

ANSTABİL ANJİNA PEKTORİSLİ HASTALARDA SERUM LAKTİK DEHİDROGENAZ, PROGESTERON VE TESTESTERON DÜZEYLERİ

Dr. Ülker DİNDAR x
Dr. Muhlise ALVUR xx
Dr. Kuddusi CENGİZ xxx
Dr. İsmet DİNDAR xxxx

Ö Z E T

Anstabil angina pektoriste seks hormonlarının etkisini araştırmak maksadiyle 14 anstabil angina pektorisli ve 15 sağlıklı erkek olguda, serum taktik dehidropenaz (LDH), psogesteron ve testesteron düzeyleri ölçüldü.

Hastalarda 1., 2. ve 3. gün serum LDH, progesteron ve testesteron düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p > 0.05$).

G İ R İ Ş

Son yıllarda yapılan bazı araştırma ve gözlemlerle seks hormon düzeylerindeki artış ile koroner arter hastalıklarının morbidite ve mortaliteleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. (1,2)

Seks hormon düzeylerindeki değişiklikler, miyokard infarktüsü için major risk faktör olarak bildirilmiştir. Östrojenle tedavi edilen hastalarda, kardiyovasküler hastalıkların oldukça sık olduğu bildirilmiştir. (3) Miyokart inafrektüsü geçirdikten sonraki dönemde östrojen uygulanan hastalarda yeni bir infarktüs oluşma sıklığı, aynı yaş grubundaki östrojen olmayan hastalara kıyasla çok yüksektir; yükseklik kullanılan östrojen dozuyla yakından ilişkilidir (4).

Menapozdan evvel kadınlarda akut miyokart infarktüsü nadir görülen bir durumdur. Menapoz ile birlikte sıklık birden artar ve erkekler ile aynı düzeye

x : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü Uzmanı
xx : Aynı Fakültede biyokimya bölümü öğretim üyesi
xxx : Aynı fakültede iç hastalıkları bölümü öğretim üyesi
xxxx : S.S.K. Hastanesi iç hastalıkları uzmanı SAMSUN

ulaşır. Bu durum, kadınların aterosklearza karşı östrojen tarafından korunduğu görüşünü doğurmuş ve bu görüş bugüne kadar klasik bir bilgi olarak kitaplarda yer almıştır. (5). Ancak premenapozeal dönemde gerek gebeliği önleyici olarak, gerekse çeşitli menşrüasyon bozukluklarının tedavisi için ekzojen olarak östrojen verildiğinde kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık görülr. (6,10). Bu da östrojenin bir risk faktörü olduğu düşüncesini destekliyen bir diğer bulgudur. Östrojen aterosklerotik gelişimin başlatıcısı olarak kabul edildiğinde, kadınların östrojen düzeyinin en yüksek olduğu menapoz öncesi dönemde ateroskleroza karşı hangi mekanizma ile korunduğu sorusu cevaplandırılmalıdır. Bu noktada dikkatler progesteron üzerinde toplanmıştır. Propesteron menapozdan önce kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre çok yüksektir. Menapoz sırasında süratle erkeklerle aynı düzeye iner. (11).

Bu seyir kadınların yüksek östrojen düzeyine karşı progesteron tarafından korunduğunu düşündürmektedir. İlave olarak progesteronun antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (12).

Serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi, miyokart infarktüsünün tanı ve propnozunu göstermede önemli enzimatik bir test olup, miyokart infartüs alanını göstermesi bakımından yardımcı laboratuvar bulgusudur. (13).

Çalışmamızda, seks hormonlarının anstabil angina pektorisdeki rolünü araştırmayı amaçladık.

GERÇEK VE YÖNTEM

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi ve Samsun S.S.K. Hastanesi iç hastalıkları bölümüne müracaat eden 14 erkek anstabil anjina pekforisli ve 16 sağlam erkek olguyu içermektedir. Erkek olgular, hiperöstrojeneminin beklenmeyen bir bulgusu olması ve yařa göre çok fazla değişken olmayan değerler göstermesi nedeniyle seçildi.

Çalışma kapsamına giren hastaların yaş ortalaması 52.6 ± 2.41 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 49.8 ± 1.6 yıl olarak saptandı.

Çalışmaya alınan olgularda karaciğer ve böbrek hastalıklarına ait semptom ve bulguların bulunmamasına, seks hormonları düzeyini etkileyecek ilaç almamalarına özen gösterildi.

Hastalar kliniğe kabul edildikleri gün ile, onu izleyen 2. ve 3. günlerde birer kez olmak üzere 3. kez kontrol grubundaki olgulardan ise birkez kan alındı. Elde edilen serumdan laktik dehidrogenaz (LDH), progesteron ve testosteron düzeyleri önceden tanımlanmış metodlarda çok az değişiklik yapılarak uygulandı. (14,15). Serum LDH için BECMAN MODEL 42 Spectrophotometer Clinical Analyzer, LDH ve testosteron hormon analizleri DPC (Diagnostic Products Corporation) Firmasının CoAt-A-Count kitleri kullanılarak yapıldı.

progesteron düzeyini ölçmede, serum 125 I ile işaretli progesteron solusyonu ile testesteron düzeyi içinde 125 I ile işaretli testeron solusyonu ile karıştırılıp 37°C'de 3 saat inkübe edildikten sonra elde edilen standart numüneler birer dakikada LKB WALLAC 1275 mini Gamma-Counter'da okundu.

Araştırma sonucu elde edilen veriler istatistiksel olarak "student" ve korelasyon testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Serum laktik Dehidrogenaz (LDH) düzeyleri (Tablo 1).

Angina pectoris tanısı konan hastalarda serum LDH düzeyleri 1., gün ortalaması 83.74 ± 9.65 U/L, 2. gün ortalaması 89.65 ± 7.33 U/L, 3. gün ortalaması 85.64 ± 10.36 U/L olarak belirlendi. Kontrol grubunu oluşturan olgularda bu ortalama 94.61 ± 4.30 U/L olarak saptandı.

Tablo 1: Angina pectorisli hastalar ve kontrol grubunda serum LDH düzeyleri (U/L)

Grup	1. gün	2. gün	3. gün
Hastalar	83.74 ± 9.65	89.65 ± 7.33	85.64 ± 10.36
Kontrol	94.61 ± 4.30		
p-değeri	> 0.05		

Serum LDH düzeylerinde hasta grubunda günlere göre istatistiksel olarak bir fark olmadığı gibi hasta grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. (0.05).

Progesteron düzeyleri (Tablo,2).

Astabil angina pectorisli olgularda 1. gün ortalaması 0.48 ± 0.05 ng/1/., 2. gün ortalaması 0.44 ± 0.05 ng/d/., 3. gün ortalaması 0.38 ± 0.06 ng/d/1; kontrol grubu olgularında ortalama 0.41 ± 0.04 ng/d/. bulundu.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grublarında serum progesteron düzeyleri ortalamaları (ng/d/.)

Grup	1. Gün	2. Gün	3. Gün
Hastalar	0.48 ± 0.05	0.44 ± 0.05	0.38 ± 0.06
Kontrol	0.41 ± 0.04		
p-değeri	0.05		

Anstabil angina pectorisli olgularda 1., 2. ve 3. gün serum progesteron düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı

gibi, hasta grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$).

Testesteron Düzeyleri (Tablo 3).

Hastalarda plazma testesteron düzeyleri ortalaması 1. gün de 515.40 ± 57.62 ng/d., 2.gün ortalaması 604.75 ± 67.74 ng/d/, 3. gün ortalaması 532.56 ± 34.60 ng/d/.' kontrol grubu olgularında bu değer 459.40 ± 44.41 ng/d/. bulundu.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarında serum testesteron düzeyleri ortalamaları (ng/d/).

Grup	1. Gün	2. Gün	3. Gün
Hasta	515.40 ± 57.62	604.75 ± 67.74	532.56 ± 34.60
Kontrol		459.40 ± 44.41	
p-değeri	>	0.05	

Anstabil angina pectorisli olgularda 1., 2. ve 3. gün plazma testesteron düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gibi hasta ve kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu, ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Seks hormonları ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin bütün boyutları henüz belirlenmiş değildir. Konu ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, hiperöstrojeneminin önemli bir risk faktörü olabileceğini, progesteron'unda antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmış, ancak bunun mekanizması tam olarak açıklığı kavuşturulamamıştır. (6,11,12).

Koroner arter hastalıklarından korunmak amacıyla yapılan çalışmalar, özellikle lipitler, glukoz, ve insulinle ilgili anormallikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde seks hormonları tayininde, östrojen düzeyinin yüksek ve bunun yanında yukarıda belirtilen glukoz-lipit-insulin defektinin birlikte bulunuşu akla, bu defektin başlamasında anahtar rol östrojendemidir, sorusunu getirmiş, sonradan yapılan başka araştırmalarda da bu defekt ile östrojen düzeyi arasında büyük ölçüde korelasyon saptanmıştır. (16,17). Bundan başka östrojen içeren oral kontreseptif kullanan kadınlarda glukoz ve insulin cevabının olduğu saptanmıştır. (10).

Menapozdan önce kadınlarda akut miyokart infarktüsü nadir görülen bir durumdur. Menapoz ile birlikte sıklık birden artar ve erkekler ile aynı düzeye ulaşır. preve post menopozal bu keskin insidans farklılığı kadınların ateroskleroza karşı östrojen tarafından korunduğu görüşünü doğurmuş ve bu görüş bugüne

dek klasik bir bilgi olarak kitaplarda yer almıştır (5). Ancak premenapozal dönemde gerek gebeliği önleyici olarak, gerekse çeşitli menstruasyon bozukluklarının tedavisi için dışardan östrojen verildiğinde kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık görülmüştür (6-10). Bu da östrojenin bir risk faktörü olduğu düşüncesini destekliyen bir diğer bulgudur. Östrojen aterosklerotik gelişimin başlatıcısı olarak kabul edildiğinde, kadınların östrojen düzeyinin en yüksek olduğu menapoz öncesi dönemde ateroskleroza karşı hangi mekanizma ile korunduğu sorusu cevaplandırılmalıdır. Bu noktada dikkatler progesteron üzerinde toplanmıştır. Progesteron menapozdan önce kadınlarda yanı yaştaki erkeklerle göre çok yüksektir. Menapoz sırasında hızla erkeklerle aynı düzeye iner. (11). Bu seyir kadınların yüksek östrojen düzeyine karşı progesteron tarafından korunduğunu düşündürmektedir. ilave olarak progesteronun antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Çalışmamızda, anstabil angina pektroisli hastalarda 1., 2. ve 3. gün serum progesteron düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı gibi hasta grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamadı. ($p > 0.05$).

Literatürdeki çalışmalarda anstabil angina pektoriste ve akut miyokart infarktüsünde plazma ostardiol seviyesi yüksek bulunmuş, bu hastalıklarda artmış olan adrenerjik sitümlasyondan plazma östradiol seviyesi sorumlu tutulmuştur. (18-22).

Çalışmamızda plazma progesteron düzeyinin normal sınırlarda bulunmasından, önceki çalışmalarda bildirildiği gibi, stressden olabileceği gibi progesteron'un antiöstrojenik etkisinden de olabilirdi. (11,12).

Koroner arter hastalıklarındaki adrenerjik sitümlasyon artışından, testesteron'un periferik dokularda östradiole aromatisasyonu ile sağlanabileceği varsayılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalıklarında plazma testesteron düzeyi hakkında ortak bir görüş birliğine varılamamış, bazı çalışmalarda testesteron düzeyi normal, bazılarında düşük ve bazılarında da yüksek bulunmuştur. (1,23-25).

Çalışmamızda, hastalarda 1., 2. ve 3. gün plazma testesteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gibi, hasta ve kontrol grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Sonuçlarımız philips ve Heller'in (1,25) sonuçları ile uyumludur. Literatürde plazma testesteron düzeylerinin değişik sonuçlarda çıkmasında hastaların yaş ve kilolarının etkisi olabilir.

Koroner arter hastalıklarının tanı ve prognozunda destekleyici bir laboratuvar bulgusu olan plazma LDH düzeylerinde hastanın 1., 2. ve 3. gün ortalamaları ile kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktur.

Sonuç olarak, günümüzde bile seks hormonlarının koroner arter hastalıklarına etkisi tam bir açıklığı kavuşturulamamıştır. Daha geniş çapta ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

S U M M A R Y

SERUM LACTIC DEHYDROGENASE PROGESTERON AND TESTOSTERON LEVELS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA PECTORIS

In order to study the predisposing effects of sex hormones in unstable angina pectoris, serum lactic dehydrogenase (LDH), progesterone and testosterone levels were measured in 14 patients who had unstable angina pectoris and 15 healthy males.

There was no significant difference in the serum LDH, progesterone and testosterone levels in the patients and control groups. ($p > 0.05$).

K A Y N A K L A R

- 1- Philips GB, Castelli WP, Abbott RD, Mc Namara AM: Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. Am. J. Med. 74: 863-869, 1983.
- 2- Philips GB: Evidence for hyperestrogenemia as a risk factor for myocardial infarction in men. Lancet 2: 14-18, 1976.
- 3- Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg. Gynecol. Obstet. 124: 1011-1017, 1967.
- 4- Henry JB, Clinical Diagnosis and management by laboratory methods W.B. Saunders Company, 17. th. Edition. Tokyo p: 266-269' 1984.
- 5- Özcan R: Kalp hastalıkları Sanal Matbaacılık, İstanbul , 1983, s: 462-488.
- 6- Bengtsson C: Ischaemic heart disease in women Acta Med. Scand. (Suppl), 549: 1-128, 1973.
- 7- James TN, Post HW, Smith FJ: Myocardial infarction in women. Ann. Intern. Med. 43:153-164, 1955.
- 8- Mann JI, Inman WHW: Oral contraceptives and death from myocardial infarction Br. Med. J. 2: 245-248, 1975.
- 9- Mann JI, Vessey MP, Thorogood M, et al.: Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. Br. Med. J. 2. 241-245, 1975.

- 10- Spellacy WN, Buki WC, Spellacy CE, et al.: Glucose, insulin, an growth hormone studies in long-term use of oral contraceptives. *AM.J. Obstet. Gynecol.* 106: 173, 1970.
- 11- Abraham GE, Maroulis GB: Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. *Obst. Gyne col.* 45: 271-274, 1975.
- 12- Hsueh AJW, Peck EJ, Clark JH: Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. *Endocrinology* 98: 438-444, 1976.
- 13- Markert Cl: Lactate dehydrogenase isoenzymes: dissociation and recombination of subunits. *Science* 140: 1329, 1963.
- 14- Dupon. C., Hosseinian A., Kim M.H.: Simultaneous determination of plasma estrogens, androgens and progesterone during the human menstrual cycle. *Steroids* 22: 47,61, 1973.
- 15- Castro A., Sh. h. M.H.W., Chung. A.: A simple radioimmunoassay of plasma testosterone without column chromatography. *Steroids* 23: 625, 1974.
- 16- Philips GB: Sex hormones and atherosclerosis (letter). *Lancet* 2: 511, 1977.
- 17- Philips GB: sex hormones, risk facior and cardiovascular disease. *Am. J. Of Med.* 65: 7-11, 1978.
- 18- Philips GB: Evidence for hyperestroaenemia as a risk factor for myocardial infarction in men. *Lancet* 2:14-18, 1976.
- 19- Grrengrass PM, Jonge SR: The accumulation ot noradrenaline and 5-hydroxy-ryptamine in three regions of mouse brain after tetrabenazine and iproniazid. Effects of oestradiol and progesterone. *Pyscopharmacologia (Berlin)*, 39: 187-191, 1974.
- 20- Kendal DA Narayana K: Effects of oestradiol-17 Beta on monamine concentrations in the hypothalamus of anestrous ewe. *J. Physiol.* 282: 44-45, 1978.
- 21- Kobayashi T, Kobayashi-T, Koto J et al. :-Cholinergic and adrenergic mechanisms in the female rat hypothalamus with special reference to feed, basck of ovarian steroid dynamics. New-Yor. *Academic Pres.* 305-307, 1966
- 22- Luine-UN-Khychevskaya RI-, Mc Ewen BS: Effect of gonadal steroids on activites of monoamino oxidase and choline acetilase in rat Brain *Pres.* 86: 293-296, 1975.
- 23- Gutai J, La Porte L, Kuller R, et al. : Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions. *Am. J. Cardiol.* 48: 897-902, 1981.

- 24- Heller RF- Jacobs HS: Coronary heart disease in relation to age, sex and the menopause. Br. Med. J. 472-474' 1978.
- 25- Poggi UL- Arguelles AE, Rosner et al.: Plasma testosterone and serum lipids in male survivors of myocardial infarction. J. Steroid Biochem. 7: 229-231, 1976.