

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPUZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN SERUM Lp(a)  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ VE KORONER ARTER HASTALIKLARI  
İLE İLİŞKİSİ**

**DR. ÖNDER ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZİ YÖNETEN  
PROF. DR. ATA ÖNVURAL**

88356

**İZMİR, 1999**

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU  
TEZ YÖNETİM SİSTEMİ**

## İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	5
II- MATERYAL VE METOD	7
III- GENEL BİLGİLER	54
IV- BULGULAR	71
V- TARTIŞMA VE SONUÇ	82
VI- ÖZET	83
VII- KISALTMALAR	85
VIII- LİTERATÜRLER	101

## ÖNSÖZ

*Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme katkıları olan, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Prof. Dr. Namık DEMİR, Prof. Dr. Turhan USLU, Doç. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Doç. Dr. Yakup ERATA, Doç. Dr. Cemal POSACI, Doç. Dr. Murat CELİLOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Uğur SAYGILI, Uzm. Dr. Sebahattin ALTUNYURT'a ve asistanlığımın başından sonuna kadar aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.*

*Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Biyokimya ABD Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Banu ÖNVURAL ve Dr. Hülya ÖZTÜRE'ye ayrıca teşekkür ederim.*

*Dr. Önder ÇELİK*

## **BAŞLARKEN**

*Gerek asistanlığım, gerekse tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve görüşlerinden yararlandığım saygı değer Hocam Prof. Dr. Ata ÖNVURAL'a teşekkür ederim*

*Dr. Önder ÇELİK*

## I-GİRİŞ ve AMAÇ

Kadınlar reproduktif yaşamları boyunca koroner arter hastalığından (KAH) korunurlar. Bu nedenle, koroner kalp hastalığı insidansı kadınlarda erkeklere göre 10 yıl geriden gelir; myokard enfarktüsü ve ani ölüm açısından ise 20 yıllık bir avantajları vardır. Bunun nedenleri çok değişik olsa bile; genç kadınlarda östrojene bağlı olan daha yüksek HDL düzeyleri, bu koruma için belirgin bir faktördür. Yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda kan HDL-C düzeyi 10ml/dl'den daha yüksektir ve bu fark, postmenopozal yıllarda da devam eder. Total LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha azdır; ancak menopoza sonra aniden yükselir. Menopoza sonra aterojenik lipidler 60 yaşına kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski kadınlarda iki katına çıkar. Bununla birlikte; tüm yaşlar gözönüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran 10 mg/dL daha fazladır. Bu yüksek HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL artırıcı) etkisini, erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) etkisini net bir şekilde yansıtmaktadır. Kabaca menopoz yaşlarında (48-55 yaşlar), ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir; Özellikle bu yaşlarda HDL-C düzeyinin düştüğü, LDL-C düzeyinin ise arttığı gösterilmiştir (1). İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL-kolesterolle göre kardiovasküler hastalıkla daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (2).

Literatür ışığı altında elde edilen mortalite verileri, kadınlarda ana ölüm nedeninin myokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olduğunu göstermektedir (3). Gelişmiş ülkelerde insanların %50'sinden fazlası KVH nedeniyle ölmektedir. Diğer kadın hastalıklarına ait mortalite verileri ile karşılaştırıldığında, meme kanseri, endometrium kanseri ve osteoporotik kırıkların toplamından daha fazla KVH olgusu vardır (4).

Genel olarak KVH'lar ve özellikle de myokard enfarktüsü (MI) yakın zamana kadar erkek hastalığı olarak kabul edilmekteydi. Bu 50 yaş ve altı için doğrudur. Erkeklerde ateroskleroz, kadınlara göre daha erken yaşta

başlamaktadır. Ancak yaşla birlikte kadınlar da, KVH'ların tüm formlarını hemen hemen erkeklerle eşit oranda yakalamaktadır. Aslında kalp hastalığı insidansı kadında da erkekteki gibi 44 yaşın üzerinde artmaya başlamakta ve tüm kanserlerle kalça kırıklarının toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır.

Gonad hormonları, plazma lipid metabolizmasının güçlü modülatörleridir. Erkek ve kadın arasındaki farklılıklar, temelde hormon değişikliklerine bağlı olarak puberte döneminde başlar ve yaşam boyu sürer. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, LDL-C düzeyleri erkeklere göre daha düşük, HDL-C düzeyleri ise daha yüksektir. Her iki cinste, LDL-C düzeyleri yaşla birlikte aşamalı bir artış gösterir, ancak postmenopozal kadınlarda bu artış çok daha yüksektir. Genel olarak, postmenopozal kadınlarda, LDL-C'deki belirgin artış ile birlikte, TG artışı ve HDL-C düşüşü veya HDL-C'de değişiklik olmaması gözlenir. Bu postmenopozal kadında, lipid profilinin daha maskülen ve daha aterojenik hale gelmesi demektir.

Plasma lipid profilindeki değişiklikler, KVH riski açısından tartışılmaz bir öneme sahiptir. Ancak, östrojen uygulaması ile lipid profilinde meydana gelen değişiklikler %20-30'luk bir risk azalması sağlamaktadır. Azalan riskin %70-80'i ise östrojenin aşağıdaki etkilerine bağlı olarak gelişmektedir;

### **Östrojen eksikliği olan hayvan/insanlara östrojen verilmesi, KVH riskini %50-60 azaltır**

1) %2-3'lük risk azalması, plazma lipid profilindeki değişikliklere bağlıdır.

- HDL-C düzeylerini artırır
- LDL-C düzeylerini azaltır
- LDL-C'ün oksidasyonunu azaltır
- Lipoprotein (a) düzeylerini azaltır

2) Azalan riskin %70-80'i, endotel hücreleri ve damar duvarında bulunan diğer hücreler üzerindeki direkt etkilerine bağlıdır. Bu etkiler;

- Vasküler reseptörlere bağlanır
- Vasküler tonusu azaltır

- Endotelial fonksiyonları korur
- Prostaglandin ( PGI<sub>2</sub> ) salınımını artırır
- Tromboksan A<sub>2</sub> formasyonunu azaltır
- Fibrinojen düzeylerini azaltır
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1'i ( PAI-1 ) azaltır
- Açlık kan şekerini azaltır
- İnsülin rezistansını azaltır
- Faktör VII düzeylerini azaltır
- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır
- Sistemik kan basıncını düzeltir
- Trombosit agregasyonunu azaltır
- Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltır
- Antioksidan ve kalsiyum antagonisti etkisi vardır
- Adrenerjik cevabı inhibe eder
- Renin-angiotensin, relaxin, serotonin ve homosistein metabolizmasını da etkiler (5,6).

Östrojenin indüklediği endometrial hiperplazi ve karsinom riskini azaltmak için tedaviye progesteron eklenmesi yaygın bir klinik yaklaşımdır. Ancak E+P tedavisinin KAH ve lipoprotein metabolizması üzerine olan etkileri hakkında çok fazla bilgi yoktur (7). Genelde E ve P lipoprotein profili üzerinde birbirine zıt etkilere sahiptirler. Lipoprotein profilindeki bu zıt etkiler kullanılan östrojen veya progesteron analogunun tipi, dozu ve kullanım yolu gibi parametrelerle modifiye edilebilir (8,9). E+P kombinasyonu, progesteronun lipid profili üzerine olan olumsuz bazı etkilerini önlerken, östrojenin lipid profili üzerine olan olumlu etkilerinin devam etmesine izin verir (8).

C-21 derivatives progesteronların (MPA) lipid profili üzerine, C-19 nor derivelerinden daha az olumsuz etkiye sahip olduğu bilinmektedir (10).

Lp(a) düşük dansiteli lipoproteinlerin LDL reseptörlerine bağlanan bir alt sınıfıdır. Lp(a)'nın ateroskleroz ve arteriyel tromboza eğilimli kadınların belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (11). Lp(a)'nın bir

alt fraksiyonu olan apolipoprotein(a) yapısal olarak fibrinolitik bir enzim olan plazminojene büyük bir benzerlik göstermektedir. Bu nedenle apolipoprotein(a) fibrine bağlanıp, doku plazminojenini inhibe ederek ya da fibrinin plazmin tarafından eritilmesini engelleyerek, fibrinolizi bloke edebilir. Lp(a), fibrinden zengin pıhtıların oluşumuna da yardımcı olarak, hasara uğramış kan damarlarının onarımına destek olur. Ancak, aşırı miktarda Lp(a), plazminojen gibi fibrini çözme yeteneğine sahip olmadığı için ateroskleroza hızlandırır. Lp(a)'nın koroner kalp hastalığında (KKH) önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12). Lp(a), özellikle prematür KKH, aile öyküsü olan kişilerde yüksektir. Yüksek lipoprotein düzeyleri bir şekilde myokart infarktüsü (MI) ve inmede rol oynamakla birlikte, rollerinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca şu ana kadar Lp(a)'nın güvenli plazma düzeyleri saptanmamış ve Lp(a) düzeylerinin düşmesinin KAH riskini azalttığını gösteren tamamlanmış bir çalışma da yoktur (13).

Plazma Lp(a) düzeyleri primer olarak kalıtsal bir özellik gösterir. Hormonal, metabolik ve sex hormon düzeyleri tarafından etkilenmekle birlikte, Lp(a)'nın serum konsantrasyonları esas olarak apolipoprotein(a) gen lokusu tarafından kontrol edilir (14,15).

Niacin, neomicine ve omega-3 yağ asitleri Lp(a) düzeylerinde orta derece bir düşüş sağlarken, gemfibrozil dışında birçok konvansiyonel hiperlipidemi tedavisi kaydadeğer bir düşüşe neden olmaz (14,16,17,11). Anabolik-androjenik bir steroid olan Stanozolol Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olur (18). Prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi alan erkek hastalarda tedavi süresince serum Lp(a) düzeylerinde düşme saptanır (19). Postmenopozal semptomların tedavisinde kullanılan sentetik anabolik-androjenik bir madde olan tibolon'da Lp(a) düzeylerinde %48'lik bir düşüşe neden olur (20).

Lp(a)'nın ateroskleroza hızlandırma mekanizması açık değildir, ancak bazı varsayımlar vardır: Aterosklerotik lezyonlarda apo(a) ve apoB bulunmuştur. Aortta apo(a)'nın apoB'ye oranı plazmadan yüksektir. Apo(a)'nın



arteryel dokuda yüksek oluşu, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve fibronektin gibi intima komponentleriyle etkileşme yeteneğine bağlı olabilir, bu suretle aterogenezi başlatabilir veya artırabilir. Ayrıca (3-karoten içeriğinin daha düşük olmasına bağlı olarak Lp(a), LDL'den daha kolay okside olabilir. Okside Lp(a) agregasyona eğilimlidir, monosit-makrofajlar tarafından alınır ve köpük hücre oluşumunu indükleyebilir [21]. Okside Lp(a), ayrıca, endotelyum bağımlı vazodilatasyonu bozabilir [22]. Diğer bir mekanizma apo(a)'nın plazminojene yapıcı benzemesi nedeniyle, Lp(a)'nın fibrinolizi kompetitif inhibe ederek trombozu artırması olabilir [23].

Bu çalışmadaki amacımızı üç başlık altında toplayabiliriz;

- 1- Altı ay süreyle siklik E+P tedavisi verdiğimiz 19 postmenopozal hasta ve yine altı ay süreyle vitamin tedavisi verdiğimiz 10 postmenopozal hastanın plazma Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna (n=14) göre anlamlı olarak düşüp düşmediğini saptamak.
- 2- E+P tedavisi ile vitamin tedavisinin Lp(a) düzeyleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak.
- 3- E+P tedavisi ve vitamin tedavisinin majör KVH risk faktörleri olan; LDLC, HDLC, total kolesterol ve TG düzeylerine etkisini araştırmak.

## II-MATERYAL ve METOD

**Hastalar:** Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menapoz polikliniğine 1997-1998 yılları arasında müracat eden, yaşları 45 ile 64 arasında değişen ve aşağıda belirtilen kriterlere uyan 43 sağlıklı postmenapozal kadın üzerinde yapıldı.

- 1- Bir yıldan uzun süren sekonder amenore
- 2- Yüksek FSH, LH düzeyleri ( $> 50$  mIU/ml) ve düşük östradiol düzeyleri ( $< 20$  pg/ml)
- 3- Son iki ay içerisinde herhangi bir medikasyon almamış olması.

Bu kriterlerin dışında diyabetik ve diğer endokrinopatisi olan hastalar ile ailesel hiperkolesterolemisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

43 Hastanın 14'ü (  $n = 14$  ) kontrol grubunu oluştururken, 19 hastaya (  $n = 19$  ) 21 gün siklik equin-konjuge östrojen (Premarin), 0.625 mg/gün ve siklusun son on günü 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat (Provera,Farlutal), 10 hastaya da (  $n = 10$  ) polivitamin tedavisi verildi.

Çalışmaya katılan bütün hastalar ( Östrojen - progesteron grubu, vitamin grubu ve kontrol grubu ) tedavi öncesi, jinekolojik muayene, meme muayenesi, abdominal USG ve servikal sitoloji ile değerlendirildi.

**Plazma lipid determinantlarının ölçümü:** 12 saatlik açlığı takiben tedavi ve kontrol grubundaki hastalardan düz kan ve etilendiamintetraasetikasit ( EDTA ) içeren tüplere kan örnekleri alındı. Örnekler  $+4C^{\circ}$  de 1500 g'de 10 dk. süreyle santrifüj edilip plazmaları ve serumları ayrıldı. Daha sonra elde edilen plazmalarda; total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, serumlarda ise Lp(a) düzeyleri ölçüldü.

HDL-C konsantrasyonları direkt olarak, kolesterol esteraz ve kolesterol oxidazın katalizlediği enzimatik yöntemle, Randox ( Antrim, United Kingdom ) kiti ile, Hitachi 747 - 200 ( Japan ) otoanalizöründe çalışıldı.

LDL-C düzeyleri; Trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl'nin altında olan hastalarda LDL-C, Friedewald formülü ile total kolesterol, HDL-C ve trigliserid değerlerinden hesaplandı. Trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda LDL-C analizi Biocon ( Burbach, Germany ) ticari kiti ile enzimatik olarak çalışıldı.

Lp(a) analizi, Lp(a) ELISA ( Boehringer Mannheim ) kiti kullanılarak fotometrik yöntemle yapıldı.

Total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları Randox ( Antrim, United Kingdom ) ticari kitleri ile Hitachi 747 - 200 ( japan ) otoanalizöründe çalışıldı.

Tedaviden 6 ay sonra alınan kan örneklerinde yukardaki biyokimyasal analiz yöntemleriyle total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C ve Lp(a) düzeyleri kontrol grubunda ve tedavi grubunda yeniden çalışıldı.



### III-GENEL BİLGİLER

#### LİPOPROTEİN (a)

Lp(a), apolipoprotein (a)'nın varlığıyla tanımlanan ve apolipoprotein B-100 ile disülfid bağları yapan bir makro-moleküler yapıdır.

İlk kez 1961 yılında, multiple kan transfüzyonu yapılmış hastaların serumunda  $\beta$  lipoproteinlerin presipitat oluşturması, bunların antijenik değişimlerine dikkat çekmiştir.

1963 yılında Berg immünize tavşan ve insan LDL'sini kullanarak insan  $\beta$  - lipoproteinlerin antijenik farklılıklar içerdiğini gösterdi (24). Bu sıralarda 1019-1063 g/L dansitede Lp(a) antijeni bulundu. Yapılan gen çalışmaları ile Lp(a) antijeninin LDL'nin genetik varyantı olduğu ve genetik geçişli olduğu belirlendi (25).

1970'lerde yapılan çalışmalarla, Lp(a)'nın içeriğinin LDL'ye benzer olmasına karşın, Lp(a) antijeni taşıyan lipoproteinlerin daha çok karbonhidrat içerdiği ve bu nedenle LDL'den farklı olduğu ve pre  $\beta$  mobilitesi gösterdiği bulundu. Ayrıca serumun ultrasantrifügasyonunda VLDL (pre- $\beta$  lipoproteinler) yüzerken, Lp(a)'nın batması üzerine, Lp(a), batan pre- $\beta$  lipoprotein olarak adlandırıldı. Bunu takiben "a" antijeni taşıyan lipoproteinler 1060 - 1120 g/L dansite arasındaki HDL fraksiyonunda gösterildi. Daha sonra da 1050-1060 g/L dansite aralığındaki dar bölgede HDL-LDL dışındaki lipoproteinin Lp(a) olduğu anlaşıldı.

Lp(a)'nın plazma düzeyleri popülasyonlarda oldukça değişiktir. Değerleri 0-100 mg/dl arasında değişebilir. Siyahlardaki dağılımı daha sabit ve kan düzeyleri, beyazlara göre yüksek bulunmuştur. Lp(a) konsantrasyonları kadın ve erkeklerde anlamlı olarak farklılık göstermemiştir (26) ve yaş ile değişim gözlenmemiştir.

#### Lp(a)'nın Metabolizması

$I^{125}$  ile işaretlenmiş Lp(a) partiküllerinin, immunokimyasal presipitasyonu tüm apo (a)'nın apo B'ler ile bağlı olduklarını göstermiştir. Disülfid bağları yıkılıp, apo (a) ayrıldıktan sonra kalan kısım LDL ile özdeştir. Bazı yapısal benzerlikler olmasına rağmen, LDL'den farklı olarak, Lp(a), VLDL metabolizmasının sonunda oluşan bir molekül değildir. Trigliceridden zengin olmasına rağmen LDL'den geliştiğine dair

bulgu yoktur. Lp(a) ve LDL metabolizmalarının bağımsız olduğu düşünülebilir. Örneğin kolesterolden zengin bir beslenme Apo B'yi ve LDL'yi yükseltmekte, Lp(a)'da bir değişim yaratmamaktadır (24,27,28). Nikotik asit ve neomisin hariç, lipid düşürücü ilaçların da Lp(a) konsantrasyonuna çok az etkileri vardır (24). Bir çalışmada post-menopozal kadınlarda replasman (östrojen-progesteron) tedavisinin Lp(a) konsantrasyonuna etkisi incelenmiş, kontrol grubunda fark olmamasına karşın, hasta grubunda düşme görülmüştür (26). Böylece östrojen-progesteron tedavisi, sadece LDL-C'ü düşürüp, HDL-C'ü yükselterek değil, aynı zamanda Lp(a) konsantrasyonunu düşürerek de ateroskleroz riskini azaltır sonucuna varılmıştır (26). Anabolik steroid ilaçlar Lp(a) konsantrasyonunda azalmaya neden olur ve endokrin hastalıklar Lp(a) metabolizmasını etkileyebilir (29). Plazma Lp(a) düzeyi 300 mg/L üzerine çıktığı zaman myokard enfarktüs riski 2 kat, LDL ve Lp(a) birlikte yükseldiği zaman ise 5 kat arttığı bildirilmiştir (30). Öte yandan Lp(a)'nın serum konsantrasyonunun, kronik renal yetmezlikte, akut myokard enfarktüsünde ve cerrahi girişim sonrası akut fazda yükseldiği, tıkanma sarılığında ise düştüğü bildirilmiştir (30). Ayrıca Macda ve arkadaşları da (31), Lp(a)'nın akut faz reaktanı gibi davrandığını ve myokard enfarktüsü ve cerrahi sonrası arttığını rapor etmişlerdir. Lp(a)'nın serum konsantrasyonunun Apo E polimorfizminden de etkilenmediği bildirilmiştir.

Lp(a)'nın major sentez yeri karaciğerdir. Yıkım yeri ve mekanizması henüz belli değildir. Genellikle Lp(a)'nın LDL reseptörlerine, LDL'ye eşdeğer bir afiniteyle bağlandığı ve LDL reseptörlerinin arttığı durumlarda klerensinin arttığı söylenebilir.

### **Lp(a), Koroner Hastalık ve Tromboz**

İlk kez 25 yıl önce Renninger ve arkadaşları (24) myokard enfarktüsü ile Lp(a) arasında bir ilişkiden söz etmişlerdir. Bazı çalışmalarda da, aterosklerotik kalp hastalığı olan kişilerde yavaş pre-beta lipoproteininin yüksekliği bulunmuştur. Bugün Lp(a)'nın yüksek konsantrasyonlarının prematüre kalp-damar hastalığı yönünden bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmekte, ayrıca bazı çalışmalarda serebrovasküler hastalık için de bir kriter olabileceği söylenmektedir (25, 32).

Lp(a) partiküllerinin tercihen arteriyal damar duvarlarına bağlandığı ve ayrıca koroner by-pass greftlerine bağlanarak restenoza neden olduğu gösterilmiştir (24,34). Lp(a)'nın LDL'den daha fazla derecede arteriyal glikozaminoglikanlarla etkileşerek, intimada büyük oranda biriktiği söylenmektedir. Ayrıca; Cushing ve arkadaşları

(34) Lp(a)'nın LDL'den daha fazla oranda ven greftlerinde biriktiğini bildirmişlerdir. Lp(a) ve LDL-C'ün birlikte artımı sinerjistik etki yapmakta ve koroner arter hastalık gelişme riskini daha fazla artırmaktadır. Familial hiperkolesterolemisi (FH) olan hastalarda Lp(a) değerleri; normal bireylere göre 3-4 kat daha fazla olmaktadır (35). Diğer hiperlipidemilerle kıyaslandığında, FH'de artmış olan koroner kalp hastalığı riskinin Lp(a) artışına bağlı olabileceği öne sürülebilir.

### **Lp(a)'nın Fizikokimyasal Heterojenitesi**

Lp(a) üniform bir molekül değildir. Bazı kişilerde farklı dansitede, farklı özellikler içeren Lp(a)'lar bulunmaktadır. Lp(a)'larına bağlıdır. Apo (a)'nın molekül ağırlığı 280-838 kilo Dalton arasında değişmektedir. Apo (a) izoformlarını sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforeziyle ve modifiye immunoblotting tekniği (36) ayırmak mümkündür. Tüm insanlarda farklı iki veya daha çok apo (a) izoformuna rastlanmaktadır. İzoformların sayısı 12'ye ulaşabilmektedir. Apo (a)'nın en sık görülen izoformlarının apo(a) gen lokuslarındaki farklı allellerce belirlendiğine inanılmaktadır. Utermann'ın sağlıklı Avustralya popülasyonunda yaptığı bir çalışmada Lp(a) düzeyleri yüksek olanlarda daha küçük apo (a) izoformları bulunduğu, düşük Lp(a) düzeylerinde ise daha büyük izoformların bulunduğu belirtilmektedir (37). Yani apo (a) büyüklüğü ile plazma Lp(a) düzeyi ters ilişkilidir.

### **Apolipoprotein (a) ve Plazminojen**

Lp(a)'nın lipid kompozisyonu LDL'ye benzemesine rağmen protein kompozisyonu farklıdır, apo B-100 ve apo (a) olmak üzere 2 tane major protein içerir. Apo (a) ile plazminojen arasında yapısal benzerlik vardır (38,24,27). Apo (a) nın yapısal genleri 6. kromozomdadır ve plazminojen geniyle komşudur. Apo (a) 2 adet plazminojene benzer bölge içerir. Birincisi kringle 5 sahasıdır, burası plazminojenle %82 aminoasit zincir benzerliği, %91 de nükleotid benzerliği gösterir. Diğeri kringle 4 bölgesinin muhtemel tekrarlarıyla oluşur ve %61-75 aminoasit benzerliği, %75-85 de nükleotid benzerliği göstermektedir. Kringle'ler halka benzeri, disülfid bağla stabilize edilmiş, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemde de bulunan protein yapılarıdır. Apo (a) plazminojendeki gibi serin-proteaz bölgesi içerir fakat bu bölge afonksiyoneldir. Apo (a) fenotipindeki büyüklük farkları primer olarak kringle 4 bölgesinin sayısına bağlıdır. Genelde Lp (a) moleküllerinde 2 tane apo (a) olabilmektedir.

## **Lp(a) ve Fibrinolizis**

Yapılan çalışmalarda artan Lp(a) konsantrasyonlarının plazmin yapımını azaltarak fibrinolizisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Lp(a)'nın, fibrin üzerindeki yapışma yeri için, plazminojenle yarışmaya girerek veya plazminojenin aktivasyonunu engelleyerek etki ettiği gösterilmiştir (31,24).

M.C. Alessi ve arkadaşları (13) anjina pektorisli hastalarda plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve Lp(a) konsantrasyonu arasında bağlantı olmadığını göstermişler ve Lp(a)'nın patolojik rolünün plazma fibrinolitik sistem üzerine etkisiyle olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Plazminojen ve apo (a)'nın yapısal benzerliğinin aterogenezde nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir. Bu konuda açıklama getirecek çalışmalara gereksinim vardır. Endotel hücreler intimal yüzeyde geçerli bir fibrinolitik sistemi regüle eder ve bu sistemde rol alan maddeleri sentezlerler. Endotel hücre kültürlerinde bu hücrelerin t-PA (tissue type plasminojen activator) sentezlediği ve sağladığı gösterilmiştir (39), t-PA endotel hücre yüzeyine en az 2 yerde bağlanabilme özelliğine sahiptir. Bu bağlanma yerleri t-PA'nın katalitik aktivitesini korur ve fizyolojik inhibitörlerle karşılaşmasını engeller. Lp(a)'nın plazminojen yerine bu t-PA ile ilişki kurduğu, plazmin üretiminde endotel yüzeyinde bir defekte yol açtığı iddia edilmektedir. Bunun doğrulanması için lezyonlarda Lp(a) birikmesinin gösterilmesi ve hipofibrinolizis varlığının kanıtlanması gerekir. İmmunohistokimyasal yöntemle Lp(a)'yı bu lezyonlarda göstermek mümkün olmuştur. Sıvı-faz çalışmalarında plazmin üretiminde bir defekt olduğu gösterilememiş, ancak bir yüzeye bağlı çalışmalarda plazmin aktivitesinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir (40). Lp(a), plazminojen bağlanma yeriyle kompetisyon göstermesi yanında t-PA aktivitesini plazminojenin hidrolizini engellemek suretiyle azaltabilmektedir (39).

## **Kadınlarda Kardiovasküler Hastalık**

Kardiovasküler hastalık, ABD'de en yaygın ölüm nedenidir. Koroner kalp hastalığı, kalp hastalığı, serebral vasküler hastalık, hipertansiyon ve periferik vasküler hastalık buna dahildir. Kalp hastalıkları ABD'de kadınlar için önde gelen ölüm nedenidir. Bunu malign neoplazmlar, serebrovasküler hastalık ve motorlu araç kazaları takip eder. ABD'de kardiovasküler hastalık nedeniyle her yıl 500.000 kadın ölmektedir (4).



Kardiovasküler hastalıkların çoğu major damarlardaki aterosklerozdan kaynaklanır. Risk faktörleri erkekler ve kadınlar için aynıdır. Bunlar; tansiyon yüksekliği, sigara kullanma, diabetes mellitus ve obezitedir. Bu faktörlere göre bakıldığında, erkeklerin koroner kalp hastalığına yakalanma riski kadınlardan 3.5 kez daha fazladır. Kadınların değişmekte olan yaşam tarzları (örneğin ev dışında çalışmak gibi) gözönüne alındığında bile kadınlar, koroner kalp hastalığı riski yönünden avantajlarını yine de korumaktadırlar.

Son 30 yılda, Amerika Birleşik Devletlerinde stroka bağlı mortalite %60; koroner kalp hastalığına bağlı mortalite %30 azalmıştır. Bu düşüşün bir kısmı tıbbi ve cerrahi bakımdaki ilerlemelerle izah edebilir, fakat gelişmenin %60-70'i koruyucu önlemlere bağlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik tecrübelerden sağlanan veriler sigara kullanmaya bağlı morbidite ve mortalitede, kan basıncının düşürülmesinde ve kolesterolün azaltılmasında bir düşüş olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamada koruyucu tıp ve sağlığı artırma çabaları için kuvvetli ve giderek büyüyen bir bilimsel temel mevcut olduğunu yeni yeni takdir edebilmekteyiz.

Kardiovasküler hastalığın önlenmesini konu edinen çoğu araştırma erkek hastalarla yapılmaktadır. Sonuçların erkeklerden kadınlara aktarılabilip aktarılamayacağına dair bir kısım şüpheler bulunmakla birlikte riskin önlenmesi için öne sürülen tavsiyelerin çoğu erkekler ve kadınlar için aynıdır. Kadınlarda risk faktörlerinin değiştirilmesinin farklılık yarattığına dair kanıt, ABD'de 1963'ten 1983'e kadar kadınlardaki kardiovasküler ölüm oranlarının %43 azalmış olmasından elde edilebilir.

Günümüzde Kardiovasküler hastalığa karşı korunmada postmenopozal östrojen replasman tedavisinin çok büyük yararı olduğu ve bu yararın büyüklüğünün kayda değer bulunduğu güvenle ileri sürülebilir. Kardiovasküler hastalık ve seks hormonları arasındaki bağlantıda bu koruma için güvenilir gerekçeler bulunmaktadır.

### **Erkekler ve Kadınlar Arasındaki Fark**

Reprodüktif yıllar boyunca kadınlar koroner kalp hastalığından korunurlar. Bu nedenle kadınlar, koroner kalp hastalığı insidansında erkeklere göre 10 yıl geriden gelirler; myokard enfarktüsü ve ani ölüm açısından ise 20 yıllık bir avantajları vardır. Bunun nedenleri karmaşıktır; fakat, östrojenin sağladığı bir etki olan menopoz öncesi kadınlardaki yüksek HDL-C düzeyleri bu koruma için belirgin bir faktördür. Bu dönemde kadınlarda kan HDL-C düzeyi 10mg/dL daha yüksektir ve bu fark,



postmenopozal yıllarda da devam eder. Total LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha azdır; ancak menopozdan sonra aniden yükselir. Menopozdan sonra aterosjenik lipidler 60 yaşına kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski kadınlarda iki katına çıkar. Erkeklerle göre kadınlarda bulunan daha yüksek HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı); erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) net etkisini yansıtmaktadır. HDL tarafından sağlanan korumanın kesin mekanizması tamamen anlaşılamamıştır; fakat HDL'nin kolesterolün makrofajlardan ve arterlerin intimal duvarından çıkmasını sağladığı söylenebilir. Kabaca menopoz yaşlarında (48-55 yaşlar), ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklerle göre daha fazla yükselir; HDL düzeyi düşer, LDL ise artar (1). İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL-kolesterolle göre kardiovasküler hastalıkla daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (2,41).

Mortalite istatistiklerinin cross-sectional incelemeleri, hem erkeklerde hem de kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölümlerde artan yaşla birlikte sabit bir artışın olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu düzgün lineer artış, menopozun kalp hastalığına bağlı ölümler üzerinde etkisi olduğunu gösterememiştir. Ancak; cross-sectional çalışmalar, menopozdan sonra aterosjenik özellikte bir lipid ve lipoprotein profiline doğru bir kayma olduğunu göstermektedir (3). Bu durum, menopoz süresince tek başına yaşlanmaya bağlı etkiyi aşan bir ölçüde HDL'de azalma, LDL'de artma olduğunu ortaya koyan longitudinal takiplerle de doğrulanmıştır (1). Menopozdan sonraki yıllarda kardiovasküler hastalık insidansında izlenen artış da bu durumu yansıtmaktadır.

Yeni belirlenen bir başka faktör ise hormonlarla yaşlar arasındaki bağlantıdır. Gövdeye ait yağlılık kadınlarda koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür ve göreceli bir androjenik durum, hipertansiyon, lipid ve karbohidrat metabolizması bozukluklarıyla birlikte (42). Santral yağ dağılımı, kadınlarda total kolesterol, trigliseridler ve LDL artışıyla pozitif olarak; HDL ile negatif olarak bağlantılıdır (43). Abdominal yağlılıkla birlikteki aterosjenik lipid profili, en azından kısmen insülinle östrojen arasındaki etkileşimle yaratılmaktadır (44).

Postmenopozal olarak kullanılan östrojenin farmakolojik etkileri yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Östrojen trigliserid düzeylerini ve LDL katabolizmasını arttırır. Lipoprotein reseptör aktivitesini artırarak LDL düzeylerinin azalmasına; HDL'nin ise artmasına neden olur (45). LDL'nin partikül büyüklüğü, östrojen

tedavisiyle giderek küçülür (ters bir etki). Bununla birlikte; bu değişikliğin hangi dereceye kadar dozla ilgili olduğu belli değildir ve klinik öneminin ne olduğu anlaşılmamıştır. Dahası; LDL partikül büyüklüğündeki bu değişim, östrojenin antioksidan aktivitesiyle kompanse edilebilir. Bu aktivite, lipoprotein oksidasyonunun inhibe edilmesiyle ateroskleroza karşı korunma sağlar (46).

Hayvan çalışmaları, östrojenin ateroskleroz gelişimini lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak bir veya birden fazla mekanizmayla inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sonuç, insan arterlerinin endotelyumunda ve düz kaslarında belirgin derecede östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunmasıyla da desteklenmektedir (47). Pekçok çalışma, bu reseptörlerin kolesterol değişimini, trombosit agregasyonunu, düz kas proliferasyonunu ve prostoglandin sistemindeki değişimleri etkileyerek fizyolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir.

Bunlardan ötürü; östrojenin kardiovasküler hastalığa karşı koruyucu bir rolü olduğunu destekleyen biolojik ve mantığa uygun bir gerekçe bulunmaktadır.

### **Östrojeni Destekleyen Kanıtlar**

Literatürün gözden geçirilmesi, östrojen kullananlarda kardiovasküler hastalık riskinin azaldığına dair ezici bir destek sağlamaktadır. Rochester (48,49) Minnesota'da popülasyon-tabanlı olarak yapılan bir çalışmada, uygun olan tüm kadınların östrojen kullanması durumunda myokard enfarktüslerinin %45 oranında azaltılabileceği sonucuna varmıştır. Bu, sigaranın bırakılması veya hipertansiyonun önlenmesi ile karşılaştırılabilecek kadar büyük bir etkidir (49).

Önemli ve geniş ölçekli cross-sectional bir çalışmada (1.444 olgu ve 744 kontrol), koroner arteriografi çekilen postmenopozal kadınları birbirleriyle karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçları östrojen kullanan kadınlarda relatif koroner hastalık riskinin %56 oranında azaldığını, 70 yaşın üzerindeki kadınlarda ise %44'lük bir risk azalması olduğunu gösterdi. Bunun dışında iki gözlem daha özellikle dikkate değerdi: Birincisi, östrojenin koruyuculuğu, yüksek kolesterol düzeylerinde artmıştı, ikincisi ise sigara kullananlardaki koruyuculuğun derecesi kullanmayanlara göre daha azdı (50).

Framingham çalışması (51) 1978 ve 1985'te verilerini sunmuş ve östrojen kullananlarda kardiovasküler hastalık riskinin %50 azaldığını belirtmiştir. Ancak östrojen kullananlarla kullanmayanlar arasında fatalite yönünden farklılık saptamamıştır.

Nispeten kontrol altında ve belirli koşullarda yaşayan geniş bir emekli topluluğunda prospektif ve longitudinal olarak yapılmış olan Leisure Dünya Çalışması (52), halen östrojen kullananlarda ve geçmişte kullanmış olanlarda myokard enfarktüsüne bağlı ölüm riskinde azalma olduğunu belgelemiştir.

2.270 kadının prospektif olarak 8.5 yıl izlendiği Lipid Araştırma Kliniği Takip Çalışması (The Lipid Research Clinics Follow-up Study), relatif fatal kardiovasküler hastalık riskinde, halen sigara kullananlar ve bırakmış olanlar da dahil olmak üzere, şuan östrojen kullananlarda %63'lük bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (53).

Östrojen koruyucu etkisini, spesifik farmakolojik özellikleriyle gösterir. Östrojen kullanmış olanlarda yaklaşık %75'lik genel mortalitede düşme kalp hastalığına karşı korunmaya bağlıdır. Bu korunmanın mekanizması kısmen östrojenin lipoprotein düzeyleri üzerine olan farmakolojik etkilerine bağlıdır. Walnut Creek Çalışması'nda 0.625 mg konjuge östrojen ortalama olarak HDL'de %9 artma, LDL'de %4 azalma, ve HDL/LDL oranında %7 artmaya neden olmuştur.

Östrojen tedavisinin lipid profili üzerindeki etkisi, kadınlar östrojen kullanmaya devam ettikleri sürece devam etmektedir. Daha yüksek bir HDL-kolesterol düzeyi ve daha düşük bir LDL-kolesterol düzeyinin postmenopozal tedavi süresince en az 10 yıl devam ettiği belgelenmiştir. Bununla birlikte; sağlanan koruyuculuğun derecesi, istatistiksel olarak lipoprotein profili üzerinde saptanan etkiye oranla daha fazladır. Bu nedenle; lipoproteinler tarafından sağlanmayan korunma giderek önem kazanmaktadır.

### **Lipidler ve Lipoproteinler Tarafından Sağlanmayan Korunma**

Maymunlarda yapılan önemli bir çalışma, östrojenin ateroskleroza karşı koruyucu etkisini desteklemiştir. Bu etkinin mekanizması kolesterol profilinden bağımsızdır. Östrojen ve yüksek doz progestin kombinasyonunun oral yoldan, yüksek kolesterol içerikli diyetle beslenen maymunlara verilmesi, HDL kolesterol düzeyinde izlenen azalmaya rağmen koroner aterosklerozun ilerlemesini azaltmıştır. Benzer başka çalışmalarda östrojen tedavisi, arterial lezyon gelişimini belirgin şekilde önlemiştir ve bu etki, tedavi rejimine progestin eklendiğinde azalmamıştır. Bu sonuçlar zaten uygun kolesterol profillerine sahip olan kadınların bu ilave etkiden yararlanabileceklerini düşündürmektedir. Progestasyonal ajanların etkisi gözönüne alındığında, HDL'nin azaltılması, eğer artmış östrojen etkisiyle dengelenmişse, mutlaka aterojenik etki olacağını göstermez (54).

Maymun kolonisi çalışmaları, postmenopozal bir modele kadar ilerlemiştir (ooferektomili maymunlar). Hormon tedavisi uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hem tek başına östrojen, hem de siklik östrojen ve progesteron tedavisi ile, yine dolaşımdaki lipid ve lipoproteinlerin yarattığı etkilerden bağımsız olarak, ateroskleroz oluşumu belirgin biçimde azaltılır. Oldukça aterojenik bir diyetle beslenmekte olan bu maymunlarda, LDL birikiminin doğrudan engellendiği ve arterial damarlardaki LDL metabolizmasının artırıldığı gösterilebilmiştir (55).

Bunlardan dolayı: östrojen, arterial duvar üzerinde, dolaşımdaki lipoproteinlere olan etkilerinden bağımsız olarak, doğrudan koruyucu bir etki sağlar. Arterial endotelyum ve düz kaslarda seks steroidleri reseptörlerinin bulunması, bu doğrudan etkinin önemine destek sağlar. Bununla birlikte: mekanizmanın işleyişi bilinmemektedir. Endotelyum, kontraksiyon şiddetini ve çevredeki düz kasların işlevlerini ayarlar. Bunu, primer olarak endotelyumdan türeyen gevşetici ve kasıcı faktörlerin (EDRFs ve EDCFs) salınımıyla gerçekleştirir. Hipertansiyonda ve diğer kardiovasküler hastalıklarda, EDRFs (muhtemelen nitrik oksit) salınımı azalmıştır; öte yandan EDCFs (en önemlisi endotelin-1) salınımı artmıştır (56). Nitrik oksit (ve östrojen), aynı zamanda trombositlerin adezyon ve agregasyonlarını prostasiklinle (bu da endotelyumdan köken alan potent bir vazodilatördür) sinerjik olarak engellerler (57). Bu lokal etkiler seks steroidleri için benzer olan etki şekilleridir. Östrojenin vazodilatör ve antitrombotik etkisi, özellikle koroner arterlerde muhtemelen endotelial bir yanıtın sonucudur. Sonuçta; postmenopozal kadınlar, strese bağlı daha büyük kan basıncı yanıtları gösterirler ve bu durum östrojen tedavisi ile iyileştirilebilir.

Östrojenin bir diğer etkisi de (progestin'le veya progestinsiz) yaşlanmayla birlikte santral vücut yağının artma eğilimine engel olmasıdır (58). Bu etki; hormonlar, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve aterojenik lipid profili arasındaki etkileşimleri engelleyebilir. Oral östrojen alan postmenopozal kadınlar, daha düşük açlık insülin düzeylerine ve glukozaya karşı daha küçük insülin cevabına sahiptirler. Bu da kardiovasküler hastalığa karşı başka bir korunma mekanizmasını işaret etmektedir (59). Hemşirelerin Sağlığı Çalışması'nda, östrojenin bu etkileriyle uyumlu olarak, halen östrojen kullanmakta olanlarda insüline bağımlı olmayan diabetli oranında %70 azalma gözlenmiştir (60). Tedaviye progestasyonal ajan eklenmesi oral östrojene verilen bu yararlı yanıtı azaltmaktadır; ancak bunun klinik tesiri bilinmemektedir. Östrojenin non-oral uygulamasının insülin metabolizmasına etkisi azdır.

Östrojen tedavisi sol ventrikülün diastolik doluşunu ve atım hacmini artırır (61). Bu, muhtemelen östrojenin direkt inotropik bir etkisidir ve kardiyak relaksasyonu bozan ve yaşla ortaya çıkan değişimleri geciktirir.

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, hem kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörüdür hem de yaşlı insanlarda yaygın bir problemdir. Bu nedenle, hipertansiyonla postmenopozal tedavi için verilen östrojen dozları arasında hiçbir bağlantı olmadığının bilinmesi önemlidir. Çalışmalar östrojen tedavisinin hipertansiyon üzerinde ya hiç etkisinin olmadığını ya da küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltıcı etkisinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum hem tansiyonu normal olanlar hem de yüksek olanlar için aynıdır. Çok nadiren gözlenen kan basıncı artışları ise gerçekte idiosenkritik bir reaksiyonu göstermektedir. Uygun östrojen tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskine karşı koruyucu tesiri olmasından dolayı, kontrol altına alınmış hipertansiyonu olan bir kadının östrojenin bu spesifik yararına gereksinimi olduğu söylenebilir (62).

### **Kardiyovasküler Hastalık ve Progestinler**

Östrojen tedavisinin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkilerinin çok büyük olması nedeniyle, progestin ilavesinin lipid profil ve sonuçta kardiyovasküler hastalık için olumsuz etkilerinin olup olmadığını bilmemizin hayati önemi vardır. Bu soruyla ilgili literatürün gözden geçirilmesi, bir doz-yanıt bağlantısı olduğunu göstermektedir (63).

Ayda 10 günlük noretindron (5 mg), megestrol asetat (5 mg), levonorgestrel (250 µg) ve hatta medroksiprogesteron asetat (10 mg) ile yapılan tedaviyle LDL-kolesterol düzeyinde azalma belirlenmiştir. Mikronize progesteron (200 mg) ile belirgin değişiklik saptanmamıştır. Mikronize progesteronun bu dozu, normal luteal faz kan progesteron düzeyleri sağlamaktadır. Sentetik progestinlerin benzer fizyolojik dozları da HDL-kolesterol üzerinde olumsuz etkiye yol açmayabilir. Barret-Connor ve arkadaşları Rancho-Bernardo'da yaşayan yetişkinler üzerinde çalışmaktadırlar. Hem estrogen ve progestin kullanan kadınlar hem de tek başına östrojen kullananlar, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler risk faktörlerine karşı aynı olumlu etkilere sahiptiler (64). Öte yandan; iyi düzenlenmiş bir çalışma, siklik östrojen ve progestin programının lipid ve lipoproteinler üzerinde olumlu etki sağlamakta



birlikte sağladığı bu etkinin, tek başına östrojenle elde edilenden daha az olduğunu göstermiştir (65).

Progestasyonal ajanların kardiovasküler hastalık üzerindeki etkisine yönelik tartışmalar, kullanılan progestasyonal ajanın verilme dozu ve süresinden çok fazla etkilenmiştir. Kısa süreli çalışmalar negatif bir progestin etkisini gösterirken; uzun süreli çalışmalar bu kısa süreli etkinin kaybolduğunu belirtmektedir.

Geniş, prospektif bir çalışma siklik ve kombine konjuge östrojen + MPA rejimlerini ve karşılanmamış östrojen rejimini karşılaştırmıştır. HDL-kolesterol, HDL<sub>2</sub> ve apoprotein, A-I düzeylerinde, karşılanmamış östrojenle daha yüksek olmakla birlikte; kombine östrojen-progestin tedavisiyle de belirgin derecede bir artış mevcuttu. Önemli olarak: total kolesterol, apoprotein B ve Lp(a)'daki düşüş, karşılanmamış östrojende ve siklik ya da kontinu verilmiş kombine tedavide eşitti. Açlık glisemisi ve insülin düzeyleri tüm tedavi gruplarında iyileşme göstermişti. 4.958 postmenopozal kadının bulunduğu geniş bir cross-sectional çalışmada, lipoprotein profili ve açlık insülin düzeyleri üzerinde aynı olumlu etkiler, hiç östrojen kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, hem karşılanmamış östrojen kullananlarda hem de östrojen-progestin kombinasyonu ile tedavi edilenlerde gözlemlendi (59).

Doppler ultrasonografisi ile yapılan çalışmalarda, kadınlarda östrojen verilmesi ile, arteriyel vasküler rezistansta faydalı bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (66). Yine bu çalışmalarda östrojenin bu faydalı etkisi üzerine progesteronun olumsuz etkisi olmadığı da saptanmıştır (66).

## **HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE KARDİYOPROTEKTİF ETKİ**

Literatür incelendiğinde, postmenopozal östrojen kullanımı ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran otuzdan fazla çalışma olduğu ve bu çalışmaların hemen hemen tamamında östrojenlerin KVS üzerine koruyucu bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Sadece çok az bir çalışma bunun tersini iddia eder. Bu çalışmalar içinde, östrojen kullananlar arasındaki artan riski rapor eden tek ileriye dönük kohort tipi çalışma olan Framingham Çalışmasıdır (1978 ve 1985 raporları). Ancak; Framingham raporları, verileri total kolesterol ve HDL-kolesterol seviyelerine göre düzenlemişlerdir. Bu değişkenler üzerindeki etki, östrojenin major bir etkisi olduğundan bu düzenleme uygun değildir. Framingham verilerinin yeniden analizi (anginayı bir uç nokta olarak hariç tutarak), 50-59 yaşlarındaki kadınlarda koruyucu bir etki olduğunu göstermiştir. Ayrıca; östrojen kullananların sayısı, yaşlı kadınlar

arasındaki riski tahmin etmek için çok azdır. Bu analiz hala HDL`ye göre düzenlenmiş olduğundan dolayı, muhtemelen, postmenopozal östrojen kullanımının yararını olduğundan daha az göstermektedir.

Bu nedenle, en etkileyicisi, bu konuyla ilgili literatürün benzerliği ve tutarlılığıdır. Tüm popülasyon tabanlı olgu-kontrol çalışmaları (Framingham Kalp Çalışması'nın yeniden analiziyle birlikte) ve ileriye dönük çalışmaların tümü, postmenopozal östrojen kullanımının kardiyovasküler hastalıklara karşı koruduğu sonucuna varmışlardır. Gerçekte; çalışmaları muhtemelen hepsi, tedavilerine devam etmeyen postmenopozal kadınların oranının yüksek olmasından dolayı, koruyucu etkiyi olduğundan daha az göstermektedir. Bilgi sentezi ve meta-analiz metodlarını kullanarak yapılan incelikli bir değerlendirme ve analiz, östrojenin kalp hastalığı üzerindeki etkisinin çelişkili veya belirsiz olmadığını; bilakis koruyucu bir yararın açıkça mevcut olduğunu göstermektedir. Biz epidemiyolojik çalışmalar arasında öyle bir benzerlik ve tutarlılığa sahibiz ki söz konusu kanıtlar çok ikna edicidir. Bundan dolayı, geriye bir tek, progestasyonel ajanların eklenmesine bağlı olarak ortaya çıkan etkinin özellikleri ve derecesiyle ilgili önemli soru kalmaktadır.

### **Östrojen – Progesteron Tedavisinin Problemleri**

Yüksek doz oral kontraseptif kullanımı sırasında tromboembolik hastalık, hipertansiyon ve karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişiklikler iyi bir şekilde dökümanite edilmiştir. Postmenopozal replasman tedavisinde daha düşük östrojen dozajı kullanılması halinde, istenmeyen bu metabolik etkiler görülmemektedir.

Postmenopozal östrojen tedavisi ve venöz tromboz riski arasındaki birlikteliğe ait klinik veriler sınırlıdır. Daha eski olgu-kontrol çalışmaları, postmenopozal östrojen dozları ile venöz tromboz arasında bir bağlantı bulmakta başarısız olmuşlardır. Ancak; bu çalışmalar, tromboz için önceden risk faktörlerinin var olduğu olguları hariç tutmuşlardır (67). Diğer trombotik risk faktörleri nedeniyle seçilmemiş olan yaşlı kadınlarda yapılan iyi tasarlanmış bir olgu-kontrol çalışması, östrojenin postmenopozal dozlarının venöz tromboz riskini arttırmadığını belirtmiştir (68). Venöz tromboz yaşamın ileri dönemlerinde meydana geldiğinden ve genç kadınlarda nispeten seyrek görüldüğünden; kohort tipi çalışmaların, bu klinik problemle ilgili yeterli deneyimi olmamıştır. Bununla birlikte, Hemşirelerin Sağlığı Çalışması'nın östrojen kullananlarda artan pulmoner emboli riskini göstermekte başarısız

olduklarına dikkat etmek yararlı olacaktır. Keza östrojenin postmenopozal dozlarının antitrombin III gibi pıhtılaşma faktörlerinde önemli değişikliklere neden olmadığı bilinmektedir (69).

Bu raporlar özellikle daha önceden trombotik ataklar geçirmiş kadınlara hormon tedavisi endikasyonu koymada faydalı olmaktadır. Venöz trombotik bir nöbet in nedeni travma ile ilişkili ise postmenopozal östrojen tedavisini uygulamaktan kaçınılmamalıdır.

Oral kontrasepsiyonda olduğu gibi, östrojen tedavisi de safra kesesi hastalıklarında 1,5-2 kat risk artışına neden olabilir. Bununla birlikte, en azından 2 olgu kontrol çalışması östrojen kullanımının postmenopozal kadınlardaki safra taşı hastalığı için risk faktörü olmadığı sonucuna varmıştır (70). Ancak safra yolları hastalığına ait semptom ve belirtilerin dikkatli bir şekilde monitorizasyonu gereklidir.

Yüksek risk faktörlü hastalar östrojen tedavisi düşünüldüğünde özel bir dikkat gerektirir. Östrojen tedavisine dair metabolik kontrendikasyonlar, kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut vasküler tromboz (embolili ya da embolisiz) ve nörooftalmolojik vasküler hastalıkları içermektedir. Östrojenlerin epilepsi, familial hiperlipidemi ve migren tipi baş ağrıları olan bazı hastalarda yan etkileri olabilir

### **Aterosklerozda Lipidler**

Elektriksel olarak yüksüz olan açilgliseroller (gliseridler), kolesterol ve kolesterol esterlerine nötral lipidler denir [71]. Lipidler plazmada lipoproteinler içinde taşınır. Lipoproteinlerde başlıca 4 lipid sınıfı bulunur: Trigliseridler, fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri. Yağ asidlerinin büyük bölümü bunlarla esterleşmiş haldedir, %5'ten azı ise plazmada serbest halde bulunur. Serbest yağ asidleri (FFA) plazma lipidlerinin metabolik olarak en aktif formu olarak bilinir [72].

### **Yağ asidleri**

En basit lipid formlarından biri olan yağ asidleri hem enerji kaynağı olarak, hem de kompleks lipidlerin sentezinde kullanılır. Kimyasal formulleri RCOOH biçiminde gösterilebilir. Buradaki R alkil zincirini ifade eder [105]. Doğal yağlarda bulunan yağ asidleri iki karbonlu birimlerden sentezlendikleri için çift sayıda karbon atomu içerirler [71].

Yağ asidlerindeki karbon atomları karboksil grubu karbonu 1 olmak üzere rakamlarla veya karboksil grubuna komşu karbon atomu  $\alpha$ , en sondaki metil karbonu



w olmak üzere, sembollerle gösterilebilir. Yağ asidlerindeki doymamış bağların gösterilmesi karboksil ( $\Delta$  sistemi) veya metil ( $n$  veya  $\omega$  sistemi) terminalinden olabilir [71,73]. Örneğin 18 karbonlu, 9-10 ve 12-13. karbonları arasında iki çift bağ bulunan ve metil grubundan itibaren ilk çift bağın 6.karbon atomunda yer aldığı linoleik asid  $C_{18}:2 \Delta^{9-12}$ ,  $C_{18}:2 \omega_6$  veya  $C_{18}:2 n-6$  biçiminde gösterilebilir. Zincirdeki karbon atomu sayısına göre yağ asidleri kısa (2-4 karbonlu), orta (6-10 karbonlu) ve uzun (12-26 karbonlu) biçiminde sınıflandırılabilirler [73]. Yağ asidleri doymuşluk derecesine göre de sınıflandırılabilir. Doymuş yağ asidlerinde alkil zincirindeki karbon atomları arasında çift bağ bulunmaz. Doymamış yağ asidleri ise farklı sayılarda çift bağ içerirler. Bir çift bağ içerenler monoansatüre (tekli doymamış) yağ asidi, birden fazla çift bağ içerenler ise poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asidi adını alır [73]. Doymuş yağ asidlerine ette ve süt ürünlerinde bulunan palmitik asid ( $C_{16}:0$ ), monoansatüre yağ asidlerine zeytin yağında bulunan oleik asid ( $C_{18}:1\omega_9$ ), poliansatüre yağ asidlerine ay çiçeği, mısır ve soya fasulyesi yağında bulunan linoleik asid ( $C_{18}:2\omega_3$ ) ile balık yağlarındaki  $\omega_3$  yağ asidleri örnek verilebilir [74]. Linoleik ( $C_{18}:2\omega_6$ ) ve linolenik ( $C_{18}:3\omega_6$ ) asidler vücutta sentezlenemedikleri için esansiyel yağ asidleridir, araşidonik asid ( $C_{20}:4\omega_6$ ) ise memelilerin çoğunda linoleik asidden sentezlenebilir [75]. Esansiyel olmayan yağ asidlerinin çoğu karaciğerde karbonhidrat prekürsörlerinden elongasyon ve bazan yağ acil zincirlerinin mikrozomal enzimler tarafından desaturasyon işlemleriyle sentezlenebilir [76]. Yağ asidleri plazmada serbest veya kompleks lipidleri oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleşmiş halde bulunurlar. Serbest yağ asidleri albumine bağlı olarak, esterleşmiş yağ asidleri ise kompleks lipidler halinde lipoproteinlerle taşınır [77]. Diyetle alınan yağ asidlerinin bir kısmı şilomikronların yapısında duktus torasikustan, orta uzunluktakiler ise esterleşmeden portal ven yoluyla dolaşıma geçerler [74,76]. Genellikle hayvansal besinlerde ve hindistan cevizi gibi bazı bitkilerde bulunan doymuş yağ asidleri, LDL reseptörlerini azaltarak kolesterol düzeyini yükseltirler. Ay çiçeği, mısır, soya fasulyesi gibi bitkisel yağlardaki poliansatüre yağ asidleri hipokolesterolemiktir, ancak HDL'yi de düşürme eğilimindedirler ve oksidasyona daha duyarlıdır. Kolesterolü düşürme mekanizmaları, tartışmalı olmakla birlikte, LDL reseptörlerini artırma, kolesterol atılımını artırma veya lipoproteinlerin kolesterol içeriğini azaltma suretiyle olabilir. Balık yağlarındaki  $\omega_3$  poliansatüre yağ asidleri ise trigliseridleri düşürürken, LDL'yi yükseltir. Balık yağlarının koruyucu etkisi trombosit

kümelenmesini önlemelerine bağlı olabilir. Zeytin yağı gibi bazı bitkisel yağlardaki monoansatüre yağ asitleri hipokolesterolemiktir, LDL reseptörlerini artırarak LDL'yi azaltırlar, HDL düzeyini etkilemezler, oksidasyona daha az duyarlıdırlar [74].

### **Trigliseridler**

Trigliseridler gliserolün yağ asidi esterleridir ve genellikle iki veya üç değişik yağ asidi içerirler [76]. Plazmada lipoproteinler içinde taşınırlar. En çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asidlerinin depolanma şeklidirler [74]. Yağ asitleri, özellikle palmitik, oleik ve linoleik asitler, yağ dokusunda trigliserid halinde depolanırlar [76].

Trigliserid sentezi karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yoluyla, ince barsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid yoluyla meydana gelir. Diyet trigliseridleri şilomikronlar şeklinde absorbe edildikten sonra, intestinal lenf kanalcıklarına ve daha sonra da torasik kanal yoluyla sistemik dolaşıma geçerler. Endojen trigliseridler sentezlendikleri başlıca organ olan karaciğerden kana VLDL halinde salgılanırlar [76].

Normalde plazmanın şilomikron trigliseridlerinden 12 saat içinde temizlenmesi gerekir, bu nedenle açlık plazmasında gerçekleştirilen ölçümler endojen trigliserid düzeyini gösterir [76]. Trigliserid artışının ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü oluşu tartışmalıdır. Fakat HDL ile trigliserid düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. Hipertrigliseridemide HDL düşer, ki bu koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir (78). Hipertrigliseridemideki düşük HDL kolesterolü düzeyleri, HDL'den trigliseridden zengin lipoproteinlere CETP ile kolesterol esteri transfer hızında artışa bağlı olabilir.

### **Fosfolipidler**

Fosfolipidlerde gliserolün üç hidroksil grubundan ikisine yağ asitleri, üçüncüsüne fosfatidik asid esterleşmiştir. Fosfatidik asid fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilserin veya fosfatidiletanolamin oluşturmak üzere sırasıyla kolin, serin veya etanolamin gibi bir hidrofilik molekülü hidroksil grubuna esterleştirir.

Diyetle ince barsağa gelen fosfolipidlerin çoğu pankreatik lipaz tarafından hidrolize edilir. İnce barsak hücrelerinde yeniden esterleşir ve kana şilomikron yapısında geçer. Vücuttaki başlıca sentez yeri karaciğerdir.

Yapılarında hidrofob ve hidrofil grupların bir araya gelmesi su-lipid sınırında foksiyon görebilmelerini sağlar ve onları membranların ve lipoproteinlerin yüzey

tabakaları için ideal bir ögesi haline getirir. Lipoproteinlerin yapısında bulunan fosfolipidler amfipatik özellikleri nedeniyle, trigliseridler ve kolesterol esterleri gibi nonpolar lipidlerin plazmada solubl fazda tutulmalarını sağlar.

HDL metabolizmasında lesitinin ikinci karbonundaki yağ asidi, LCAT katalizörlüğünde serbest kolesterolün esterleşmesinde kullanılır.

Fosfolipaz A<sub>2</sub> de fosfolipidlerin ikinci karbonundaki yağ asidini uzaklaştırır. LDL'de intrinsik olarak fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivitesi bulunduğu ve LDL'nin oksidasyonu sırasında, lesitinin 2. karbonundaki yağ asidinin uzaklaştırılmasıyla oluşan, lizolesitinin arttığı bulunmuştur. Membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub> etkisiyle açığa çıkan araşidonik asid, prostaglandin sentezinde kullanılır. Bu sırada siklooksijenaz etkisiyle güçlü oksidanlar olan endoperoksidler açığa çıkar.

### **Kolesterol**

Kolesterol membran, safra asidi ve steroid hormon sentezinde kullanılır. Kanda lipoproteinlerin yapısında taşınır ve yaklaşık 2/3'ü 3. pozisyondaki hidroksil grubunun bir yağ asidiyle (genellikle linoleik ve oleik asitlerde) plazmada LCAT, karaciğer ve ince barsakta ACAT tarafından esterleştirilmesiyle oluşan ester kolesterol formunda, kalanı serbest halde bulunur.

Kolesterol diyetle, hayvansal yağlardan alınır ve %35-40'ı emilir. Diyetteki kolesterol esterleri serbest kolesterole hidrolize olur, diğer lipidlerle birlikte barsaktan emilmeden önce diyetteki serbest kolesterol safra kaynaklı kolesterolle karışır. Barsakta sentezlenen kolesterolle birlikte şilomikronlar içinde yer alır. Ayrıca karaciğer, barsak ve deri gibi bir çok doku kolesterol sentezleyebilir. Sentezinde HMG KoA redüktaz aşaması hız kısıtlayıcıdır [66]. Bu enzimin inhibitörü olan lovastatin, simvastatin ve pravastatin gibi ajanlar kolesterol düşürücü olarak kullanılır [74]. Bunlar LDL reseptörlerinin up-regulasyonu ile LDL kolesterolünü düşürürler [72].

Kolesterol karaciğer tarafından, doğrudan veya safra asidlerine çevrilerek, safra içinde barsağa salgılanır. Barsağa atılan kolesterolün yaklaşık %50'si, safra asidlerinin ise yaklaşık %97'si geri emilerek karaciğere gelir (enterohepatik sirkülasyon). Geri emilen kolesterol ve safra asidleri, de novo kolesterol ve safra asidi sentezini düzenler [74]. Bu nedenle kolestimamin, kolestipol gibi safra asidi bağlayan reçinelerin kullanımı karaciğere dönen safra asidlerinin miktarını azaltarak daha fazla kolesterolün safra asidlerine çevrilmesine ve dolayısıyla karaciğer kolesterolünün

düşmesine neden olur. Bu da hepatic LDL reseptörlerini artırarak plazma LDL düzeylerinde düşmeye yol açar [74,79].

Hayvanlarda yapılan çalışmalar diyet kolesterolünün kan kolesterol düzeyini yükselttiğini ve ateroskleroza artırdığını açıkça göstermektedir. İnsanlarda her 100 mg kolesterol/1000kalori/gün için kan kolesterolünün 8-10 mg/dl arttığı ileri sürülmüştür [60]. Yine diyet kolesterolündeki 100 mg'lık azalmanın serum kolesterolünde yaklaşık 0,13 mmol/L (5 mg/dl)'lik azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [72]. Diyet kolesterolü LDL reseptörlerini azaltarak LDL'yi yükseltir. Pektin ve yulaf kabuğu gibi çözünebilir lifler, büyük miktarlarda tüketildiklerinde, kolesterolü %3-5 kadar düşürme eğilimindedir [74].

Kolesterol aterosklerozda bağımsız bir risk faktörüdür. Yetişkinlerde 200-239 mg/dl düzeyleri sınır yüksek, 240 mg/dl'nin üstü yüksek kabul edilir [80].

### **Aterosklerozda Lipoproteinler**

Plazma lipidleri suda nisbeten insolubl olduğu için, proteinlerle birleşmiş olarak taşınırlar. Serbest yağ asitleri albumine bağlanarak, diğer plazma lipidleri ise lipoprotein komplekslerinde taşınırlar. Plazmanın tüm major lipoproteinleri sferiktir ve bir çekirdek ile bunu çevreleyen yüzey tabakasından oluşurlar. Çekirdek ester kolesterol ve trigliserid gibi hidrofobik lipidleri içerir, bunu serbest kolesterol ve fosfolipid gibi amfipatik lipidlerin oluşturduğu stabilize edici tek tabaka çevreler. Bu yüzey tabakasının içinde veya üzerinde nonkovalan bağlanmış, apolipoprotein denilen proteinler bulunur [77].

Apolipoproteinlerin apoC gibi, çeşitli lipoproteinler arasında değiştirilebilen türüne periferik, apoB gibi lipoproteinler arasında değiştirilemeyen türüne ise integral veya yapısal apolipoproteinler denir. Apolipoproteinlerin enzim kofaktörü, lipid transfer proteini ve lipoprotein reseptörleri için ligand olma gibi değişik fonksiyonları vardır [72]. Bu fonksiyonlardan bazıları ve apolipoproteinlerin bulunduğu lipoproteinler tablo (1)'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Apolipoproteinlerin buldukları lipoproteinler ve fonksiyonları [74,72,21,73]

Apolipoprotein	Lipoprotein	Fonksiyon
ApoA-I	HDL, Şilomikron	LCAT aktivatörü, HDL reseptörü için ligand
ApoA-II	HDL, Şilomikron	HL aktivatörü, LCAT inhibitörü
ApoA-IV	HDL, Şilomikron	LCAT aktivatörü, LPL modulatörü
ApoB-48	Şilomikron	Şilomikron sekresyonu
ApoB 100	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	VLDL sekresyonu, LDL reseptörü için ligand
Apo C-I	VLDL, HDL, Şilomikron	LCAT aktivatörü
Apo C-II	VLDL, HDL, Şilomikron	LPL aktivatörü
Apo C-III	VLDL, HDL, Şilomikron	LPL inhibitörü
ApoD (ApoA-III)	HDL	CETP ile identik (?), potansiyel radikal temizleyici ( ?)
ApoE	Şilomikron, VLDL, IDL,	Kalıntı ve LDL reseptörleri için ligand,
	HDL <sub>1</sub>	Myelin tamiri (?), immunoregulator, hücre büyümesi Regulatoru
Apo (a)	Lp(a)	Tromboz ve fibrinolizin modulasyonu

$\beta$ -VLDL, LDL ve Lp(a) aterojenik, HDL ise antiaterojenik ve koruyucudur [74]

### $\beta$ -VLDL

Şilomikron ve VLDL'lerin LPL ile hidroliziyle oluşan kolesterolden zengin kalıntılarına  $\beta$ -VLDL veya 'remnant' lipoproteinler adı verilmiştir [81,74]. Şilomikronlar 90-1000 nm çapında ve  $d < 0,95$  g/ml olan lipoproteinlerdir [72]. Yaklaşık %98-99 lipid (%85-90 trigliserid) ve %1-2 proteinden (apoB48, A-I, A-IV, E ve C) oluşurlar [74]. Plazma yarı ömürleri 1 saattan kısa olduğu için, normalde 12 saatlik açlık kan örneğinde bulunmazlar [76], elektroforezde orjinde yer alırlar [85]. Şilomikronlar ince barsakta sentezlenir ve diyet kaynaklı trigliseridleri taşırlar [72], lenfatik yolla genel dolaşıma katılırlar [73]. Şilomikron oluşumu fazla miktarda trigliserid absorpsiyonu ile artar [72]. VLDL'ler 30-90 nm çapında ve  $d = 0,95-1,006$  g/ml olan partiküllerdir [72]. %85-90 lipid (%55 tigliseid, %20 kolesterol, %15 fosfolipid) ve %10-15 proteinden (apo8100, apoE ve apoC) oluşur [74,76]. Pre- $\beta$  elektroforetik mobiliteye sahiptirler



[85]. Yarı ömrü 1-3 saattir [73]. VLDL başlıca karaciğerde sentezlenir, endojen trigliseridleri taşır (72). Aşırı karbonhidrat alınımına bağlı olarak karaciğerde endojen yağ asidi sentezinin veya karaciğere yağ asidi akışının arttığı durumlarda VLDL sentezi artar [74]. Karaciğerde apoB100 sentez hızı VLDL sekresyonunu kısıtlar [76]. VLDL karaciğerde sentezlenen kolesterolü de taşır, ancak insanda karaciğer ACAT aktivitesi düşük olduğu için, bu başlıca serbest kolesterol halindedir [72].

VLDL ayrıca az miktarda ince barsaklarda sentezlenir ve safra orjinli yağ asitleri ile endojen kolesterolün reabsorbsiyonunda rol alır [74]. Şilomikron ve VLDL, genel olarak, trigliseridden zengin lipoproteinler (TGRL) adıyla anılır ve metabolizmaları benzerlikler gösterir. Yeni sentezlenen şilomikronlarda apoB48, A-I ve A-IV; VLDL'de ise apoB100, apoE ve az miktarda apoC bulunur. Her iki lipoprotein daha sonra HDL'den apoC ve E alır [74]. Apo C-II kapiller endotelinde bulunan ve trigliseridleri serbest yağ asitleri ve monogliseridlere hidrolize eden LPL'yi aktive eder. Dolaşımdaki şilomikron ve VLDL'ler, LPL katalizörlüğünde çekirdeklerinde bulunan trigliseridler hidrolize olurken, CETP yardımıyla HDL'den ester kolesterol kazanırlar böylece trigliseridden fakir ve kolesterolden zengin kalıntılar oluşur [81,72,82]. Bu proses sırasında apoA, apoC ve daha az miktarda apoE HDL'ye transfer edilir [83,77,72]. Kalıntı lipoproteinler apoB, apoE ve kısmen apoC içerirler. Orijinal trigliserid içeriklerinin yaklaşık %70'ini kaybetmişlerdir [50]. Şilomikron kalıntıları 30-80 nm, VLDL kalıntıları 25-30 nm çaptadır [77,73].  $\beta$ -VLDL elektroforezde  $\beta$  mobilite gösterir ve  $d < 1,006$  g/ml'de yüzer (84,85). Lipoproteinlerin elektroforez ve ultrasantrifüjle ayrılmasında pratik olarak  $d < 1,006$ 'da sadece  $\text{pre}\beta$ ,  $d > 1,006$ 'da  $\alpha$  ve  $\beta$  lipoproteinlerin bulunduğu kabul edilir. Elektroforezde  $\beta$  mobilite göstermesine rağmen, ultrasantrifüjde 1,006'da yüzmesi nedeniyle  $\beta$ -VLDL'ye yüzen  $\beta$ -lipoprotein ('floating'  $\beta$ ) denmiştir [80].

Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından hızla (genellikle  $< 10$ dk) temizlenir [73]. Şilomikron kalıntılarının alınımından sorumlu reseptör halen tartışmalıdır.  $\beta$ -VLDL, LDL ve spesifik bir apoE reseptörünün alınımına aracılık ettiği öne sürülmüştür.

ApoE reseptörü için LDL reseptörü ilişkili protein'in (LRP) iyi bir aday olduğu düşünülmüşse de, bir çalışmada şilomikron kalıntılarının LRP tarafından temizlenmediği bildirilmiştir [86].

VLDL kalıntılarının 2/3'ü karaciğer tarafından apoE ve LDL reseptörleri ile uzaklaştırılırken, 1/3'ü lipolizin devam etmesiyle IDL'ye çevrilir [81,90,77]. IDL 25-30

nm çapında,  $d=1,006-1,019$  olan [72]  $\beta$  elektroforetik mobilite gösteren [78] ve başlıca proteinlerini apoB100 ve apoE'nin oluşturduğu lipoproteindir [74]. Yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içerir [73]. Plazmada LDL'nin yaklaşık 1/10'u konsantrasyonunda bulunur [76]. IDL ya hepatik lipaz (HL) tarafından işlenmeye devam edilir ve LDL oluşur veya LDL reseptörleri tarafından plazmadan uzaklaştırılır [81,72].

Kalıntı lipoproteinler özellikle yemekten sonra arttıkları için, normal kişilerde rutin açlık ölçümlerinde tesbit edilemez (72). Yüksek düzeyde doymuş yağ ve kolesterol içeren tek öğünden sonra insan plazmasında şilomikron ve VLDL kalıntılarını andıran lipoproteinler meydana gelmektedir. Bu geçici lipoproteinler bu tür diyetleri alan toplumlarda, yıllar sonra kalıcı hale gelebilir ve ateroskleroz riskini artırabilir [74].

Sıradan hiperkolesterolemik hastalarda sıklıkla LDL artışı vardır,  $\beta$ -VLDL artışı nadirdir [81].  $\beta$ -VLDL, apoE'nin kusurlu olduğu "Familyal Disbetalipoproteinemi" (TipIII hiperlipoproteinemi)'de ve yüksek kolestesterollü diyetle beslenen deney hayvanlarında artan başlıca lipoproteindir [85,87,88].  $\beta$ -VLDL'nin makrofajlar tarafından alınımı köpük hücresi oluşturabilmektedir [84]. Bu alınımla, LDL'nin aksine,  $\beta$ -VLDL'nin modifiye olmasını gerektirmediği gibi (84), hücrenin kolesterol içeriği tarafından kontrolü de sınırlıdır, ancak aşırı kolesterol esteri birikiminden sonra alınımla baskılanır [85].  $\beta$ -VLDL için spesifik bir  $\beta$ -VLDL reseptörü bulunduğu, bunun yanında LDL reseptörleri ile de alınabildiği bildirilmiştir [85]. Makrofajlar tarafından alınımında  $\beta$ -VLDL reseptörlerinin değil, LDL reseptörlerinin rol oynadığını öne süren araştırmacılar da vardır [86].  $\beta$ -VLDL okside olduğu takdirde, okside LDL'yi tanıyan, 'scavenger' reseptörler tarafından da alınabilmektedir [74]. Okside  $\beta$ -VLDL, monositler için doğal  $\beta$ -VLDL'den 6-7 kat daha güçlü kemotaktik etki gösterir. Ayrıca okside  $\beta$ -VLDL, okside LDL gibi, makrofaj bazal kemotaktik cevabını inhibe eder. Bu nedenle doğal  $\beta$ -VLDL köpük hücre oluşturabilse de, arter içine monosit toplanması için  $\beta$ -VLDL'nin de okside olması gerekiyor olabilir [89].

## LDL

Yaklaşık 20-25 nm çapında,  $d=1.019-1.063$  g/ml olan lipoproteindir [72]. Plazma total kolesterolünün yaklaşık %70'i LDL'de yer alır. Yaklaşık %75 lipid (%35 ester kolesterol, % 10 serbest kolesterol, % 10 trigliserid, %20 fosfolipid) ve %25

protein (apoB100 ve eser miktarla apoE) içerir [74].  $\beta$  elektroforetik mobilite gösterir [78].

LDL, IDL'nin hepatik lipaz (HL) ile daha ileri parçalanmasıyla oluşur [73]. LDL'nin kararlı durum konsantrasyonu VLDL'nin LDL'ye çevrilme hızına ve LDL'nin fraksiyone klirens hızına bağlıdır. Dolaşımdaki LDL'nin en az %75'i karaciğer, kalanı ise diğer dokular tarafından alınır. LDL'nin çoğu LDL reseptörü yoluyla, küçük bir kısmı ise reseptörlerin aracılık etmediği bir yolla, muhtemelen 'bulk'-faz endositozla, temizlenir [90].

Kan kolesterol düzeyleri esas olarak LDL reseptörleri ile kontrol edilir. LDL reseptörleri karaciğer parankim hücreleri ve bir çok hücrenin yüzeyinde bulunur [74]. Bu reseptörler LDL'den başka apoB100 ve apoE içeren diğer lipoproteinleri, VLDL, VLDL ve şilomikron kalıntıları, IDL ve HDL<sub>1</sub>'in alınımında fonksiyon görür [74,76]. ApoB100'ün LDL reseptörüne bağlanma eğilimi apoE'den çok daha düşüktür, bu nedenle apoE içeren lipoproteinlerin temizlenmesi LDL'den çok daha hızlıdır. LDL reseptörlerinin sayısı hücre içi kolesterol içeriği ile kontrol edilir. Hücrenin kolesterol içeriği arttığında LDL reseptör sayısı ve dolayısıyla hücreye kolesterol girişi azalır, hücrenin kolesterol ihtiyacı arttığında ise LDL reseptör sayısı artar. İleri yaş, hipotiroidi ve doymuş yağ ve kolesterolden zengin diyet LDL reseptör sayısını azaltır.

Familiyal hiperkolesterolemi'de ve 'Watanabe' kalıtsal hiperlipidemik (WHHL) tavşanlarda LDL reseptörleriyle ilgili genetik defekt, LDL'nin artışına neden olarak ateroskleroza eğilimi artırır [74]. LDL'nin iki alt tipi bulunmuştur; A tipi denilen büyük, tipik LDL toplumun yaklaşık 3/4'ünde' bulunur. Toplumun geri kalanında bulunan ve B tipi adı verilen küçük, yoğun LDL'de protein/kolesterol oranı daha yüksektir (74). B tipi LDL diğer lipid ve lipoprotein anormallikleri (trigliserid, IDL ve apoB'de artış; HDL ve apoA-I'de azalış) ile birlikte bulunur [91,92]. B tipi LDL'nin arttığı Sendrom X ve Familiyal kombine hiperlipidemi'de erken koroner kalp hastalığı riski çok artmıştır [60]. Ayrıca B tipi LDL oksidasyona daha eğilimlidir [93,94].

Daha yeni bir çalışmada, koroner arter hastalığı insidansının yüksekliğiyle ilişkili olan ve elektroforezde  $\beta$  ile pre- $\beta$  arasında mobilite gösteren orta band lipoproteinlerinin ( $\beta$ -VLDL, IDL, Lp(a)) pozitif olduğu serumlarda, apoB ve apoE içeren, perokside lipidlerden zengin, yavaş  $\beta$ -lipoprotein (yavaş  $\beta$ -Lp) adı verilen bir LDL alt sınıfı ortaya konmuştur. Kombine ve tip IIb hiperlipidemilerde LPL aktivitesinin yetersizliğinin VLDL ve IDL'den veya LDL klirensinin yavaşlığının



LDL'den bu lipoproteinleri oluşturabileceği ve okside B tipi LDL'nin agregasyon ürünü olabilecekları düşünölmüştür. Yavaş  $\beta$ -Lp'den zengin LDL'nin makrofajlar tarafından alınımının, yavaş  $\beta$ -Lp'den fakir LDL'den ve  $\beta$ -VLDL'den daha yüksek olması ve saturasyona yol açmaması, yavaş  $\beta$ -Lp'den zengin LDL'nin bir kısmının LDL reseptörleri ile alınmadığına işaret eder. Bunun mekanizması açık olmamakla birlikte, apoE içermesi nedeniyle apoE bağımlı reseptörler tarafından, perokside lipidlerden zengin olması nedeniyle de scavenger reseptörler tarafından alınabileceği düşünölmüştür [94].

LDL aterosklerozda bağımsız bir risk faktörüdür. Yetişkinlerde 130-159 mg/dl düzeyleri sınır yüksek, 160 mg/dl ve üstü yüksek kabul edilir [80]. Doğal LDL makrofajlardaki LDL reseptörleri tarafından, down regulasyon nedeniyle, köpük hücre oluşturmaya yetecek miktarda alınamaz. Fakat in vitro asetilasyon, asetoasetilasyon, malondialdehid veya 4-hidroksinoneal ile modifikasyon ve oksidasyon LDL'nin makrofajlar tarafından özel bir reseptör olan asetil LDL reseptörü ('scavenger' reseptör) ile köpük hücre oluşturabilecek kadar alınmasına neden olur [95,96,89,97].

## HDL

70-120 Angstrom çapında ve  $d=1,063-1,21$  g/ml olan küçük partiküllerdir [74,76]. Yaklaşık %50 lipid (%25 fosfolipid, % 15 ester kolesterol, %5 serbest kolesterol ve %5 trigliserid) ve %50 protein (%65 apoA-I, %25 apoA-II ve daha düşük miktarda apoC ve apoE) içerir. alfa elektroforetik mobilite gösterir ve çapı 8-12 nm'dir [85].

HDL'nin major apolipoproteini olan apoA-I, başlıca trigliseridden zengin lipoproteinlerle gevşek bağılı halde karaciğer ve barsaklardan sekrete edilir. Daha sonra apoA-I lipolizden bağımsız olarak hızla ayrılır. Lipidden fakir apoA-I, fosfolipid ve serbest kolesterol ile hızla reaksiyona girer. Bu lipidlerin eklenmesinin sürmesi diskoidal HDL'nin oluşmasına yol açar [98]. Diskoidal HDL fosfolipid çift tabakasına sahiptir [72] Diskoidal HDL'deki serbest kolesterol ve lesitinin LCAT ile reaksiyonu sonucunda ester kolesterol ve lizolesitin oluşur [98]. Oluşan lizolesitin albumine bağlanarak yeniden açillenmek üzere çeşitli dokulara taşınır [77]. Kolesterol esterleri ise lipoproteinin çekirdeğini meydana getirmeye başlar, böylece olgun, sferik HDL ortaya çıkar [98]. Olgun HDL'nin plazmada iki major alt sınıfı bulunur. Bunlardan ilk

oluşan HDL<sub>3</sub>'tür (d=1,125-1,21 g/ml). Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça partikülün boyutu büyür ve HDL<sub>2</sub> (d=1,063-1,125 g/ml) meydana gelir [74].

HDL'nin oluşumu sırasında kullanılan fosfolipid ve serbest kolesterol şilomikron ve VLDL'nin LPL ile lipolizi sırasında açığa çıkan yüzey tabakası'ndan ve dokulardan sağlanır [77,74]. HDL'nin serbest kolesterolü dokulardan almasında konsantrasyon gradienti etkilidir [67]. Ayrıca HDL reseptörlerinin de bu proseste etkili olabileceği öne sürülmüştür. ApoA-IV'ün karaciğer ve yağ dokusunda bulunduğu varsayılan HDL reseptörlerine bağlanarak, bu hücrelerden fosfolipid ve kolesterol çıkışını artırdığı düşünülmektedir [99,100,101].

HDL'nin, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşınması, CETP ve HDL'in yer aldığı, tersine kolesterol transportu adı verilen bir prosesle olur. Bu proses aynı zamanda, plazma HDL2 konsantrasyonunun şilomikron ve VLDL konsantrasyonu ile ters, LPL aktivitesi ile doğru orantılı olmasını da açıklar (72): CETP ester kolesterol ve trigliseridlerin lipoproteinler arasında değişimine aracılık eder [102]. CETP ile kolesterol esterleri HDL2'den VLDL, IDL, LDL ve daha az oranda şilomikronlara transfer edilir, bu sırada trigliseridler HDL2'ye geçer [103,74,72].

Trigliseridden zenginleşen HDL2'nin trigliseridlerinin ve fosfolipidlerinin bir kısmının HL ile hidrolize edilmesiyle iyi bir serbest kolesterol alıcısı olan HDL3 yeniden oluşur [74,72]. Kolesterol esterlerinin büyük kısmının sonuç olarak LDL'ye verildiği bu yol insan, maymun ve tavşan gibi CETP'nin bulunduğu türlerde kolesterol esterlerinin HDL'den karaciğere taşınması ve iletiminin başlıca yoludur [103,74]. Bu nedenle bu türler ateroskleroza duyarlıdır [74].

HDL<sub>2</sub> ester kolesterol yönünden daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda apoE edinebilir [60]. ApoE içeren HDL, HDL<sub>1</sub> veya diyetle hiperkolesterolemi oluşturulmuş hayvanlarda bulunduğu için HDLC adını alır [72]. ApoE'nin varlığı, tipik HDL'nin aksine, HDL<sub>1</sub>'in LDL ve apoE reseptörleri tarafından alınmasını sağlar [74,72]. HDL<sub>1</sub>, familial CETP eksikliğinde ve kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvanlarda başlıca HDL sınıfını oluşturur [74]. Bu yol insanda tali iken, CETP bulunmayan köpek ve rat gibi türlerde kolesterol esterlerinin karaciğere taşınmasında başlıca yoldur [103]. LDL düzeylerinin çok düşük olduğu bu türler, diyetsel kolesterolle ateroskleroz gelişimine dirençlidir [87], ancak tiroidektomi ve antititorid ilaç verilmesi

gibi hormonal manipulasyonlarla bunlarda ateroskleroz gelişebilir [72]:

HDL, apoE ve apoC için bir depo fonksiyonu görür. HDL plazmadaki apoC'nin, HDL<sub>1</sub> alt sınıfı ise apoE'nin yaklaşık yarısını içerir. [76]. HDL, lipoliz sırasında VLDL ve şilomikronlardan açığa çıkan apoC ve apoA'ları alır, yeni sentezlenmiş şilomikron ve VLDL'ler ise HDL'den apoC ve apoE'leri alır [104,74,76].

HDL'nin sadece apoA-I (LpA-I) ve hem apoA-I, hem de apoA-II (LpA-I:A-II) içeren alt sınıfları bulunmaktadır. LpA-I dokulardan kolesterol eflüksünde, LpA-I:A-II ise kolesterol taşınmasında rol alır [73].

HDL kolesterol düzeyinin yüksekliği, koroner kalp hastalığı riskinin azalmasıyla, HDL kolesterol düzeylerinin düşük olması (<35 mg/dl) ise KKH riskinin yüksekliğiyle ilişkilidir [74].

HDL'nin antiaterojenik oluşu 'reverse' kolesterol transportu ile kolesterolün arter duvarından alınarak yeniden dağıtılmasıyla açıklanabilir [74]. Fakat, aterojenik diyet verilen hayvanlarda LDL kolesterolündeki artış kolesterol esterinin CETP aracılığıyla LDL'ye transferine bağlıdır ve bu yüzden artmış CETP aktivitesi gerçekte aterojenisiteye yol açabilir. Bu nedenle, HDL'nin antiaterojenik oluşuna ilişkin alternatif görüşler öne sürülmüştür. Bunlar LDL ile indüklenmiş endotelial sitotoksitenin direkt azaltılması, LDL'nin oksidasyona karşı korunması, lipid yüklü makrofajlardan kolesterolün alınması, arterial düz kas hücrelerinden türeyen köpük hücrelerinden kolesterol çıkışının artırılması ve muhtemelen prostasiklin sentezinin artırılması biçiminde özetlenebilir [100].

Ateroskleroz ile HDL düşüklüğü arasında bir neden-sonuç ilişkisi olmayıp HDL düşüklüğünün, aterogenez üzerinde doğrudan etkisi olan bir başka metabolik olayın göstergesi olabileceğini de düşünmek mümkündür. Mahley [74], bu varsayım ile ilgili düşüncesini şöyle örneklendirir: HDL düzeyleri, VLDL ve trigliserid düzeyleriyle ters orantılıdır. Düşük HDL, trigliserid yönünden zengin olan aterojenik lipoproteinlerin bir özel alt sınıfındaki değişikliğin göstergesi olabilir. Diğer yandan arter duvarını etkileyen ve ateroskleroza neden olan bir sitokin de HDL'nin azalmasına neden olabilir. Bu durumda düşük HDL, aterosklerozun işareti olabilirse de, ateroskleroza başlatan ana faktör değildir.

## ATEROSKLEROZ

Arter duvarının kalınlaşması ve esnekliğini kaybetmesiyle giden değişikliklere arteryoskleroz denir (105). Arteryoskleroz; arter ağacının üç hastalığını içine alan genel bir terimdir. 1) Arteryoskleroz: Küçük arterlerin intima ve/veya mediasını tutar. 2) Monckeberg'in medyal sklerozu: Küçük ve orta arterlerin mediasını tutar. 3) Ateroskleroz: Orta ve büyük arterlerin intimasını tutar (106,105). Bunlar içinde ateroskleroz; KAH, felç, ekstremitte gangrenleri ve abdominal aort anevrizması gibi ciddi klinik sonuçlara yol açması nedeniyle özel bir öneme sahiptir (106).

### Normal Arterin Yapısı

Arterlerin yapısı genel olarak üç tabakadan meydana gelir:

1. Tunika intima: Yüzeyde endotel hücreleri, bunun altında subendotelyal bağ dokusu, düz kas hücreleri ve internal elastik membrandan oluşur.
2. Tunika media: Düz kas hücreleri ve elastik liflerden oluşur. Büyük arterlerde elastik lifler, orta arterlerde düz kas hücreleri daha baskındır.
3. Tunika adventisya: Elastik ve kollajen liflerden oluşur. Büyük damarlarda görülen vazo vazorum da bu tabakaya dahildir. Vazo vazorumlar yaşlı ve aterosklerotiklerde daha fazladır (106)

### Aterosklerozun Lezyonları

Aterosklerozun başlıca lezyonları yağlı çizgiler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlardır (107).

#### Yağlı çizgiler:

Yağlı çizgiler doğumda ortaya çıkar. Bazı toplumlarda diyet ve hayat tarzıyla ilişkili olarak doğumda görülebilirler (107). Yağlı çizgiler makroskobik olarak sarı, kabarık, dar ve uzunlamasına yerleşmiş alanlardır (105). Mikroskobik olarak köpük hücrelerinin subendotelyal birikiminden oluşurlar. Köpük hücreleri özellikle makrofajlar, daha az olarak da düz kas hücrelerinin lipidle yüklenmesiyle ortaya çıkar (74). Başlıca kolesterol ve esterlerinden oluşan lipidlerin kaynağı plazma lipidleri, makrofajların kaynağı ise kan monositleridir (60). Monositler endotel hücrelerine yapışıp hücreler arasından intimaya göç ederler ve arter duvarında makrofajlara dönüşürler (74). Burada plazmadan infiltre olan lipidlerin hücre içinde damlacıklar halinde birikmesiyle köpük hücreleri halini alırlar (107).

Monositlerin yerel birikiminden sorumlu olaylar tam olarak bilinmemekle birlikte, arter duvarında lipid ve lipoprotein birikiminin bu olayı başlatan etkenlerden biri olduğu sanılmaktadır. Türbülant akış gibi, hemodinamik etkenlerde arter ağacının belli bölgelerini lezyon oluşturmaya eğilimli hale getirebilir (74).

Yağlı çizgilerin bazılarının gerilediği ve kaybolduğu, bazılarının değişmeden kaldığı, bazılarının ise daha sonra fibröz plaklara dönüştüğü sanılmaktadır (107).

### **Fibröz plaklar:**

Fibröz plaklar ilk olarak koroner arterlerde ve 3. dekatta ortaya çıkmaya başlarlar. Makroskobik olarak soluk gri nodüller biçiminde görülürler (108).

Tipik bir fibröz plakta lümeneye en yakın bölgede kollajenden zengin bağ dokusu matriksi içeren fibröz kep bulunur. Lümeneye bakan kısmı endotel hücreleriyle sınırlanan bu tabakada çok sayıda düz kas hücresiyle birlikte bunları çevreleyen değişik sayıda makrofaj yer alır. Bunun altında lipid birikintileri içeren makrofaj ve düz kas hücreleri ile T-Lenfositlerinin bulunduğu hücreden zengin bir tabaka vardır. En içte yer alan nekrotik çekirdek, köpük hücreleri ve bunların yıkımıyla ortaya çıkmış ekstrasellüler lipid kalıntıları içerir. Fibröz plağın zeminini değişik miktarlarda bağ dokusu ile çevrilmiş, çok sayıda proliferen düz kas hücreleri oluşturur (107). Bazen, özellikle lezyonun çevresinde proliferen olmuş küçük kan damarları görülebilir. Bu adventisyadan yönelen neovaskülarizasyonun kanıtıdır. Bu evrede daha fazla lipid dolu makrofajlar birikir. Düz kas hücreleri mediadan intimaya göç eder ve proliferen olmaya başlarlar. Düz kas hücreleri matriks maddesi salgılar ve hücre içinde lipid biriktirebilirler. Bu hücreler bir ihtimal geliştirmekte olan lezyonu lokalize etmeye ve duvarla çevirmeye çalışırlar. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlardan düzenleyici faktörlerin açığa çıkmasıyla çeşitli hücresel elementler arasında dinamik bir etkileşim olduğu sanılmaktadır (74)

Fibröz plakların yağlı çizgilerden geliştiği yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, iki lezyon arasındaki ilişki koroner arterlerde aorttan daha güçlüdür. Bu aorttaki yağlı çizgilerin genellikle kaybolduğu biçiminde açıklanmıştır (108).

### Komplike lezyonlar:

Fibröz plaklarda klinik sekellere yol açan değişikliklerle ortaya çıkarlar (107). Kolesterol; makrofaj, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrikste birikmeye devam eder. İntrasellüler lipidlerin sitotoksik olduğu ve hücre nekrozuna yol açtığı sanılmaktadır. Bunun sonucunda hücre parçalanıp lipidler açığa çıkar. Hücre artıklarını ortadan kaldırmak için lezyona daha fazla makrofaj girer ve daha fazla köpük hücresi oluşur. Hücre ölümü ve tamiri biçimindeki bu kısır döngü, lezyonun genişlemesine neden olur (74).

Bazı fibröz plaklarda çekirdeğin nekrotik kalıntısında kalsiyum birikebilir. Kalsifikasyon genellikle daha ileri komplikasyonlara neden olmaz. Fibröz plak kapsülünün iç yüzünde ülserasyon ve küçük damarlardan plak içine kanama olabilir. Ülserasyon ve hemoraji trombüse neden olabilir. Trombüs lümeni tıkıyabilir veya küçükse organize olarak plağın büyümesine katkıda bulunabilir. Hemoraji fibröz plakta ani büyümeye neden olarak tıkanmaya yol açabilir. Tıkanma infarkt, felç ve gangrene neden olabilir. Büyük bir plağa komşu media tabakasının sekonder zayıflaması, özellikle abdominal aortta anevrizmaya yol açabilir (108).

**Tablo 2.** Aterosklerozda damar duvarında görülen değişiklikler.

Ateroskleroz gelişimi		
Yağ birikintileri	→ Proliferatif lezyon	→ Aterom
Monositlerin yapışması	↑ köpük hücreleri	↑ lipid
Monositlerin arter duvarına girmesi	SMC göçü	Nekroz
Makrofaj haline dönüşme	SMC proliferasyon	Kalsifikasyon
Makrofaj köpük hücreleri	↑ matriks	Ülserasyon ve Tromboz

**Tablo 3. Aterosklerozda risk faktörleri ve olası mekanizmalar**

- 1- Yüksek kan kolesterolü  
Değerler > 200 mg/dl; arter duvarına aterojenik lipoprotein girişinde artış
- 2- Sigara  
Arter duvarında yaralanma, hipoksi ve tromboz
- 3- Hipertansiyon  
140/90 mm Hg üzerinde ise arter duvarında yaralanma
- 4- Düşük HDL-C  
35 mg/dl'nin altında ise arter duvarından kolesterol çıkışının azalması
- 5- Ailede erken oluşan kalp hastalığı
- 6- Erkek cinsiyet
- 7- Diyabet  
Hipertansiyon, azalmış HDL-C, şişmanlık, bozulmuş arter duvar metabolizması
- 8- Diğer: Şişmanlık, stres, durağan yaşam



## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE KULLANILAN SEKS STEROİDLERİ

### Östrojenler

Doğal olarak vücudumuzda bulunan ve sentezlenen 3 temel östrojen vardır: Estradiol, östron ve östriol. Bunlar içinde östrojenik etkisi en fazla olan reproduktif dönemde temel östrojenik etkiden sorumlu östradioldür. 1930'lu yılların sounda difeniletilen türevi maddelerin memelilerde güçlü östrojenik etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Takiben ilk sentetik östrojen olan dietilstilbesterol ilaç olarak tanıtılıp piyasaya sürülmüştür. Bugün farmakolojik ilerlemeye paralel olarak piyasada pek çok östrojen türevi bulunmaktadır. Bu durum HRT amaçlı kullanılan östrojenler için de geçerlidir. Jinekologlar farklı preparatların biokimyasal etkilerini, plazmada sağladıkları östrojen seviyelerini ve maliyet/performans oranlarını değerlendirerek hastalara farklı tedavi seçenekleri sunmaktadır. Bu değişik yaklaşım biçimlerinin ışığında östrojenlerin fizyolojisini ve menopoz tedavisi sırasında kullanılan preparatların farmakolojik özelliklerini incelemeye çalışacağız.

### Fizyoloji

Östrojen sentezi temel bileşik olarak kolesterolden başlayan, sırasıyla, progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion ve testosteron sentez basamaklarını izleyerek östradiol ve östronun oluşumuna dek süren bir prosestir. Gerçekte tüm steroidlerin sentezi ileride daha net olarak göreceğimiz gibi birbirine sıkı sıkıya bağlı bir kimyasal reaksiyonlar zinciridir. Overler tarafından salgılanan iki temel östrojen vardır: östradiol (E2) ve östron (E1). Bu bileşikler 18 karbonlu bir iskelete sahiptir ve diğer steroid hormonlardan farklı olarak A halkaları aromatik (3 doymamış bağlı) bir halkadır. Östradiol ve östron karaciğerde 17-β-OH-dehidrogenaz enziminin etkisi altında interkonversiyonel bir reaksiyonla birbirlerine dönüşebilir. 17-β-OH-dehidrogenaz enziminin etkisi önemlidir zira bu enzim ile hidrosillenene östrojenler (17-β-östradiol) en aktif olan östrojenlerdir. Östradiol ve östronun karaciğer ve diğer bazı organlarda yıkımları sırasında ortaya çıkan en önemli metabolitleri östrioldür. Bu dönüşüm ise 16-β-OH-hidroksiesteron üzerinden olur. Hem östradiolün, hem östronun östriole dönüşümleri bu iki steroidin östrojenik aktivitelerini oldukça azaltır. Östriolün önemli özelliği parsiyel agonistik etki



göstermesidir. Östriol güçlü bir östrojen olan östradiol ile vagina ve serviks dışındaki hedef organlarda reseptörler için yarışarak östradiolün etkisini belli oranda azaltır. Vagina ve serviksde ise östradiolün etkisini engelleyemez (109).

Östrojenler dolaşımda serbest şekilde ve proteinlere bağlanmış durumda bulunurlar. Dolaşımdaki östrojenlerin %3'ü serbestken, %37'si albümine, %60'ı SHBG'e (Seks Hormon Bağlayan Globülin) bağlıdır. Östradiolün dolaşımdaki yarı ömrü 90 dakikadır. Östrojenler bir seri hidroksilasyonun ardından karaciğerde sülfürik asit ve glukuronik asitle konjüge edilir. Metabolitlerin büyük çoğunluğu safra ile atılırken bir kısmı enterohepatik dolaşıma girer (110). Östrojenlerin az bir bölümü idrar ile atılır. İdrarla atılan östriol/östradiol+östron oranı aşağı yukarı eşittir(109).

### **“Östrojen Preparatlarının” Klasik Sınıflanması, Yapıları ve Hormon Replasman Tedavisi Sırasında Kullanılan Östrojenler**

Östrojenler pek çok biçimde sınıflanabilir. Bu değişik sınıflamalara rağmen önemli olan dolaşıma katıldıktan sonra hedef organı etkileyen metabolittir. Bu ise kimyasal yapısına ve hastaya veriliş yoluna bağlıdır. Östrojenler "Doğal ve Sentetik" ya da "Oral ve Parenteral" olarak sınıflanabilirler. Östrojenlerin klasik sınıflanması tablo 4'te görülmektedir.

### **Hormon Replasman Tedavisi Sırasında Kullanılan Östrojenlerin Kullanım Yollarına Göre Sınıflanması**

- I. Oral Östrojenler
- II. Parenteral Östrojenler
  1. Transdermal Terapötik Sistem (TTS)
  2. Perkutanöz Kullanılan Jeller
  3. Vaginal ve İntrauterin Kullanılan Preparatlar
    - a. Vaginal Kremler
    - b. Vaginal Tabletler
    - c. Vaginal Halkalar
  4. İmplantlar

### **I. Oral Östrojenler:**

Oral yoldan alınan östrojenler barsak mukozasından emilimi takiben östron ve östradiol glukuronide ayrılarak portal dolaşıma girer ve karaciğere ulaşarak burada metabolize olur. Dolayısıyla oral yoldan östrojen alımında karaciğerdeki östrojen seviyesi süprafizyolojik düzeylerde dir. Bu duruma "İlk Geçiş Etkisi" adı verilir. Oysa röprodüktif dönemde overler ve yağ dokusu tarafından sentezlenen östrojenler karaciğere uğramadan önce dolaşıma katılarak öncelikle hedef hücre ve spesifik reseptörler zerinde etkili olurlar (111). Karaciğerdeki metabolizma sonrası östrojenler enterohepatik dolaşımdan çok az miktarlarda sistemik dolaşıma girerler. Temelde oral östrojen tedavisi sırasında kullanılan dozlar sistemik olarak reprodüktif dönemdeki erken foliküler dönem ile aynı plazma östrojen seviyelerini sağlasa bile barsak ve karaciğerdeki metabolik etki nedeniyle dolaşımdaki östron seviyesi reprodüktif dönemdeki ve parenteral östrojen tedavisi sırasında sağlanan plazma seviyelerinin çok üzerine çıkar. Bu etki oral yoldan kullanılan tüm östrojenler tarafından gerçekleştirilir. Bugün yapılan spekülasyon oral tedavi sırasında yükselen östron seviyeleri ve meme kanseri arasında bir ilişki olup olmadığı üzerinedir (111).

Oral östrojen tedavisi sırasında karaciğerde yüksek seviyelere ulaşan ve metabolize olan östrojenlerin mikrozomal düzeyde intrasellüler etkileri sebebiyle bazı proteinlerin sentezinde artış görülür.

Protein bağlayan globülinler, pıhtılaşma faktörleri (özellikle faktör VII), renin substrat seviyesi, trigliserit düzeyi artar (112).

İlk geçiş etkisi ile ortaya çıkan bu olumsuzluk yanında, östrojenlerin karaciğerde yüksek yoğunluğa ulaşmalarının özellikle lipit metabolizması üzerine faydalı etkileri olur (113,114).

**Tablo 4. Östrojenlerin klasik sınıflaması**

<b>Doğal Östrojenler</b>	<b>Yapay Östrojenler</b>
İnsan Östradiol Östriol Östron	<b>Steroidal</b> Etinilöstradiol Mestranol
<b>Esterler</b> Östradiol valerat Östron sülfat Piperazin östron sülfat	<b>Nonsteroidal</b> Dienöstrol
<b>Konjuge</b> Sodyum östron sülfat Sodyum ekilin sülfat Sodyum ekilenin sülfat	

Yapılan pekçok çalışmada koroner kalp hastalığı üzerine HDL kolesterolün metabolik döngüsü lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz adlı iki lipolitik enzim tarafından gerçekleştirilir. Lipoprotein lipaz HDL<sub>3</sub> fraksiyonunun HDL<sub>2</sub> fraksiyonuna transformasyonundan sorumludur. HDL<sub>2</sub> fraksiyonuna transformasyonundan sorumludur. HDL<sub>2</sub> periferden kolesterolü alarak karaciğere taşır ve burada hepatik lipaz tarafından yıkılarak tekrar HDL<sub>3</sub>'e çevrilir. İşte replasman tedavisi sayesinde verilen östrojen ile karaciğerde hepatik lipaz aktivitesi azalır. Böylece plazmada HDL<sub>2</sub> fraksiyonu artar. Esasen HDL<sub>2</sub>'nin kardioprotektif etkisi bu fraksiyonun artışından çok kolesterolün transportundaki yön değişikliği nedeniyle ortaya çıkan kolesterol klirensindeki azalmaya bağlıdır (115). Tüm oral östrojenler karaciğerde yüksek konsantrasyona ulaştıkları için, kısacası "İlk Geçiş Etkisi" sebebiyle kolesterol metabolizması üzerine yukarıda sayılan etkilere sahipken, parenteral yoldan kullanılan östrojenler böyle bir etkiye maruz kalmadıkları ve karaciğere direk olarak uğramadıkları için lipoprotein metabolizması üzerine daha az etkili olurlar (113).

**A. Konjüge Östrojen:** Gebe kısırağın idrarından ekstraksiyon ile elde edilir. Suda kısmen çözünen 10'a yakın konjüгат içerir. İçinde %50-65 oranında östron sülfat, %20-35 sodyum ekilin, %10-15 dehidroekilin sülfat, daha az oranda östradiol sülfat ve diğer bileşenler bulunur. Bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde HRT amaçlı en çok

kullanılan östrojen preparatlarından biridir. Oral alındıktan 4 saat sonra plazma seviyesi pik yapar, yarılanma ömrü ise 12 saattir. Replasman amaçlı oral 0.625 mgr/gün dozunda kullanılır (116,117).

**B. Östradiol:** Östradiol oral alındıktan sonra barsak ve karaciğerde 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz etkisi ile östron ve östron sülfata yıkılır. Yarı ömrü ortalama 90 dakikadır. Oral alımı sonrası uzun süre etkisini devam ettirmesi için esterleri veya kristalize hali kullanılır. Oral kullanımda östradiolün 1-3 mikron boyutundaki kristalize hali uzun ve yeterli plazma seviyesi sağlar. Ancak portal sisteme giren mikronize östradiol hızla östrona ve özellikle östron-3-glükronide konjüğe olur. Östrojenin bu şekilde inaktive edilmesi bazı ilaçların inaktivasyonunda yavaşlamaya sebep olabilir. Bunun en önemli örneği epilepsi tedavisinde kullanılan fenitoindir (109,113,118).

**C. Östron ve Östriol:** Östron kimyasal olarak östradiolden 17. karbondaki bir ketonun bulunması ile ayrılır. Bu yapısı sebebiyle etkisi östradiole oranla daha düşüktür. Bugün HRT amaçlı kullanılan bazı preparatlardan östron sülfat şeklinde bulunmaktadır. Ancak sık tercih edilen preparat değildir. Zira östron sülfat zaten konjüğe östrojenin bileşenlerinden biridir ve konjüğe östrojen HRT amaçlı çok sık kullanılan bir preparattır (116,117).

Östriolün ise biyolojik aktivitesi oldukça kötüdür. HRT amaçlı kesinlikle kullanılmaz. Burada belirtilmesi gereken; östriolün özellikle osteoporozu önleme amaçlı hiç bir etkisinin bulunmamasıdır (116,117,119).

**D. Östradiol Esterleri:** Oral kullanılan östradiol esteri östradiol valerat'tır. Bugün piyasada gestajenlerle kombine oral preparatlar şeklinde bulunmaktadır. Oral yoldan HRT amaçlı tedavi dozu 2 mg/gün'dür. Alındıktan 12 saat sonra vücutta 60 pg/ml östradiole ve 300 pg/ml östrona metabolize olur (116).

**E. Etinil Östadiol:** Oral kullanılan östrojenler içinde en güçlü olanıdır. Etinil kökü sayesinde etinil östradiol 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz enziminin barsak ve karaciğerdeki metabolik etkilerinden korunur. Metabolize olduktan sonra büyük kısmı sülfat formunda dolaşımda bulunur. Enterohepatik dolaşıma katılarak karaciğerde mikrozomlar seviyesinde hepatositlere etki eder böylece özellikle pıhtılaşma faktörleri ve lipitler üzerinde etkili olur. Oral alındıktan sonra plazma seviyesi konstitüsyonel ve

farklı pekçok faktöre bağı olarak son derece değişkendir. Bu özellikleri sebebiyle replasman tedavisi amaçlı nadiren tercih edilir. Günümüzde gestajenlerle beraber HRT amaçlı kombine preparatlar içinde bulunmaktadır (120).

## II. Parenteral Östrojenler

Parenteral yoldan kullanılan östrojenlerin ortak özellikleri dolaşıma katıldıklarında karaciğerin birincil metabolik etkilerinden korunmuş olmalarıdır. Dolayısıyla bağlayıcı globülinler ve lipoproteinler üzerine etkileri oral yoldan kullanılan östrojenlerle kıyaslandığında çok daha azdır.

### A. Transdermal Terapötik Sistem (TTS)

Günümüzde östradiolün replasman tedavisinde parenteral yoldan en sık kullanılan şekli transdermal terapötik sistemlerdir (TTS). Transdermal kullanım sayesinde östradiol direk dolaşıma katılarak karaciğerin primer metabolik etkisinden korunmuş olur. Böylece pıhtılaşma faktörlerini ve renin substratlarını arttırmaz (121). Temelde bu sistem: Deriye uygulanan ve 17- $\beta$ -östradiolün alkoldeki solüsyonunu içeren bir rezervuar sistemidir. Bu rezervuar sistemi 4 ana bölümden oluşur.

1. En üstte buharlaşmayı engelleyen kısım
2. Östradiolün alkoldeki erimiş solüsyonunu içeren bölüm
3. Östradiolün hergün belli bir oranda salgılanmasını sağlayan bölüm
4. Deriye yapışmayı sağlayan kısım

Değişik miktarda östradiol sagılayan bu pakeler salgıladıkları östradiol miktarına göre farklı büyüklükte dirler. 50 $\mu$ g/gün salgılayan pakeler 10 cm<sup>2</sup> genişliğindedirler. Her bir rezervuar sisteminin içediğı östradiol ortalama 4 gün içinde biter. Östradiol içeren bölüm ile deriye yapışan kısmın tek bir katman halinde bulunduğu yani 3 bölümden oluşan 16 cm<sup>2</sup> genişliğinde yeni bir matris sistemi geliştirilmiştir (122,123).

50  $\mu$ g/gün salgılayan pakeler ile plazma östradiol seviyeleri 35-50 pg/ml seviyelerindedir. Transdermal östrojenler sayesinde plazmadaki östron/östradiol oranı aşağı yukarı eşittir. 50  $\mu$ gr/gün salgılayan pakeler ile plazma östron seviyeleri 40-45  $\mu$ g/gün arasında değişir. Oral östrojen tedavisi ile östron seviyeleri çok daha yukarılarda seyredir. Bu durumun sistemik etkileri tartışılrsa da sonuç olarak fizyolojik

değildir. Yine bu rezervuar sistemi sayesinde çok daha stabil serum östrojen seviyeleri elde edilir (118,124).

Günde 50 veya 100 µg salgılayan transdermal sistem sayesinde FSH (Folikül Stimulan Hormon) seviyesi %17 ile 40 arasında düşer (121,125). Transdermal östrojen ile renin substratları, kortizol bağlayan globülin gibi kanda hormon transferinden sorumlu olan proteinlerin seviyesinde bir artış olmaz.

Yapılan pek çok çalışmada transdermal sistemin HDL seviyelerini yükselttiği ve LDL seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Yine de bu etki oral östrojenlerle sağlanan etkinin altındadır. Transdermal sistem ile HDL %10-29 oranında artarken LDL %10-20 oranında düşer. Bu değişiklikler ortalama 3 ile 6 aylık kullanım sonrası ortaya çıkmaktadır (126). Bazı çalışmalar LDL-C'ü ancak 120 pg/ml gibi bir plazma seviyesinin üzerine çıktığında düşürdüğünü savunsa da 120 pg/ml'nin altındaki dozlarda da transdermal sistemin LDL-C üzerine etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (127). Daha öncede belirttiğimiz gibi HDL2 kardiyoprotektif etki bakımından en önemli HDL fraksiyonudur. Çalışmalar transdermal östrojen tedavisi ile bu fraksiyonun arttırıldığını ortaya koymuştur. Yine transdermal sistemlerin önemli bir etkisi oral östrojen tedavisinin tersine, trigliserit seviyelerini düşürmeleridir. Bugün yüksek trigliserit seviyelerini kardiovasküler sistem açısından tek başına risk faktörü kabul eden çalışmalar vardır. Temelde oral östrojenler progesteronlar ile kombine edildiğinde siklusun progesteronla beraber olan bölümünde trigliserit seviyesini düşürmektedirler (128). Ancak transdermal sistem ile verilen östrojenlerin bu özelliği göstermeleri için progesteronla kombine edilmelerine gerek yoktur. Diğer taraftan Sourn ve ark.ları östrojenin direkt damar cidarına olan etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları ve doppler analizini kullandıkları çalışmalarda postmenapozal dönemde trasdermal yolla verilen östrojenlerin internal karotis ve uterin arterde pulsatilite indeksini düşürdüğünü göstermişlerdir (129). Bununla beraber transdermal östrojenlerin 200 µg/gün gibi büyük oranlarda verilmedikçe pıhtılaşma faktörlerini ve renin substratlarını arttırmaması özellikle tromboz riski olan ve hipertansif olgularda tercih edilme gerekliliğini göstermektedir. Transdermal sistemin karbonhidrat üzerine olan etkileri bu durumu daha da güçlendirmektedir. TTS 50 ile açlık kan şekerinin düştüğü, karaciğerde insülin metabolizmasının, klirensinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (130).



Transdermal östrojenler 50 µg/gün verildiklerinde osteoporozu engelleme açısından 0.625 mg/gün olarak verilen konjüge oestrojene eşdeğer etki göstermektedirler (131).

Sonuç olarak transdermal terapötik sistem, yüksek trigliserit seviyesi ve tromboz riski olanlarda, hipertansif hastalarda öncelikle seçilmesi gereken östrojen kullanım seçeneğidir.

## **B. Perkutanöz Kullanılan Jeller:**

5 gr jelin içinde ortalama olarak 3 mg östradiol bulunan ve geniş bir vücut bölgesine uygulandığında 2-3 dakika içinde kuruyup emilen bu verilme şeklinde östradiol rezervuar görevini üstlenen derinin içinde birikir. Serum östradiol seviyeleri 3 mg uygulandığında 70-110µg/gün arasında değişir. Ancak önemli nokta emilimin, dolayısıyla serum östrojen seviyelerinin jelin sürüldüğü bölgeye bağlı olmasıdır (132,133).

Deriye uygulanan 3 mg östradiol jel ile FSH seviyeleri düşer ama protein bağlayan globülin seviyeleri etkilenmez. Yine yapılan çalışmalar perkutanöz jel ile LDL ve serum trigliserit seviyelerinin düştüğünü göstermiştir. Riis ve ark.ları 1987 yılında yayınladıkları 2 yıl süren prospektif çalışmada 3 mg/gün uygulanan perkutanöz jel ile postmenapozal dönemde kemik kaybının engellendiğini göstermişlerdir (134).

Perkutanöz uygulanan östradiol içeren jeller tüm abdomene uygulanabilirler ve fizyolojik östron, östradiol seviyeleri sağlarlar. Ancak transdermal pakelere oranla çok daha fazla allerjik reaksiyona sebep olurlar. Diğer taraftan deri içinde homojen olarak dağılmazlar ve sürüldükleri bölgedeki derinin özelliklerine göre değişken plazma seviyelerine sebep olabilirler.

## **C. Vaginal ve İntrauterin Kullanılan Preparatlar:**

**1. Vaginal Kremeler:** Vaginal kremlerin konjüge östrjen, 17-β-östradiol, östriol, estropipate (piperazin östron sülfat) içeren tipleri bulunmaktadır (111). Vaginal kremlerin sistemik absorpsiyonu tamamiyle hazırlanan preparata bağlıdır. Şayet östrojen NaCl içindeki süspansiyon ile hazırlanırsa emilimi çok hızlı olmakta ama serum seviyeleri hızla düşmektedir. Preparat pomat şeklinde hazırlanırsa uzun sürede etkin kalmaktadır. Yine kullanılan östrojen tipi emilimi etkilemektedir (135).

Östradiol lipofiliktir, oldukça iyi emilmektedir. Oysa konjuge östrojen yüksek oranda östron sülfat içerir daha çok polardır. Bu nedenle emilimi zor olmaktadır. Eşit miktardaki yani 1 gr vaginal krem içinde bulunan farklı östradiol miktarı: 0.625 mg konjüğe östrojen, 0.1 mg östradiol, 0.1 mg östrioldür (136).

Konjüğe östrojen vaginal uygulandığında FSH ve LH seviyelerini belli oranlarda düşürür. Ancak tıpkı oral uygulandığı zamanki gibi karaciğer üzerine etkileri vardır. Vaginal krem şeklinde uygulanan östradiolün aksine karaciğerde kortikotropin bağlayan globülin dışındaki diğer bağlayıcı proteinleri ve en önemlisi renin substratlarını artırır. Ancak 2.5 mg/gün krem ile bu tip etkiler elde edilirken lipid metabolizması üzerine 4 hafta kullanım sonrası etkisi olduğu gösterilememiştir (137,138).

Yine kullanılan vaginal kremlerin osteoporozu önleyici bir etkisi gösterilememiştir. Ancak vaginal sitoloji üzerine kremler çok etkilidir. 0.3 mg/gün konjüğe östrojen verildiğinde 4 hafta kullanım sonrası yapılan sitolojik incelemede menapoz öncesine ait sitolojik bulgular elde edilir. Bu nedenle atrofik vaginitis ve buna bağlı disparounia gibi semptomların tedavisinde son derece etkilidirler. Kullanım sırasında dikkat edilmesi gereken; sistemik dolaşıma geçtikleri için endometrial hiperplazi, dolayısıyla endometrial kanser yapma potansiyelleridir (139).

Vaginal kremler hormon replasman tedavisinin uygulanma nedenlerinin temelini oluşturan aterosklerotik kalp hastalığı ve osteoporoz tedavisinde veya önlenmesinde etkin değildirler. Esas kullanım amaçları vaginal atrofi ve buna bağlı semptomların giderilmesidir.

**2. Vaginal tabletler:** 6 mm. çapındaki bu tabletler 25 µg östradiol içerirler. Vaginal atrofinin tedavisinde oldukça etkindirler.

**3. Vaginal halkalar:** Vaginal halkalar önceleri kontrasepsiyon amacıyla kullanılmış olsalar da bugün klinik olarak hormon replasman tedavisinde kullanılmalarını amaçlayan çalışmalar vardır. Vaginal halkalar inert bir polimere yerleştirilmiş saf 17-β-östradiol kristallerinden oluşur. Ortalama 55 mm çapındadırlar, vagina duvarlarının basıncı ile yerlerinde dururlarken egzersiz ve günlük aktiviteden etkilenmezler. 100 mg lık halka 45-55 pg/ml serum östradiol seviyesi sağlarken, 200 mg lık halka 70-100 pg/ml lik östradiol seviyesi sağlarlar. Tek bir halka ile ortama 3 ay boyunca bu serum

seviyeleri sabit bir biçimde devam ettirilirken fizyolojik bir östron/östradiol oranı sağlanır (140,141).

Günümüzde piyasada levonorgestrel ve östradiol içeren vaginal halkalar bulunmaktadır. Fletcher ve ark. 1984 yılında yayınladıkları çalışmada östrojen+progesteron içeren kombine vaginal halkaların LDL ve VLDL seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Farish ve ark. ise yaptıkları çalışma ile vaginal halkaların kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir (140, 141).

**D. İmplantlar:** Östradiol içeren implantlar İngiltere, Avustralya ve Güney Afrikada kullanılan preparatlardır. 5 dakika süren küçük bir cerrahi işlemle abdomende veya kalçada ciltaltına yerleştirilirler. Standart implantlar piyasada 25,50,100 mg lık şekilde bulunmaktadır. İmplantlar diğer tüm östrojen verilme şekillerine göre en fazla serum östrojen seviyesi sağlarlar. 25 mg lık preparat 40-70 pg/ml arası östrojen seviyesi sağlarken, 50 ve 100 mg lık preparatlar sırasıyla 80-120 ve 150 pg/ml üzerinde östrojen seviyesi sağlarlar. Dolayısıyla 25 mg lık bir implant uygulandığında 50 µg lık transdermal pakeye eşit serum östradiol seviyesi oluştururlar (142,143). Karaciğerde "İlk Geçiş Etkisi" diğer parenteral östrojenlerde olduğu gib implantlar ile de görülmez. Bu nedenle fizyolojik serum östron/östradiol oranı sağlarlar.

İmplant uygulandıktan sonra plazma seviyeleri ilk 1-2 ay içinde pik yapmakta, daha sonra 2-4 ay kadar plato çizmektedir. Ancak diğer tüm verilme yollarına göre implantlar ile elde edilen serum östradiol konsantrasyonları uzun süreli kullanımda çok değişken olmaktadır. Temel implant uygulandığında serum östrojen seviyesi oldukça stabildir. Ancak uzun süreli ve altı aylık tekrarlanan periodlarda plazma östradiol seviyesi oldukça stabil kalsa da her imlant uygulanımında birikime bağlı bir yükselme meydana gelmektedir. Bunun sebebi uzun süreli kullanımda kümülatif bir östrojen seviyesinin ortaya çıkmasıdır. Barlow ve ark.ları 50 mg östradiol içeren implantlarla yaptıkları tedavide altı aylık ilk periodda 109 pg/ml lik plazma seviyesi sağlarken 36. ayın sonunda plazma östradiol seviyesinin 181 pg/ml'ye çıktığını göstermişlerdir. HRT ile amaçlanan reproduktif dönemde overlerden salgılanan östrojen seviyelerini olabildiğince taklit etmek olduğu için en iyi 25 ve 50 mg lık implantlar ile bu durum sağlanabilmektedir (144,145).

İmplantlar diğer tüm östrojen preparatlarına göre FSH seviyelerini çok daha etkin biçimde düşürmektedir. 50 mg lık preparat FSH'ı altı aylık kullanım sonunda %60 oranında düşürmektedir. Serum hormon bağlayan globülin seviyeleri ise

değişmemektedir. Yapılan çalışmalar implantlar ile HDL seviyelerinin arttığını, LDL ve total kolesterol seviyelerinin ise düştüğünü göstermiştir (146). Yine de yapılan çalışmalar genellikle 3 aylık dönemleri kapsamakta ve daha uzun dönemlere yayılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı durum implantların karbonhidrat ve insülin metabolizması üzerine olan etkileri için geçerlidir. İmplantların kemik dansitesini 6 aylık kullanım sonrası arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (147,148).

Östradiol içeren implantlar endometrial hiperplazi ve kanser riski taşımaktadır. Bu risk oluşturdukları yüksek serum östradiol seviyeleri nedeniyle belki de diğer östrojen seviyelerine göre çok daha fazladır. Dolayısıyla hiperplazinin önlenmesi için gereken gestajen düzeyi de artmaktadır. 50 mgr lık implant kullanıldığında önerilen, 14 gün boyunca 10-20 mg dydrogesteron verilmesidir. 100 mgr lık implantlar söz konusu olduğunda bu doz 20 mg'ın altına inmemelidir (149).

İmplantlar sürekli oral ilaç alımını engelledikleri, lipoproteinler üzerine olumlu etkileri olduğu, kemik yoğunluğunu korudukları için önerilen etkin preparatlardır. Ancak; 1- Uygulanımları için cerrahi bir prosedürün gerekli olması 2- Vazomotor semptomların serum östrojen seviyeleri yüksekken ve 6 aylık period bitmeden tam bilinmeyen bir nedenle tekrarlaması 3- Bu nedenle ikinci kez implant uygulanmasının gerekiyor olması ve bununla serum östrojen seviyelerini iyice arttırması 4- 50 ve 100 mg 'lık implantlar ile taşıflaktik reaksiyonların görülmesi 5- Uterusu olan kadınlarda yüksek doz gestajen kullanım gereksinimi 6- Son olarak istendiği zaman kolayca çıkartılamaması nedeniyle kullanımları soru işaretleri taşımaktadır.

## **Progesteronlar**

### **Progesteron Sentezi ve Fizyolojisi**

İlk olarak 1930 yıllarında hayvanların korpus luteumundan hazırlanan ekstreinin içinde bulunan ve deney hayvanlarının endometriumunda corpus luteuma benzer etki yapan etken maddeler için progesteron tanımı kullanılmıştır. Bugün progestinler veya progestajenler, progesteron benzeri etki yapan ilaçlar için kullanılan genel bir isimdir. Vücudumuzdaki esas progestajen progesterondur. Progesteron, sentezi kolesterolden başlayan, pregnandan türeyen ve 19 karbonu olan 4 pregnandion iskeleti içeren bir steroiddir. Doğal kortikosteroidler gibi toplam karbon sayısı 21'dir. Sentez edilen progesteronun bir kısmı salgılanırken geri kalan kısmı hücrelerde östrojene, testosteron ya da kortikosteroidlere dönüştürülebilir. Dolayısıyla progesteron bu sayılan tüm steroidlerin prekürsörüdür. Progesteron kadında esas

olarak overlerden salgılanır. Bu sekresyon menstrüel siklusun luteal fazında en fazladır ve günde 24 mg'a kadar yükselir. Yine bu dönemde plazma konsantrasyonu 1.13 µg/dl civarındadır. Siklusun folliküler fazında ise progesteron salgısı 1.5 g/gün kadardır ve plazma seviyesi ancak 0.01 µg/dl'dir (109). Progesteron overlerde corpus luteumun teka interna hücrelerinden salgılanırken, plazmada %50 albümine, %40 transkortine bağlı bulunur. Progesteronun sadece %1-2'si serbest haldedir. Plazmadaki yarılanma ömrü 5 dakika olan progesteron karaciğerde hızla metabolize olur. Başlıca metaboliti 5-β-pregnandioldür. Pregnandiölün %25-30'u idrar ile atılırken geri kalan kısmı yine karaciğerde glukuronik asitle konjüge edilir (150).

1940'lı yıllarda ilk sentetik progesteronlar elde edilmiş ve rütin kullanıma girmeye başlamıştır. İlk olarak 17-etinil testosteronun (ethisterone) progestajenik aktivitesi olduğu gösterilmiş, ardından Ehrenstein 19-norprogesteronun gestajenik aktivitesi olduğunu savunmuştur. Bu bilgilerin ışığında çalışmacılar 19-norsteroidlerin androjenik, progestajenik, östrojenik, antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlar, böylece norethindrone, yani oldukça potent sentetik gestajenler elde edilmiştir. 1957 yılında ise yine bu iki sentetik progesteron, Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış ve menstrüel siklus bozukluklarında, kontrasepsiyon amaçlı tıbbi kullanıma girmişlerdir (151,152).

### **Hormon Replasman Tedavisinde Progesteronlar**

"Hormon Replasman Tedavisi" (HRT) postmenapozal dönemdeki östrojen eksikliğinin yol açtığı uzun ve kısa dönemdeki semptomları ve sistemik etkileri gidermektedir. 1970'li yıllarda uygulanmaya başlayan HRT ile beraber östrojenin endometrium kanseri riskindeki artış gündeme gelmiştir. Bu durum HRT sırasında östrojenlerle beraber progesteron ve türevlerinin kullanımını gerekli kılmaktadır. Bugün postmenapozal kadında uygulanan HRT rejimleri sırasında gestajen kullanımının temel, kritik ve son derece önemli sebebi; östrojenin yol açtığı endometrial hiperplazi ve daha önemlisi endometrial kanser riskini ortadan kaldırmaktır. Sadece östrojen kullanımında endometrial kanser riskinin 5 ile 10 kat arasında arttığı gösterilmiştir (153). HRT sırasında östrojenle beraber gestajen verilmesi sadece endometrial kanser riskini azaltmamakta, aynı zamanda bu riski tedavi görmeyen kadınlarda görülen oranların da altına indirmektedir. 1987 yılında yapılan bir çalışmada sadece östrojen kullanan kadınlarda endometrium kanser riski



390.6/100.000 olarak bildirilmişken bu oran tedavi görmeyen kadınlarda 245.5/100.000, östrojen+progesteron kullanan kadınlarda 245.5/100.000 olmuştur (154). Whitehead ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada 2 yıl boyunca östrojenle beraber değişik progesteron rejimlerinin endometrium üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sadece östrojen kullanan grupta endometrial hiperplazi oranı %18 ile 32 arasında değişirken, bu hiperplazilerin histolojisinin yarısından fazlasının atipik glandüler hiperplazi olduğu görülmüştür. Östrojenle beraber 7 gün progesteron kullanıldığında hiperplazi görülme oranı %3-4'e düşmüş, 10 günlük kullanımda %2'ye, 12 günlük progesteron uygulamasında ise hiperplazi oranı ihmal edilebilir seviyede saptanmıştır (155).

Lane ve ark. 1983 ve 1986 yıllarında yaptıkları çalışmalarda HRT sırasında kullanılan gestajen türevlerinin endometrium üzerindeki koruyucu etkinliklerini sağladıkları dozları araştırmışlardır (156).

Bu çalışmaların önemli iki sonucu vardır:

1. 19-nortestosteron türevleri çok düşük dozlarda bile endometrium üzerinde koruyucu etkinlik göstermektedir. Bu durum belli dozlarda lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan 19-nortestosteron türevlerinin kullanımı açısından önemlidir.
2. İkinci önemli sonuç ise progesteron ve türevlerinin plazma seviyelerindeki kişiden kişiye değişen özelliklere bağlı dalgalanmaların saptanmasıdır. Bu durum tüm gestajenler için geçerlidir.

Farklı gestajenlerin endometrium üzerindeki koruyucu etkilerini sağlayan dozlar; northindrone için 0.7 mg/gün, norgestrel için 115 µg/gün, oral progesteron için 300 mg/gün ve medroxyprogesteron acetate (MPA) için 10 mg/gün'dür. HRT sırasında sık kullanılan bir gestajen olan MPA'nın dozları oldukça tartışılmıştır. Kanada'da yapılan prospektif bir çalışmada MPA 5 mg/gün ve 11 gün boyunca verildiğinde hastalarda %4.4 oranında endometrial hiperplazi saptanmıştır (157).

1983 yılında Obstet. Gynecol.'de ilginç bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada HRT sırasında, gestajen kullanımının endometriumla beraber aynı zamanda meme kanseri görülme sıklığını da azalttığı ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan prospektif randomize çalışmalar bu görüşü çürütmüştür. Yapılan 6 metaanaliz sonucunda replasman tedavisi sırasında kullanılan 0.625 mg/gün konjüge östrojenin meme kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir (158,159,160).



Progesteron ve sentetik türevlerinin özellikle plazma lipitleri ve lipoprotein konsantrasyonları üzerine olan olumsuz etkileri hep tartışılmıştır. Özellikle ilk üretilen 19-norprogesteron türevlerinin LDL seviyelerini yükseltmeleri, dolayısıyla östrojenlerin kardiovasküler sistem üzerine olan koruyucu etkilerini negatif olarak etkileme potansiyelleri söz konusudur. Bu nedenle hep savunulan görüş: "Histerektomi olmuş bir hastada, HRT kullanımı sırasında, gestajenlerin tedavi rejimine eklenmelerinin geçerli bir endikasyonu yoktur" dur. Yine de pek çok araştırmacı gestajenlerin lipit metabolizması üzerine olan etkilerini kombine HRT sırasında araştırmışlardır. Periodik HRT sırasında 10 gün boyunca östrojenle beraber verilen 5 mg MPA, 1 mg Northisteron asetat, 75µg Levonorgestrel veya Desogestrel'in LDL seviyesini düşürdüğünü, HDL seviyesinde siklik, farklı ve minimum değişiklikler yarattığı gösterilmiştir (161). Bugün temel olarak üzerinde durulan tek başına LDL veya total kolesterol seviyesinde olan düşüşler değil, LDL/HDL oranındaki farklılaşmalardır. 3 ayrı çalışmada HDL/LDL ve total kolesterol/LDL seviyelerinde kombine, siklik veya sürekli HRT sırasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı araştırmacılar özellikle yeni jenerasyon gestajenlerin kombine tedavi sırasında lipit metabolizmasını olumlu etkileyeceğini savunmaktadır. Bir çalışmada desogestrel ile 9 aylık siklik kombine tedavi sonrası HDL oranında %30'luk bir artış sağlanmıştır. Bu artış aynı çalışmada MPA ile %20 seviyesinde kalmıştır (162). Görüldüğü gibi gestajenlerin lipit metabolizması üzerine etkileri hakkında net bir görüş bulunmamaktadır. Gestajenlerin HRT sırasında kullanımları temel olarak östojene bağlı oluşan endometrial hipeplaziyi engelleme amaçlı olduğu için histerektomi olmuş bir kadında HRT sırasında gestajen kullanımının yeri olmadığı kanısı hakimdir.

### **Progesteronların Sınıflaması ve HRT'de Kullanılan Gestajenler**

Progesteronlar doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Oral yoldan aktif gestajenler ise kendi içlerinde 3 ana grup altında incelenirler:

1. Norsteroidler :
  - a. Estran'lar
  - b. Gonan'lar
2. Pregnanlar
3. Norpregnanlar

Progesteronların sınıflaması ve HRT amaçlı kullanım sırasında uygulanan dozlar tablo 5'te belirtilmiştir.

Doğal progesteron oral yoldan etkisizdir. Bu nedenle mikronize şekli veya bir izomerinin dihidro şekli olan didrogesteron kullanılmaktadır. Didrogesteronun etkileri aynı doğal progesteron gibidir. HRT amaçlı kullanıldığında 10 mg/gün 12 gün boyunca östrojen ile kombine biçimde verilmelidir. Burch ve ark.'ları çift kör randomize prospektif 371 olguya kapsayan bir çalışmada siklik HRT sırasında optimal didrogesteron dozunu ve kullanım biçimini araştırmışlar ve 14 gün boyunca, 10 mg/gün olarak bildirmişlerdir (152).

Norsteroid grubunu oluşturan estran ve gonanlar kolesterolün kimyasal yapısında bulunan A ve B halkalarını içermezler. Bu nedenle 19-nortestosteron veya 19-norprogesterinler olarak adlandırılırlar. Estranlar 17. karbona bir etinil grubunun eklenmesi ile elde edilir. Aralarındaki farklar ise halkaya asetat kökünün eklenmesi ile ortaya çıkar (Ör: norethisteron asetat) (152,153). Bu grup içinde norethisteron asetat özellikle östradiol ile kombine şekilde preparatlarda bulunmaktadır. Normetiltestosteron türevlerinin güçlü antiöstrojenik ve kısmen androjenik etkileri vardır (163). Bu özelliklerine bağlı olarak östrojenlerin özellikle lipoproteinler ve lipitler üzerine olan etkilerini tersine çevirirler. Bu durum molekülün androjenik aktivitesi ile orantılıdır. Belli dozlarda HDL2 kolesterol fraksiyonunun oranını düşürürken VLDL oranını artırırlar. Aynı zamanda norsteroid grubu gestajenler karbonhidrat toleransını azaltarak hiperinsülinemiye sebep olurlar (164,165). Yine yüksek dozlarda tromboembolik etkileri olduğu savunulmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bugün savunulan görüş, Estran grubu gestajenlerinin 0.7-1 mg arasındaki dozlarda endometriumu korurken lipid metabolizmasını bozmadığı yönündedir. Estran grubu gestajenlerden olan northinodrelin endometrium üzerine bazı östrojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmacılar buna sentetik üretim işlemi sırasında oluşan mestranolün sebep olduğunu iddia ederken, bazı çalışıcılarsa tüm estran grubu gestajenlerin östrojen reseptörlerine belli oranda bağlandıklarını savunmakta, bu nedenle estranların östrojenik aktivite gösterdiklerini iddia etmektedirler (166). Daha sonra ayrıntılı biçimde değineceğimiz gibi bu dual etki örnek alınarak northinodrelden ek bir 7 $\alpha$ metil grubu ile ayrılan yeni sentetik bir steroid sentezlenmiş ve HRT amaçlı kullanım için piyasaya sunulmuştur.

Gonanlar 28. karbondaki bulunan bir metil grubu ile estranlardan ayrılırlar. Norgestrel ve bunun L-izomeri olan levonorgestrel içerirler. Ancak gonanların metilasyon sonucu elde edilmeleri progesterinik aktivitelerini arttırırken buna paralel olarak androjenik aktiviteleri de arttırmıştır (167). 1970 ve 1980'li yıllarda 19-

nortestosteron grubu gestajenlerin andojenik aktivitelerini azaltmak için pekçok çalışma yapılmış, bunun sonucunda desogestrel ve gestoden gibi yeni jenerasyon progestajenler elde edilmiştir. Örneğin gestoden ile levonorgestral arasındaki fark D halkasında 15 ve 16. karbonlar arasındaki çift bağdan kaynaklanır.

Pregnan grubu gestajenler 17-OH-progesteron türevleridir. Pregnan grubu sentetik progesteronlar, gestajenler içinde kontrasepsiyon dışı amaçla, özellikle hormon replasman tedavisi ve kanser tedavisi için kullanılan ajanlardır. 17-OH grubunun asetilasyonunun keşfi ile pregnan grubu gestajenler elde edilmiş, böylece 17-hidroksiprogesteron oral yoldan kullanılabilir hale gelmiştir. İçlerinde HRT amaçlı en sık kullanılan preparat MPA dır. Plazma yarılanma ömrü 5-10 saat arasında değişen MPA, HRT amaçlı 10 mg/gün verilmektedir. Siproteron asetat yine pregnan grubu bir gestajendir. Gerçekte siproteron asetat hedef organlarda testosteron reseptörlerini kompetitif biçimde bloke eden antiandrojenik bir ilaçtır (109). Östradiolle beraber kombine biçimde 1 mg dozunda kullanılır.

Her gestajenin seks hormon bağlayan globüline (SHBG) karşı afinitesi farklıdır. Dolayısıyla SHBG seviyelerini değişik biçimde etkileyebilirler. Bu durum aynı proteinin hem östrojen, hem de androjenlerin plazma içindeki transportlarını da etkilediği için oldukça önemlidir (168). Gestajenlerin SHBG'e olan farklı etkileri sebebiyle androjenik aktiviteleri de kimyasal yapıları dışında bir nedenle farklı olmaktadır. Gestajenlerin yarılanma ömürleri 10 saat (MPA, desogestrel, norethindron) ile 2 gün (Levonorgestrel) arasında değişmektedir. Ancak bu süre MPA'nın intramüsküler formlarında 50 güne kadar uzamaktadır (163).

**Tablo 5.** Progesterajenlerin sınıflaması ve HRT amaçlı kullanım sırasında uygulanan dozları

<b>Grubu</b>	<b>12-24 Günlük Uygulama İçin Önerilen Doz*</b>
<b><u>Doğal Progesterajen Türevleri</u></b>	
Progesteron mikronize	200-300 mg
Didrogesteron	20 mg
<b><u>Sentetik Progesterajenler</u></b>	
<b><u>Norsteroidler</u></b>	
<b>Estran</b>	
1. Norethisteron	**
2. Norethisteron asetat	1-2.5-10 mg
3. Norethinodrel	5-10 mg
4. Lynestrenol	
<b><u>Gonan</u></b>	
1. Norgestrel	Bu grup gestajenler genellikle HRT amaçlı kullanılmaktadır. Piyasada etinil östradiol ile kombine şekilde kontrepsiyon amaçlı preparatlar şeklinde bulunmaktadır.
2. Desogestrel	
3. Gestoden	
4. Levonorgestrol***	
<b><u>Pregnanlar</u></b>	
Medroxyprogesteron asetat	10 mg
Medrogeston	10 mg
Siproteron asetat	1 mg
<b><u>Norpregnanlar</u></b>	
Demegeston	10 mg
Nomogestrol asetat	5 mg

\*Tek başlarına ve kombine preparatlar içindeki farklı dozları içerir.

\*\*HRT amaçlı nadiren kullanılmaktadır.

\*\*\*Bu gestajen türevleri genellikle kontrasepsiyon amaçlı kullanılırlar da bugün Avrupa'da HRT amaçlı kullanılan ve levonorgestrel (0.25 mg) içeren kombine preparatlar bulunmaktadır.

## Tibolon

Estran grubu gestajenlerin östrojenik etki gösterdikleri, buradan yola çıkarak yeni bir sentetik steroid sentezinin gerçekleştirilerek HRT amaçlı kullanıma sürüldüğüne daha önce değinmiştik. Bu yeni steroid "Tibolon"dur. 19-nontestosteron türevi olan tibolon norethinodrelden ek bir 7-alfa metil grubu ile ayrılırken norethisterondan 3.ve 5.karbon arasındaki çift bağ yerine 5.ve10.karbonlar arasında çift bağ olması ile ayrılırlar. Tibolon hem östrojenik hem de gestajenik etki gösterir. Postmenapozal dönemde gonadotropinleri baskılamak, röpüdüktif dönemde kullanıldığında ovülasyonu inhibe eder (169).

Tibolon sistemik dolaşıma katıldıktan sonra metabolitlerine ayrılmaktadır. Bu metabolitleri: 3- $\alpha$ -hidroksi, 3- $\beta$ -hidroksi ve -4 izomeridir. Ana bileşik ve metabolitleri hedef organ üzerinde zayıf östrojenik, zayıf gestajenik ve çok zayıf androjenik etki gösterir. Çalışmalar tibolonun östrojenik etkisinin etinil östradiolun 1/30'u kadar, progestajenik aktivitesinin ise norethindronun 1/8' kadar olduğunu göstermiştir.Oral verilim sonrası plazmada 1.5-4 saat sonra pik yaparken feçes ile atılır. Yarılma ömrü 45 saat kadardır. Tibolon ve metabolitleri enterohepatik dolaşıma karışmaz (170).

Klinik çalışmalar tibolonun vaginal distrofiye bağlı belirtilerle vazomotor semptomları giderdiğini göstermektedir. 2 yıl gibi kısa süreli çalışmalar endometriumun 2.5 mg/gün tibolon ile atrofiye olduğunu, tibolonun hiperplaziye sebep olmadığını savunmaktadır. Endometrium üzerine temel etki p-4 izomerine bağlıdır (171). Düzenli kullanıldığı zaman vaginal kanamaya sebep olmadığı ileri sürülmektedir.

Tibolon ile HRT sırasında toplam kolesterol ve LDL seviyeleri düşmezken yine aynı dönemde HDL'nin düştüğü gösterilmiştir. bu düşüşün temel olarak HDL<sub>3</sub> fraksiyonuna bağlı olduğunu ifade eden araştırmacılar böylece HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub> oranının arttığını ve kardioprotektif etkinin ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Yine lipit metabolizmasında VLDL ve özellikle trigliserit seviyesinde düşme olduğu gösterilmiştir (172). Daha önce değindiğimiz gibi, trigliserit seviyesinin tek başına kardioprotektif etkinin saptanmasında bağımsız parametre olması sebebiyle tibolonun aterosklerozun gelişmesini engellediği iddia edilmektedir. Tibolon kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanını etkilememektedir. Yine yapılan çalışmalarda fibrin plaklarındaki fibrinolitik aktivitede artma olduğu görülmüştür. Dolayısıyla fibrinolitik aktiviteyi uyarmıştır. Kalpte ise doppler ile yapılan çalışmalarda sol ventrikül

kontraktilitesini, strok volümünde, kardiyak outputta ve ejeksiyon farksiyonunda artış sağlayarak düzelttiği bildirilmiştir (173).

Tibolon kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler: Kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, vücutta şişkinlik, düzensiz vaginal kanama, gastrointestinal şikayetler ve baş ağrısıdır. Bu belirtiler genellikle ilaç kullanımının başlangıcında görülse ve daha sonra ortadan kalksa da devam edebilir.

Progesteron içeren T şeklindeki rahim içi araçlar günümüzde özellikle lokal, intrauterin yüksek oranda progesteron salgılamaları ile HRT sırasında gerekli olan oral gestajen alımına bir alternatif olarak sunulmaktadırlar. Diğer bir alternatif ise subdermal implantlardır. Özellikle progesteron içeren RIA'lar ile endometrial hiperplazinin engellendiğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.

HRT sırasında histerektomi yapılmış kadınlar dışında östrojenle beraber özellikle endometrium kanserinin engellenmesi amacıyla progesteron verilmesi tartışılmamaktadır. Dolayısıyla progesteron, östrojenin yanında hormon replasman tedavisi sırasında ikincil ama önemli bir rol oynamaktadır. Unutulmaması gereken, progesteronları yan etkileri sebebiyle olası en düşük etkin dozda verme gerekliliğidir.



#### IV-BULGULAR

Çalışmamız 43 postmenopozal kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar üç ayrı grup altında toplandı;

Grup I: Östrojen, progesteron tedavisi alan grup = E + P (n=19)

Grup II: Vitamin tedavisi alan grup (n=10)

GrupIII: Kontrol grubu (n=14)

Grup I'deki hastaların yaşı 47 - 60 arasında değişmektedir, ortalama yaş  $51.38 \pm 4.95$ 'dir. Grup II'deki hastaların yaşı 47 – 61 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $52.40 \pm 4.81$ 'dir. Grup III'deki hastaların yaşı 44 – 62 arasında değişmektedir, ortalama yaş  $51.79 \pm 5.91$ 'dir.

Grup I ve Grup II'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Lp(a) ve plazma HDL-C, LDL-C, T-KOL, TG düzeyleri ve bunlarla ilgili ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16 ve 17 No'lu tablolarda belirtilmiştir.

GrupIII'ün altı ay öncesi ve altı ay sonrası serum Lp(a) ve plazma HDL-C, LDL-C, T-KOL, TG düzeyleri ve bunlarla ilgili ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler 12, 13, 14 ve 18 No'lu tablolarda belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Östrojen ve progesteron tedavisi alan grubun ( Grup I ) tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Lp(a) düzeyleri

No	Hasta adı:	Önceki Lp(a) değeri	Sonraki Lp(a) değeri
1	ZIYNETİ TÜRKYURT	13	14
2	ZEYNEP KAHRAMAN	30	17
3	SEVAL ÖZDEN	17	11
4	SACİDE ESEN	71,5	52
5	AYSEL POTURNA	16	16
6	SEVGİ TÜGEN	8	9
7	SAADET ULAŞ	13	10
8	NURAY BİTGÜL	18	7
9	MERAL UYSAL YILDIZ	11	12
10	RUŞEN TEKİŞALP	4,5	4
11	AYLA ÖZGİRGİN	57	56,5
12	AYSEL SAKALLIOĞLU	35	37
13	MERAL ALPTEKİN	15	6
14	PERİHAN TERHAN	78	63
15	SENIHA AMAÇ	13,5	16
16	MUAZZEZ BİNGÖL	18	21
17	NESLİHAN SÜĞÜYÜN	37,5	30,5
18	ANAKIZ MENGÜÇ	5,5	4,5
19	NURŞEN DENİZ	12	7,5

**Tablo 7.** Östrojen progesteron tedavisi alan grubun ( Grup I ) tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma HDLC, LDLC, T-KOL ve TG düzeyleri

Hasta adı	Tedavi öncesi				Tedavi sonrası			
	HDLC	LDLC	T-KOL	TG	HDLC	LDLC	T-KOL	TG
ZİYNETİ TÜRKYURT	38	104	172	146	37	107	179	156
ZEYNEP KAHRAMAN	32	154	227	187	46	112	189	167
SEVAL ÖZDEN	36	117	182	142	46	98	156	123
SACİDE ESEN	28	167	304	296	32	134	287	265
AYSEL POTURNA	29	184	250	185	31	178	241	187
SEVGİ TÜGEN	46	94	271	168	43	99	265	172
SAADET ULAŞ	39	101	212	147	42	89	197	129
NURAY BİTGÜL	45	153	226	137	52	109	156	97
MERAL UYSAL YILDIZ	45	154	228	142	49	147	209	145
RUŞEN TEKİŞALP	51	103	226	50	54	97	219	53
AYLA ÖZGİRGİN	30	155	298	275	31	145	278	256
AYSEL SAKALLIOĞLU	34	147	214	168	32	156	210	178
MERAL ALPTEKİN	34	169	236	169	48	134	189	134
PERİHAN TERHAN	29	171	326	301	32	163	314	287
SENİHA AMAÇ	38	179	235	91	37	189	231	105
MUAZZEZ BİNGÖL	44	146	234	142	40	156	229	149
NESLİHAN SÜĞÜYÜN	56	144	224	118	58	123	217	111
ANAKIZ MENGÜÇ	55	96	186	54	52	87	167	47
NURŞEN DENİZ	36	87	140	85	45	78	123	80

**Tablo 8.** E+P tedavisi alan grupta ( Grup I ) tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin istatiksel analizi

	Önceki değer	Sonraki değer	P
Lp(a)	24.92 ± 21.72	20.74 ± 18.34	0.038*
HDL-C	39.21 ± 8.68	42.47 ± 8.56	0.026*
LDL-C	138.16 ± 31.96	126.37 ± 32.64	0.012*
T-KOL	231.11 ± 45.84	213.47 ± 49.06	0.000*
TG	158.05 ± 70.89	149.53 ± 66.21	0.055

\*: Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatiksel olarak anlamlı

E + P tedavisi alan grupta ( Grup I ) tedavi öncesi serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $24.92 \pm 21.72$  olup tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması ise  $20.74 \pm 18.34$ 'tür. Tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerindeki bu düşüş Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.03$  ).

Grup I' de tedavi öncesi plazma HDLC düzeylerinin ortalaması  $39.21 \pm 8.68$  olup tedavi sonrası plazma HDLC düzeylerinin ortalaması  $42.47 \pm 8.56$ 'dir. Tedavi sonrası plazma HDLC düzeylerindeki bu artış Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.02$  ).

Grup I' de tedavi öncesi plazma LDLC düzeylerinin ortalaması  $138.16 \pm 31.96$  olup tedavi sonrası plazma LDLC düzeylerinin ortalaması  $126.37 \pm 32.64$ 'tür. Tedavi sonrası plazma LDLC düzeylerindeki bu düşüş Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.01$  ).

Grup I' de tedavi öncesi plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması  $231.11 \pm 45.84$  olup tedavi sonrası plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması  $213.47 \pm 49.06$ 'dir. Tedavi sonrası plazma T-KOL düzeylerindeki bu düşüş Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.00$  ).

Grup I' de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması  $158.05 \pm 70.89$  olup tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması  $149.53 \pm 66.21$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.05$  ).

**Tablo 9.** Vitamin tedavisi alan grupun ( Grup II ) tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Lp(a) düzeyleri

No:	Hasta adı	Önceki Lp(a) değeri	Sonraki Lp(a) değeri
1	GÜLSER ŞİMŞEK	39	42
2	GÜNGÖR ŞİMŞEK	15.5	30.5
3	RAZİYE ÖZDEMİR	7	9.5
4	RÜVEYDA YILDIZ	11	10
5	NAHİDE GÜRKAN	13	17.5
6	ŞEFİKA FENERCİOĞLU	3.5	19
7	MÜBERRA SERBEST	12	10.5
8	GÖNÜL AKAY	9.5	13
9	HATİCE PELVİN	16.5	13
10	MİHRİBAN COŞKUN	25	8.5

**Tablo 10.** Vitamin tedavisi alan grubun ( GrupII ) tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma HDLC, LDLC, T-KOL ve TG düzeyleri

Hasta adı	Tedavi öncesi				Tedavi sonrası			
	HDLC	LDLC	T-KOL	TG	HDLC	LDLC	T-KOL	TG
GÜLSER ŞİMŞEK	35	112	296	226	34	122	302	249
GÜNGÖR ŞİMŞEK	42	87	221	167	37	115	287	203
RAZİYE ÖZDEMİR	56	120	196	97	50	129	220	112
RÜVEYDA YILDIZ	45	207	295	217	49	198	290	223
NAHİDE GÜRKAN	69	95	172	38	60	115	196	89
ŞEFİKA FENERCİOĞLU	42	107	198	99	37	128	234	127
MÜBERRA SERBEST	43	187	279	234	54	154	256	199
GÖNÜL AKAY	49	156	224	134	54	173	253	167
HATİCE PELVİN	60	152	238	126	65	123	198	105
MİHRİBAN COŞKUN	39	99	256	187	54	76	204	165

**Tablo 11.** Vitamin tedavisi alan grupta ( Grup II ) tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin istatistiksel analizi

	Önceki değer	Sonraki değer	P*
Lp(a)	15.20 ± 10.18	17.35 ± 10.86	0.359
HDL-C	48.00 ± 10.57	49.40 ± 10.35	0.798
LDL-C	132.20 ± 41.20	133.30 ± 34.03	1.000
T-KOL	237.50 ± 43.23	244.00 ± 39.79	0.507
TG	152.50 ± 64.72	163.90 ± 54.41	0.202

\*: Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı



Vitamin tedavisi alan grupta ( Grup II ) tedavi öncesi serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $15.20 \pm 10.18$  olup tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $17.35 \pm 10.86$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum Lp(a) değerlerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.35$  ).

Grup II' de tedavi öncesi plazma HDLC düzeylerinin ortalaması  $48.00 \pm 10.57$  olup tedavi sonrası plazma HDLC düzeylerinin ortalaması  $49.40 \pm 10.35$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma HDLC düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.79$  ).

Grup II' de tedavi öncesi plazma LDLC düzeylerinin ortalaması  $132.20 \pm 41.20$  olup tedavi sonrası plazma LDLC düzeylerinin ortalaması  $133.30 \pm 34.03$ 'tür. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma LDLC düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 1.00$  ).

Grup II' de tedavi öncesi plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması  $237.50 \pm 43.23$  olup tedavi sonrası plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması  $244.00 \pm 39.79$ 'dur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma T-KOL düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.50$  ).

Grup II' de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması  $152.50 \pm 64.72$  olup tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması  $163.90 \pm 54.41$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.20$  ).

**Tablo 12.** Kontrol grubunun ( Grup III ) altı ay öncesi ve altı ay sonrası serum Lp(a) düzeyleri

	Hasta adı:	Önceki Lp(a) değeri	Sonraki Lp(a) değeri
1	NURAN SAKIN	3	3
2	VAHİDE KAYA	5	4.2
3	NESRİN ÖN	20.5	20
4	NAZAN YERLİKAYA	32	40.5
5	GÜLTEN CAN	68	72.5
6	SAİME ÖZKANLI	33	23
7	LEYLA KIRMIZI	35	7.5
8	ŞENGÜL TELLALOĞLU	3.5	2.5
9	GÜLŞEN DİRİK	8	20
10	NEZİHE YANARDAĞ	64	55
11	KADRIYE TOPSAKAL	23.5	20
12	ASUMAN ALTUNAY	7	7.5
13	YÜKSEL TEZEL	7	8.5
14	HALE SEMRA	18.5	37.5

**Tablo 13.** Kontrol grubunun ( GrupIII ) altı ay öncesi ve altı ay sonrası plazma HDLC, LDLC, T-KOL ve TG düzeyleri

Hasta adı	Altı ay öncesi				Altı ay sonrası			
	HDLC	LDLC	T-KOL	TG	HDLC	LDLC	T-KOL	TG
NURAN SAKIN	37	109	201	110	39	105	209	111
VAHİDE KAYA	34	116	216	115	39	107	189	109
NESRİN ÖN	30	142	267	204	29	135	259	196
NAZAN YERLİKAYA	28	159	289	276	23	174	312	297
GÜLTEN CAN	23	172	267	109	25	179	300	176
SAİME ÖZKANLI	34	105	279	201	43	96	250	176
LEYLA KIRMIZI	38	102	285	212	51	78	213	167
ŞENGÜL TELLALOĞLU	39	114	205	114	43	107	196	115
GÜLŞEN DİRİK	42	122	231	63	36	154	296	124
NEZİHE YANARDAĞ	27	189	312	298	35	167	298	265
KADRIYE TOPSAKAL	43	168	275	221	46	125	229	143
ASUMAN ALTUNAY	32	169	216	73	30	179	228	97
YÜKSEL TEZEL	36	154	198	103	37	182	205	112
HALE SEMRA	49	129	246	187	42	158	272	198

**Tablo 14.**Kontrol grubundaki (Grup III) hastalarda altı ay öncesi ve sonrası parametrelerin istatistiksel analizi

	Önceki değer	Sonraki değer	P*
Lp(a)	23.43 ± 21.30	22.98 ± 21.27	0.944
HDL-C	35.14 ± 6.97	37.00 ± 8.04	0.271
LDL-C	139.29 ± 29.00	139.00 ± 35.77	0.925
T-KOL	249.07 ± 37.66	246.86 ± 42.81	0.753
TG	163.29 ± 74.72	163.29 ± 60.66	0.925

\*: Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubunda ( Grup III ) altı ay öncesi serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması 23.43 ± 21.30 olup altı ay sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması 22.98 ± 21.27'dir.

Altı ay öncesi ile altı ay sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ( p = 0.94 ).

Kontrol grubunda ( Grup III ) altı ay öncesi plazma HDLC düzeylerinin ortalaması 35.14 ± 6.97 olup altı ay sonrası plazma HDLC düzeylerinin ortalaması 37.00 ± 8.04'tür. Altı ay öncesi ile altı ay sonrası plazma HDLC düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ( p = 0.27 ).

Kontrol grubunda ( Grup III ) altı ay öncesi plazma LDLC düzeylerinin ortalaması 139.29 ± 29.00 olup altı ay sonrası plazma LDLC düzeylerinin ortalaması 139.00 ± 35.77'dir. Altı ay öncesi ile altı ay sonrası plazma LDLC düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ( p = 0.92 ).

Kontrol grubunda ( Grup III ) altı ay öncesi plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması 249.07 ± 37.66 olup altı ay sonrası plazma T-KOL düzeylerinin ortalaması 246.86 ± 42.81'dir. Altı ay öncesi ile altı ay sonrası plazma T-KOL düzeylerinin ortalamaları

arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.75$  ).

Kontrol grubunda ( Grup III ) altı ay öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması  $163.29 \pm 74.72$  olup altı ay sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması  $163.29 \pm 60.66$ 'dır.

Altı ay öncesi ile altı ay sonrası plazma TG düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (  $p = 0.92$  ).

**Tablo 15.** Grup I, Grup II ve Grup III'ün her değişkeni için bazal değerler arasındaki farklılığın Kruskal Wallis Varyans analizi

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Önceki Lp(a)	24.92 ± 21.72	15.20 ± 10.18	23.43 ± 21.30	0.526
Sonraki Lp(a)	20.74 ± 18.34	17.35 ± 10.86	22.98 ± 21.27	0.985
Önceki HDLC	39.21 ± 8.68	48.00 ± 10.57	35.14 ± 6.97	0.009*
Sonraki HDLC	42.47 ± 8.56	49.40 ± 10.35	37.00 ± 8.04	0.015*
Önceki LDLC	138.16 ± 31.96	132.20 ± 41.20	139.29 ± 29.00	0.721
Sonraki LDLC	126.37 ± 32.64	133.30 ± 34.03	139.00 ± 35.77	0.558
Önceki TKOL	231.11 ± 45.84	237.50 ± 43.23	249.07 ± 37.66	0.600
Sonraki TKOL	213.47 ± 49.06	244.00 ± 39.79	246.86 ± 42.81	0.106
Önceki TG	158.05 ± 70.89	152.50 ± 64.72	163.29 ± 74.72	0.976
Sonraki TG	149.53 ± 66.21	163.90 ± 54.41	163.29 ± 60.66	0.730
Yaş	51.38 ± 4.95	52.40 ± 4.81	51.79 ± 5.91	0.893

\*:Mann-Whitney U Testi ile araştırıldı.

Önceki ve sonraki HDLC değerlerinde Kruskal Wallis Varyans analizinde farklılık saptandıktan sonra, farkın hangi gruptan kaynaklandığı Mann Whitney U testi ile araştırıldığında; Vitamin grubunda önceki ve sonraki HDL değerleri yüksek olduğu için, sırasıyla (  $48.00 \pm 10.57$  ve  $49.40 \pm 10.35$  ) gruplar arasında istatistiksel farklılık bulundu (  $P = 0.00$  ve  $P = 0.01$  ).

**Tablo 16.** Grup I'in ortalama ve standart sapmaları ile en küçük ve en büyük değerleri

Değişken	Ortalama	Std Dev	Minimum	Maximum
Yaş	51.58	4.95	45.00	60.00
Önceki Lp(a)	24.92	21.72	4.50	78.00
Sonraki Lp(a)	20.74	18.34	4.00	63.00
Önceki HDLC	39.21	8.68	28.00	56.00
Önceki LDLC	138.16	31.96	87.00	184.00
Önceki TKOL	231.11	45.84	140.00	326.00
Önceki TG	158.05	70.89	50.00	301.00
Sonraki HDLC	42.47	8.56	31.00	58.00
Sonraki LDLC	126.37	32.64	78.00	189.00
Sonraki TKOL	213.47	49.06	123.00	314.00
Sonraki TG	149.53	66.21	47.00	287.00

**Tablo 17.** Grup II'nin ortalama ve standart sapmaları ile en küçük ve en büyük değerleri

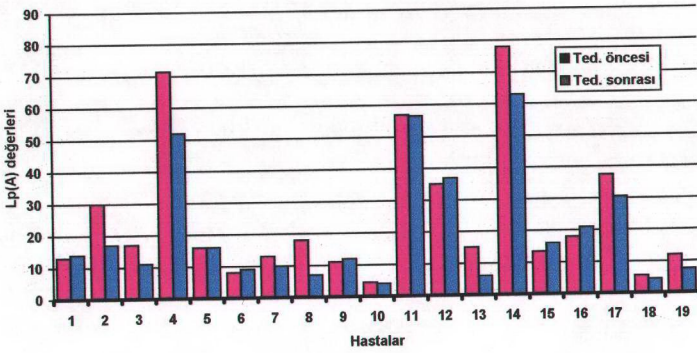
Değişken	Ortalama	Std Dev	Minimum	Maximum
Yaş	52.40	4.81	47.00	61.00
Önceki Lp(a)	15.20	10.18	3.50	39.00
Sonraki Lp(a)	17.35	10.86	8.50	42.00
Önceki HDLC	48.00	10.57	35.00	69.00
Önceki LDLC	132.20	41.20	87.00	207.00
Önceki TKOL	237.50	43.23	172.00	296.00
Önceki TG	152.50	64.72	38.00	234.00
Sonraki HDLC	49.40	10.35	34.00	65.00
Sonraki LDLC	133.30	34.03	76.00	198.00
Sonraki TKOL	244.00	39.79	196.00	302.00
Sonraki TG	163.90	54.41	89.00	249.00



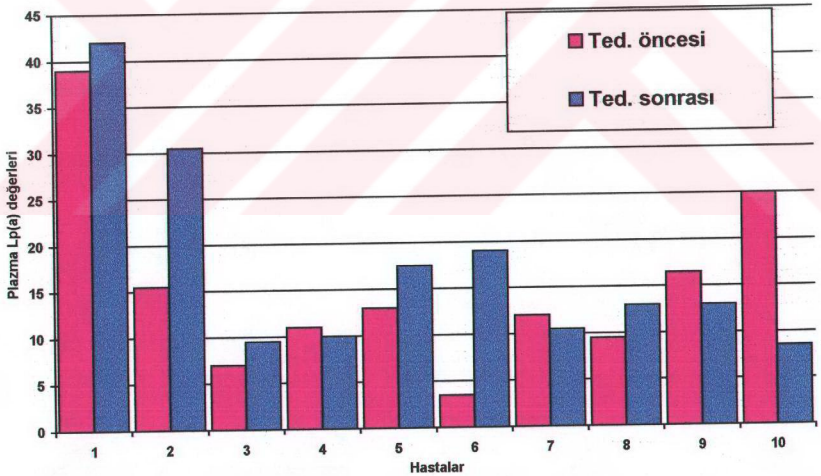
**Tablo 18.** Grup III'ün ortalama ve standart sapmaları ile en küçük ve en büyük değerleri

Değişken	Ortalama	Std Dev	Minimum	Maximum
Yaş	51.79	5.91	44.00	62.00
Önceki Lp(a)	23.43	21.30	3.00	68.00
Sonraki Lp(a)	22.98	21.27	2.50	72.50
Önceki HDLC	35.14	6.97	23.00	49.00
Önceki LDLC	139.29	29.00	102.00	189.00
Önceki TKOL	249.07	37.66	198.00	312.00
Önceki TG	163.29	74.72	63.00	298.00
Sonraki HDLC	37.00	8.04	23.00	51.00
Sonraki LDLC	139.00	35.77	78.00	182.00
Sonraki TKOL	246.86	42.81	189.00	312.00
Sonraki TG	163.29	60.66	97.00	297.00

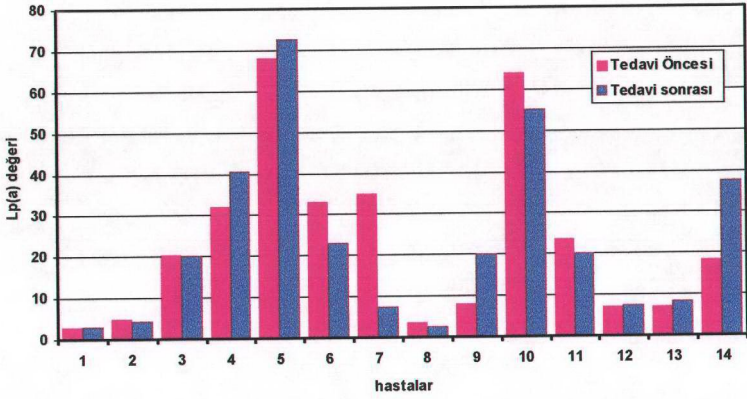
## BULGULARIN GRAFİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ



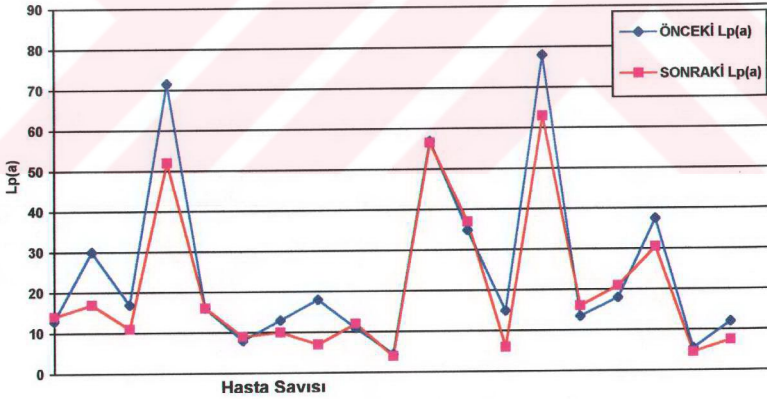
**Grafik 1.** E+P tedavisi alan hasta grubunun (Grup I) tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



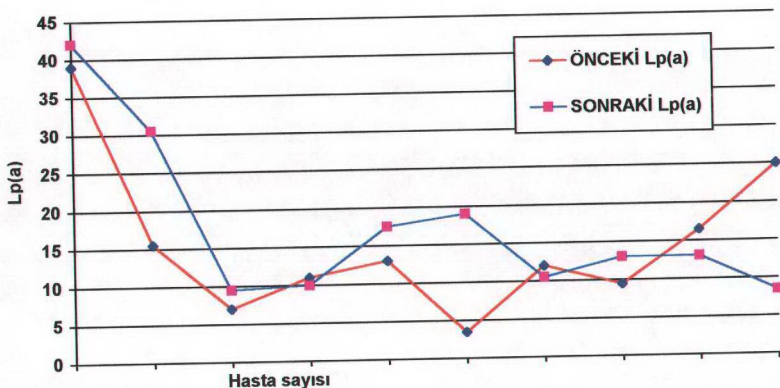
**Grafik 2.** Vitamin tedavisi alan hasta grubunun (Grup II) tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



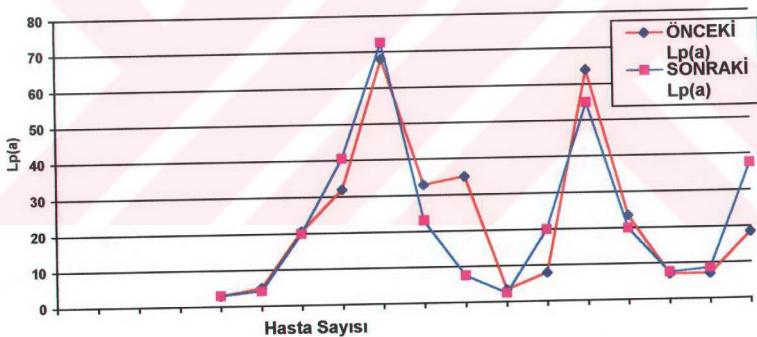
**Grafik 3.** Kontrol grubunun (Grup III) altı ay öncesi ve altı ay sonrası plazma Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



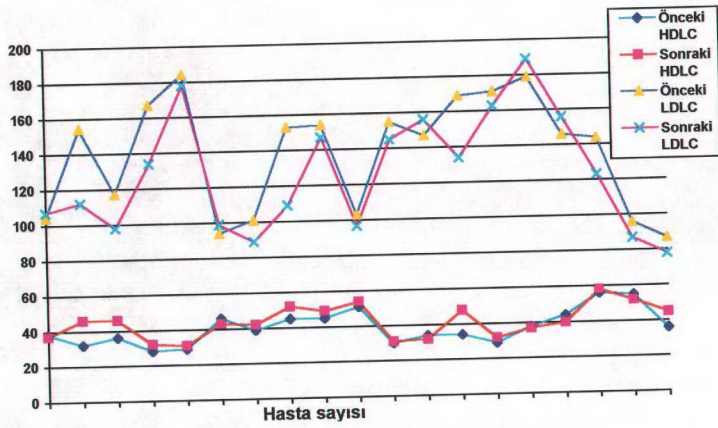
**Grafik 4.** Grup I'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



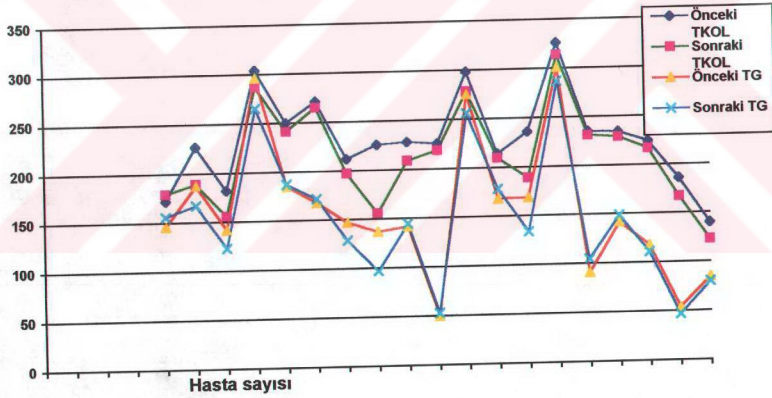
**Grafik 5.** Grup II'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



**Grafik 6.** Grup III'teki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



**Grafik 7.** Grup I'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HDLC ve LDLC düzeyleri.



**Grafik 8.** Grup I'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TKOL ve TG düzeyleri.



## V-TARTIŞMA ve SONUÇ

Pubertenin başlangıcından menopoza kadar olan dönemde kadınlar erkeklere göre daha düşük LDL-C fakat daha yüksek HDL-C düzeylerine sahiptir. Bu durum menopoza kadar kadınları koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu bir faktördür (174,175).

Menopoz sonrası ise LDL-C düzeyleri artarken HDL-C düzeylerinde düşme ortaya çıkar ve KAH'a karşı eğilim artar (176,177). Bunlara ek olarak menopoz sonrası aterojenik bir lipoprotein olan Lp(a) düzeyleride yükselir (178).

Lp(a)'nın serum konsantrasyonu genetik olarak belirlenir ve yaş, diyet, hayat tarzı ve diğer lipoprotein risk faktörlerinden etkilenmez [179]. Toplumun büyük kısmında düzeyi 20 mg/dl'nin altındadır [78]. Lp(a) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür [179]. Lp(a) düzeyinin 30mg/dl'nin üstüne çıkması koroner arter hastalığı riskini iki kat veya daha fazla artırır [78]. Örem ve ark. (180)'nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada normal kişilerde plazma Lp(a) düzeylerini  $21 \pm 17$  mg/dl; koroner arter hastalığı olanlarda  $41 \pm 21$  mg/dl (ortalama  $\pm$  standart sapma), iki grup ortalaması arasındaki farkı ise  $p < 0,001$  düzeyinde bulmuşlardır. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 19.** KAH ile lipoproteinler arasındaki ilişki

Aterojenik lipit profili				
KAH Riski $\uparrow$ :	HDL-C $\downarrow$	LDL-C $\uparrow$	TG $\uparrow$	T-KOL $\uparrow$
KAH Riski $\downarrow$ :	HDL-C $\uparrow$	LDL-C $\downarrow$	TG $\downarrow$	T-KOL $\downarrow$

Oral östrojen kullanımının HDL-C'ün plazma düzeylerinde %15'lik bir artış ve LDL-C'ün plazma düzeylerinde %15'lik bir azalma yaptığı çok iyi bilinmektedir (177).



HDL-C'deki 1 mg/dl artış, KAH riskinde %3-5'lik bir azalmaya yol açarken, LDL-C'deki 1 mg/dl azalış KAH'da %2'lik bir risk azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca oral östrojen tedavisi HDL-C'ün majör proteini olan apo A-I de artışa neden olurken, muhtemelen LDL-C'deki düşüşü yansıtan apo B düzeylerinde azalmaya neden olur (177). Fakat oral östrojen tedavisi yukardaki olumlu etkilerine karşı plazma trigliserit düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Trigliserit artışıyla KAH arasındaki ilişki çok açık değildir (177,182). Östrojenin kan basıncını ve açlık kan glukozu düzeylerini düşürücü etkisi kardioprotektif etkisine katkıda bulunmaktadır (177,182,14). Bazı hayvan çalışmalarında östrojenin lipoprotein metabolizmasından bağımsız olarak vasküler duvarda ateroskleroz gelişimini engellediğine dair bilgiler vardır (177).

Mendoza ve arkadaşları (8) yaşları 45 ile 55 arasında değişen 21 postmenopozal hastaya siklik olarak, 21 gün süreyle 0.625 mg/gün konjuge östrojen ve son on günde 5 mg/gün MPA vererek yaptıkları üç aylık çalışma sonunda, ortalama plazma Lp(a) değerlerinin (Baseline 20 mg/dl) % 25 oranında azaldığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda; E+P tedavisi verdiğimiz hastaların (Grup I) yaşı 47 - 60 arasında değişmektedir. Ortalama yaş  $51.38 \pm 4.95$ 'dir. Bu hastaların baseline serum Lp(a) değerleri  $24.92 \pm 21.72$ 'dir. Altı aylık tedavi sonrası, ortalama serum Lp(a) değerleri  $20.74 \pm 18.34$ 'tür. Lp(a) düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle de uyumludur. Ancak Mendoza ve arkadaşları aynı ilaçları, aynı dozda üç ay kullanarak bizim altı ayda elde ettiğimiz değerlere ulaşmışlardır. Aradaki bu fark Mendoza grubunda tedavi öncesi baseline lipid profilindeki yükseklikten kaynaklanıyor olabilir.

E+P tedavisi verdiğimiz hastalarda serum Lp(a) düzeylerindeki düşüş bazal Lp(a) düzeylerinden bağımsızdı, ancak bazal Lp(a) düzeyleri çok yüksek olanlarda bu düşüş çok belirgindi.

Soma ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (183) 31 postmenopozal kadına 1.25 mg/gün Premarin ve 10 mg/gün MPA vererek bir yıl boyunca takip etmişlerdir. Altıncı ayda ve birinci yılda hastalardan kan örnekleri alınmış ve dokuz hasta da tedavinin tamamlanmasından sonraki bir yıl boyunca takip edilmiştir. Verilen ilaç dozları Mendoza ve ark'nın kullandığı dozun iki katı, tedavi süresinde daha uzun tutulmuştur (6-12 ay). Soma ve ark'ları altı ay sonunda ortalama plazma Lp(a) düzeylerinde (Baseline 22 mg/dl) %50'lik bir azalma saptamış ve bu değerin bir yıl süreyle aynı düzeyde kaldığını göstermişlerdir. Ancak tedavinin bitiminden sonraki bir yıl içinde düzeylerin bazal seviyelerine geri döndüğünü belirtmişlerdir.

İki çalışma arasında Lp(a) düzeyleri arasındaki bu fark östrojenin dozu veya tedavinin süresiyle ilişkili olabilir. Östrojenin etkilerini progesterondan ayıran herhangi bir çalışma yoktur. Mendoza ve ark'nın belirttiği gibi, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem östrojenin hemde E+P tedavisinin, bu rejimlerden hiçbirini almayanlara göre Lp(a) düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü rapor edilmiştir.

Vitamin tedavisi verdiğimiz hastaların(Grup II) yaşı 47 – 61 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $52.40 \pm 4.81$ 'dir. Vitamin tedavisi alan grupta tedavi öncesi baseline serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $15.20 \pm 10.18$  olup, tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $17.35 \pm 10.86$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum Lp(a) değerlerinin arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kontrol grubundaki (Grup III) hastaların yaşı 44 – 62 arasında değişmektedir, ortalama yaş  $51.79 \pm 5.91$ 'dir. Altı ay öncesi serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $23.43 \pm 21.30$  olup altı ay sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $22.98 \pm 21.27$ 'dir. Altı ay öncesi ile altı ay sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Mendoza (184) ve Soma'nın (183) yaptıkları çalışmaların sonuçlarına göre, östrojenlerin diğer lipidler üzerindeki etkileri ise oldukça ilginçtir; Her iki çalışmada da tedavi ile HDL-C düzeyleri belirgin olarak artarken (Mendoza'da %26, Soma'da %19), trigliserid düzeyleri ise sırasıyla Mendoza'da %15, Soma grubunda %12 oranında azaldı. LDL-C düzeyleri Mendoza grubunda %7 azalırken, Soma grubunda %30'luk bir azalma saptandı. Total kolesterol düzeyleri Mendoza grubunda çok az değişiklik gösterirken, Soma grubunda %15'lik bir azalma saptandı. Mendoza ve Soma grubunda tedavi sonrası lipoproteinlerde meydana gelen değişiklikler tablo 20'de gösterilmiştir

**Tablo 20.** Soma ve Mendoza grubunda serum lipid düzeyinde saptanan değişiklikler.

	Mendoza	Soma
Lp(a)	%25 ↓	%50 ↓
HDLC	%26 ↑	%19 ↑
TG	%15 ↓	%12 ↓
LDLC	%7 ↓	%30 ↓
TKOL	Minimal değişiklik	%15 ↓

İki çalışma grubu arasındaki bu farklılık tedavi öncesi baseline lipid profilindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Çünkü Mendoza grubunda baseline lipid profili Soma grubundan daha yüksekti.

Bizim çalışmamızda; E+P tedavisi verdiğimiz hastalarda LDL-C ve T-KOL düzeylerindeki düşüş, HDL-C değerlerindeki artış literatürle uyumludur. Ancak TG düzeylerindeki değişiklik literatürle uyumlu değildir. Tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması  $158.05 \pm 70.89$  olup tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması  $149.53 \pm 66.21$ 'dir. TG düzeylerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Biz bunu oral östrojen tedavisinin karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak TG metabolizmasını olumsuz yönde etkilemesine bağladık. Oral östrojen tedavisinden sonra, portal sistemdeki

östrojen konsantrasyonu periferdekinden 5-6 kat daha yüksektir. Portal sistemdeki bu yüksek değerler ilk geçiş etkisine neden olmakta; LDL katabolizmasını artırırken TG'lerin kullanımını azaltmakta ve TG seviyelerinin artmasına neden olmaktadır.

Vitamin tedavisi verdiğimiz hastalarda ve kontrol grubunda; Lp(a), LDL-C, HDL-C, T-KOL ve TG parametrelerinden hiçbirinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Soma ve arkadaşları kendi sonuçları üzerinde yaptıkları nonparametrik korelasyon analizinde Lp(a) düzeyleri ve trigliserid düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulamadılar. Ancak 6. ayda Lp(a) düzeyleri azalırken, HDL-C düzeylerinin yükseldiğini (Ters orantılı) ve LDL-C düzeylerinin azaldığını (Doğru orantılı) bulmuşlardır. Lp(a) ile HDL-C, LDL-C ve T-KOL düzeyleri arasında bu korelasyon bir yıl süreyle devam etti (8).

Mendoza ve Soma grubunun yaptıkları çalışmada çok açık olmayan nokta Lp(a) plazma düzeylerindeki azalmanın nedeni östrojen mi, progesteron mu veya her ikisinin total etkisinden mi kaynaklanıyordu. Tek başına östrojen tedavisi, plazma Lp(a), LDL-C ve T-KOL düzeylerini düşürürken, HDL-C seviyelerini artırmaktadır. Oral östrojen tedavisi rejimlerinde görülen karaciğerden ilk geçiş etkisi ve buna bağlı olarak TG düzeylerinde saptanan olumsuzluklar, transdermal tedavilerde ortaya çıkmamaktadır. Öte yandan 19 karbonlu progesteronların HDL-C ve LDL-C seviyelerinde yaptıkları olumsuz etkiler 21 karbonlu progesteronlarda görülmemektedir. Ayrıca progesteronlar hem tek başına hemde östrojenlerle birlikte plazma Lp(a) düzeylerinde azalmaya yol açarlar. Progesteronlar, östrojenlerin aksine plazma TG düzeyleri üzerine olumlu etkiye sahiptir. Bu bilgiler ışığında biz, Lp(a) düzeylerindeki azalmanın, östrojen ve progesteronun hem tek tek hemde kombine etkilerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Farish ve ark. C-19 nortestesteron derivesi olan norethisteronun postmenopozal kadınlarda Lp(a) düzeylerini düşürdüğünü rapor etmişlerdir

(185). Öte yandan prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi alan erkeklerde plazma Lp(a) düzeyleri düşük bulunmuştur (19).

Nabulsi ve ark'nın (28) yaptıkları epidemiyolojik gözlemsel bir çalışmada;

Şuanda E kullananlarda Lp(a) düzeyleri: 9.9 mg/dl

Şuanda E+P kullananlarda Lp(a) düzeyleri: 7.9 mg/dl

Eskiden bu rejimi kullananlarda Lp(a) düzeyleri: 11.4 mg/dl

Kullanmayanlarda ise Lp(a) düzeyleri: 11.8 mg/dl olarak bulmuşlardır. Tedavi alan ve almayanlar arasında Lp(a) düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P = 000).

Yine Nabulsi ve ark'nın yaptığı çalışmada, plazma HDL-C düzeyleri yalnız E tedavisi alan grupta, E+P tedavisi alan grupla aynıydı. E+P tedavisi alan hastalarda TG düzeyleri, yalnız E tedavisi alan gruptan daha düşüktü (186).

Vander Mooren ve ark'nın (5) 27 sağlıklı postmenopozal kadına 17- beta estradiol ve siklik didrogesteron vererek yaptıkları çalışmada LDL-C düzeylerinde %16'lık bir düşme, buna karşın HDL-C düzeylerinde %8'lik bir yükselme ve yine Lp(a) düzeylerinde %18'lik bir düşme rapor etmişlerdir.

Framingham Çalışması (187), 1978 ve 1985'te verilerini sunmuş ve östrojen kullananlarda kardiovasküler hastalık riskinin %50 azaldığını belirtmiştir. Ancak östrojen kullananlarla kullanmayanlar arasında fatalite yönünden farklılık saptamamıştır.

Hemşirele Sağlığı Çalışması (The Nurses Health Study) hastaların takibinde 10. yılına ulaşmıştır. İlk değerlendirmede sigara içmeyen 48.470 postmenopozal kadın koroner kalp hastalığı yönünden sağlıklı idi. Sonradan 629 kadın ya fatal olan veya olmayan hastalığa yakalandılar. Yaşa göre düzeltilmiş relatif koroner hastalık riskinin halen östrojen kullananlarda %50 azalma gösterdiği saptandı. Östrojen kullanımı ile felç arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Çalışmada yüksek doz östrojenin zararlı olabileceği öne

sürüldü; çünkü, günlük 1.25 mg konjuge östrojen alan kadınlar arasında koroner hastalık riskinde gözle görülür bir artış mevcuttu (188).

2.270 kadının prospektif olarak 8.5 yıl izlendiği Lipid Araştırma Kliniği Takip Çalışması (The Lipid Research Clinics Follow-up Study), relatif fatal kardiyovasküler hastalık riskinde, halen sigara kullananlar ve bırakmış olanlar da dahil olmak üzere, halen östrojen kullananlarda %63'lük bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (53).

İngiltere'de yapılan kohort tipi ulusal bir çalışmada (The National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study) 55 yaşında ve menopozda olan 2575 kadın 14 yıl boyunca takip edildi. Bu süre içinde 444'ü kardiyovasküler hastalığa bağlı olmak üzere toplam 816 ölüm oldu. Östrojen kullanımı kardiyovasküler ölüm riskini önemli şekilde (40 %- 60 %) düşürdü (189).

Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili olarak bir tane randomize klinik çalışma vardır. Bu çalışmada çalışmanın istatistiksel gücünü sınırlayan az sayıda olguya rağmen östrojen kullananlarda kardiyovasküler hastalığa karşı korunma gösterilmiştir (190).

Progesteronların kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi kullanılan progestasyonel ajanın verilme dozu ve süresine bağlıdır. Kısa süreli çalışmalar negatif bir progestin etkisini gösterirken; uzun süreli çalışmalar bu kısa süreli etkinin kaybolduğunu belirtmektedir.

Postmenopozal kadınlarda östrojen ve düşük doz progestin kombinasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, bu tip tedavinin lipidler ve lipoproteinler üzerinde olumlu bir etki sağladığı gösterilmiştir. Çeşitli rejimler arasında: estradiol + levonorgestrel, estradiol + 1 mg noretindron asetat; estradiol valerat + levonorgestrel veya siproteron asetat, etinil estradiol + 0.5-1.0 mg noretindron asetat ve 0.625 mg konjuge östrojen + 2.5-5.0 mg medroksiprogesteron asetat bulunmaktadır. Christiansen (191)



sürekli estradiol + 1 mg noretindron asetat kombinasyonu ile 5 yıllık bir süre boyunca olumlu lipid profilinin devam ettiğini belgelemiştir.

Yine bir çalışmada (5) tedaviye siklik didrogesteron eklenmesi östrodiolün indüklediği Lp(a) düzeylerindeki düşüşü olumsuz yönde etkilememiştir.

Başka bir prospektif çalışmada siklik ve kombine konjuge östrojen + MPA rejimlerini ve karşılanmamış östrojen rejimini karşılaştırmıştır. HDL-kolesterol, HDL<sub>2</sub> ve apoprotein A-I düzeylerinde, karşılanmamış östrojen kullanan grupta daha yüksek olmakla birlikte; kombine östrojen-progestin tedavi grubunda da belirgin derecede bir artış bulunmuştur. Daha da önemlisi : total kolesterol, apoprotein B ve Lp(a)'da düşüş saptanmış ve bu düşüş, karşılanmamış östrojen grubuyla, siklik ya da kontinü verilmiş kombine tedavi grubunda eşit olarak bulunmuştur. Tüm tedavi gruplarında açlık kan şekerinde ve insülin rezistansında azalma saptandı. 4.958 postmenopozal kadının bulunduğu geniş bir cross-sectional çalışmada, lipoprotein profili ve açlık insülin düzeyleri üzerinde aynı olumlu etkiler (Açlık kan şekerinde düşme, insülin rezistansında azalma), hiç östrojen kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, hem karşılanmamış östrojen kullananlarda hem de östrojen- progestin kombinasyonu ile tedavi edilenlerde gözlemlendi (59).

İspanya'da yapılan bir çalışmada (192), kombine östrojen-progestin programındaki günlük 2.5 mg MPA ile 8 ay süreli kesintisiz tedavi, lipoprotein profili üzerinde tek başına östrojenle sağlanandan belirgin farkı olmayan olumlu bir etkiye yol açmıştır. HDL-C artarken LDL-C ve T-KOL seviyeleri düşmüştür.

ABD'de çok merkezli geniş bir çalışmada 12 ay boyunca 0.625 mg konjuge östrojen + 2.5 mg MPA kullanılması ile yapılan tedavinin olumlu bir lipoprotein profili sağladığı saptamıştır. Bu olumlu etki yani HDL-C düzeylerindeki artış, baseline HDL-C düzeyleri düşük olanlarda daha belirgin idi (193).

23000 kadını kapsayan ve halen ABD'de devam etmekte olan bir çalışmaya göre; (194) Estradiol valerat ve konjuge östrojen kullanan postmenopozal kadınlarda myokard infarktüsünde toplam olarak %30'luk bir azalma saptanmıştır. Özellikle belirtilmesi gereken şey ise: 2 mg estradiol valerat + her ay 10 gün süreyle 250 µg levonorgestrel içeren siklik bir östrojen-progestin rejimiyle tedavi edilen kadınlarda myokard enfarktüsü riskinde %50 oranındaki azalmadır. Bu veriler, progestin verilmesinin (en androjenik progestin bile olsa) östrojenin kardiovasküler yararlarına engel olacağı suçlamasını desteklememektedir (194).

Armstrong ve ark (9); Plasma Lp(a) düzeylerinin, yüksek LDL-C veya T-KOL düzeyleri ile birlikte buldukları zaman koroner arter hastalığı (KAH) açısından belirgin risk taşıdığını rapor etmişlerdir.

Utermann ve ark (10), familial hiperkolesterolemili hastalarda Lp(a) düzeylerini kontrol grubuna göre üç kez daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi lipid metabolizma bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Biz östrojen, progesteron ve anabolik steroidlerin Lp(a) ve lipoprotein kolesterol düzeylerini şu şekilde etkilediğini düşünmekteyiz. Anabolik-androjenik steroidler Lp(a)'da ve HDL-C düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olurken, LDL-C düzeylerini artırır. Östrojen ise plazma Lp(a) ve LDL-C düzeylerini düşürürken, HDL-C seviyelerinde artışa neden olur. Ancak oral östrojen tedavisi TG düzeylerinde istenen olumlu etkiyi sağlayamayabilir. Bu olumsuz etkinin de karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. TG düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağlayabilmek için ya transdermal terapötik sistemin kullanılması yada östrojenin, progesteronla kombinasyonunun uygun olacağını düşünmekteyiz.

Östrojen kullanmış postmenopozal kadınlarda saptanan genel mortalitede düşme, kalp hastalığına karşı iyi korunmaya bağlıdır. Bu korunmanın mekanizması kısmen östrojenin lipoprotein düzeyleri üzerine olan

farmakolojik etkilerine (HDL-C'de artma, LDL-C'de azalma, HDL-C/LDL-C'de artma) kısmende endotel hücreleri ve damar duvarında bulunan diğer hücreler üzerindeki direkt etkilerine bağlıdır. Walnut Creek çalışması'nda 0.625 mg konjuge östrojenin ortalama olarak HDL'de %9 artma, LDL'de %4 azalma, ve HDL/LDL oranında %7 artmaya neden olduğunu belirtmiştir.

Östrojen tedavisinin lipid profili üzerindeki bu olumlu etkisi , kadınlar östrojen kullanmaya devam ettikleri sürece devam etmektedir. Daha yüksek bir HDL-kolesterol düzeyi ve daha düşük bir LDL-kolesterol düzeyinin postmenopozal tedavi süresince en az 10 yıl devam ettiği belgelenmiştir. Bununla birlikte; sağlanan koruyuculuğun derecesi, istatistiksel olarak lipoprotein profili üzerinde saptanan etkiye oranla daha fazladır. Bu nedenle; lipoproteinler tarafından sağlanmayan korunma giderek önem kazanmaktadır.

Endometriumu koruyan ancak, lipidler ve lipoprotein profili üzerinde önemli bir etki yaratmayan progestasyonel bir dozun elde edilebilir olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (5). Ayrıca; östrojenin lipid ve lipoprotein profilinden bağımsız mekanizmalarla da etkisi olduğuna dair giderek artan bilgiler (6), tedavide progestin bulunmasından kaynaklanan endişeleri azaltmaktadır. Hormon tedavisinin, postmenopozal kadınların sağlıklı olmalarında önemli bir rolü olduğunu ve bu nedenle de kontrol altında ve güvenle kullanılabileceğini destekleriz. Östrojen tedavisine progesteron eklenmesinin, östrojenin yararlı etkilerini hafiflettiği yönündeki düşünceler önemini yitirmeye başlamıştır. Bununla birlikte progestinler yapısal olarak heterojendir. C-21 deriveleri (MPA) lipid profili üzerine, C-19 nor derivelerinden daha az olumsuz yan etkilere sahiptir. Bizim çalışmamızda da konjuge östrojen tedavisine MPA eklememiz östrojenin lipid profili üzerine olan olumlu etkilerini değiştirmemiştir.

Sex hormonlarının plazma Lp(a) düzeylerini nasıl etkilediği şuana kadar tam manasıyla anlaşılamamıştır. Lp(a), LDL reseptörlerinin katabolizmasından oluşan en küçük parça olabilir. Fakat alternatif yollarında olabileceği düşünülmelidir. Çünkü bizim çalışmamızda da olduğu gibi, plazma Lp(a)

düzeyleindeki azalma, LDL-C düzeyleindeki azalmadan daha belirgindir. Bu bilgi bize bu iki plazma lipoproteininin katabolizmasında farklı mekanizmaların rol alabileceğini düşündürür.

İnsanlarda Lp(a)'nın hangi düzeylelerinin ateroskleroz gelişimini engellediği veya bu süreci geri döndürdüğü, fibrinoliz ve trombozis üzerine hangi miktarlarda etkili olduğuna dair yeterli yayın yoktur. Bu durum ileride araştırmalara konu olabilir. Bizim çalışmamız sex hormonlarının Lp(a) metabolizması üzerine olan direkt etkilerini konfirme etmiştir. Biz E+P tedavisinin postmenopozal kadınlarda Lp(a), apo B, LDL-C ve T-KOL düzeylelerini düşürürken, HDL-C ve apo AI düzeylelerini yükselterek kardioprotektif etkisi olduğuna inanmaktayız.

Koroner ilaç projesinde niacin 3g/gün'lük dozlarda kolesterolde %10, trigliseritte %28'lik bir azalma sağlamıştır. Bunun dışında HDL2 kolesterol düzeylelerinde artışa neden olmuştur. Lp(a) seviyelerinde de orta derece bir düşüşe neden olur (14,16).

Biz, polivitaminlerin içersinde niacin içermesine rağmen Lp(a) düzeylelerinde düşüşe neden olmamasını, niacin dozunun düşüklüğüne bağladık. Bu bilgiler ışığında polivitamin tedavisinin; lipoprotein profili üzerinde herhangi olumlu veya olumsuz bir etkiye sahip olmadığını söyleyebiliriz.

## VI-ÖZET

Pubertenin başlangıcından menopoza kadar olan dönemde kadınlar erkeklere göre daha düşük LDL-C fakat daha yüksek HDL-C düzeylerine sahiptir. Bu durum menopoza kadar kadınları koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu bir faktördür. Menopoz sonrası ise LDL-C düzeyleri artarken HDL-C düzeylerinde düşme ortaya çıkar ve KAH'a karşı eğilim artar. Bunlara ek olarak menopoz sonrası aterojenik bir lipoprotein olan Lp(a) düzeyleride yükselir.

Plasma lipid profilindeki değişiklikler, KVH riski açısından tartışılmaz bir öneme sahiptir. Ancak, östrojen uygulaması ile lipid profilinde meydana gelen değişiklikler %20-30'luk bir risk azalması sağlamaktadır.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğine 1997-1998 yılları arasında müracat eden, yaşları 45 ile 64 arasında değişen 43 sağlıklı postmenopozal kadın üzerinde yapıldı.

Altı ay süreyle siklik E+P tedavisi verdiğimiz 19 postmenopozal hasta ve yine altı ay süreyle vitamin tedavisi verdiğimiz 10 postmenopozal hastanın plazma Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna (n=14) göre anlamlı olarak düşüp düşmediğini araştırdık.

E+P verdiğimiz hastaların baseline serum Lp(a) değerleri  $24.92 \pm 21.72$ 'dir.

Altı aylık tedavi sonrası, ortalama serum Lp(a) değerleri  $20.74 \pm 18.34$ 'tür.

Lp(a) düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle de uyumludur.

Vitamin tedavisi alan grupta tedavi öncesi baseline serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $15.20 \pm 10.18$  olup, tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması  $17.35 \pm 10.86$ 'dır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum Lp(a) değerlerinin arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kontrol grubundaki (Grup III) hastaların yaşı 44 – 62 arasında değişmektedir.

Altı ay öncesi ile altı ay sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**VII-KISALTMALAR**

- KKH:** Koroner kalp hastalığı
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KVS:** Kardiyovasküler sistem
- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
- HDLC:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
- LDLC:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
- TG:** Trigliserit
- TKOL:** Total kolesterol
- Lp(a):** Lipoprotein (a)
- IDL:** Ara dansiteli lipoprotein
- VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein
- TGRL:** Trigliseritten zengin lipoproteinler
- FH:** Familial hiperlipidemi
- HL:** Hepatik lipaz
- HMG KOA:**  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metil glutaril-koenzim A
- HRT:** Hormon replasman tedavisi
- EDRFs:** Endotelden türeyen gevşetici faktör
- EDCFs:** Endotel kökenli kasıcı faktör
- Apo:** Apolipoprotein
- PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
- LCAT:** Lesitin:kolesterol açıltransferaz
- CETP:** Kolesterol esteri transfer proteini



**MPA:** Medroksi progesteron asetat

**SHBG:** Sex hormonu bağlayan globülin

**ACAT:** Açıl: kolesterol açıltransferaz

**LPL:** Lipoprotein lipaz

**t-PA:** Doku plazminojen aktivatörü

**MI:** Myokard infarktüsü

**METAANALİZ:** Değişik çalışmaların sonuçlarını kombine ederek işlemeyi sağlayan istatistiksel yöntemdir

**CROSS-SECTIONAL:** Uzun bir zaman diliminden çok, belirli bir zamanda bir grup denekten toplanan verilerin analiz edildiği araştırmadır

**KOHORT:** Bir takım ortak özellikleri olan ve uzun bir zaman diliminde grubun bir parçası olarak kalan insanlar topluluğudur. Tıpta kohort çalışmalarında katılan kişiler bir hastalık veya sağlık etkisi için risk faktörü veya prekürsör olabilecek bazı tanımlayıcı karakteristiklerle seçilirler. Ne olacak sorusunu yanıtlamak üzere yapılırlar

**RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA:** İstatistiksel olarak; deneklerin rastgele seçilerek, grupların oluşturulduğu çalışmalardır

## VIII-LİTERATÜRLER

1. Matthews KA, Meilahn E. Kutler LH, Kelsey SF. Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors of coronary heart disease. *New Engl J Med* 321: 641, 1989.
2. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA, High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 131: 32, 1990.
3. Campos H. McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 67:30, 1988.
4. Wenger NK. Speroff L. Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *New Engl J Med* 329: 247, 1993.
5. Nasr A, Breckwoldt M. Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection: lipid mechanisms are the tip of an iceberg. *Gynecol Endocrinol* 1998 Feb; 12(1):43-59.
6. Jay M. Sullivan, MD, Memphis, Tennessee. Estrogen Replacement Therapy. *Am J Med.* 1996;101(suppl 4A):56S-60S.
7. Martin KA, Freeman MW. Postmenopausal hormone-replacement therapy (Editorial). *N Engl J Med* 1993;328:1115-7.
8. Kushwaha RS. Female sex steroid hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:167-72.
9. Knopp RH. The effects of oral contraceptives and postmenopausal estrogens on lipoprotein physiology and atherosclerosis. In. Halbe HW, Rekers H. eds. Oral contraception into the 1990s. New York: Parthenon. 1989:31-45
10. Knopp RH. Effect of sex steroid hormones on lipoprotein levels in pre and post menopausal women. *Can J Cardiol* 1990;6(suppl B):31B-5B.
11. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
12. Howard GC, Pizzo SV. Biology of disease: lipoprotein(a) and its role in atherothrombotic disease. *Lab Invest* 1993;69:373-86.

13. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal effects on serum Lp(a) levels: marked reduction during estrogen treatment in males with prostatic cancer (abstract). *Arterioscler Thromb* 1991;11:1423a.
14. Scanu AM, Gunter MF. Lipoprotein(a). *J Clin Invest* 1990;85:1709-15.
15. Rymer J, Crrok D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol ( Copenh)* 1993;128:259-62.
16. Jones PH, Gotto AM Jr, Pownall HJ. Et al. Effect of gemfibrozil on plasma lipoprotein(a) levels in type Iia hyperlipoproteinemic subjects (abstract). *Arteriosclerosis Thromb* 1991;11:1423a
17. Sandkamp M. Assmann G. Lipoprotein(a) in PROCAM participants and young myocardial infarction survivors. In: Scanu AM. ed. *Lipoprotein(a): 25 years of progress*. Orlando, Florida: Academic Press, 1990;205-10.
18. Knopp RH. Estrogen replacement therapy for reduction of cardiovascular risk in women. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:240-7.
19. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ( Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
21. Patsch W. , Gotto A. M. Apolipoproteins: Pathophysiology and clinical implications. *Methods in Enzymology*. 1996; 263: 3-32.
22. Galle J., Bengen J., Schollmeyer P., Wanner C. Impairment of endothelium-dependent dilatation in rabbit renal arteries by oxidized lipoprotein(a). role of oxygen-derived radicals. *Circulation* 1995;92:1582-1589.
23. Krauss R.M. The tangled web of coronary risk factors. *Am J Med* 1991;90(Suppl 2A):36S-41S.
24. John J. Albers, The Unique Lipoprotein (a): Properties and immunochemical Measurement. *Clin. Chem* 36/12 2019-1026, 1990.
25. Martin Sandkomp, Herald Funke, Helmut Schulte; Lipoprotein (a) is an independent Risk Faktör for Myocardial infarction at a Young Age. *Clin. Chem.* 36/1 20-23, 1990.

26. Maurizio Soma, Michele Meschia; Plasma Lp (a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women. *The Lancet* vol: 337, March 9, 1991.
27. Wai Lee T. Wong, Dan L. Eaton; A monoclonal-Antibody-Based Enzyme-Linked immunosorbent Assay of lipoprotein (a). *Clin Chem.* 36/2, 192-197, 1990.
28. Dov Gavish, Jan L. Breslow; Lipoprotein (a) reduction by N-acetylcysteine, *Lancet* 337:203-204, 1991.
29. Karl Doetsch; Consider Lp (a), Not Just Apolipoprotein B, when Determining Low. Mensity Lipoprotein for Lipoprotein Profiles. *Clin. Chem.* vol: 36 No: 10 1990, 1857-58.
30. Uz. dr. Enis Tamuğur, koroner arter hastalığı tanısı ve erken tanısında Lp (a)'nın yeri. *Türkiye klinikleri* cilt 3, sayı 2, Nisan 1990.
31. M.C. Alessi. H.J. Parra. The increased plasma Lp (a): B lipoprotein particle concentration in Anjina pectoris is not associated with hypofibrinolysis. *Clinica Chimica acta* 188 (1990). 119-128.
32. Kostner GM. Auogaro P. Lp (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
33. Keiko Kawakami. A rapid elektrophoretic method for the detection of serum Lp(a) lipoprotein. *Clinica Chimica Acta* 185 (1989) 147-156
34. Henry F. Hoff; Serum Lp (a) lever as a predictor of ven. Graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 77 N.6, 1230-1244, 1988.
35. Daniel I. Simon; Lipoprotein (a) and Coronary heart Disease in patients with familial hypercholesterolemia. *The new England journal of Medicine* Dec 20, 1990.
36. C.M. Huang, H.G. Kraft; Modified Immunoblotting Technique for Phenotyping Lp (a). *Clin. Chem.* 37/4, 576-578, 1991.
37. Utermann G., Menzel HJ. Lp (a) glycoprotein phenotypes *J. Clin invest* 80: 458-465, 1987.
38. Ronald, M. Krauss, The tangled Web of Coronary Risk Factors. *The Am. J. of Med.* vol 90 (2A) 365-415.
39. Katherine A. Hajjar. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* vol. 339 25 May 1989.

40. V.W. Armstrong: Lack of association between raised serum Lp (a) concentration and unsuccessful thrombolysis after acute myocardial infarction. *The Lancet* vol: 336, 1077.
41. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Prevalence of coronary heart disease in the Framingham offspring study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 46:649, 1980.
42. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. Sweden. *Br Med J* 289: 1257, 1984.
43. Haarbo J, Hassager C, Riis BJ, Christiansen C, Relation of body fat distribution to serum lipids and lipoproteins in elderly women. *Atherosclerosis* 80:57, 1989.
44. Soler JT, Falsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrogen with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 79:21, 1989.
45. Thom TJ. International mortality from heart disease: rates and trends. *Int J Epidemiol* 18:S20.1989
46. Rifichi VA, Khachaturian AK, The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol, *Metabolism* 41:1110, 1992.
47. Ingegno MD, Money SR, Thelmo W, Greene GI, Davidian M, Jaffe BM, Pertschuk LP, Progesterone receptors in the human heart and great vessels. *Lab invest* 59:353, 1988.
48. Rosenberg L, Armstrong B, Jick H, Myocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women. *New Engl J Med* 294:1256, 1976.
49. Beard CM, Kottke TE, Annegers JF, Ballard DJ. The Rochester Coronary "Heart Disease Project: effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes and steroidal estrogen use on coronary heart disease among 40- to 59-year-old women. 1960 through 1982, *Mayo Clin Proc* 64: 1471. 1989.
50. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM, Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 108:358, 1988.
51. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, Mc Namara PM, Menopause and coronary heart disease.: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 89: 157, 1978.

52. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK, Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction, *Am J Obstet Gynecol* 159:312, 1988
53. Bush TL, Barrett - Connor E, Cowan DK, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75: 1102, 1987.
54. Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR, Nash HA, Contraceptive steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques, *Fertil Steril* 47:1010, 1987.
55. Wagner JD, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR, Clarkson TB, Regional differences in arterial lipo protein metabolism in surgically postmenopausal Cynomolgus monkeys: effects of estrogen and progesterone replacement therapy. *Arteriosclerosis Thrombo* 12:717, 1992.
56. Vanhoutte PM, Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Adv Nephrol* 19:3, 1990.
57. Lind T, Cameron EC, Hunter WM, Leon C, Moran PF, Oxley A, Gerrard J, Lind UCG, A prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women, *Br J Obstet Gynaecol (Suppl 3)* 86:1, 1979.
58. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C, Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause, *Metabolism* 40:1323, 1991.
59. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heises G, Wu KK, Szklo M, Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Engl J Med* 328: 1069, 1993.
60. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ, A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus, *Ann Epidemiol* 2:665, 1992.
61. Pines A, Fishman EZ, Levo Y, Auerbuch M, Lidor A, Drory Y, Finkelstein A, Hetman-Peri M, Moshkowitz M, Ben-Ari E, Ayalon D, The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women. measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 164:806, 1991.
62. Lobe RA. Estrogen and cardiovascular disease. *Ann NY Acad* 1990;592:286-94.



63. Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V, Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal therapy. *New Engl J Med* 304:560, 1981.
64. Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH, Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s, *JAMA* 261: 2095, 1989.
65. Sherwin BB, Gelfand MM, A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on clinical symptoms and lipoprotein lipids, *Obstet Gynecol* 73:759, 1989.
66. Ziegler D, Bessis R, Frydman R, Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 55:775, 1991.
67. Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy, *New Engl J Med* 290:15, 1974.
68. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D Jr, Ramsdell J, Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 92:275, 1992.
69. Enzelsberger H, Heytmanek H, Kurz Ch, Metka M, Zum einfluss einer hormon substitutions therapie auf AT III bei frauen im klimakterium. *Zentralbl Gynakol* 113:639, 1991.
70. Scagg RKR, McMichael AJ, Seamark RF, Oral contraceptive, pregnancy and endogenous estrogen in gallstone disease - a case - control study. *Br Med J* 288:1795, 1984.
71. Mayes P.A. Lipids of physiologic significance. *Harper's biochemistry*. Appleton and Lange, USA. 1993;143-153. (Ed: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Radwell V.W.)
72. Mayes P.A. Lipid transport and storage. *Harper's Biochemistry*. Appleton and Lange, USA. 1993;250-265. (Ed: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Radwell V.W.)
73. Stein E. A. , Myers G. L. Lipids, Lipoproteins and apolipoproteins. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry. Second Edition*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994; 1002-1093 ( Ed: Burtis C. A. , Ashwood E. R ).
74. Mahley R.W. Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi. Kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Merck Sharp Dohme ilaçları, İstanbul, 1993. (Çev. Ed: Gökdemir O., Palaoğlu K.E ).
75. Mayes P.A. Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids. *Harper's biochemistry*. Appleton and Lange, USA. 1993;232-240. (Ed: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Radwell V.W.)

76. Thompson G. R. Hiperlipidemi el kitabı. Uycan Yayınları, İstanbul, 1991; 1-99. ( Çeviri Ed: Tamuğur E ).
77. Kane J.P., Malloys M.J. Disorders of lipoprotein metabolism. Basic and clinical endocrinology. Third edition. 1991;663-693. (Ed: Greenspan F.S.) Appleton and Lange. Prentice-Hall International Inc. USA.
78. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation 1987; 76: 508-514.
79. Zilva J. F. , Pannall P. R. , Mayne P. D. Clinical chemistry in diagnosis and treatment. ELBS, England. 1992; 231-247.
80. Bachocik P.S., Levy R.I., Rikfind B.M. Lipids and dislipoproteinemia. Henry J.B. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991;188-214.
81. Brewer H.B., Gregg R.E., Hoeg J.M., Fojo S.S. Apolipoproteins and 82. Vega G. L. , Grundy S. M. Quantitation of apolipoprotein B by chemical methods. Methods in Enzimology. 1996; 263: 63-82.
82. Krauss R.M. The tangled web of coronary risk factors. Am J Med 1991;90(Suppl 2A):36S-41S.
83. Burton G.W., Traber M.G. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. Annu Rev Nutr 1990;10:357-382.
84. Mahley R.W. Development of accelerated atherosclerosis. Concepts derived from cell biology and animal model studies. Arch Pathol Lab Med 1983;107:393-399.
85. Mahley R.W., Innearity T.L. Lipoprotein receptors and cholesterol homoestasis. Biochem Biophys Acta 1983;737:197-222.
86. Lee D.M. Apolipoprotein B-48:Problem related to quantification. Methods in Enzymology. 1996;263:146-165.
87. Palinkas LA, Barret-Connor E, Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. Obstet Gynecol 80:30, 1992.
88. Milne R. W. Immunochemical seperation of apolipoprotein B-48- and B-100- containing lipoproteins. Methods in Enzymology. 1996; 263: 166-170.
89. Parthasaraty S. , Quinn M. T. , Steinberg D. Is oxidized low density lipoprotein involved in the recruitment and retention of monocyte / macrophages in the artery wall during the initiation of atherosclerosis ? Basic life sciences. Oxygen radicals in biology and medicine. Plenum Press, New

York, 1988; 49: 375-380. ( Ed: Simic M. G. , Taylor K. A. , Ward J. F. , Sonntag C ).

90. Grundy S.M. Role of low-density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem* 1995;41/1:139-146.

91. Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.

92. Nestel P. J. New lipoprotein profiles and coronary heart disease. Improving precision of risk. *Circulation* 1990; 82: 649-651.

93. Jialal I., Devaraj S. Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996;42/4:498-506.

94. Kawano M., Shinomiya M., Kanzaki T., Marisaki N., Shirai K., Saito Y., Yoshida S. Slow  $\beta$ -migrating lipoprotein: an atherogenic subclass of low-density lipoproteins. *Clinical Biochemistry*. 1996;29:241-248.

95. Esterbauer H., Jürgens G., Quenhenberger O. Modification of human low density lipoprotein by lipid peroxidation. *Basic Life Sciences. Oxygen Radicals in Biology and Medicine*. Plenum Press, New York, 1988;49:369-373 (Ed: Simic M.G., Taylor K.A., Ward J.F., Sonntag C).

96. Jürgens G., Lang J., Esterbauer H. Modification of human low-density lipoprotein by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Biochim Biophys Acta* 1986;875:103-114.

97 Steinberg D. , Parthasarathy S. , Carew T. E. , Khoo J. C. , Witztum J. L. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320: 915-924.

98. Fielding C.J., Fielding P.E. Two-dimensional nondenaturing electrophoresis of lipoproteins: Applications to high-density lipoprotein speciation. *Methods in Enzymology*. 1996;263:251-259.

99. Fidge N.H. Immunochemical methods for quantification of apolipoprotein A-IV. *Methods in Enzymology*. 1996;263:297-309.

100. Silverman D. I. , Ginsburg G. S. , Pasternak R. C. High-density lipoprotein subfractions. *Am J Med* 1993; 94: 636-645.

101. Weinberg R. B. , Hopkins R. A. , Jones J. B. Purification, isoform characterization, and quantitation of human apolipoprotein A-IV. *Methods in Enzymology*. 1996; 263: 63-82.

102. Glenn K.C., Melton M.A. Quantification of cholesteryl ester transfer protein: activity and immunochemical assay. *Methods in Enzymology*. 1996;263:339-351.
103. Krul E.S., Cole T.G. Quantitation of apolipoprotein E. *Methods in Enzymology*. 1996;263:170-187.
104. Kashyap M.L. Immunochemical methods for quantification of human apolipoprotein C-III. *Methods in Enzymology*. 1996;263:208-218.
105. The Merck Manual of diagnosis and therapy. Fifteenth Edition. Merck flandl Co. Inc., USA, 1987;386-389. (Ed: Berkow R.)
106. Strong J.P. Patoloji. Rypins'in Temel tıp bilimleri hazırlık kitabı. 1992;478:-479. (Ed: Frohlic E.D.) ABC Kitabevi. İstanbul. (Çev. Ed: Menteş A.)
107. Ross R. Atherosclerosis. *Oxford textbook of pathology*. Oxford University Press, Oxford, 1992;2a:798-812. (Ed: McGee J.O'D., Isaacson P.G., Wright N.A).
108. McGill H.C. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988;34/8(B):B33-B38.
109. Prof. Dr. S.Oğuz Kayaalp; Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Beşinci Basım; Cilt 3, Bölüm: 86, Östrojenler, progestinler ve antagonistleri; s: 2653-2703.; 1990.
110. A. Bastevant, G. Panotopopulos; Pharmacologie des oestrogeneus utulises pour le traitement de la menopause; *La Revue du Practicien*; Volume XLIII, No: 20, p.2638-2643, 1993.
111. Valerie L. Baker; Alternatives to oral estrogen replacement in "Primary Care of the Mature Woman, Obstetrics and Gynecology, *Clinics of North America*; Volume 21, Number 2, p:271-299, 1994.
112. Steingold KA., Matt DW., deZiegler D., et al.; Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarion failure.; *J. Clinical Endocrinol.*, 73:275, 1991.
113. Karen A. Hutchinson; Honmon Replacement Therapy at Menopause, A practical guide; *Infertility and Reproductive Medicine, Clinics of North America*; Volume 6, Number 1, p: 47-60, 1995.
114. Grady D., Rubin SM, Petitti DB., et al.; Hormon therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Inten Med.*; 117:1016-1040, 1992.

115. Bastevant A., de Lingineres B., Simon P.; Hepatic lipase activity during oral and parenteral 17- $\beta$ -estradiol replacement therapy: High density lipoprotein increase may not be antiatherogenic.; *Fertil Steril*, 55:1112-1117,1991.

116. Lobo RA; Absorbtion and metabolic effects of different type of estrogens and progestogens.; *Obstet. and Gynecol. Clinics of North america*; Volum:14, Number: 1, 143-67; 1987.

117. Kuhl H.; Pharmacokinetics of estrogens and progestogens.; *Maturitas*, volume: 12, 171-97, 1996.

118. Maschak CA, Lobo Ra, Dozono K, et al.; Comparison of pharmacodinamic properties of various estrogen formulation.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 144:511-6, 1982.

119. Mandel FP, Geola FI, Meldrum R, et al.; Biological effects of various doses of vaginally administered equine estrogens in post menopausal woman. *J. Clin Endocrinology*; 57: 133; 1983.

120. F. Kuttenn; Schema Therapeutique dela menopause: Les Criteres de Choix; *La Reveu du Praticien*; Volume XL III, No: 20, p:2657-2664, 1993.

121. Chetkowski R.J., Meldrum DR, Steingold KA et al.; Biological effects of transdermal estradiol.; *N. England Journal Med.*, 314: 1615-1620,1986.

122. Carson SL.; Clinical experience with System: A new transdermal form of hormon replacement therapy.; *Int. J. Fertil*, 38:36, 1993.

123. The transdermal HRT Investigators Group: A randomized study to compare the effectiveness, tolerability, anda acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies; *Int. J. Fertil*, 38:5, 1993.

124. Stumpf PG.; Phamacokinetics of estrogen.; *Obstet. Gynecology*, 75: 9S, 1990.

125. Selby PL, Mc Garrial HHG, Peacock M.; Comnparison of the effects of the oral and transdermal estradiol on estrogen metabolism, protein synthesis, gonadotropin release, bone turnover, and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin. Endocrin.*; 30-241, 1989.

126. Stancyzk FZ., Shoupe D, Nunez V., et al.; A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal woman.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 159: 1540, 1988.

127. Walsh BW., Schiff I., Rosner B., et al.; Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins.; *Am. J.Obstet. Gynecol.* 166: 950, 1992.

128. Crook D., Cust MP.; Ganger KF.; Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effects on serum lipids and lipoproteins.; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166: 950, 1992.
129. Bourn TH.; Hillard TC., Whitehead MI, et al.; Oestrogens arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 335: 1470, 1990.
130. Cagnacci A., Soldani R., Canriero P., et al.; Effects of low dose transdermal estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 74: 1396, 1992.
131. Field CS., Ory SJ., Wanher HW., et al.: Preventive effects of transdermal 17- $\beta$ -estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: A two year placebo controlled trial.; *Am J. Obstet. Gynecol.*, 168:114,1993.
132. Bestevant A., de ginieres B., Guy-Grand B.; Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17- $\beta$ -estradiol in postmenopausal women.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147: 77,1983.
133. De Lignieres B, Bastevant A., Thomas G., et al.; Biological effects of estradiol 17- $\beta$ , in postmenopausal women: Oral versus percutaneous administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62:536, 1986.
134. Riis B., Thompsen K., Strom V., et al.; The effects of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss.; *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 156:61, 1987.
135. Schiff I, Tulchinsky D., Ryan KJ.; Vaginal absorption of estrone and 17- $\beta$ -estradiol.; *Fertil Steril*, 28:1063, 1977.
136. Marsh MS., Whitehead MI.; Management of the menopause. *Br. Med. Bull.*, 48:426, 1992.
137. Mandel FP., Geola FI., Meldrum R., et al.; Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women.; *J.Clin. Endocrinol. Metabol.*, 57:133, 1983.
138. Rigg LA, Henmann H., Yen SSC.: Absorption of estrogens from vaginal creams., *N. Engl. J.Med.*; 29:195, 1978.
139. Dyer DI., Young O., Townsend P.; Dose related changes in vaginal cytology after topical conjugated equine oestrogens.; *Br.Med.J.*, 284:789, 1982.
140. Farish E., Hart DM., Gray CE., et al.; Effects of treatment estradiol/levonorgestrel on bone, lipoprotein, and hormone status in postmenopausal women. *Clin.Endocrinol.*, 31:607, 1989.



141. Fletcher CD., Farish E., Lipoprotein levels during hormone replacement therapy by vaginal ring pessaries.; Br.J.Obstet. Gynecol., 91:283, 1984.
142. Studd JWW, Smith RNJ.; Estradiol and testosterone implants., Baillieres Clin. Endocrin.Metab., 7:203, 1993.
143. Lobo RA., March CM., Goebelsmann U., et al.; Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy.; Am.J. Obstet. Gynecol., 138:714, 1980.
144. Owen EJ., Siddle NC., Mc.Garrigle HT., et al.; 25 mg. Se estrogen replacement therapy?, Br.J.Obstet.Gynecol.; 99:671, 1992.
145. Thom MH., Collins WP., Stud JWW.; Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants.; Br.J.Obstet. Gynecol., 88:426, 1981.
146. Notelovitz M., Johnston M., Smith S., et al.; Metabolic and Hormonal effects of 25 and 50 mg. 17- $\beta$ -estradiol implants in surgically menopausal woman.; Obstet. Gynecol., 70:749, 1987.
147. Garnet T., Stud J., Watson N.; the effects of plasma estradiol level on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants.; Obstet.Gynecol., 79:968, 1992.
148. Stud J., Savvas M., Waston N.; The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmonapozal women after treatment with subcutaneous hormone implants.; Am.J.Obstet.Gynecol.; 163:1474, 1991.
149. Greenwood PA., Jessinger DK.; dydrogesterone to oppose the 100 mg. Sestradiol implant.; Maturitas, 14:17, 1991.
150. A. Gompel; Traitments progestatifs de la menopause.; La Revue du Praticien; Volume XLIII, No:20, p:2645-2650, 1993.
151. Edgren RA.; Oral contraseption: A rewiew.; Int. J.Fertil 36 (Suppl 3): 16-25, 1991.
- 152.C.Matthew Peterson; Progestogens, progesterone antagonists, Progesterone and Androgens: Synthesis, Classification and Uses.; Clin. Obstet. Gynecol.; Volume:38, Number:4, P:813-820, 1995.
153. R.Don Gambrell Jr.; Progestogens in estrogen-replacement therapy.; Clin. Obstet. Gynecol.; Volume:38, Number:4, p:890-901, 1995.
154. R.Don Gambrell Jr.; Use of progestogen therapy.; Am.J.Obstet. Gynecol.; 156:1304, 1984.

155. Whitehead MI., King RJB., McQueen J., et al.; Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during estrogen and estrogen / progestin therapy *J.R.Soc.Med.*;73:322, 1979.
156. Lane G., Siddle MC., Ryder TA., et al.; Effects of dydrogesteron on the estrogenized postmenopausal endometrium.; *Br.J.Obstet.Gynecol.*;93:55, 1986.
157. Gelfand MM., Ferenczy A.; A prospective 1 year study on the women: Effect on the endometrium.; *Obstet. Gynecol.*; 74:398, 1989.
158. Armstrong BK.; Estrogen therapy after the menopause boon or bane?; *Med.J.Austrial*, 148:213, 1988.
159. Bates SK.; Postmanopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *J.Soc. Obst. Gynecol. Canada*; 12:9, 1990.
160. Sillero-Arenas M., Delgado-Rodriguez M., Rodrigues-Canteras R., et al.; Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta analysis.; *Obstet. Gynecol.*; 79:286, 1992.
161. Haarbo J., Christiansen C.; Treatment-induced cyclic variation in serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins after 2 years of combined hormone replacement therapy: Exaggerated cyclic variations in smokers.; *Obstet.Gynecol.*, 80:639-644, 1992.
162. Tadmor OP., Kleinman Y., Goldstein R., et al.; The effect of desogestrel for hormone replacement therapy on the blood lipid profiles of postmenopausal women.;*Int.J. Gynecol. Obstet.*; 39:105-110, 1992.
163. Steward DL.; The new oral contraceptives: Understanding the pharmacology.; *The Female Patient*, 18:69-71,74, 1993.
164. Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V.; Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy.; *New Engl.J.Med.*, 304:560-563, 1981.
165. Jensen J., Nilas L., Cristiansen C.; Cyclic changes in serum cholesterols and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal hormone replacement therapy.; *Br.J.Obstet. Gynecol* 93:613-618, 1986.
166. Jones RC., Edgren RA.; The effects of various steroids on the vaginal histology in the rat.; *Fertil Steril*, 24:284-291, 1973.
167. Kloosterboer HJ., Vonk-Noordegraf CA, Turpijn EW.; Selectivity in progestin and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives.; *Contraception*; 38:328-332, 1988.

168. Upton GV.; Lipids, cardiovascular disease and oral contraceptives: A practical perspective.; *Fertil Steril*, 53:1-12, 1990.
169. Schot LPC., Kloosterboer HJ., Deckers GHJ.; Pharmacological profile of ORG OD 14 in experimental animals.; 6<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Bangkok, October 1990.
170. Duren Van D.; Clinical and metabolic profile of Tibolon.; 6<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Bangkok, October 1990.
171. Tang B., Markiewichs L., Kloosterboer HJ.; Human endometrial 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase / isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic / progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD).; *J.Steroid-Biochem-Mol-Biol.*; Vol:45(5), p:345-51, 1993.
172. Farish E., Barnes JF., et al.; Effects of tibolone compared with a cyclical oestrogen / progestogen regimen on lipoproteins.; 8<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Sydney, 1996.
173. Beljic T., Prevelic GV.; The effects of tibolone on heart function of postmenopausal women with NIDDM.; 8<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Sydney, 1996.
174. Morrison JA. Laskerzewki PM. Rauh JL. et al. Lipids, lipoprotein, and sexual maturation during adolescence: The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979;28:641-9.
175. Mendoza SG. Zerpa A. Valezquez E. et al. Sex hormones, lipids, lipoprotein cholesterol and apolipoproteins in normal and obese subjects: atherogenic relationships. *Int J Obesity* 1986;10:427-43.
176. LaRosa JC. Women, lipoproteins, and cardiovascular disease risk. *Can J Cardiol* 1990;6(suppl B):23B-30B.
177. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
178. Soma MR. Osnago-Gadda I. Paoletti R. et al. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in post menopausal women. *Arch Intern Med* 1993;153:1462-8.
179. Mayes P.A. Cholesterol synthesis, transport and excretion. *Harper's Biochemistry*. Appleton and Lange, USA. 1993;266-278 (Ed: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Radwell V.W.)
180. Örem A., Değer O., Kulan K., Önder E., Kiran E., Uzunosmanoğlu D. Evaluation of lipoprotein (a) as a risk faktor for coronary artery disease in the Turkish population. *Clinical Biochemistry*. 1995;28:171-173.

181. Glueck CJ, Glueck HI, Tracy T, Speirs J, McCray C, Stroop D. Inheritance conjointly contributing to fibrinolysis and hyperlipidemia. *Metabolism* 1993;42:1410-9.
182. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than %90 of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:50-62.
183. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. *Arteriosclerosis* 1990;10:531-4.
184. Albers JJ, Taggart HMCA, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Chestnut CH, Hazzard WR. Reduction of lecithin-cholesterol actransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984;795:293-6.
185. Berg K. A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
186. Wade DP. Lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1993;4:244-9.
187. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989;246:904-10.
188. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Henkens CH, Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *New Engl J Med* 325: 756,1991.
189. Perlman J, Wolf P, Finucane F, Madans J, Menopause and the epidemiology of cardiovascular disease in women. *Pro Clin Biol Res* 320:283, 1989.
190. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM, Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 54:74, 1979.
191. Christiansen C, Riis BJ, Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern, *Br J Obstet Gynaecol* 97: 1087, 1990.
192. Cano A, Fernandes H, Serrano S, Mahiques P, Effect of continuous oestradiol-medroxy-progesterone administration on plasma lipids and lipoproteins, *Maturitas* 13:35, 1991.
193. Gibbons WE, Judd HL, Luciano AA, et al, Comparison of sequential versus continuous estrogen/progestin replacement therapy on serum lipid

patterns. Abs tract 491, Society for Gynecological Investigation. Annual Meeting, 1991.

194. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Taessen T, The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement, Br J Obstet Gynecol 99:821, 1992.

195. Gurkar A, Leog JM, Kostner GM. Levels of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment. Atherosclerosis 1985;57:293-301.

