

Gebelerde ve Oral Kontraseptiv Kullanan Kadınlarda, Estradiol Düzeyleriyle Lipid Profilleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

H. Asuman GÜLER*
Kemal ÖZKAN**

ÖZET

Seks steroidlerinden birisi olan estradiolün lipid metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, oral kontraseptiv kullanan 24 kadın, gebe 54 kadın ve 56 tane de sağlıklı genç kadın estradiol düzeyleriyle lipid metabolizması arasındaki ilişkiler incelendi.

SUMMARY

Relation ship Between Estradiol Levels and Lipid Profiles in Pregnant Women and Subjects on Oral Contraceptives

In order to investigate the effects of estradiol, one of the sex steroids, on the lipid metabolism, we have correlated the estradiol values and many of the lipid values in 24 women who are taking oral contraceptives, 54 pregnant and 56 healthy young women.

Ateroskleroz ve myokard enfarktüsü günümüzün en önemli hastalıklarındandır. Ateroskleroz etyolojisinde başlıca etkenler hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, sigara, fiziksel aktivite eksikliği, emosyonel stres ve diabetus mellitustur¹⁻³.

Kadınlarda koroner arter hastalığının aynı yaş grubundaki erkeklere kıyasla daha az görülmesi üzerine, seksin ateroskleroz üzerindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Koroner arter hastalığından ölüm oranı 25-55 yaşlar arasında erkeklerde, kadınlara kıyasla 8 misli fazla olup, yaş ilerledikçe seksin avantajı azalmakta ve menapozdan sonra da bu fark kaybolmaktadır. Kadınları koroner kalp hastalığından koruduğu ileri sürülen östrojenlerin menapozdan sonra over hormon sekresyonunun

* Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

** Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

azalması ile koruyucu etkileri kaybolarak kadınlarda da koroner kalp hastalığı riskinin arttığı ileri sürülmüştür^{4,5}.

Kadınlar ve erkekler arasındaki farka dayanarak, östrojenin serum lipidleri üzerindeki etkileri çeşitli araştırmalara konu olmuş ve incelenmiştir.

Çeşitli kaynaklara göre, bugüne değin lipoproteinlerde sekse bağlı farklar, androjen ve östrojenlerin verilmesi ile gösterilmeye çalışılmış ve bu steroid ajanların lipoproteinlere etkiyerek lipid fraksiyonlarında yaptığı değişiklikler incelenmiştir. Biz de, bu araştırmamızda doğurgan çağdaki kadınlara, estradiol'ün belirgin olarak yükseldiği III. trimestirdeki gebe kadınlar ve oral kontraseptiv kullanan kadınlarda meydana gelen, estradiol düzey farkı ile lipid tablolarında ortaya çıkan değişiklikleri saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmadaki olgular U. Univ. Tıp Fak. de çalışan personel ve Kadın Hast. ve Doğ. Polikliniğine rutin kontrolleri için gelen kadınlar arasından seçildi. Grupları oral kontraseptiv kullanan 24 kadın, gebe 54 kadın ve 56 tane de normal sağlıklı doğurgan çağdaki kadın oluşturdu. Bunların yaş ortalamaları ($\bar{x} \pm SH$) kontrol 28.9 ± 0.8 , oral kontraseptiv kullanan 33.4 ± 1 , gebelerde ise 26.8 ± 0.6 arasında, kilo ortalamaları ise yukardaki sırayla 59 ± 1.5 kg, 65.3 ± 1.5 kg, 68.7 ± 1.4 kg arasında değişmekteydi.

12 saatlik açlığı takiben serumda şeker⁶, total kolesterol⁷, total lipid⁸, total trigliserit⁹, total fosfolipit¹⁰ bakıldı. Gene serumdan HDL fraksiyonu ayrılarak¹¹, bu fraksiyonda HDL-kolesterol, HDL-fosfolipit ve HDL-trigliserit parametreleri ölçüldü. Ayrıca serumda lipoprotein elektroforezi yapılarak değerlendirildi. LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol değerleri ise total trigliserit ve lipoprotein elektroforez değerlerinden kantitatif olarak hesaplandı^{13,14}. Serumda estradiol seviyesi ise RIA yöntemiyle¹⁵ çalışıldı.

BULGULAR

Yaptığımız incelemeler sonucu, açlık kan şekerinde, oral kontraseptiv kullanan grupta kontrol grubuna kayısla anlamlı bir fark görülmezken, gebelerde önemli dercede azalma tespit edildi (Tablo: I).

Tablo: I
Serum Şeker ve Estradiol Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	Şeker			Estradiol		
	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	t	p	$\bar{x} \pm SH$ (pg/ml)	t	p
Kontrol n = 56	82.6 \pm 2	—	—	253.8 \pm 29	—	—
Oral kontraseptiv n = 24	86.6 \pm 3.4	1.157	A.D. [†]	183.3 \pm 15.3	4.594	< 0.001
Gebe n = 54	70.6 \pm 1.4	8.465	< 0.001	69.76 \pm 853.7	7.875	< 0.001

n: Olguların sayısı

A.D.: Kontrol grubuna göre anlamlı değil

Gebe grubunda tüm genel lipit parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artış gözlenirken, oral kontraseptiv kullananlarda sadece total kolesterol ve trigliseritte anlamlı derecede artış saptandı (Tablo: II).

Tablo: II
Grupların Genel Lipit Profili

Ölçülen Değerler	Kontrol Grubu	Oral kontraseptiv grubu	P	Gebe Grubu	P
	n = 56	n = 24		n = 56	
	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)		$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	
Total lipit	609.1 \pm 19.1	761 \pm 36.3	A.D.	843.5 \pm 21.4	< 0.001
Total kolesterol	164.4 \pm 3.8	209 \pm 7.7	< 0.001	223.5 \pm 6	< 0.001
Total trigliserit	90.2 \pm 6	132.2 \pm 10.4	< 0.001	221.9 \pm 10.3	< 0.001
Total fosfolipit	212 \pm 7	206.5 \pm 7.7	A.D.	272.7 \pm 10.4	< 0.001

Grupların kolesterol profili incelendiğinde gene gebe grubunda kontrol grubuna kıyasla tüm parametrelerde önemli derecede artış gözlenirken, oral kontraseptiv kullanan grupta önemli derecede artış sadece total kolesterol ve LDL-kolesterolde gözlemlendi. Her 2 grupta da total kolesterole göre en belirgin artış VLDL-kolesterolde saptanırken, HDL-kolesterolün total kolesterole oranının iki grupta da kontrol grubuna kıyasla azaldığı görüldü (Tablo: III).

Tablo: III
Grupların Kolesterol Profili

Ölçülen Değerler	Kontrol n = 56	Oral kontraseptiv n = 24	P	Gebe n = 54	P
	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)		$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	
Total kolesterol	164.4 \pm 3.8	209.1 \pm 7.7	< 0.001	223.5 \pm 6	< 0.001
HDL-kolesterol	56.4 \pm 1.9	57.9 \pm 2.3	A.D.	62.6 \pm 2.8	< 0.001
HDL _{kol} /Total _{kol}	0.34	0.28		0.28	
LDL-kolesterol	97.4 \pm 3.5	131.4 \pm 8.3	< 0.001	141 \pm 4.8	< 0.001
HDL _{kol} /LDL _{kol}	0.58	0.44		0.44	
LDL _{kol} /Total _{kol}	0.60	0.63		0.63	
VLDL-kolesterol	11.5 \pm 0.9	15 \pm 3.5	< 0.02	35.7 \pm 3	< 0.001
VLDL _{kol} /Total _{kol}	0.07	0.10		0.16	

HDL'nin lipit fraksiyonlarında ise ateroskleroz riski açısından en önemli bulgu, oral kontraseptiv kullanan grupta HDL-fosfolipidin kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmasıydı (Tablo: IV).

Lipoprotein elektroforez değerlerini istatistiksel olarak incelediğimizde ise şu sonuçlara vardık. α -lipoprotein fraksiyonunda kontrol grubuna kıyasla oral kontraseptiv kullananlarda az, gebelerde ise önemli derecede azalma saptandı. Pre β lipo-

protein fraksiyonlarında ise her 2 grupta kontrol grubuna göre önemli artış görülürken, β - lipoprotein fraksiyonundaki artış sadece gebelerde anlamlı bulundu (Tablo: V).

Tablo: IV
Yüksek Dansiteli Lipoproteinlerin (HDL) Lipit Fraksiyonlarının Gruplara Göre Dağılımı

Ölçülen Değerler	Kontrol n = 56	Oral kontraseptif n = 24	P	Gebe n = 54	P
	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	$\bar{x} \pm SH$ (%mg)		$\bar{x} \pm SH$ (%mg)	
HDL-kolesterol	56.4 \pm 1.9	57.9 \pm 2.3	A.D.	62.6 \pm 2	< 0.001
HDL-fosfolipit	127.4 \pm 5.1	110.7 \pm 9.1	< 0.05	141.3 \pm 5.4	< 0.001
HDL-trigliserit	27.1 \pm 2.7	25.3 \pm 2.3	A.D.	63.3 \pm 5.9	< 0.001

Tablo: V
Lipoprotein Elektroferez Değerleri

Ölçülen Değerler	n	α -lipoproteinler		Pre β lipoproteinler		β lipoproteinler	
		$\bar{x} \pm SH$ (%)	P	$\bar{x} \pm SH$ (%)	P	$\bar{x} \pm SH$ (%)	P
Kontrol grubu	56	36.4 \pm 1.4	—	19.3 \pm 1.4	—	43.7 \pm 1.1	—
Oral kontraseptif grubu	24	30.4 \pm 2.2	< 0.001	23 \pm 2.1	< 0.05	45.7 \pm 2.1	A.D.
Gebe grubu	54	29.8 \pm 1.4	< 0.001	22.9 \pm 1.3	< 0.01	46.8 \pm 2.1	A.D.

Tablo: VI
Estradiol ile Bazı Parametreler Arasındaki Korrelasyon (r) Değerleri

Estradiol ile Kıyaslanan Parametreler	Gruplar		
	Kontrol (n = 56)	Oral kontraseptif (n = 24)	Gebe (n = 54)
HDL _{kolesterol}	y = -0.01(x) + 60.3 r = -0.2	y = 0.2(x) - 14.8 r = 1	y = -0.1(x) + 63.1 r = 0.8
HDL _{fosfolipit}	y = 0.05(x) + 127.1 r = 0.1	y = 0.1(x) + 92.5 r = 0.1	y = 0.03(x) + 138.6 r = 0.7
LDL _{kolesterol}	y = -0.1(x) + 175.9 r = 0.8	y = 0.1(x) + 118.3 r = 0.1	y = -0.09(x) + 140.8 r = 0.9
VLDL _{kolesterol}	y = -0.05(x) + 11.7 r = -0.5	y = -0.2(x) + 54.65 r = 0.1	y = -0.5(x) + 25.7 r = -0.5
Tot. _{kolesterol}	y = 0.01(x) + 161.34 r = 0.05	y = 0.1(x) + 187.7 r = 0.2	y = 0.1(x) + 203.46 r = 0.2
Tot. _{trigliserit}	y = 0.04(x) + 81.18 r = 0.17	y = 0.08(x) + 121.5 r = 0.1	y = 0.4(x) + 218.53 r = 0.75
Tot. _{fosfolipid}	y = -0.01(x) + 213.43 r = -0.04	y = 0.1(x) + 200.1 r = 0.08	y = 0.3(x) + 268.31 r = -0.85

RIA yöntemiyle miktar belirtimi yapılan serum estradiol düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla oral kontraseptiv kullanan grupta azalma, gebelerde ise önemli derecede artış saptandı (Tablo: I). Gruplar içi serum estradiol değerleri ile bazı lipid parametrelerinin korrelasyonun hem gebelerde hemde oral kontraseptiv kullananlarda arttığı görüldü. HDL-fosfolipit ile estradiol arasında sadece gebe grubunda pozitif korrelasyon mevcuttu.

LDL-kolesterol ile estradiol arasında ise kontrol ve gebe grubunda görülen korrelasyonun, oral kontraseptiv kullananlarda ortadan kalktığı görüldü. VLDL-kolesterol ile estradiol arasında ise en belirgin pozitif korrelasyon gebe grubunda bulundu. Total kolesterolle estradiol arasında hiçbir grupta korrelasyon görülmezken, total fosfolipit ve trigliseritin sadece gebe grubunda, estradiolle korrelasyonları saptandı (Tablo: VI).

TARTIŞMA

Gebelikte lipidler fetüsün enerji ihtiyacını karşılamak ve fetal büyümeyi sağlamak için maternal dolaşımında artarlar. Estradiol bu artıştan sorumlu birincil etkindir¹⁶⁻¹⁸. Artan estradiol karaciğerdeki mikrozomal enzimleri indüklediği gibi LDL ve HDL reseptörlerinin sayısını da direk etkiyle artırır^{19,20}. Bunlara ilaveten lipid metabolizması üzerinde de antiinsülin etkilerini gösterir²¹. Biz total trigliseritlerin her 2 grupta da kontrol grubuna kayısla yükseldiklerini saptadık. İçerisinde en çok trigliserit bulunan VLDL fraksiyonunda her 2 grupta belirgin artış gösterdi. Gebelerde pre β bandının belirginleşmesini kaynak verilerinde olduğu gibi biz de VLDL fraksiyonun artışına bağladık^{22,23}.

Yaptığımız araştırma sonucunda her iki grupta da maternal ve fetal steroid biosentezinde çok önemli bir prekürsör madde olan LDL-kolesterolün önemli miktarda arttığını saptadık. Literatürdeki bulgularda bunu uyuyordu²⁴.

Postmenapozal kadınlarda replasman tedavisi için verilen östrojenler LDL-kolesterolü azaltırken, HDL-kolesterolü artırır²⁵. Ama doğurgan çağda verilen oral kontraseptiv ajanların etkileri kadının yaşı, sigara içmesi, diabetli olup olmaması ve oral kontraseptiv ajanın bileşimi gibi faktörlere bağlıdır. Ama genelde oral kontraseptiv kullananların çoğunda lipitlerin yükseldiği görülmüştür. Biz oral kontraseptiv kullanan grupta LDL-kolesteroldeki belirgin artışa karşılık HDL-kolesteroldeki artışı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulmadık (Tablo: III). Bu durumda HDL_{kol}/LDL_{kol} oranı düştüğü için, oral kontraseptivler aterosjenik riski artırıyor diye ileri sürülen kaynaklara bizim bulgularımızda uymaktadır²⁶.

Lipoprotein elektroforezinde her 2 grupta kontrol grubuna kıyasla α -lipoprotein fraksiyonunda anlamlı bir azalma saptadık. Oral kontraseptiv kullanan grupta HDL-kolesteroldeki değişiklik ile bu azalma birbirine uyum gösteriyordu. Ama gebelerde α -lipoprotein fraksiyonu ve HDL-kolesteroldeki relatif azalmayı literatür verilerine göre 2 şekilde açıklamaya çalıştık.

1- HDL fraksiyonu kolesterol içerikleri farklı HDL_2 ve HDL_3 subgruplarından oluşur. HDL_2/HDL_3 oranının anormal olduğu vakalarda, $HDL_{kolesterol}$ değerleri, α -lipoprotein fraksiyonuna uymayabilir²⁷.

2- HDL kolesterol serum seviyesi gebelik esnasında bifazik bir dağılım göstermektedir. III. trimestire kadar giderek artan HDL-kolesterol seviyesi III-trimestirde

bir plato oluřturur. Gebelikte de bu nedenle HDL-kolesterol total kolesterole kıyasla dūřuk bulunur denmektedir²⁸.

Total fosfolipidlerde, oral kontraseptiv kullanan grupta anlamlı bir fark gōrmezken gebelerde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artış olduğunu saptadık. Fosfolipidler atheroskleroz yōnunden koruyucu etkileri olan lipidlerdir. Total_{KOL}/Totalfosfolipid oranı arttıkça atheroskleroz riskinin arttığı kabul edilmektedir²⁹. Biz alışmamızda bu oranın gebelerde pek fazla değişmediğini ama oral kontraseptiv kullanan grupta biraz azaldığını saptadık.

HDL partikūlünde fosfolipid, kolesterole kıyasla daha az değişken bir fraksiyon olduğu için, HDL-fosfolipid tayini HDL miktar belirtiminde daha gūvenilirdir³⁰. Atheroskleroz açısından da değerlendirince, gebelerde HDL-fosfolipidin artışı, oral kontraseptiv kullanan grupta ise bu değerin bir miktar azalışı, oral kontraseptiv ajanların atheroskleroz riskini artırırken, gebeliğin atheroskleroz riski taşımadığını hatta bu riski azalttığını gōsterebilir.

SONUÇ

Gebelerde gōzlediđimiz estradiol dūzeyinin tūm lipit parametrelerini artırırken, HDL miktarını da arttırdığı ve bu nedenle de atherojenik risk taşımadığı hatta atherojenik riski azalttığı sonucuna vardık.

Aynı doğrultuda oral kontraseptiv kullanan ve estradiol dūzeyleri kontrol grubunun altında bulunan grupta, özellikle HDL-fosfolipid değerlerine dayanarak, HDL miktarının azaldığını ve bōylelikle, bu grubun kontrollere nazaran daha yūsek atherojenik risk taşıdığı izlenimini edindik.

KAYNAKLAR

1. RYAN, K.J.: Estrogens and atherosclerosis. Clin. Obstet. Gynecol. 19: 805-815, 1976.
2. ZONDERLAND, M.L., ERICH, A.L.: Apolipoprotein and Lipid profiles in young female athletes. Int. J. Sports Med., 5/2: 78-82, 1984.
3. LENA A. LEWIS, HERBERT, K. NATIO: Relation of Hypertension, Lipids and Lipoproteins to Atherosclerosis. Clin. Chem., 24/12: 2081-2098, 1978.
4. BENGSSON, C.I. et al.: Serum cholesterol and serum triglycerides in middle aged women. The study of women in Golebarg. 1968-69. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 34: 61-66, 1974.
5. WANJU, S., DAI, M.D. et al.: Relation between plasma high density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. Am. J. Cardiol. 53: 1259-1263, 1984.
6. BECKMAN GLUCOSE ANALYZER. Operating Manual. Beckman Instruments. Inc., Fallerton, CA 92634 March, 1975.
7. WATSON, D.: A colorimetric method for cholesterol. Clin. Chem. Acta, 5: 637-639, 1967.
8. EPSTEIN, E., BAGINSKI, E.S., ZAK, B.: Sulphophosphovanilin reaction. Ann. Clin. Lab. Sci. 2: 244-246, 1972.

9. WAHLEFELD, A.W.: Triglycerides, Determination After Enzymatic Hydrolysis In: *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. Bergmeyer, H.U.) 2 nd English Edition, Academic Press, Newyork, 1974, p. 1831.
10. MANGOLD, H.K., BEZZEGH, T.: Routine Methods of Lipid Analysis In: *Clinical Biochemistry, Principles and Methods* (eds. Curtius H.C. Roth, M.) walter de Cruyter, Berlin, Newyork, 2: 1034-1040, 1974.
11. WARNICK, G.R., ALBERS, I.I.: A comprehensive evaluation of heparin-manganese precipitation procedure for estimating high-density-lipoprotein cholesterol. *J. Lipid Res.*, 19: 66-68, 1978.
12. WESLEY G. MC TAGGANT, JAMES L. DWYER: Improved Method for Densitometry of Electrophoretic Lipoprotein Fractions. *Clin. Chem.*, 21/2: 183-185, 1975.
13. WIELAND, H., SEIDEL, D.: Quantitative Lipoprotein Electrophoresis. *Inn. Med.*, 5: 290-300, 1978.
14. G.E. HOFFMANN et al.: Comparison of two methods for very low density lipoprotein cholesterol determination. *J. Clin. Chem, Biochem.* 20: 457-460, 1982.
15. BIODATA ESTRADIOL-TERKIT (code 11264) Working Manual. Sereno Diagnostics S.A. 1261 Chavannes de Bogis, Switzerland. Published March 1983.
16. R. CARR, C. PARKER: Regulation of human fetal testicular secretion of testosterone. Low-density Lipoprotein cholesterol and cholesterol synthesized de novo as steroid precursor. *Am. J. Obstet. Gyn.* 146: 241-248, 1983.
17. KNOPP, R.H. et al.: Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin. Obstet. Gyncol.*, 24: 21-34, 1981.
18. JOHN A. HOLT, JAMES, R., SCHREBER, BARRY R. ZIRKIN: Estradiol-induced changes in rabbit luteal cell, progesterin production and cholesterol and cholesterol ester content. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 113/3: 1026-1033, 1983.
19. JAULANG HWANG K.M. JAIRAM MENON: Characterization of Low Density and High Density Lipoprotein Receptors in the Rat Corpus Luteum and Regulation by Gonadotropin, *J. Biol. Chem.*, 258/13: 8020-8027, 1983.
20. ABERHARD, E.E., WINDLER, PETRI T. KOVANEN: The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E. *J. Biol. Chem.*, 225/21: 10464/10471, 1980.
21. DAVID J. FLIUT et al.: Adipose tissue metabolism during early pregnancy in the rat. Temporal relationship of changes in the metabolic activity, number of insulin receptors and serum hormone concentrations. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 224/2: 677-681, 1981.
22. KNOPP, R.H., WARTH, M., CARROL, C.: Lipid metabolism in pregnancy, I. changes in lipoprotein triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J. Reprod. Med.*, 10: 95-110, 1973.
23. DE ALVEREZ, R.R. et al.: Serial studies of serum lipids in normal human pregnancy. *Am. J., Obstet. Gynecol.* 77: 743-751, 1959.
24. L. HILLMAN, G. SCHONFELD, J.P. MILLER, G. WULFF: Apolipoproteins

- in Human Pregnancy Metabolism. 24/8: 943-951, 1975.
25. R.A. Lobo, MD. et al.: Metabolic parameters and steroid levels in postmenopausal women receiving lower doses of natural estrogen replacement. *Obstet. and Gynecol.* 62/1: 94-98, 1983.
 26. WYNN V. MILLI AL DOAR J.W. Hh., STOKES, T.: Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. *Lancet* 2: 756-760, 1969.
 27. TALL, ALAN R. et al.: Incorporation of radioactive phospholipid into subclasses of high-density lipoproteins. *Am. J. Physiol.*, 244: E 513 - E 516, 1983.
 28. J.M. ORDOVAS, et al.: Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy *Obstet. Gynecol.* 63: 20-25, 1984.
 29. SVANBORG, A., VIKROT, O.: Plasma lipid fractions, including individual phospholipids at various stages of pregnancy. *Acta. Med. Scand.*, 178: 615-628, 1965.
 30. YOSHIKISA YAMAGUCHI: Determination of High Density Lipoprotein Phospholipids in Serum. *Clin. Chem.*, 26/9: 1275-1277, 1980.

Yard. Doç. Dr. H. Asuman GÜLER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
BURSA