



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

+

**POSTMENOPÖZAL KADINLARDA
PROSTAGLANDİN E1'İN
LİPOPROTEİN METABOLİZMASINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hasan BAYAR

T 1404/H

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömür TAŞKIN

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ**

'Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir'

ANTALYA, 2002

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK ve tez danışmanım Sayın Prof Dr. Ömür TAŞKIN olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan ZORLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Sayın Öğr. Gör. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU, Sayın Öğr. Gör. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Sayın Öğr. Gör. Dr. Sinan KURŞUN ve Sayın Uz. Dr. Münire AKAR'a

Ayrıca her zaman desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, aileme ve eşim Kadriye ÇATAL BAYAR'a teşekkürlerimle

Dr.Hasan BAYAR

Antalya, 2002

İÇİNDEKİLER

1. AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-13
3. MATERYAL METOD	14-15
4. BULGULAR	16-23
5. TARTIŞMA	24-32
6. SONUÇLAR.....	33-35
7. ÖZET ¹	36-37
8. KAYNAKLAR	38-47

Giriş ve Amaç

Popülasyondaki bütün ölümlerin %25'i aterosklerotik kalp-damar hastalıklarından olmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %50 iken gelişmekte olan ülkelere %15'tir(1). Bu nedenle aterosklerotik kalp-damar hastalıklarının patogenezinin anlaşılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması önem kazanmaktadır. Majör kardiovasküler risk faktörleri lipidler-lipoproteinler(total kolesterol, low-density lipoprotein(LDL) kolesterol, düşük high-density lipoprotein(HDL) kolesterol, lipoprotein(a)-Lp(a)-, trigliseridler(TG)), hipertansiyon, diabetes, sigara, santral obezite/insulin rezistans sendromu, yaş, cinsiyet ve aile öyküsüdür(2)

Postmenopozal kadınlarda, östrojenin lipidler üzerine olan olumlu etkilerinin ortadan kalkmasıyla atherojenik özellikte bir lipid ve lipoprotein profiline kayma olmaktadır. TG, LDL, Lp(a) düzeyleri artarken, HDL düzeyi düşer. Ayrıca östrojenin doğrudan damar duvarına olan olumlu etkileri de ortadan kalkmaktadır(3,4). Kardiyovasküler hastalıkla, HDL düzeyindeki düşme, LDL'deki artmadan daha yakın ilişkilidir(5,6). Lp(a) düzeyindeki artış da kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür(7). Östrojen yetmezliği sonucu oluşan bu risk artışının, östrojen replasmanı ile önlenebileceği gösterilmiştir(8). Östrojen replasmanı alan postmenopozal kadınlar, kontrol grubuna göre %50 daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir(9,10,11).

Bu sonuçlar değiştirilebilir risk faktörleri üzerine olan çalışmalara ağırlık verilmesini açıklamaktadır. Bunların bazılarında da prostaglandinlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Prostaglandinlerin lipid metabolizması, damar duvarı ve hemodinami üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur(12,13,14,15). Prostaglandin E1(PGE1)'in lipoprotein dengesi üzerindeki rolü ile ilgili çalışmalar,

aklımıza PGE1'in diğ er lipoproteinlere olduğu gibi Lp(a)  zerine de etkisi var mı sorusunu getirdi.

Bu çalışmadaki amacımız PGE1'in postmenopozal kadınlarda, lipid metabolizması üzerindeki etkisini ve bu etkinin primer mi yoksa mediatör rolü oynayarak mı gösterdiğini diğ er menopozal ilaçlarla karşılaştırmalı olarak incelemektir

Genel Bilgiler

Lipid-Lipoproteinler ve Kardiovasküler Hastalık

İnsanlarda en fazla bulunan lipidler; kolesterol, kolesterol esterleri, TG, fosfolipidler ve esterleşmemiş yağ asitleridir. Lipidler plazmada neredeyse hiç çözünmediklerinden özelleşmiş lipid taşıyıcı preoteinlere bağlanarak(lipoprotein) taşınırlar. Lipoproteinlerin önemi, defektlerinde arter duvarında kolesterol birikimine ve bununla ilişkili aterosklerozisle sonuçlanabilecek patolojilere sebep olmalarıdır(16).

Lipoproteinlerin, kor kısmında kolesterol esteri, TG bulunurken yüzeyde serbest kolesterol, fosfolipid ve apoproteinler(apolipoprotein) bulunur. Apoproteinler denen yüzey proteinleri, enzim aktivasyonunda görev alan ve hücre yüzeylerindeki lipoprotein reseptör moleküllerine bağlanan yapılardır. Bazı apoproteinler, lipoproteinlere spesifiktir. Lipoproteinler dansitelerine göre sınıflandırılır. Lipoprotein sınıflaması ve özellikleri tablo I'de gösterilmiştir(16,17)

Kardiovasküler risk açısından ideal lipoprotein düzeyleri(18)

Total kolesterol<200

HDL>50

LDL<130

TG <250

Lp(a)<30

Tablo I: Lipoproteinler ve özellikleri(16,17)

Lipoprotein	Dansite(g/ml)	Lipid içeriği	BaşlıcaProteinleri
Şilomikron	<0,95	Trigliserid ve kolesterol esteri	B48,AI,II,IV,CI,II,III,E
Çok düşük-dansiteli (VLDL)	0,95-1,006	Trigliserid	B100,E,CI,II,II,E
Ara-dansiteli(IDL)	1,006-1,019	Trigliserid ve kolesterol esteri	B100,E
Düşük-dansiteli(LDL)	1,019-1,063	Kolesterol esteri	B100
Lipoprotein(a)	1,05-1,09	Kolesterol esteri	B100,apo(a)
Yüksek-dansiteli(HDL)	1,063-1,21	Fosfolipidler ve kolesterol	AI,II

Total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, koroner ateroskleroz ile direk ilişkilidir(19). Kadınlarda, koroner kalp hastalığı risk artışı için erkeklerden daha yüksek total kolesterol seviyelerine ihtiyaç vardır. Total kolesterol, 265 mg/dl üzerinde olan kadınlarda normal olanlara göre koroner kalp hastalığı riski üç kat artmıştır(18).

HDL ile koroner kalp hastalığı arasında ters ilişki mevcuttur(20) Kadınlarda, koroner kalp hastalığının en güçlü prediktörü düşük HDL'dir(18). LDL ve HDL kolesterol konsantrasyonları arasındaki ilişki, koroner kalp hastalığı geliştirme riski açısından dikkat çekicidir(21). HDL kolesterol 45 mg/dl altında olduğunda koroner kalp hastalığı, LDL kolesterol yükselişiyle birlikte artar. Bununla birlikte yüksek HDL konsantrasyonuna sahip hastalar, korunmuş olurlar. Bu koruma HDL 65-85 mg/dl arasında olduğunda LDL yüksekliği olsada koroner kalp hastalığında orta derecede risk artışı şeklindedir. LDL kolesterolde, %1 azalma koroner kalp hastalığı riskini %2 azaltırken, HDL kolesterolün %1 artması bu riski %3 azaltmaktadır(22).

Kadınlarda, total kolesterol / HDL kolesterol oranı yaş ilerledikçe azalır Bu oran 7,5 üzerinde olduğunda kadınlarda koroner arter hastalığı riski erkektekine eşitlenir. Optimal oran 3,5'tur. Risk belirgin olarak 5'in üzerinde artar(18).

TG'den zengin lipoproteinler damar duvarını direkt olarak etkilemediği halde TG konsantrasyonlarını arttıran metabolik bozukluklar, aynı zamanda atherojenik lipoprotein anormalliklerine neden olmaktadır. TG konsantrasyonları, vasküler hastalık prevalans, insidans ve diğer risk faktörleri ile koreledir(23,24,25). Yüksek TG konsantrasyonlarında hem erkek hem de kadınlarda koroner kalp hastalığı riski artmaktadır Özellikle 150 mg/dl'den 350 mg/dl'ye çıkarken olan risk artışı dikkat çekicidir Bu risk artışı ilişkisi kadınlarda erkeklerden daha fazladır(21). Plazma TG konsantrasyonlarında, her 100 mg/dl artışta koroner kalp hastalığında, erkeklerde %33, kadınlarda %100 artış olmaktadır(26).

Epidemiyolojik deliller, Lp(a) düzeyleri arttıkça(30 mg/dl ve üzeri) koroner kalp hastalığı riskinin 2-5 kat arttığını gösteriyor. Bu ilişki, hipertransiyon, diabet, sigara, hipertriglisedimi, HDL düzeyi, alfa-lipoprotein ve prebeta-lipoprotein kolesterol düzeylerinden bağımsızken, LDL kolesterol, beta-lipoprotein ve total kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir(27,28). Retrospektif vaka kontrol çalışmaları plazma Lp(a) konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğunu gösterse de prospektif çalışmalardan bazıları bunu desteklerken birkısmı da desteklememektedir. Bu da Lp(a) ölçümünde standardizasyon olmaması ve bütün apo(a) izoformlarını eşit olarak ölçmemesinden kaynaklanabilir Çalışmaların bazılarında, klasik risk faktörleriyle ilgili koroner kalp hastalığı riskini, yüksek Lp(a) konsantrasyonları arttırmaktadır Düşük molekül ağırlıklı apo(a) bulunması da koroner kalp hastalığıyla ilişkilidir(29,30,31). Lp(a), klasik risk faktörleriyle zayıf koreledir ki bu bildirilen risk oranlarında fazla fark yaratmaz(32).

Kardiovasküler hastalık riskini arttıran major plazma lipoproteinleri, LDL, beta-VLDL ve Lp(a)'dır. Lipoproteinlerin, plazma konsantrasyon artımı sonucu damar

duvarına difüzyonu artar. Primer atherojenik lipoprotein LDL'dir. Makrofajlar tarafından alınarak oksidatif modifikasyona uyar ve köpük hücrelerini oluşturur. Beta-VLDL ve Lp(a), yüksek konsantrasyonlarda köpük hücre oluşumuyla ilişkilidirler. Lp(a), ayrıca plazminojenin, fibrine bağlanmasını kompotatif inhibe ederek trombotik etki ile ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Major antiatherojenik lipoprotein HDL'dir. Primer etkisi, ters kolesterol transportudur ki bu yolla, kolesterolün köpük hücrelerinden ayrılarak damar duvarına taşınması ve oradanda tekrar karaciğere dönmesi sağlanır. Ayrıca HDL, LDL'nin damar duvarında oksidasyonunu da önler(33).

Lipoprotein(a)

Kirpi, primat ve insanlarda bulunur(34). LDL partikülündeki apoB100'ün, disülfid bağı ile apo(a)'ya bağlanması sonucu oluşur(35). Apo(a) karaciğerden sekrete edilir ve daha sonra LDL ile ilişkilendirilir(36). Apo(a) ve apoB100 plazma metabolizması tam anlaşılamamasına rağmen Lp(a) sentezi, plazmada LDL'den ekstrasellüler olmasından ziyade intrasellüler apo(a) ve apoB100'den oluşturulmaktadır(37).

Apo(a), molekül ağırlığı 280-830 kDa arasında değişen, oldukça fazla yapı ve boyut polimorfizmi gösteren bir glikoproteindir. 35 ayrı apo(a) izoformu bulunduğu gen düzeyinde ve insan plazmasında gösterilmiştir(38,39). Apo(a), plazminojene yüksek oranda homoloji gösterir(40). Lp(a), üzerinde bir molekül apo(a) bulunmasına rağmen, apo(a) için heterozigot olan kişilerde, iki ayrı apo(a) izoformu bulunduran Lp(a) molekülleri dolaşımda bulunabilmektedir. Apo(a) izoform molekül ağırlığı ile dolaşımdaki Lp(a) arasında ters orantılı bir ilişki vardır(41). Küçük molekül ağırlıklı apo(a) eksprese eden kişilerde dolaşımdaki Lp(a) yüksek iken, yüksek molekül ağırlıklı apo(a) eksprese eden kişilerde dolaşımdaki Lp(a) düzeyi düşük olmaktadır.

Lp(a) düzeyleri, bireyler arasında çok farklı olabileceği gibi değişik etnik gruplarda büyük farklılıklar gösterebilir. Serum Lp(a) düzeyleri genetik olarak belirlenir; diet, yaşam tarzı değişiklikleri ve standart lipid düşürücü tedaviden etkilenmez(42,43). Kadın seks steroidleri ile ilişkilidir. Postmenopozal dönemde konsantrasyonu artar ve hormon replasmanı ile seviyesi premenopozal düzeylere çekilebilir(44). Lp(a), yüksek konsantrasyonları, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda kalp hastalığının bir belirleyicisidir(45).

Lp(a) ölçüm yöntemleri: Lp(a)'nın ilk tanımlanması 1963'te agaroz jelde jel difüzyonu ile yapılmıştır(46). İnsan plazmasında ölçülmesi için sırasıyla radyal immunodifüzyon(RID), elektroimmünassay ve radyoimmünassay(RIA) yöntemleri geliştirilmiştir(47,48,49,50). Daha sonra ise ELISA, immünonefelometrik ve

immünotürbidimetrik yöntemler tanımlanmıştır (51,52,53). Her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajı bulunmakta ve hiçbir yöntem tek başına ideal değildir.

RID, hem poliklonal hem de monoklonal antikorlar kullanılabilmesi nedeniyle uygulaması kolay ama duyarlılığı düşük, sonuç alma süresi uzun, otomatize edilememesi ve Lp(a)'daki boyut değişikliklerinden etkilenmesi dezavantajdır.

RIA, duyarlılığı en yüksek olan otomatize edilebilen ve hem monoklonal hem de poliklonal antikorlar kullanılabilen bir yöntemdir. Dezavantajları ise özel cihazlar ve deneyimli personel gerektirmesi, yeterli kesinliğe ulaşmak için ikili üçlü çalışma gerekliliği, raf ömrü kısıklığı ve radyoizotop kullanımıdır.

İmmünonefelometrik ve immünotürbidimetrik yöntemler, klinik laboratuvar için en uygun olanıdır; otomatize edilebilir, yüksek verimliliğe ve yüksek kesinliğe sahiptir, radyoizotop kullanımı gerekmez ve uygulaması kolaydır. Turbidimetrik yöntemle ELISA arasında yüksek oranda korelasyon bulunmuş ve 'particle enhanced technology'nin geliştirilmesiyle apo(a) boyut değişikliklerinin Lp(a) ölçümlerine etki etmesi en aza indirilmiştir(54,55). Kullanılan kalibratörde bütün major apo(a) izoformlarının bulunması da problemin boyutunu küçültebilir.

ELISA yöntemleri, radyoizotop kullanımı hariç RIA ile aynı avantaj ve dezavantajlara sahiptir.

Menopoz, HRT ve Kardiovasküler hastalık

Kadınlar, reproduktif yıllar boyunca koroner kalp hastalığından korunurlar. Bu dönemde estrogenin etkisiyle HDL, kadınlarda erkeklerden 10 mg/dl daha fazladır ve bu fark postmenopozal dönemde de devam eder. Total ve LDL kolesterol düzeyleri, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha az iken postmenopozal dönemde hızla yükselir(18). Postmenopozal kadınlarda, östrojenin lipidler üzerine olan olumlu etkilerinin ortadan kalkmasıyla atherojenik özellikte bir lipid ve lipoprotein profiline kayma olmaktadır. TG, LDL, Lp(a) düzeyleri artarken, HDL düzeyi düşer. Ayrıca östrojenin doğrudan damar duvarına olan olumlu etkileri de ortadan kalkmaktadır(3,4).

Östrojenin, kardiovasküler hastalıktan koruyucu etkileri(18):

- Dolaşımdaki lipid-lipoprotein profiline olumlu etki; total kolesterol, LDL ve Lp(a) 'da azalma, HDL'de artma
- Arterlerde direkt antiatherosklerotik etki
- Vazodilatasyon ve antitrombosit agrege edici faktörlerin artması; özellikle nitrik oksit ve prostosiklin(endotele bağlı mekanizma), endotelden bağımsız mekanizmalarla vazodilatasyon
- Kalp üzerine direkt inotropik etkiler
- Periferik glukoz metabolizmasının iyileştirilmesi ve bunun sonucu dolaşan insulin düzeylerinde azalma
- Antioksidan etki
- Fibrinolizdeki en önemli etki endotelial nitrik oksit ve prostosiklin sentezindeki rolüdür
- Vasküler düz kas gelişimi ve intimal kalınlaşmada inhibisyon
- Endotelial hücreleri hasardan koruması
- Köpük hücre oluşumunun engellemesi
- Renin ve angiotensin-converting enzim düzeylerini azaltması

-P-selektin düzeyini düşürmesi

-Homosisteini azaltması

Östrojen replasman tedavisi, strok ve koroner arter hastalığını içeren kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucudur. Birçok kohort ve vaka kontrollü çalışmalar östrojenin hem myokardial enfarktüs hem de strok riskini %50 azalttığını göstermiştir(9,10,11).

Progesteronun, kardiovasküler hastalık üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, progesteronun dozu ve veriliş süresi sonuçları etkilemiştir. Kısa süreli çalışmalar negatif bir progesteron etkisini gösterirken, uzun süreli çalışmalarda bu negatif etkinin kaybolduğu gözlenmiştir(18). Tek başına östrojen(0.625 mg/gün) ile kombine östrojen-progesteron(2,5-5 mg/gün devamlı, 5-10 mg 14 gün siklik MPA) tedavisi karşılaştırıldığında, HDL kolesterol ve apoA-I düzeylerinde, tek östrojende daha yüksek olmakla birlikte her iki grupta da belirgin artış olur. Total kolesterol, apoB ve Lp(a)'daki düşüş her ikisinde de aynıdır(56,57,58). Ayrıca arteriyel alanlarda östrojenle sağlanan vasküler rezistanstaki azalma, progesteron eklenmesiyle etkilenmemektedir(59). Progesteron, östrojen etkisiyle ortaya çıkan HDL, TG artışını, akut vazodilatasyonu, kardiyak inotropik aktiviteyi azaltırken, total kolesterol, LDL, Lp(a) azalmasını, fibrinoliz artışını, antioksidan etkiyi, ateroskleroz inhibisyonunu, angiotensin-converting enzim aktivitesindeki azalmayı etkilemez(18).

Kardiovasküler hastalık mortalite riski kombine östrojen-progesteron kullananlarda %54 iken karşılanmayan östrojende %31 azalma gösterilmiştir(60). Yine başka çalışmalarda koroner kalp hastalığı riski ilk grupta %61, ikinci grupta %40 azalma gösterirken(61), iki grup arasında fark olmadığını gösteren sonuçlar da mevcuttur(62,63).

Postmenopozal dönemde, Lp(a) ve plazminojen aktivatör inhibitör-I(PAI-I) artar. Lp(a) ve PAI-I ile plazmin oluşumu arasında ters ilişki mevcuttur. Düşük molekül

ağırlıklı apo(a), izoformları daha fazla plazmin inhibisyonu yapar. Hormon replasman tedavisi, Lp(a) ve PAI-I düzeylerini azaltarak fibrinolitik aktiviteyi artırır. Lp(a) düzeyindeki azalmayla, plazmin oluşumu arasında korelasyon mevcuttur(64).

PGE1, lipoprotein metabolizması ve kardiovasküler sistem

PGE1, potansiyel kardioprotektif olup bunu lipit metabolizması, damar duvarı ve hemodinami üzerine olan etkileriyle yaparlar

Sitokrom P450, karaciğer endoplazmik retikulumunda en çok bulunan mikrozomal oksidatif proteindir. Klinik ve deneysel çalışmalar, mikrozomal enzimleri uyaran ilaç ve çevresel kimyasalların karaciğer boyut ve sitokrom P450 konsantrasyonlarını arttırdığını göstermiştir. Buna paralel olarak serum total kolesterol düşer, HDL kolesterol yükselir bu da HDL/total kolesterol oranını artırır. Ratlarda, PGE1'in karaciğer mikrozomal enzimlerini uyardığını ve bununla TG ve kolesterol konsantrasyonunda antiaterojenik değişiklikle ilişkili olduğu gösterilmiştir(12).

PGE1, dolaşımdaki HDL düzeyini arttırırken total kolesterol ve trigliseridleri azaltır(12). Ayrıca damar duvarında, HDL bağlanma kapasitesinde, LDL'nin dolaşıma salınımında artma ve LDL'nin hücre içine alınımında azalma sağlar(13,65,66). PGE1, damar duvarına apo B içeren lipoproteinlerin girişini azaltarak vasküler kolesterol içeriğini azaltır ve plazmadaki kolesterol esterifikasyonunu stimüle eder(14,67). Hiperkolesterolemik tavşanların karaciğerinde in vivo olarak LDL reseptör bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir(68).

PGE1, trombositlerdeki cAMP konsantrasyonunu arttırarak trombosit metabolizmasını inhibe eder ve aynı zamanda kuvvetli sistemik vazodilatatördür(15).

Prostaglandinlerle östrojenler arasındaki ilişkiye değinecek olursak bu ilişki daha tam açıklığıyla ortaya konulamamıştır. Östrojenlerin yararlı etkilerinin bir kısmının protoglandinler üzerinden geliştiği açıktır. Prostoglandinlerin, uygun konsantrasyonlarda seks steroidleri ile birlikte indirek olarak kemik formasyonu gibi olaylarda yer aldığı gözlemlenmiştir(69). Postmenopozal kadınlarda östrojenlerin, prostaglandin üzerine pozitif etkisi olduğunu destekleyen yayınlar olmasına rağmen

Farker ve arkadaşları(70), postmenopozal kadınlarda prostaglandin E seviyelerinde artış saptamışlardır. Ratka ve arkadaşları(71), nöroblastoma hücrelerinde cAMP birikiminde , PGE1'in arttırıcı etkisinin östrojen tarafından arttırıldığı gösterilmiştir. Ayrıca östrojenin, uterin kan akımında yaptığı artışta PGE1'in rolü olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur(72). Başka bir çalışmada ise tavşan endometrial kültürlerinde östrojen ile indüklenen DNA sentezinin PGE1 tarafından inhibe edildiği belirtilmektedir (73)

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya alınan hastalar Nisan 2000 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğine başvuran kadınlar arasından seçildi. Tüm hastaların anamnezi alınarak sistemik ve jinekolojik muayaneleri yapıldı. Yapılan muayene ve tetkikler sonucunda hormon replasmanı kullanmasına kontrendikasyon bulunmayan, daha önce hormon replasmanı(östrojen, progesteron, androjen, selektif östrojen reseptör modülaörü) almamış olan, 1 ile 10 yıl arası amenoresi olan postmenopozal 150 kadın çalışmaya alındı. Tüm hastalara yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi. Hastalardan hiçbiri sigara kullanmamaktaydı. Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

150 hasta, 6 grup oluşturulacak şekilde kliniğe geliş sırasına randomize edildi.

Grup I: 25 hasta kontrol grubu

Grup II: 25 hastaya 0.625 mg/gün konjuge estrojen+5 mg/gün medroxyprogesteron asetat(Premelle draje 5 mg 1*1-Wyeth)

Grup III: 25 hastaya 0.625 mg/gün konjuge estrojen+5 mg/gün medroxyprogesteron asetat+ 400 mcg/gün misoprostol(Cytotec tablet 2*1-Ali Raif)

Grup IV: 25 hastaya 2.5 mg/gün tibolon(Livial tablet 1*1-Organon)

Grup V: 25 hastaya 2.5 mg tibolon+400 mcg/gün misoprostol

GrupVI: 25 hastaya 400 mcg/gün misoprostol verilmesi planlandı.

Tüm hastaların bazal kilo, plazma total kolesterol, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG ve Lp(a) düzeylerine bakıldı. Bu ölçümler kontrol grubu ve tedavi verilenlerde 3. ve 6 aylarda tekrarlandı.

Kan örnekleri standart biyokimya tüplerine alınarak santrifüje edildi ve akabinde ölçümler yapıldı. TG, HDL ve total kolesterol ölçümleri, Aeroset Abbott Autoanalyzer ile enzimatik kolorimetrik yöntemle yapıldı ve LDL ile VLDL düzeyleri bu ölçümlerden matematiksel hesaplamayla elde edildi. Lp(a) ölçümü, Roche/Hitachi 911 Autoanalyzer ile immunoturbidimetric yöntemle yapıldı

Hastaların bazal değerleriyle, 3 ve 6 ay değerleri arasında grupların kendi içinde ve kontrol grubuna göre anlamlı farkı olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca menopoza süresinin, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığının değerler üzerindeki etkisi de araştırıldı

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldığında grupların genelde nonparametrik karakterde olduğu görüldüğü için nonparametrik testler kullanıldı.

Grup içi ardışık ölçümleri karşılaştırmak için Friedman test, bunların ikili karşılaştırılmalarında Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Bazal parametrelerde gruplar arasında fark olduğundan üçüncü ve altıncı aylardaki her bir parametrenin bazal ölçüme göre yüzde olarak değişimleri hesaplandı. Kendi içinde anlamlı değişiklik bulunan deney gruplarının elde edilen değişim yüzdeleri ile kontrol grubunun değişim yüzdelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Eğer birden fazla deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptandı ise bunların birbirine üstünlüğünü değerlendirmek için yerine göre Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Diabetin ve cerrahi menopozun değerlere etkisini belirlemede Mann-Whitney U test, hipertansiyon için ise T test kullanıldı. Yaş, kilo ve amenore süresinin gruplar arasında farklı olup olmadığını anlamak için Kruskal-Wallis varyans analizi, hipertansiyon açısından değerlendirmek içinse ki-kare testi uygulandı. Korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon test kullanıldı.

Bulgular

150 hastayla başlanan çalışma, 106 hasta ile tamamlandı. Çalışmadan ayrılma nedenleri ilaç kullanmama, takipten çıkma ve ilaç yan etkileriydi. Hastaların 6 aylık takiplerinde ilaçlara bağlı en sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal sistem şikayetleri(4 hastada-%9) ve uterin kanama(3 hastada-%5.5) idi. Bu yan etkilerden dolayı sadece grup VI'daki 2 hasta gastrointestinal sistem şikayetleri nedeniyle takipten çıkarıldı. Uterin kanaması olan hastaların yapılan incelemeleri sonucunda tedaviyi bırakmalarını gerektirecek patolojileri tespit edilmedi.

Tablo I: Çalışmaya katılan hasta sayısı ve çalışmadan ayrılma sayıları

Grup	n	Çalışmadan ayrılma
I	25	0
II	18	7 (%28)
III	16	9 (%36)
IV	19	6 (%24)
V	11	14 (%66)
VI	17	8 (%32)

Günlük kullanılan ilaç sayısında artış ile tedaviyi bırakma oranındaki artışın korelasyon göstermesi dikkat çekmekte ve hastalarla kurulan iletişimin sonuçları etkilemediği gözlenmiştir. Özellikle grup III ve V'teki çalışmadan ayrılma oranlarının, diğer gruplardan fazla olduğu görülmektedir(Tablo I)

Grupların demografik özellikleri tablo II’de gösterilmektedir. Tüm gruplar arasında yaş, kilo, menopoz süresi, HT, DM ve cerrahi menopoza hastaların gruplar arası dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo II: Grupların demografik özellikleri

Grup	n	Yaş	Kilo	Menopoz süresi	HT	DM	Cerrahi Menopoz
I	25	51±6	69±11	4±3	5(%20)	2(%8)	2(%8)
II	18	52±4	70±12	4±2	7(%38)	2(%11)	3(%16)
III	16	52±5	69±10	4±2	6(%37)	2(%12)	2(%12)
IV	19	51±4	69±9	4±2	7(%36)	1(%5)	2(%10)
V	11	50±3	70±12	3±2	1(%9)	1(%9)	2(%18)
VI	17	51±5	66±8	4±3	8(%47)	3(%17)	0(%0)
Total	106				34(%32)	11(%10)	11(%10)
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	*	*

*Gruplardaki hasta sayısı az olduğunda istatistik yapılamamıştır.

Tablo III: HT, DM, cerrahi,menopoz varlığının bazal parametrelerle ilişkisi

Bazal parametreler	HT+/- p	DM+/- p	Cerrahi menopoz+/- P
Total kolesterol	>0,05	>0,05	0,02 (Artmış)
HDL	>0,05	>0,05	>0,05
LDL	>0,05	>0,05	0,01 (Artmış)
VLDL	>0,05	>0,05	>0,05
IG	>0,05	>0,05	>0,05
Lp(a)	>0,05	>0,05	>0,05

HT, DM ve cerrahi menopozlu hastaların, hastalığı olmayanlara göre bazal parametrelerde meydana getirdiği değişiklikler tablo III'te gösterilmektedir. HT ve DM'li hastalarda bazal parametrelerde anlamlı fark gözlenmezken cerrahi menopozlularda total kolesterol ve VLDL düzeyleri anlamlı olarak artmış tespit edildi.

Bazal parametreler açısından karşılaştırıldığında grupların farklı özellikler içerdiği gözlemlendi(Mann-Whitney U test).

Total kolesterolün tüm gruplarda bazal değerlere göre 3 ve 6 aylardaki değişimi ve anlamlı değişim olanlarda, değişim yüzdelerinin kontrol grubuna göre anlamlılığı tablo IV'te gösterilmektedir. Grup III ve V'te kontrol grubuna göre anlamlı düşme izlenirken diğer gruplarda fark tespit edilmedi. Grup V'teki düşme daha fazla görünmekle birlikte grup III'le aralarında istatistiki fark yoktu(Mann-Whitney U test, $p>0,05$)

Tablo IV: Total kolesterol değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3 ay	6 ay	p	0-3 ay % değişim	p	0-6 ay % değişim	p
I	223±30	231±34	229±36	>0,05	3±9		2±11	
II	219±29	218±45	210±32	>0,05	-1±15		-4±10	
III	223±35	211±33	200±31	0,001	-4±12	0,017	-9±9	0,001
IV	211±34	200±31	199±31	>0,05	-4±13		-4±14	
V	220±43	200±38	187±31	0,004	-8±9	0,001	-13±9	0,0001
VI	203±34	218±35	206±29	>0,05	8±15		2±16	

HDL üzerine olan etki ise sadece grup IV'te izlenmekte ve HDL düzeyindeki düşüş kontrol grubuna göre de anlamlı olarak tespit edilmiştir(Tablo V)

Tablo V: HDL değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3 Ay	6 Ay	p	0-3 ay % değişim	p	0-6 ay % değişim	p
I	58±13	54±10	55±10	0,031	-4±11		-2±15	
II	55±14	53±12	57±11	>0,05	-9±16		6±17	
III	58±11	54±10	56±16	>0,05	-5±14		-1±19	
IV	53±14	38±13	42±10	0,001	-26±17	0,0001	-16±32	0,0001
V	47±11	41±9	41±8	>0,05	-9±26		-7±25	
VI	44±12	46±14	48±16	>0,05	5±24		11±34	

Grup II ve III'te LDL düzeyinde düşme gözlenirken sadece grup III'teki düşüş anlamlı olarak bulundu(Tablo VI)

Tablo VI: LDL değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3. Ay	6. Ay	p	0-3 ay % değişim	p	0-6 ay % değişim	p
I	141±24	147±26	144±27	>0,05	4±13		2±14	
II	136±30	134±39	127±31	>0,05	-1±24		-6±18	
III	140±29	129±25	121±26	0,038	-5±19	0,032	-12±15	0,004
IV	132±32	140±31	136±31	>0,05	9±22		6±23	
V	137±36	138±33	128±29	>0,05	2±15		-4±14	
VI	131±30	136±33	122±24	>0,05	5±17		-4±16	

VLDL, grup IV ve V'te kontrol grubuna göre belirgin olarak düşerken bu düşme ilk üç ayda grup V'te anlamlı olarak (Mann-Whitney U test, $p=0,027$) daha belirgin iken 6. aydaki düşüşte iki grup arasında anlamlı fark yoktu(Mann-Whitney U test, $p>0,05$). Grup VI'da VLDL'de artış gözlenmekle birlikte bu artış kontrol grubuna göre anlamlı değildi(Tablo VII).

Tablo VII: VLDL değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3 Ay	6. Ay	p	0-3 ay % değişim	P	0-6 ay % değişim	p
I	23±10	28±15	28±13	0,04	40±78		36±64	
II	27±13	28±14	24±9	$>0,05$	12±43		-1±34	
III	24±10	25±12	21±7	$>0,05$	14±43		-1±32	
IV	25±11	21±10	19±9	0,027	-13±38	0,001	-19±30	0,0001
V	35±26	20±12	16±10	0,001	-39±18	0,0001	-47±21	0,0001
VI	27±18	34±21	31±22	0,013	35±36	$>0,05$	26±51	$>0,05$

TG'lerde tek anlamlı düşme grup V'te bariz olarak gözlenmektedir Grup VI'daki TG yükselmesi kontrol grubuna göre anlamlı değildi(Tablo VIII).

Tablo VIII: TG değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3. Ay	6 Ay	p	0-3 ay % değişim	p	0-6 ay % değişim	p
I	117±54	146±76	139±67	0,024	42±84		35±70	
II	138±66	148±73	125±49	>0,05	14±41		-2±34	
III	123±52	137±63	111±36	>0,05	19±42		-1±31	
IV	127±60	107±54	99±47	>0,05	-9±37		-15±29	
V	179±133	103±65	82±53	0,001	-38±18	0,0001	-46±21	0,0001
VI	138±91	177±109	169±148	0,016	35±36	>0,05	28±65	>0,05

Lp(a) düzeyleri tüm gruplarda düşmekle birlikte grup VI'daki düşüş anlamlı değildi. Diğer gruplarda ilk üç ay sonunda kontrol grubuna göre anlamlı değişim gözlenirken altıncı ay sonunda bu fark kaybolmaktaydı(Tablo IX).

Tablo IX: Lp(a) değişimleri

Grup	Ortalama				% değişimlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması			
	Bazal	3 Ay	6 Ay	p	0-3 ay % değişim	p	0-6 ay % değişim	p
I	26±21	23±17	20±16	0,006	-5±48		-20±32	
II	34±30	25±27	24±26	0,0001	-21±85	0,028	-25±83	>0,05
III	29±21	17±12	18±10	0,008	-36±46	0,023	-9±113	>0,05
IV	42±32	23±15	26±18	0,0001	-15±110	0,006	-10±109	>0,05
V	32±22	17±17	16±17	0,0001	-54±24	0,0001	-50±32	>0,05
VI	50±47	41±42	38±37	0,025	-26±33	>0,05	-29±29	>0,05

Yaş, menopoz süresi, kilo, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG ve Lp(a) arasındaki korelasyonlara bakıldığında yaş ile Lp(a) arasında zayıf bir negatif korelasyon ($r = -0,194$, $p = 0,048$) mevcutken menopoz süresiyle korelasyon gösteren parametre yoktu. Kilo artışıyla VLDL arasında pozitif($r = 0,255$, $p = 0,009$), TG arasında pozitif ($r = 0,244$, $p = 0,012$) korelasyon varken, HDL düzeyi arasında negatif ($r = -0,266$, $p = 0,006$) korelasyon mevcuttu. HDL ile total kolesterol arasında pozitif($r = 0,306$, $p = 0,001$), VLDL arasında negatif ($r = -0,476$, $p = 0,0001$), TG arasında negatif($r = -0,470$, $p = 0,0001$), Lp(a) arasında negatif ($r = -0,237$, $p = 0,016$) korelasyon mevcuttu.

Tartışma

Karaciğer, plazmada dolaşan lipoproteinlerin sentezi ve eliminasyonu için ana yerdir. Hepatik fonksiyondaki değişiklikler plazma lipoprotein düzeylerini etkiler. Yüksek HDL/Total kolesterol oranı ve apo A-I/apo B oranı karaciğerde yüksek enzim aktivitesi olan sağlıklı bireyler için tipiktir ve düşük koroner risk ile ilişkilidir. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi mikrozomal enzim indükleyici ilaçlar ve alkol lipid ve apoprotein konsantrasyonlarını etkiler. İndükleyiciler hepatik mikrozomal enzim konsantrasyonlarını ve apo A-I mRNA, protein ve fosfolipidlerin konsantrasyonlarını artırır. Benzer olarak HDL kolesterol apo A-I düzeyleri ve HDL/LDL kolesterol oranı artar. Bunlar koroner kalp hastalığında koruyucu faktörlerdir. Bu parametreler hepatik protein ve fosfolipid konsantrasyonları ve karaciğer sitokrom P450 yada antipirin kinetikleri ile değerlendirilen mikrozomal enzim aktivitesi ile paralellik gösterir. Serum LDL kolesterol düzeyleri, mikrozomal sitokrom P450 konsantrasyonları ile ters orantılıdır(74).

Mikrozomal sitokrom P450 ve b5 içeriği, bunlar tarafından katalize edilen enzim aktiviteleri yada endoplazmik retikulum enzim belirteçleri olarak belirlenmesi, mikrozomal enzim induksiyon sürecinin duyarlı bir indeksi olarak kullanılmıştır. Artmış karaciğer ağırlığı ve plazma albumin düzeyi bir induksiyon süreci olduğu hipotezini destekler(12).

PGE1(misoprostol), alındıktan sonra hızla serbest asit formuna dönüşür. Metabolik aktiviteden bu metabolit sorumludur. %80-90 oranında serum proteinlerine bağlanır. Yaş ve ilaç konsantrasyonları proteine bağlanmayı etkilemez(75). Bazı çalışmalar karaciğer mikrozomal enzimlerine olumsuz veya etkisiz olduğunu belirtse de birçok çalışmada mikrozomal enzim induksiyonu yaptığını gösterilmiştir.

PGE1'in, izole mikrozomlara eklenmesinin, onların biotransformasyonel kapasitesini engellediği gösterilmiştir(76). Perfüzyon sıvısına PGE1 eklenerek perfüze edilen karaciğerlerde 2,6-dichloro-4-nitroanisol transformasyonu azalmıştır(77). Bu çalışmaların tersine Schoenhard ve arkadaşları(75), ratlara 4 gün boyunca oral 0.1 mg/kg/gün misoprostol verilmesinin karaciğer sitokrom P450 içeriği yada karaciğer mikrozomal enzim aktivitesi üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Dionyssious ve arkadaşları(78), ratlara 1 mg/kg/gün PGE1 5 gün vermiş ve total kolesterol, trigliserid, total fosfolipid düzeyinde azalma saptamışlardır.

Godinho ve Silva(12), oral 1 mg/kg/gün misoprostol kullandıkları ratlarda, karaciğer ağırlığı, glikojen içeriği, mikrozomal proteinlere ve albumine bakmışlar. Karaciğer ağırlığında %21, glikojen içeriğinde %26 artış, sitokrom P450'de %28, sitokrom b5'te %21, plazma albumin düzeyinde %25 artış olduğunu gösterdiler. İnsutu olarak perfüze edilmiş karaciğerdeki antipirin hidroksilaz aktivitesinde artış tespit ettiler. Trigliseridlerde %29 düşme olurken total kolesterolde %18, HDL'de %20, HDL/Total kolesterol oranında %54 artış olduğunu tespit ettiler. Bu çalışma misoprostolün karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini indüklediğini ve dolaşımdaki total kolesterol, HDL, trigliserid düzeylerini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Serum glutamate-oxsaloacetate transaminase, serum glutamate-pyruvate transaminase ve gamma-glutamile transpeptidase düzeylerinde artış olmaması ilacın karaciğerin sellüler bütünlüğünde değişim yapmadığını göstermektedir. Bu veriler Luoma'nın trigliseridler, HDL kolesterol ve hepatik sitokrom P450 içeriği arasındaki korelasyonun en azından kısmen hepatik mikrozomal enzim sisteminin aktivitesi ile belirlenebileceği hipotezi ile uyusmaktadır(79).

Mikrozomal enzim indükleyicileri, karaciğerde reseptör protein mRNA sentezini uyarak LDL alımını etkiliyor olabilir. Sinzinger ve arkadaşları(68), PGE1'in tavşanlarda reseptör protein mRNA'sını uyardığını göstermiştir. Bu etki PGE1'in

karaciğerde LDL reseptör seviyesinde upregülasyon yaparak, karaciğerde LDL alımında artış ile sonuçlanabilir. Misoprostol, LDL reseptör yolu aracılığıyla hipolipidemik etki gösteriyor olabilir.

Hepatik enzim indüksiyonu artmış protein ve lipid senteziyle ilişkili olduğundan HDL'nin yapışmalarının karaciğerde sentezinin de misoprostol ile uyarılması mümkündür(12) Luoma ve arkadaşları(79), 18 epileptik hastada diagnostik karaciğer biopsisi yaptıklarında plazma HDL kolesterol konsantrasyonunun mikrozomal enzim aktivitesiyle ilişkisine bakıldığında anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0.67$, $p<0.01$) Biopsi örneklerindeki sitokrom P450 içeriği karaciğer enzim aktivitesini yansıtmak üzere kullanıldı Serum trigliserid düzeyi, hepatik sitokrom P450 içeriği ile ters orantılıydı($r=0.62$, $p<0.01$). Plazma HDL kolesterol ve hepatik sitokrom P450 içeriği karaciğer histolojisi ile ilişkili idi. Hepatik yağlı infiltrasyonu olan hastalarda daha düşük HDL kolesterol ve sitokrom P450 konsantrasyonuna rastlandı

Ayrıca tüm bu etkiler ek olarak PGE1, plazma kolesterolünün esterifikasyon hızını anlamlı olarak stimüle eder(67) Bu etki PGE1'in fosfatidil kolin ve kolesterol esterlerinin interlipoprotein transferini arttırmasına bağlı olabilir. Bu arttırıcı etki PGE1'in bazı apolipoproteinlerle etkileşmesi sonucu lipoprotein yüzeyinin yeniden düzenlenmesine bağlı olabilir ancak serum lipoproteinlerinin, PGE1 için bağlanma kapasitesi zayıf bulunmuştur

Misoprostolün, karaciğer ve lipoproteinler üzerine olan etki mekanizmaları henüz tam aydınlatılamamış olsada tüm bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç bazı çalışmalar bunu desteklemese de PGE1'in karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek ve de plazma kolesterolünün esterifikasyonunu arttırarak lipoprotein metabolizmasını etkilediğidir. Bu etkilerin total sonucu olarak, total kolesterol, trigliseritlerde azalma ve HDL'de artış ortaya konulmakta, HDL/Total kolesterol oranında artış sağlanarak kardioprotektif etki oluşabilmektedir.

Fakat bizim çalışmamızdaki veriler bu sonuçlarla pek uyumlu çıkmamıştır. Misoprostol alan grup VI'da total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmedi. Grup VI'da HDL kolesterolde bazal değerlerine göre 3.ve 6. ayda sırasıyla %5 ve %11'lik artış izlenirken bunlar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı Vaka sayısı genişletildiğinde farkın anlamlı olabileceği düşünülebilir. Trigliseridler bazal değerine göre 3. ve 6.ayda %35 ve %28 artış gösterirken, kontrol grubundaki değişim %42 ve %35 şeklinde olduğundan bu değişimde önemsizdir Verilerin bu şekilde olması ilacın dozundan kaynaklanıyor olabilir mi diye de düşündüğümüz olmuştur.

Lp(a), hem premenopozal hemde postmenopozal kadınlarda kardiovasküler hastalığının bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir(45) Postmenopozal dönemde artış gösterir ve bu artış HRT ile azaltılabilirken HRT diğer lipoprotein paternini de olumlu yönde etkiler(80). HRT prosedürlerinin lipoproteinler üzerine olan etkileri farklılık gösterebilmektedir(Tablo I).

Tablo I: HRT prosedürlerinin, kardiovasküler risk faktörleri üzerine etkisi toplu olarak izlenmektedir(81).

Parametre	Oral östrojen	Transdermal kombine	Oral kombine	Tamoxifen	Raloksifen	Tibolon
Total kol.	↓ 4-8	-	↓ 8	↓ 12	↓ 6 4	↓ 12-27
LDL-K	↓12-19	↓ 7	↓ 14	↓ 20	↓ 10-12	↓ 6-27
HDL-K	↑ 9-30	↑ 4	↑ 11	-	-	↓ 27
Trigliserid	↑ 25	↓ 13	↓ 20	-	-	↓ 34
Lp(a)	↓ 20	-	↓ 19	↓ 32	↓ 8	↓ 26-48
Fibrinojen	↓ 10	-	↓ 10	↓ 24	↓ 12-14	↓ 15-20

Sayılar % olarak verilmiştir

HRT'nin kardiovasküler hastalıklar üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan bir çok çalışmada, daha çok kardiovasküler hastalık risk faktörleri üzerinde durulmuştur ve bunlardan da üzerinde en çok çalışılan lipid-lipoproteinlerdeki değişikliklerin kardiovasküler hastalıkları ne yönde etkilediğidir. Burada önemli olan konu acaba HRT ile sağlanan risk faktörlerindeki olumlu etkinin klinik çalışmalarla desteklenerek kardiovasküler hastalığın ortaya çıkışını engelleyip engelleyemeyeceğidir.

Östrojen replasman tedavisinin, birçok kohort ve vaka kontrollü çalışmada kardiovasküler hastalık riskini %50 azalttığı gösterilmiştir(9,10,11) Yine bu çalışmaların çoğunda kardiovasküler risk faktörlerindeki değişimler dikkate alınmıştır.

Lp(a), LDL partikülündeki apo B100'ün disülfid bağı ile apo(a)'ya bağlanması sonucu oluşur(35). Apo(a) karaciğerden sekrete edilir ve daha sonra LDL ile ilişkilendirilir(36) Bu durumda aklımıza gelen soru diğer lipoproteinlerde olduğu gibi apo(a)'nın karaciğerden sekresyonu, karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini etkileyen ilaç ve kimyasallarla değiştirilebilir mi?

Apo(a) ve apo B100 plazma metabolizması ve de östrojenin Lp(a) seviyesini hangi mekanizmayla düşürdüğü , henüz tam olarak açıklanamamıştır. Su ve arkadaşlarının(37) postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada östrojen verilmesi Lp(a) seviyesinde %20, apo(a) üretim hızında ise %34 azalmaya sebep olmuştur.

PGE1, mikrozomal enzim indüktörü olarak düşünüldüğünde acaba serum Lp(a) düzeylerinde bir değişiklik meydana getirebilir mi? Eğer Lp(a) üzerinde bir etki mevcut ise bu etkiyi direkt olarak mı göstermekte ve HRT varlığı etkiyi ne yönde değiştirmekte?

Çalışmamızdan çıkan en önemli sonuçlardan biride, PGE1 tek olarak kullanıldığında hiçbir parametrede anlamlı değişim oluşturmaz iken HRT prosedürleriyle kullanımı sonuçları anlamlı olarak değiştirmekte idi. Buradan PGE1'in tek başına kullanımının lipoprotein metabolizmasında etkisi olmadığı sonucuna varabiliriz.

Çalışmamızda, PGE1'in Lp(a) üzerine etkisini ve HRT eklenmesinin etkilerini irdledik. Bazal değerlerle karşılaştırdığımızda ilk 3 ayda grup I ve VI haricindekilerde Lp(a) düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmektedir. Bu düşüş kontrol grubuna göre de anlamlı idi. Fakat bu gruplarda, 6 aydaki değişimler 3. aydakine katkıda bulunmamakta hatta etkide azda olsa bir gerileme izlenmekte idi. 6.aya ulaştığımızda kontrol grubu Lp(a) düzeyinde nedenini açıklayamadığımız anlamlı bir düşüş gözlenmekte ve bunun sonucunda 6 ayda gruplarda meydana gelen değişiklikler kontrol grubuna göre anlamsız kalmaktaydı. İlk üç aya baktığımızda grup VI'nın Lp(a) düzeylerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığını gördük. Grup III ve V'teki düşüşler (sırayla %36, %54), grup II ve IV'teki düşüşten (%21, %15) daha fazlaydı. Buradan PGE1'in, HRT'nin Lp(a) üzerine olan etkisini arttırdığını görüyoruz. Bu artış, Lp(a)'nın HRT etki mekanizmasında bir ara basamak/ metabolit olabileceğini düşündürmektedir. 3. aydan 6 aya kadar Lp(a) üzerindeki etkilerin sabit kalması ilaç etkilerine karşı bir direnç geliştiğini düşündürmekte ki bu direnç Lp(a) metabolik yolunun ilaçlara karşı bilemediğimiz bir mekanizma ile desensitizasyonu sonucu oluşmuş olabilir.

Kontrol grubunda 6 ayda meydana gelen açıklayamadığımız düşme hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş gruplarda değerlerdeki oynamalar sonuçları bu kadar fazla etkilemeyecektir düşüncesindeyiz.

Tablo I'deki lipoprotein değişimlerini gözden geçirecek olursak HRT'de HDL kolesterol yükselmesi, LDL kolesterol düşmesi kardioprotektif olarak etki göstermektedir(22). Total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, koroner ateroskleroz ile doğrudan ilişkilidir(19). Kombine oral HRT ve tibolonda total kolesterol ve LDL kolesterol, Lp(a)'da düşme gözlenmektedir. HDL kolesterol kombine oral HRT'de artarken tibolonda azalma görülür(81).

Tibolonda gözlenen bu HDL kolesterol düşüşünün kardiovasküler hastalık riskini ne yönde etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte bu ajanla kardiovasküler riskin arttığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise grup II'de total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterolde istatistiksel anlamlı olmayan düşme varken trigliseritte daha belirgin ama yine istatistiki anlamı olmayan artış mevcuttu. Fakat tedaviye PGE1 eklenmesi (grup III) total kolesterol ve LDL kolesterol anlamlı azalmaya sebep olmuştur. Yine buradan total kolesterol ve LDL kolesetrol üzerine olan minimal östrojen etkisinin PGE1'in mediatör rolü ile belirgin hale geldiği düşünülebilir. Grup IV'te ise HDL,VLDL kolesterol ve Lp(a)'da anlamlı düşme gözlenirken total kolesterol ve trigliseritte istatistiki olarak anlamsız düşme meydana getirmiştir. LDL kolesterolde istatistiki anlamsız artış gözlenirken tedaviye PGE1 eklenmesi LDL'deki artışı ve HDL'deki düşmeyi azaltırken, total kolesterol ve trigiseritteki hafif düşmeler artarak düşüş göstermiştir. Aynı artış Lp(a) üzerinde de olmuştur. Fakat daha önce de belirttiğimiz gibi bu parametrelerdeki değişiklikler klinik çalışmalarda kardiovasküler hastalık prognozlarını ne yönde etkileyecektir?

Rapor edilen klinik HRT çalışmalarının ilki Heart and Estrojen/ progestin Replacement Study (HERS)'tir(82) Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada tanı konmuş koroner hastalığı olan 2763 kadınlarda HRT olarak 0.625 mg konjuge equin östrojen ve 2.5 mg MPA verilmiştir. Şaşırtıcı olarak 4.1 yıllık tedavi sonunda kardiovasküler hastalık yönünden belirgin bir fark bulunamamıştır. Bir başka beklenmedik bulguda çalışmaya katılan kadınlarda 3-5 yıllarda azalan, ilk yılda gözlenen bir risk artışının olmasıdır. Bu risk paterninin açıklanması HRT'nin genel olarak kardiovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini anlamamızda hayati önem taşımaktadır. Acaba sonuçlar sadece rastlantısal olabilir mi?

Diğer çalışmalardan elde edilen son bulgular HERS bulgularının rastlantısal olmadığını göstermektedir. Heckbert ve arkadaşları(83),sağlıklı yeni HRT kullanıcılarında MI yönünden odds oranı 1-2 yıldır HRT kullanan kadınların iki katı bulunmuştur. Grodstein ve arkadaşları da(84) yeni kullanıcılar da 1-2 yıldır kullanan kadınlara göre relatif risk iki kattır. Viskoli ve arkadaşları(85), iskemik atak ve felç

tanısı alan 652 postmenopozal kadın üzerinde 3 yıllık takipte oluşan non-fatal felç veya ölümleri değerlendirmişlerdir. Tedavi grubunda hız %27.6, kontrol grubunda %27.7 bulunmuştur.

HERS çalışmasında gözlenen koroner kalp hastalığı için erken risk paterni ve sekonder korunmada genel olarak etki sağlanamaması ile ilgili değişik açıklamalar ileri sürülmüştür. Görüşlerden biri hem premenopozal hem de postmenopozal östrojen kullanımı arteriyel ve venöz trombozis riskiyle ilişkili olduğundan östrojenin protrombotik etkisi bulunmaktadır(86,87), genetik nedenler muhtemelen bu riski arttırmaktadır(88). Erken risk paterni için başka bir açıklama da HRT'nin bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteinde östrojene bağlı artışlar tarafından yönetilen inflamatuvar bir durum oluşmasıdır(89). Yükselmiş C-reaktif protein düzeyleri koroner olay riski ile özellikle kadınlarda prospektif olarak ilişkilidir(90)

Oral östrojen ile postmenopozal hormon replasman tedavisi için pozitif yarar-zarar oranı koroner kalp hastalığı olaylarında %50 azalma sağlanması umuduyla desteklenmelidir. Bu sonuç plasebo kontrollü klinik çalışmalardan değil, daha çok HRT kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre koroner kalp hastalığının daha az görüldüğü yolundaki gözlemlere dayanmaktadır.

Çalışmada kullanılan medikasyonların yan etkileri ve bu yan etkilerin tedavinin devamı üzerindeki rolü irdelenecek olursa, misoprostolün muhtemel yan etkilerinde en sık karşılaştığımız dispeptik şikayetlerdi. Bu şikayet 4 hastada (%9) belirgin olarak görüldü ve 2 hastamız(%4.5) tedaviyi bırakmak durumunda kaldı. Sonuç olarak dispeptik şikayetlerin ortaya çıkışının hastaları rahatsız edici olması dikkat çekiciydi ve hasta uyumunu oldukça zorlaştırmakta hatta tedaviyi bırakmaya kadar gitmekte idi. Diğer sık görülen yan etki HRT prosedürüne bağlı oluşan anormal uterin kanamalarıdır. HRT prosedürü alanlardan sadece 2 tanesinde(%3) kanama görüldü ve incelemeler sonucunda tedaviyi bırakmayı gerektirecek patoloji tespit edilmedi.

ilaç kullanımı ve tedaviye devam arasında dikkati çeken diğer bir özellikte kullanılan ilaç sayısı arttıkça tedaviyi bırakma oranlarında da bir artışın görülmesi idi. İki ilaç kullanan grup III ve V'te tedaviyi bırakma oranı diğerlerinden daha fazla olarak tespit edildi (sırasıyla %36 ve %66) Hastaların bilgilendirilmesi ne kadar iyi olursa olsun tedavi bırakılmasındaki bu oranlar aşağı çekilememiştir İlginç bir veride tek ilaç medikasyonu alan hastalarda dahi ilaç kullanmama oranının %25'leri bulması idi. Maksimum bilgilendirme ve ilgiye rağmen 4 hastadan birinin ilaç kullanmaması dikkat çekicidir

İrdelenmesi gereken diğer bir konu çalışmaya dahil edilen hipertansiyon ve diabet hastalarının tedavi sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğidir. Ayrıca cerrahi menopoze hastaların varlığı sonuçları ne yönde etkileyecektir? Hipertansiyon ve dibeti olanlarla olmayan hastalar, tüm bazal parametreleri karşılaştırıldığında yandaş hastalığı olan grupla sağlıklı grup arasında fark yoktu. Ayrıca hipertansiyon ve dibeti olan hastalar grupları arasında homojen olarak dağılmışlardı. Cerrahi menopoze hastalarla doğal menopoze hastalar karşılaştırıldığında ise ilk gruptaki hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat cerrahi menopoze hasta sayısının az olması ve gruplarda homojen olarak dağılması nedeniyle sonuçlarımızı etkilemeyeceği görüşündeyiz.

Tüm bilgi ve sonuçların vardığı nokta PGE1'in tek başına Lp(a) üzerindeki klinik etkisinin anlamlı olamadığı ve konvansiyonel HRT kullanımında gözlenen klinik etkileri net olarak potansiyelize etmediği gözlenmektedir. PGE1 etkisinin östrojen etki mekanizmasında bir ara basamak/mediatör olabileceği ve pozitif etkileri bu şekilde indüklediğini düşünmek daha doğru olacaktır.

Sonuçlar

Toplumdaki tüm ölümlerin %25'inin kardiovasküler hastalıklardan olduğunu ve gelişmiş ülkelerde bu oranın %50'lere vardığını düşünürsek kardiovasküler hastalıklardan primer ve sekonder korunmanın önemi daha iyi anlaşılabacaktır. Bu nedenle ki konu üzerinde oldukça yoğun çalışmalar halen devam etmektedir.

Yapılan araştırmalarda daha çok üzerinde durulan nokta kardiovasküler risk faktörleri idi ve bu risk faktörlerinde meydana getirilecek olumlu değişikliklerin kardiovasküler hastalık riskinin azaltılacağı düşünülmüştür. Üzerinde en çok durulan risk faktörlerinden biri de lipoprotein metabolizmasında meydana gelen değişiklikler olmuştur. Kardioprotektif olumlu değişikliklerin elde edilmesi amacıyla birçok madde üzerinde çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlarda elde edilmiştir.

Kadınlarda, reproduktif dönemde östrojenin etkisiyle oluşan kardioprotektif lipoprotein dengesi postmenopozal dönemde bozulmakta ve kardiovasküler hastalık riski reproduktif döneme göre 50 kat artış göstermektedir. HRT'nin bu risk artışını önemli düzeyde azalttığını bilmekteyiz ki özellikle bu risk azalmasındaki %30 luk pay lipoprotein metabolizması üzerine olan düzeltici etkisiyle ortaya çıkmaktadır.

Lipoprotein metabolizmasına etki olduğunu düşündüğümüz diğer bir madde de PGE1'dir. Bizde çalışmamızda PGE1'in lipoproteinler üzerindeki etkilerinin ne olabileceği ve bu etkilerin HRT ile olan ilişkilerini açıklamaya çalıştık. Araştırmalarımız sonrasında elde ettiğimiz sonuçları özetleyecek olursak;

-HRT başlanan hastaların tedaviye devam oranları %25 idi ve günlük kullanılan ilaç sayısı arttıkça tedaviyi bırakma oranlarında artış olması dikkat çekiciydi.

-Yandaş hastalık mevcudiyeti (hipertansiyon, diabet) tedavi sonuçlarımızı etkilememektedir.

-Cerrahi menopoze hastalardaki lipoprotein değışikliklerinin diğeri hastalardan daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

-Kullanılan PGE1'preparatının gastrointestinal yan etkilerinin %4.5 gibi yüksek oranda tedavi bırakılmasına sebep olması dikkat çekicidir

-Tek olarak PGE1 kullanılmasının lipoprotein parametrelerinde etkisiz olduğunu tespit ettik.

-Vardığımız önemli sonuçlardan biri de HRT'ne PGE1 eklenmesinin sonuçlarını etkiliyor olması idi. Genelde gözlenen HRT etkisinin olumlu yönde değışmesi şeklinde idi. Buradan da PGE1, HRT etki mekanizmasında bir ara basamak/mediatör rolü oynuyor olabilir sonucuna varabiliriz.

-HRT kullanımıyla lipoproteinlerde oluşturulan kardivasküler risk azaltıcı olumlu değışimlerin gerçekte klinik çalışmalarla kardiovasküler hastalık prognozuna etkisinin ne yönde olacağını irdelediğimizde pekte yüz güldürücü sonuçlar elde edemediğimiz görülmüştür. Bunlardan en önemlisi olan HERS çalışmasında 4 yıllık HRT sonrası, klinik kardiovasküler hastalık görülme oranlarında kontrol grubuna göre fark tespit edilememiş ayrıca yeni kullanıcılarda ilk yılda bir risk artışının da olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmanın devamında olumlu sonuçların elde edileceğini düşünmekteyiz

-Şu anki bilgilerimizle HRT ile kardiovasküler hastalıkta %50 azalma olması düşüncesiyle hastalarımıza tedavi başlamaktaız PGE1'in, tek başına değil ama

HRT sonuçları üzerinde olumlu yönde etkisi olabileceğini düşünsek te daha geniş çalışmalarla sonuçlarımız desteklenmelidir.

Özet

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz polikliniğine başvuran 1 ile 10 yıl arasında menopoze olgular dahil edildi. Bu hastalarda PGE1'in lipoprotein metabolizması ve HRT sonuçlarına etkisi incelendi.

Hastalar, 25 kişilik 6 grup oluşturacak şekilde randomize edildi.

Grup I: Kontrol grubu

Grup II: 0.625 mg/gün konjuge estrojen+5 mg/gün medroxyprogesteron asetat(Premelle draje 5 mg 1*1-Wyeth)

Grup III: 0.625 mg/gün konjuge estrojen+5 mg/gün medroxyprogesteron asetat+ 400 mcg/gün misoprostol(Cytotec tablet 2*1-Ali Raif)

Grup IV: 2.5 mg/gün tibolon(Livial tablet 1*1-Organon)

Grup V: 2.5 mg tibolon+400 mcg/gün misoprostol

Grup VI: 400 mcg/gün misoprostol verilmesi planlandı.

Tüm hastaların bazal kilo, plazma total kolesterol, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG ve Lp(a) düzeylerine bakıldı. Bu ölçümler kontrol grubu ve tedavi verilenlerde 3. ve 6. aylarda tekrarlandı.

Hastaların bazal değerleriyle, 3. ve 6. ay değerleri arasında grupların kendi içinde ve kontrol grubuna göre anlamlı farkı olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca menopoz süresinin, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığının değerler üzerindeki etkisi de araştırıldı.

Çalışma, 106 hastayla (grup I:25, grup II:18, grup III:16, grup IV:19, grup V:11, grup VI:17) tamamlandı.

PGE1'in tek başına lipoprotein metbolizmasına etkisiz iken HRT ile birlikte verildiğinde HRT etkilerini bir ara metabolit/mediatör ile etkileyebileceği görülmüştür

Kaynaklar

1. Betteridge, D.J., Morrell, J.M. Lipids and Coronary Heart Disease 1th Edition. Alden Press, Oxford 1998. p 23
2. Chait A., Rosenfeld M.E. Dietary Effects on Cardiovascular Risk Faktors. In Atlas of Heart Diseases. Brown, W.V. Imago Production Ltd. Singapore:1996. v.10 p 8-2.
3. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brule FA Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects Maturitas 1995 Apr; 21(3):171-8
4. 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. 1988 Jul;67(1):30-5
5. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Prevalance of coronary hearth disease in the framingham offspring study: role of lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 1980 Oct;46(4):649-54.
6. Jacobs DR Jr , Mebane IL, Bangdivala 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. 1990 Jan;131(1):32-47
7. Samsioe G. Cardioprotection by estrogens: mechanisms of action--the lipids. Int J Fertil Menopausal Stud. 1994;39 Suppl 1:43-9.
8. Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy Obstet Gynecol. 1990 Apr;75(4 Suppl):18S-25S; discussion 31S-35S.
9. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med. 1991 Sep 2;325(11):756-62
10. Bush IL The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. Ann N Y Acad Sci. 1990;592:263-71

11. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991 Jan;151(1):75-8
12. Godinho AF, Silva MA. Effects of misoprostol on circulating HDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides and their relationship with hepatic microsomal function *Pharmacol Toxicol* 1995 Oct;77(4):255-8.
13. Krone W, Klass A, Nagele H, Behnke B, Greten H. Effects of prostaglandins on LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *J Lipid Res.* 1988 Dec;29(12):1663-9
14. Kritz H, Sinzinger H, Lupattelli G, Virgolini I, Fitscha P, O'Grady J. Prostaglandin E1 decreases human arterial accumulation of radiolabeled apo B-containing lipoproteins in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(3):191-7.
15. Stein B, Fuster V. Pharmacology of Anticoagulants and Platelet Inhibitor Drugs In Hurst's The Heart. Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA 8th ed. McGraw-Hill, Inc U.S.A. 1994. p 1322
16. Montgomery R, Conway T.W, Spector A A, Chappell D Biochemistry A case-oriented approach. 6th ed. Translation editor: Altan N Palme publication Ankara/Turkey 2000. pp 356-362
17. Jones PH, Patsch J, Gotto AM. The biochemistry of blood lipid regulation and the assessment of lipid abnormalities. In Hurst's The Heart. Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA Eighth Edition, McGraw-Hill, Inc U.S.A. 1994. p 975
18. Speroff L, Glass R.H, Kase N G. Menopause and the perimenopausal transition. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed Lippincott Williams & Wilkins. U.S.A. 1999. pp 668-691.
19. Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989 Jun;21(3):175-9.
20. Keys A. High density lipoprotein cholesterol and longevity. *J Epidemiol Community Health.* 1988 Mar;42(1):60-5.

21. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2835-8.
22. Brewer HB, Hoeg JM. High density lipoprotein metabolism. In *Atlas of Heart Diseases*. Brown, WV. Imago Production Ltd. Singapore:1996 v.10. p 7.1.
23. Assmann G, Gotto AM Jr, Paoletti R. The hypertriglyceridemias: risk and management Introduction. *Am J Cardiol*. 1991 Jul 24;68(3):1A-4A.
24. Bainton D, Miller NE, Bolton CH, Yarnell JW, Sweetnam PM, Baker IA, Lewis B, Elwood PC. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J*. 1992 Jul;68(1):60-6.
25. Assmann G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol*. 1992 Dec 14;70(19):10H-13H.
26. Le N, Brown WV. Triglycerides-rich lipoproteins. In *Atlas of Heart Diseases*. Brown, WV. Imago Production Ltd. Singapore:1996 v.10. p 5.4.
27. Jones PH, Patsch J, Gotto AM. The biochemistry of blood lipid regulation and the assessment of lipid abnormalities. In *Hurst's The Heart*. Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA. Eighth Edition. McGraw-Hill, Inc. U.S.A. 1994. p 984.
28. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986 Dec;62(3):249-57.
29. Marcovina SM, Hegele RA, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999 Jul;1(2):105-11.
30. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999 Jul;45(7):1039-46.

31. Coudere R, Maachi M. Lipoprotein(a): risk factor for atherosclerotic vascular disease important to take into account in practice] *Ann Biol Clin (Paris)*. 1999 Mar-Apr;57(2):157-67
32. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1082-5.
33. Brewer HB, Hoeg JM. High density lipoprotein metabolism. In *Atlas of Heart Diseases*. Brown, WV. Imago Production Ltd. Singapore:1996. v 10. p 7-6.
34. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res*. 1997;27(1):14-23.
35. Scanu AM. Lipoprotein(a): its inheritance and molecular basis of its atherothrombotic role. *Mol Cell Biochem*. 1992 Aug 18;113(2):127-31
36. Betteridge, D.J., Morrell, J.M. *Lipids and Coronary Heart Disease*. 1th Edition. Alden Press, Oxford. 1998. p 19
37. Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of Apo(a) and ApoB100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3267-76.
38. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet*. 1993 Jul;2(7):933-40
39. Marcovina SM, Zhang ZH, Gaur VP, Albers JJ. Identification of 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between American blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Mar 31;191(3):1192-6.
40. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987 Nov 12-18;330(6144):132-7.
41. Gaubatz JW, Ghanem KI, Guevara J Jr, Nava ML, Patsch W, Morrisett JD. Polymorphic forms of human apolipoprotein[a]: inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein[a]. *J Lipid Res*. 1990 Apr;31(4):603-13.

42. Helmholt M, Bigge J, Muche R, Mainoo J, Thiery J, Seidel D, Armstrong VW Contribution of the apo[a] phenotype to plasma Lp[a] concentrations shows considerable ethnic variation. *J Lipid Res.* 1991 Dec;32(12):1919-28.
43. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, Hoppichler F, Boerwinkle E, Utermann G Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb.* 1992 Oct;12(10):1214-26.
44. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC, Peters-Muller ER, van Kamp GJ, Voetberg GA, van de Weijer PH, van der Mooren MJ. Oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3543-7
45. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women *Circulation.* 1997 Jan 21;95(2):329-34
46. Marcovina SM, Koschinsky ML Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease *Am J Cardiol* 1998 Dec 17;82(12A):57U-66U; discussion 86U. Review
47. Albers JJ, Hazzard WR. Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Lipids.* 1974 Jan;9(1):15-26.
48. Molinari E, Pichler P, Krempler F, Kostner G. A rapid screening method for pathological lipoprotein Lp(a) concentrations by counterimmunoelectrophoresis. *Clin Chim Acta.* 1983 Mar 14;128(2-3):373-8
49. Gaubatz JW, Cushing GL, Morrisett JD. Quantitation, isolation, and characterization of human lipoprotein (a) *Methods Enzymol* 1986;129:167-86.
50. Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR. Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein *J Lipid Res* 1977 May;18(3):331-8.
51. Labeur C, Michiels G, Bury J, Usher DC, Rosseneu M Lipoprotein(a) quantified by an enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies *Clin Chem.* 1989 Jul;35(7):1380-4.

52. Cazzolato G, Prakasch G, Green S, Kostner GM. The determination of lipoprotein Lp(a) by rate and endpoint nephelometry. *Clin Chim Acta* 1983 Dec 15;135(2):203-8.
53. Levine DM, Sloan BJ, Donner JE, Lorenz JD, Heinzerling RH. Automated measurement of lipoprotein(a) by immunoturbidimetric analysis. *Int J Clin Lab Res* 1992;22(3):173-8.
54. Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem*. 1990 Dec;36(12):2019-26.
55. Borque L, Maside C, Iglesias A. Automated turbidimetry of serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993 Dec;31(12):869-74.
56. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994 Dec;84(6):987-95.
57. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993 Apr 15;328(15):1069-75.
58. Folsom AR, McGovern PG, Nabulsi AA, Shahar E, Kahn ES, Winkhart SP, White AD. Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J* 1996 Nov;132(5):952-8.
59. de Ziegler D, Bessis R, Caetano J, Frydman R. Value in gynecology of transvaginal pulsed and color Doppler. Study of ovarian vascularization. *Contracept Fertil Sex* 1993 Jan;21(1):63-70.
60. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997 Jun 19;336(25):1769-75.
61. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 Aug 15;335(7):453-61.

2. Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD, Lemaitre RN, Smith NL, Siscovick DS, Jin D, Psaty BM. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1997 Jun 23;157(12):1330-6.
3. Newton KM, LaCroix AZ, McKnight B, Knopp RH, Siscovick DS, Heckbert SR, Weiss NS. Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1997 Feb 1;145(3):269-77.
4. Estelles A, Cano A, Falco C, Espana F, Gilabert J, Grancha S, Aznar J. Lipoprotein(a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause-influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost*. 1999 Jan;81(1):104-10.
5. Middleton A, Middleton B. Elevation of cyclic AMP by iloprost and prostaglandin E1 increases cholesterol efflux and the binding capacity for high-density lipoproteins in human fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Mar 30;1391(2):117-32.
6. Sinzinger H, Virgolini I, Keiler A, Lupattelli G, Gerakakis A, Peskar BA. 13,14-Dihydro-prostaglandin E1 decreases low-density lipoprotein influx into rabbit aorta. *Eur J Pharmacol*. 1992 Aug 14;219(1):129-33.
7. Bergelson LD. The interaction of prostaglandin E1 with serum lipoproteins. Possible role in cholesterol homeostasis. *Lipids*. 1990 Dec;25(12):767-74.
8. Sinzinger H, Virgolini I, Li SR, Gerakakis A, Fitscha P, O'Grady J. Increase in in vivo low-density lipoprotein (LDL) receptor binding after PGE1 and 13,14-dihydro-PGE1 treatment in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993 Mar;21(3):503-6.
9. Akgul C, Canbaz M, Vural P, Yildirim A, Geren N. Hormone replacement therapy and urinary prostaglandins in postmenopausal women. *Maturitas*. 1998 Sep 20;30(1):79-83.
10. Farker K, Schweer H, Vollandt R, Nassr N, Nagel U, Seyberth HW, Hoffmann A, Oettel M. Measurements of urinary prostaglandins in young ovulatory women during the menstrual cycle and in postmenopausal women. *Prostaglandins*. 1997 Sep;54(3):655-64.

71. Ratka A, Hochhaus G, Wissler RN, Simpkins JW cAMP accumulation in opioid-sensitive SH-SY5Y neuroblastoma cells is modified by estradiol and progesterone *Mol Cell Endocrinol*. 1991 Jul;78(3):155-62.
72. Still JG, Greiss FC Jr. The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myometrial activity. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jan 1;130(1):1-8.
73. Orlicky DJ, Lieberman R, Williams C, Gerschenson LE Requirement for prostaglandin F2 alpha in 17 beta-estradiol stimulation of DNA synthesis in rabbit endometrial cultures *J Cell Physiol*. 1987 Feb;130(2):292-300.
74. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol*. 1988 May;62(5):243-9.
75. Schoenhard G, Oppermann J, Kohn FE Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci*. 1985 Nov;30(11 Suppl):126S-128S
76. Kupffer, D. Interactions of prostaglandins with hepatic microsomal cytochrome P450. *Life sci*. 1974. 15. 657-670
77. Ishizuki S, Kanda N, Fujihira E. Prostaglandins: a possible mediator to inhibit hepatic drug metabolism in adjuvant arthritic rats *Biochem Med Metab Biol*. 1986 Feb;35(1):40-9.
78. Dionyssios-Asteriou A., A Triantafyllou. J. Lekasis, et al.: Influence of prostaglandin E1 on high density lipoprotein-fraction lipid level in rats. *Biochem. Med. Metab. Biol* 1986, 36. 114-117
79. Luoma PV, Myllyla VV, Sotaniemi EA, Lehtinen IA, Hokkanen EJ. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in epileptics treated with various anticonvulsants. *Eur Neurol*. 1980;19(1):67-72
80. Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E Effect of oral estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Intern Med* 1996 Apr 22;156(8):866-72.
81. Jackson G. HRT and HERS: maintaining perspective *Int J Clin Pract*. 1998 Oct;52(7):451-2.

82. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.
83. Heckbert SR, Weiss NS, Psaty BM Hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 1999 Mar 3;281(9):795-6; discussion 796-7.
84. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3;135(1):1-8.
85. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al Effect of estrogen replacement on risk of recurrent stroke and death in the Women's Estrogen for stroke Trial (WEST). *Stroke* 2001; 32:329.
86. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000 May 2;132(9):689-96.
87. Mant J, Painter R, Vessey M Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Aug;105(8):890-6.
88. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation*. 1998 Mar 24;97(11):1037-41.
89. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):717-22.

90. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. Circulation. 1999 Aug 17;100(7):713-6.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ