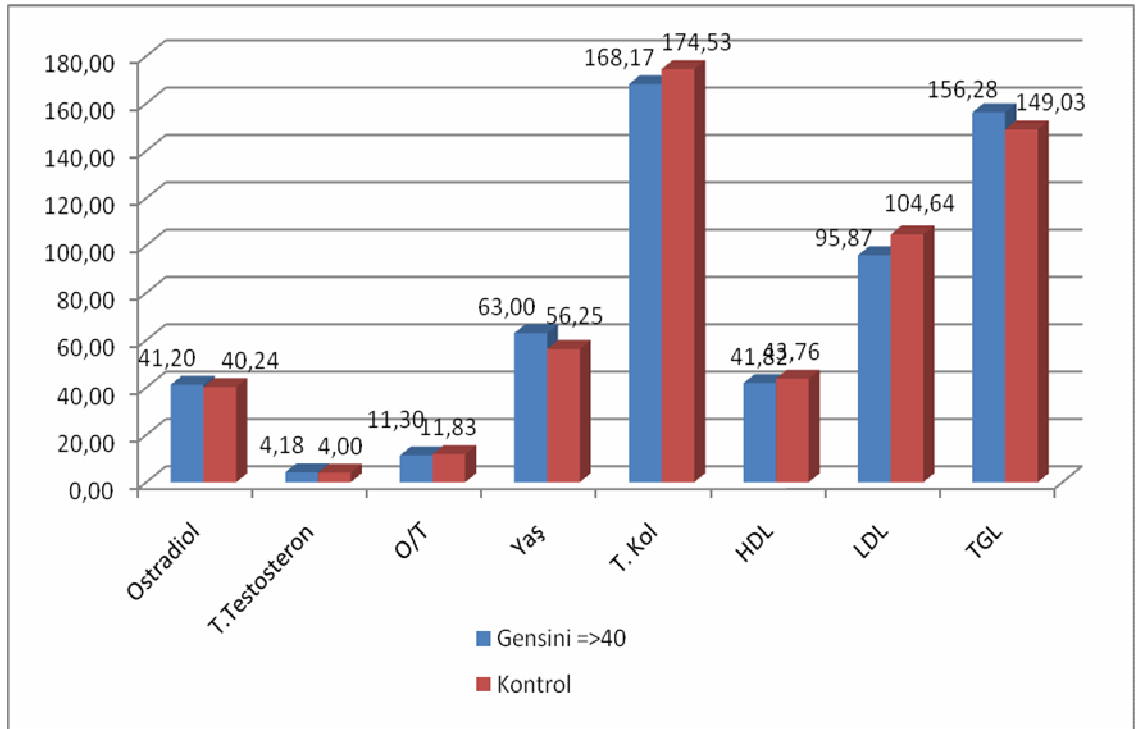
Gensini skoru 40 ve üzerinde olan hastalar ile kontrol grubu arasında total testosteron, östradiol ve lipid parametreleri karşılaştırıldı. Gensini skoru 40 ve üzerinde olan grup ile kontrol grubu arasında total testosteron, östradiol ve



lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6 ve Grafik 4).

**Tablo 6.** Gensini skoru 40 ve üzerinde olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması (AD: Anlamlı Değil,  $p>0,05$ )

	Gensini Skoru $\geq 40$ (n=30)	Kontrol Grubu (n=51)	p değeri
T. Testosteron (ng/ml)	4,18 $\pm$ 2,15	4,00 $\pm$ 2,08	AD
Östradiol (pg/ml)	41,20 $\pm$ 10,94	40,24 $\pm$ 10,85	AD
T. Kolesterol (mg/dl)	168,17 $\pm$ 42,89	174,53 $\pm$ 34,30	AD
HDL (mg/dl)	41,82 $\pm$ 13,10	43,76 $\pm$ 10,75	AD
LDL (mg/dl)	95,87 $\pm$ 34,76	104,64 $\pm$ 29,25	AD
TGL (mg/dl)	156,28 $\pm$ 67,45	149,03 $\pm$ 84,78	AD



**Grafik 4.** Gensini Skoru 40 ve üzerinde olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması (O:Östrojen, T:Testosteron).

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedeni olup, günümüzde tüm dünyada farklı etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda en önde gelen ölüm nedenidir. Bu grupta en sık karşılaşılan ve koroner arterlerin zamanla daralmasına neden olan aterosklerotik kalp hastalıklarıdır. Ateroskleroz erken tesbit edilip tedavi edilebildiği takdirde, durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbit ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır.

Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Bu nedenle bu hastalığa neden olabilecek başka risk faktörlerinin olduğu inancı konu üzerinde olan ilgiyi arttırmış ve bu konuda pek çok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Bununla ilgili merak edilen faktörlerden biri de koroner arter hastalığının erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmesi nedeniyle testosteron ile ateroskleroz arasında bulunan ilişkidir.

Bu konuya bir ışık tutması ümidi ile yaptığımız bu çalışmada koroner arter hastalığı ile testosteron ve östradiol seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık. Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmalarda, testosteron ve ateroskleroz ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir. Fakat serum testosteron ve östradiol seviyelerinin ateroskleroz oluşumu için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı günümüzde hala tartışma konusudur.

Serum östradiol düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar ortak bir sonuca ulaşamamış olup birbirini tam olarak desteklememektedir. Yapılmış olan bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışma hiperöstrojeneminin erkeklerde koroner arter hastalığı için hazırlayıcı bir risk oluşturduğunu ileri sürmektedir<sup>94-101</sup>. Bununla birlikte koroner arter hastalığı bulunan erkek hastalarda serum östradiol düzeylerinin düşük olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur<sup>102-105</sup>. Çalışmalar stres başlangıcının ilk 72 saatinde serum östradiol düzeylerinde yükselme olduğu, fakat daha sonra bu östradiol düzeylerinde hızlı bir azalma olduğunu ileri sürmektedir. Kendi yaptığımız çalışmada serum östradiol seviyesi ile angiyografik olarak doğrulanmış koroner arter hastalığı arasında tutarlı

önemli bir ilişki bulamadık. Östrojen düzeyi sonuçlarımız aşağıda değindiğimiz birçok çalışmanın sonucu ile uyumlu bulundu.

Anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığı bulunan hastalar ile yapılan çalışma sayıları kısıtlıdır. Diğer yapılmış çalışmalarda koroner arter hastalığı ile testosteron arasındaki ilişki araştırılırken koroner arter hastalığı tanısı daha çok klinik parametreler ile konulmuştur. Anjiyografik ve klinik olarak yapılmış bir kaç önemli büyük çalışma aşağıda özetlenmiştir. Çalışmaların çoğunluğunda koroner arter hastalığı ile serum testosteron ve östradiol düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Ülkemizde Giray Kabakçı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stabil anjina pektoris olan 337 erkek hastaya koroner anjiyografi yapılmış<sup>106</sup>. Koroner damarlarında %50'nin üzerinde darlık tespit edilen 213 hasta ile, koroner damarlarında %50 ve altında darlığı olan 124 hasta kontrol grubu olarak kabul edilerek ayrı iki grup oluşturulmuştur. Her iki grubun serum total testosteron, serbest testosteron ve östradiol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda serum total testosteron, serbest testosteron ve östradiol düzeyleri her iki grupta benzer tespit edilmiş olup, iki grup arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma koroner arter hastalığında seks hormonlarının rolünü desteklememiştir. Bu çalışmanın dezavantajlarından birisi kontrol grubu olarak alınan hastaların koroner anjiyogramlarının tamamen normal olmaması ve bir dereceye kadar bu kontrol grubunda da koroner arter hastalığının bulunmasıdır.

Başka bir çalışmada yine stabil koroner arter hastalığı olan 274 erkek hastaya koroner anjiyografi yapılmış<sup>107</sup>. Koroner damarlarında önemli darlığı olan 200 koroner arter hastası ve koroner damarlarında darlık olmayan 74 kontrol hastasında, serum östradiol, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda her iki grup arasında serum östradiol konsantrasyonu, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin ve dihidroepiandrosteron sülfat düzeyleri benzer bulunmuş olup istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Anjiyografik olarak dizayn edilmiş en büyük çalışma Davood ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>108</sup>. Bu çalışmaya toplam 502 hasta alınmıştır. Koroner anjiyografi ile gösterilmiş damar darlığı olan 388 hasta ile darlığı

olmayan 114 kişilik kontrol grubu, serum total testosteron, serbest testosteron, dehydroepiandrostenon ile lipid profili (Total kolesterol, HDL, LDL, Lip (a) ve Trigliserid) düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca gensini skoru ve hastalıklı damar sayısı ile seks hormon düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir.

Bu konu ile ilgili yapılmış farklı bir başka çalışma da, Kansas'ta 1895 ile 1950 yılları arasında zihinsel engellilerin bulunduğu bir enstitüde, 297 hadım edilmiş erkek ile 735 sağlam erkeğin yaşam uzunlukları ve kardiovasküler hastalık sebebiyle ölüm oranları karşılaştırmıştır<sup>109</sup>. Kısırlaştırılan erkekler, ortalama 13.6 yıl daha uzun yaşamış, fakat kardiovasküler sebeplerden ölümler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sağlam grupta olanların ölümlerinin, enfeksiyon ve bunun gibi farklı sebeplerden olduğu görülmüştür.

Bizim çalışma sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçlarını destekler mahiyettedir. Daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak biz kontrol grubunu anjiyografik olarak tamamen normal bireylerden oluşturduk. Ayrıca kontrol grubunu, hem hasta grubu ile hem de hasta grubu içerisinde gensini skoru yüksek olan ciddi koroner arter hastalığı olan subgrup ile karşılaştırdık. Yaptığımız bu karşılaştırmalarda hasta grubunda serum total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Serum östradiol düzeyi ve östradiol/testosteron oranı açısından yine gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. Lipid parametrelerini tüm gruplarda benzer bulduk.

Fakat literatürdeki bazı çalışmalar bu sonuçları desteklememektedir. Örneğin English ve arkadaşlarının yaptığı başka bir anjiyografik çalışmada, daha önceki çalışmalardan farklı olarak koroner arter hastalığı ve testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Toplam 90 hastanın alındığı bu çalışmada koroner arter hastalığı olan 60 kişilik hasta grubu, koroner arter hastalığı olmayan 30 kişilik kontrol grubu ile serum testosteron düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmaların aksine koroner arter hastalığı bulunan grupta kontrol grubuna oranla serum testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Düşük androjen düzeylerinin koroner arter hastalığı için hazırlayıcı bir etken faktör olabileceği görüşü ileri sürülmüştür<sup>110</sup>.

Klinik olarak yapılmış büyük çalışmalardan birisi Caerphilly kalp çalışmasıdır<sup>36</sup>. Bu çalışmaya yaşları 45 ile 59 arasında değişen normal 2512 İngiliz erkek alınmış ve tüm bireyler ortalama beş yıl boyunca takip edilmiştir. Takip süresi boyunca 153 kişi fatal yada fatal olmayan akut koroner sendrom geçirmiş, bu kişilerin kan değerlerine bakılınca bazal kan örneklerinde östrojen düzeyinin AKS geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır. Ayrıca AKS sonrası hayatta kalanların serum testosteron düzeyine bakılmış ve küçük bir düşme tespit edilmekle birlikte yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Klinik olarak yapılmış çalışmalardan diğer biriside Zhao ve arkadaşlarının Çinde toplam 201 hasta üzerinde yaptığı bir araştırmadır<sup>35</sup>. Denekler iki farklı gruba ayrılmıştır. Birinci grup daha önce bilinen koroner arter hastalığı bulunan 102 hastadan, ikinci grup ise sağlıklı 99 denekten oluşmuştur. İki grup karşılaştırıldığında yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olarak koroner arter hastalığı bulunan birinci grupta serum testosteron düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir. Testosteron ile trigliserid ve lipoprotein (a) arasında ters orantı, HDL ile ise doğru orantı tespit edilmiştir. Düşük testosteronun plazma lipid düzeyini etkileyerek iskemik kalp hastalığı için risk oluşturduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid) ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulunamadı.

Bu çalışmaların sonuçlarının farklı olmasının nedenleri olarak şunlar düşünöldü: Bu çalışmalardan English ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta sayısı düşüktür. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastalar sadece klinik olarak değerlendirilmiştir, koroner anjiyografik bir çalışma değildir. Caerphilly kalp çalışmasında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak takip edilen bireylerde akut koroner sendrom gelişme sıklığı ile seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Biz çalışmamıza sadece stabil angina pektoris olan hastaları aldık.

Bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da, çalışmaların çoğunluğunda koroner arter hastalığı ile testosteron arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş olup bizim çalışma sonuçlarımızıda destekler mahiyettedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda stabil anjina pektoris şikayeti olan koroner arter hastalarında bakılan serum total testosteron, östradiol ve östradiol/testosteron oranları ile koroner arter hastalığı arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Koroner arter hastalığı insidansı kadınlara oranla erkeklerde daha fazla görülmektedir. Çalışmalarda erkeklerde artmış olan bu insidansın iki cinsiyet arasında farklılık doğurabileceğine inanılan testesterondan kaynaklanabileceği fikri üzerinde durulmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişmekle birlikte, araştırmaların büyük çoğunluğu koroner arter hastalığı ile serum testosteron düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edememişlerdir. Koroner arter hastalığı insidansının erkeklerde daha fazla olmasının sadece serum hormon düzeyleri bağlanması bu sonuçlarla mümkün görünmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
2. Onat A, Sansoy V, Soydan İ ve ark. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. *ARGOS* 2003; 60-71
3. Falk E, Fuster V. Aterogenez ve belirleyicileri. *Circulation* 2002; 105:393-96.
4. Wu FCW, Eckerstein A. Androgens and Coronary Artery Disease. *Endocrine Reviews* 2003; 24:183-217.
5. Liu P, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and Cardiovascular disease. *Endocrine Reviews* 2003; 24:313-340.
6. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20:47– 63.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Group. *JAMA* 1998; 280:605–13.
8. Hak AE, Witteman JCM, Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3632–39.
9. Makinen J, Jarvisalo MJ, Pollanen P, et al. Increased atherosclerosis in andropausal middle aged men. *JACC* 2005; 10:1603-8.
10. English KM, Steeds R, Jones TH Channer KS. Testosterone and coronary heart disease: is there a link?. *Quarterly Journal of Medicine* 1997; 90: 787–791.
11. Wu FCW. Endocrine Aspects of anabolic steroids. *Clin Chem* 1997; 43:1289–92.
12. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the Hypothalamo- Pituitary-Testicular Axis in Men. *Horm Res* 1995; 43:25–8.
13. Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:1243-1281

- 14.** Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz S, et al. Incidence, Prevalence and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Alexander, RW, Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds). Hurst's The Heart, 9th ed. New York:Elsevier, 1998:3.
- 15.** Ongen Z. Aterosklerozun patogenezi. İn: Erol C. Klinik Kardiyoloji. 1. baskı. Ankara : Nobel, 2004:1-21.
- 16.** Hauser K, Harrison's Principles of Internal Medicine.15th ed. Philadelphia:Wb Saunders, 2001; 1377-1386.
- 17.** Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. Atherosclerosis 1998; 141:1-15.
- 18.** Kumar V, Cotran MD, Robbins S. Basic Pathology. 6th ed. Boston:WB Saunders, 2000:283-9
- 19.** Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: Elsevier, 2005:1425-27.
- 20.** Cybulsky MI, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. Science 1991; 251:788-91.
- 21.** Yasuhiko H. Predictors of Atherosclerosis. J Atheroscler Thrombo 2004; 11:265-70.
- 22.** Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 3th ed. London:WB Saunders, 1993:1-12.
- 23.** Mehta J, Saldeen T. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol 1998; 31:1217-25.
- 24.** Sary H. Evaluation of atherosclerotic plaques in coronary arteries of young adults Arteriosclerosis 1983; 3:417.
- 25.** Lindzey J, Kumar MV, Grossman M, et al. Molecular mechanisms of androgen action. Vitam Horm 1994; 49:383-432.
- 26.** Roshan S, Nader S, Orlander P. Ageing and hormones. Eur. J. Clin Invest 1999; 29: 210-13.
- 27.** Guyton CA, Hall John E. Textbook of Medical Physiology. 9th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2001:1011-13.



28. William F. Review of Medical Physiology, 6th ed. London: WB Saunders, 1993: 391-94.
29. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, 9. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş, 2000: 1376-377.
30. Mosca L, Grungy SM, Judelson D. et al. Guide to Preventive Cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel Statement. Circulation 1999; 99:2480-84.
31. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41:1-15.
32. Fredrick C, Eckardstein A. Androjens and Coronary Artery Disease. Endocrine Reviews 2003; 24:183-217.
33. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and their relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. Eur J Endocrinol 2001; 144:183-197.
34. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen et al. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: A study in castrated, cholesterol-fed rabbits. Circ Res 1999; 84:813-819.
35. Zhao SP, Li XP. The association of low plasma testosterone level with coronary artery disease in Chinese men. Int J Cardiol 1998; 63:161-164.
36. Yarnell JWG, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad- Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischaemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. Arterioscler Thromb 1993; 13:517-520.
37. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41: 1-15.
38. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. Cardiovasc Res 2000; 46:28-49.
39. Hayward CS, Webb CM, Collins P. Effect of sex hormones on cardiac mass. Lancet 2001; 357:1354-1356.
40. Shapiro J, Christina J, Frishman WH. Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. Am J Therapeut 1999; 6:167-174.
41. McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. Circulation 2000; 101:224-26.

42. Fujimoto R, Orimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 alpha reductase activity and androgen- dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50:169-174.
43. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor  $\beta$  and androgen receptor testosterone regulates AR expression. *Blood* 2000; 95:2289-96.
44. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104:503-16.
45. Winther MP, Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: a multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:290-7.
46. Tabas I. Cholesterol and Phospholipid metabolism in macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529:164-174.
47. Mcrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation* 2000; 101:224-6.
48. Larsen BA, Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Effect of testosterone on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits with similar plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1993; 99:79-86.
49. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler D, Weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation* 2001; 103:1382-85.
50. Nathan L, Shi W, Dinh H, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol. Critical role of aromatase *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:3593-98.
51. Levine SA, Likoff WB. The therapeutic value of testosterone propionate in angina pectoris. *NEngl J Med* 1943; 229:770-2.
52. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Falvo-Gerard L. Relation between plasma high-density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. *Am J Cardiol* 1984; 53:1259-63.
53. Lichtenstsin MJ, Yarnell JW, Elwood PC, et al. Sex hormones, insulin, lipids and prevalent ischemic heart disease. *Am J of Epidemiol* 1987; 126:647-57.

- 54.** Haffner SM, Mykkanen I, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1610–15
- 55.** Barrett E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidaemia in men with non-insulindependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117:807–11.
- 56.** Denti L, Pasolini G, Sanfelici L, et al. Aging-related decline of gonadal function in healthy men: correlation with body composition and lipoproteins. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:51–8.
- 57.** Kiel DP, Baron JA, Plymate SR, Chute CG. Sex hormones and lipoproteins in men. *Am J Med* 1989; 87:35–9.
- 58.** Duall PB, Bierman EL. The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men. *Arch Intern Med* 1990; 150:2317–20.
- 59.** Tenover JS. Effects of testosterone in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1092–8.
- 60.** Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska J, et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121:35–43.
- 61.** Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL, Patsch W, Lin TL, Clayton GW. Decreases in plasma high density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence *JAMA* 1987; 257:502–7.
- 62.** Dobs AS, Bachorik PS, Arver S, et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropomorphic parameters and age on hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1026–33.
- 63.** Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW, Rivier JE, Bremner WJ. Physiologic testosterone levels in normal men suppress highdensity lipoprotein cholesterol levels. *Ann Intern Med* 1992; 116:967–73.
- 64.** Jockenhovel F, Bullman C, Schubert M, et al. Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids in hypogonadal men. *Metabolism* 1999; 48:590–6.

- 65.** Morley JE, Peryy HM, Kaiser FE, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:149–52.
- 66.** Uyanik BS, Ari Z, Gumus B, Yigitoglu MR, Arslan T. Beneficial effects of testosterone undecanoate on the lipoprotein profiles in healthy elderly men. A placebo controlled study. *Jpn Heart J* 1997; 38:73–82.
- 67.** Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumot AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111:261–9.
- 68.** Phillips GB, Jing TY, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE LM. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens* 1993; 11:699–702.
- 69.** Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone administration in men with heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23:28.
- 70.** Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone* 1996; 18:171–7.
- 71.** Marin P, Holma S, Jonsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:991–7.
- 72.** Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–64.
- 73.** Ferenchick GS, Hirokawa S, Mammen EF, Schwartz KA. Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: Evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol* 1995; 49:282-88.
- 74.** Matsuda K, Mathur RS, Ullian ME, Halushka PV. Sex steroid regulation of thromboxane A2 receptors in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Prostaglandins* 1995; 49:183-96.
- 75.** Zucker TP, Higashiura K, Mathur RS, Halushka PV. Androstenedione increases thromboxane A2 receptors in human erythroleukemia cells. *Life Sci* 1996; 58:683-90.

- 76.** Haque SF, Matsubayashi H, Izumi S, et al. Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocrinol J* 2001; 46:33-41.
- 77.** Wattel E, Cambier N, Caulier MT, Sautiere D, Bauters F, Fenaux P. Androgen therapy in myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: A report on 20 cases. *Br J Haematol* 1994; 87:205-208.
- 78.** Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368–77.
- 79.** De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M, et al. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of pro-thrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997; 46:1287–93.
- 80.** Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, Spiers J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidaemic men. *J Lab Clin Med* 1993; 122:412–20.
- 81.** Phillips GB, Pinkerne II BH, Jing TY. The association of hypotestosteronaemia with coronary disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:701–15.
- 82.** Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessments of the effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease on young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347:849–53.
- 83.** Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCW. Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost* 1995; 74:693–726.
- 84.** Bonithon C, Scarabin PY, Bara L, et al. Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1988; 71:71–6.
- 85.** Noll G, Lammler B, Duckert F. Treatment with Stanozolol before thrombolysis in patients with arterial occlusions. *Thrombosis Research* 1985; 37:529–32.
- 86.** Thogerson AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first

myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241–7.

**87.** Bavenholm P, Faire U, Landou C, et al. progression of coronary artery disease in young male post-infarction is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19:402–10.

**88.** Sinkovic A. Pre treatment plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136:406–11.

**89.** Beer NA, Jakubowic DJ, Matt DW, Beer RM, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone Reduces Plasma Plasminogen Activator Inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci* 1996; 311:205–10.

**90.** Caron P, Bennett A, Camare R, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism* 1989; 38:1010–15.

**91.** Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:11–14.

**92.** Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24:147-155.

**93.** Gensini GG. Coronary arteriography. *Futura Publishing Co* 1975; 11:78-80.

**94.** Philips GB, Castelli WP, Abbott RD, McNamara PN. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *Am J Med* 1983; 74:863–66.

**95.** Entrican JH, Beach C, Carroll D, Kenmure ACF, Klopper A, Mackie M, Douglas AS. Raised plasma oestradiol and oestrone levels in young survivors of myocardial infarction. *Lancet* 1978; 18:487–490.

**96.** Klaiber EL, Broverman DM, Haffajee CI, Hochman JS, Sacks GM, Dalen JE. Serum estrogen levels in men with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1982; 73:872–81.

**97.** Luria MH, Johnson MW, Pego R. et al. Relationship between sex hormones, myocardial infarction, and occlusive coronary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:42–44.

- 98.** Takeda R, Ikeda M, Miyamori I, et al. Relationship of plasma levels of estradiol to the severity of coronary arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1987; 68: 175–176.
- 99.** Heller RF, Jacobs HS, Vermeulen A, Deslypere JP. Androgens, oestrogens, and coronary heart disease. *BMJ* 1981; 282:438–39.
- 100.** Philips GB. Evidence for hyperestrogenemia as risk factor for myocardial infarction in men. *Lancet* 1976; 11:14–8.
- 101.** Poggi UL, Arguelles AE, Rosner J, De Laborde NP, Cassini JH, Volmer MC. Plasma testosterone and serum lipid in male survivors of myocardial infarction. *J Steroid Biochem* 1976; 7:229–31.
- 102.** Barth JD, Jansen H, Hugenholtz PG, Birkenhager JC. Post heparin lipases, lipids and related hormones in men undergoing coronary arteriography to assess atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1983; 48:235–41.
- 103.** Breier C, Mühlberger V, Drexel H, et al. Essential role of post heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet* 1985; 12:1242–1244.
- 104.** Chute CG, Baron JA, Plymate SR, et al. Sex hormones and coronary artery disease. *Am J Med* 1987; 83:853–59.
- 105.** Goldberg RJ, Gore JM, Ziwe M, et al. Serum estradiol and coronary artery disease. *Am J Med* 1987; 82:1–7.
- 106.** Kabakçı G, Yildirim, A Can İ. Unsal İ, Erbas B. Relationship Between Endogenous Sex Hormone Levels, Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis in Men Undergoing Coronary Angiography. *Cardiology* 1999; 92:221–5.
- 107.** Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007; 19:176-82.
- 108.** Davood G, Amirezadega A, Borumand MA, Dehkori MR, Kazamisaeid .A, Yaminisharif A. The relationship between level of androgenic hormones and coronary artery disease in men. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18:362-6.
- 109.** Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and survival: comperison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population. *J Gerontol* 1969; 24:395-411.

**110.** English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21:890–894.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAS</b>	: Anabolik Androjenik Steroid
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozim Monofosfat
<b>DM</b>	: Diabetel Mellitus
<b>DHEA</b>	: Dehydroepiandrostenon
<b>DHEA-S</b>	: Dehydroepiandrostenon Sülfat
<b>DHT</b>	: Dehidrotestosteron
<b>EDRF</b>	: Endotel Bağımlı Releksing Faktör
<b>GF</b>	: Büyüme Faktör
<b>GBG</b>	: Gonadal Steroid Bağlayıcı Globulin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İCAM</b>	: İntrasellüler Adezyon Molekülleri
<b>İL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LİPa</b>	: Lipoprotein-a
<b>LV</b>	: Sol Ventrikül
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>PGI2</b>	: Prostatiklin I-2
<b>PAİ</b>	: Tromboliz İnhibitörü
<b>RCA</b>	: Sağ Koroner Arter
<b>SAP</b>	: Stabil Anjina Pektoris
<b>SHGB</b>	: Seks Steroidi Bağlayıcı Globulin
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>TXA2</b>	: Tromboksan A 2
<b>t PA</b>	: Doku Plazmin Aktivatörü
<b>VCAM</b>	: Vasküler Adezyon Molekülleri
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> (KAH risk faktörleri)	<b>12</b>
<b>Tablo 2</b> (Koroner arter segmentine göre gensini skoru katsayı çarpanları)	<b>33</b>
<b>Tablo 3</b> (Hasta grubunun gensini skoru)	<b>37</b>
<b>Tablo 4</b> (Hasta grubu ile Kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılması)	<b>38</b>
<b>Tablo 5</b> (Hasta grubu parametrelerinin gensini skorlamasına göre kendi içerisinde karşılaştırılması)	<b>40</b>
<b>Tablo 6</b> (Gensini skoru 40 ve üzerinde olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması)	<b>41</b>

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Şekiller</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> (Androjenlerin moleküler yapısı)	<b>16</b>
<b>Şekil 2</b> (Testosteronun biyosentezi ve metabolizması)	<b>17</b>
<b>Şekil 3</b> (İnsanda çeşitli yaştaki erkeklerde saptanan plazma testosteron düzeyleri)	<b>19</b>
<b>Şekil 4</b> (Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri)	<b>33</b>
<b>Şekil 5</b> (Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri)	<b>34</b>
<b>Resimler</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 1</b> (Sağ koroner arter)	<b>35</b>
<b>Grafikler</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik 1</b> (Hasta ve kontrol grubu verilerinin grafiksel karşılaştırılması)	<b>38</b>
<b>Grafik 2</b> (Hasta ve kontrol grubundaki diabet ve hipertansiyon oranları)	<b>39</b>
<b>Grafik 3</b> (Hasta grubu parametrelerinin kendi içerisinde gensini skorlamasına göre karşılaştırılması)	<b>40</b>
<b>Grafik 4</b> (Gensini skoru 40 ve üzerinde olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması)	<b>41</b>