

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE
SERUM LAKTİK DEHİDROGENAZ, PROGESTERON VE
TESTESTERON DÜZEYLERİ***

Dr.Ülker Dindar** Dr.Muhlise Alvur*** Dr.Kuddusi Cengiz****
Dr.İsmet Dindar*****

ÖZET

Akut miyokard infarktüsünde seks hormonlarının etkisini araştırmak maksadıyla 26 akut miyokard infarktüslü ve 15 sağlıklı erkek olguda, serum laktik dehidrogenaz (LDH), progesteron ve testesteron düzeyleri ölçüldü.

Akut miyokard infarktüslü olgularda infarktüsün 1., 2. ve 3. günlerinde serum LDH düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

İnfarktüslü hastalarda hastalığın 1. günündeki serum progesteron düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$), 2. ve 3. günlerdeki serum progesteron düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Serum testesteron düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında önemli farklılık bulunamadı ($p > 0.05$).

Akut miyokard infarktüsünde serum LDH düzeyi ile progesteron arasında önemli pozitif bir korelasyon varken ($r=0.43$). Serum LDH ile serum testesteron düzeyleri arasında önemli bir korelasyon yoktu ($r=0.35$).

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti.

**** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

***** SSK.Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı, Samsun.

SUMMARY

SERUM LACTIC DEHYDROGENAZE, PROGESTERONE AND TESTESTERON LEVELS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In order to study the predisposing effects of sex hormones in acute myocardial infarction, plasma lactic dehydrogenaze (LDH), progesteron and testesteron levels were studied in 26 male patients who had acute myocardial infarction and 15 age-matched controls.

Mean serum LDH level was significantly elevated in patient group ($p < 0.05$). Serum Progesterone level was significantly higher in the first day of myocardial infarction than the second and third day of myocardial infarction and the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in the serum progesterone level in the second and third day of myocardial infarction and the control group ($p > 0.05$). There was no significant difference in testesteron levels between two groups ($p > 0.05$).

Serum LDH Levels were significantly and positively correlated with serum progesteron levels in the first day of myocardial infarction ($r=0.43$, $p < 0.05$).

Key words: Infarction, serum lactic dehydrogenaze, progesterone, testesteron.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü, Laktik dehidrogenaz, progesteron, testesteron.

Son yıllarda yapılan bazı araştırma ve gözlemler, seks hormon düzeyindeki artış ile koroner arter hastalıklarının morbidite ve mortaliteleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ileri sürümlerdir^{1,2}. Çeşitli nedenlerle östrojen tedavisi做的 olan hasta gruplarında elde edilen sonuçlar bu ilişkiye destekler niteliktedir³⁻⁵. Östrojenlerle tedavi edilen prostat kanseri olgularda, kardiyovasküler hastalıklar dan ölümlerin oldukça sık olduğu bildirilmiştir⁵. Miyokard infarktüsü geçirdikten sonraki dönemde östrojen uygulanan hastalarda yeni bir infarktüs olusma sıklığı, aynı yaş grubundaki östrojen olmayan hastalara kıyasla çok yüksektir; yükseklik uygulanan östrojenin dozuyla doğrudan ilişkilidir⁶.

Menapozdan evvel kadınlarda akut miyokard infarktüsü nadir görülen bir durumdur. Menapoz ile birlikte sıklık birden artar ve erkekler ile aynı düzeye ulaşır. Bu durum, kadınların arteroskleroza karşı östrojen tarafından korunduğu görünüşünü doğurmış ve bugüne kadar klasik bir bilgi olarak kitaplarda yer almıştır⁷. Ancak premenapozeal dönemde gerek gebeliği önleyici olarak, gerekse çeşitli menstrüasyon bozukluklarının tedavisi için ekzojen olarak östrojen verildiğinde kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık görülür⁸⁻¹². Bu da östro-

jenin bir risk faktörü olduğu düşüncesini destekleyen 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 aynı yaştaki erkeklerle göre çok yüksektir. Menapoz sırasında suratle erkeklerle aynı düzeye iner¹³. Bu seyir kadınların yüksek östrojen düzeyine karşı progesteron tarafından korunduğunu düşündürmektedir. İlave olarak progesteronun antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır¹⁴.

Serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi, miyokard infarktüsünün tanısı ve прогнозunu göstermesinde önemli bir enzimatik test olup, miyokard infarktüs alanını göstermesi bakımından yardımcı laboratuvar bulgusudur¹⁵.

Çalışmamızda, koroner arter hastalıklarında etkileri halen daha açıklık kazanmamış olan seks hormonlarının akut miyokard infarktüsündeki rolünü araştırmayı amaçladık.

MATERIAL VE METOD

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Samsun S.S.K. Hastanesi İç Hastalıkları Bölümüne müracaat eden 26 erkek akut miyokard infarktüslü hasta ile 15 sağlıklı erkek olguya içermektedir. Erkek olgular, hiperöstrojeneminin beklenmeyen bir bulgusu olması ve yaşa göre çok fazla değişken olmayan değerler göstermesi nedeniyle seçildi.

Araştırma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması 53.8 ± 1.7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 49.8 ± 1.6 yıl olarak saptandı.

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

Çalışmada miyokard infarktüslü hastalar kliniğe kabul edildikleri gün ile, onu izleyen 2. ve 3. günlerde birer kez olmak üzere üç kez, kontrol grubundaki olgulardan ise bir kez kan alındı. Elde edilen serumdan LDH, progesteron ve testosteron düzeyleri önceden tanımlanmış metodlarda çok az değişiklik yapılarak uygulandı^{16,17}. Serum LDH düzeyi için BECMAN MODEL 42 Spectrophotometer Clinical Analyzer, Progesteron ve Testosteron hormon analizleri DPC (Diagnostic Products Corporation) Firmasının Coat-acount kitleri kullanılarak yapıldı.

Progesteron düzeyini ölçümede, antikor ile kaplı polipropilen tüpleri progesteron standartlarından ve çalışma serumlarından 100 ml konuldu; Tüplere I^{125} ile işaretli progesteron solusyonundan 1 ml. ilave

edilip, karıştırıldı. Tüppler oda sıcaklığında 3 saat inkübe edildikten sonra boşaltılarak içleri özel kurutma kağıdı ile temizlendi. Standart ve numuneler birer dakika LKB Wallac 1275 mini GAMMA Counter'de okundu.

Testesteron düzeyini ölçmede, antikor ile kaplı polipropilen tüplere testesteron standartlarından ve çalışma serumlarından 25 ml. konulup, I^{125} ile işaretli testesteron solusyonundan 1 ml. ilave edilip, karıştırıldı. Tüppler 37°C 'de 3 saat etüvde inkübe edildikten sonra içleri tamamen boşaltılıp, özel kurutma kağıdı ile temizlenip, standart ve numuneler birer dakikada LKB Wallac 1275 mini GAMMA Counter'de okundu. İstatistiksel olarak Student testi ve korelasyon testleri kullanıldı.

BULGULAR

Laktik Dehidrogenaz (LDH) Düzeyleri (Tablo I)

Akut miyokard infarktüslü olgularda serum LDH düzeyleri 1. gün ortalaması 292.70 ± 36.98 U/L, 2. gün ortalaması 389.13 ± 43.99 U/L, 3. gün ortalaması 337.63 ± 43.11 U/L; Kontrol grubunu oluşturan olgularda bu ortalama 94.61 ± 4.30 U/L olarak saptandı.

Tablo I: Akut Miyokard İnfarktüslü Hastalar ve Kontrol Grubunda Serum Laktik Dehidrogenaz Düzeyleri (U/L).

Grup	1. Gün	2. Gün	3. Gün
Akut Miyokard İnfarktüslü	292.70 ± 36.98	389.13 ± 43.99	337.63 ± 43.11
Kontrol		94.61 ± 4.30	
$p < 0.05$			

Akut miyokard infarktüslü olguların 1., 2. ve 3. gün ortalamaları ile kontrol grubu ortalaması arasında istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı ($p < 0.05$). Yine miyokard infarktüslü olguların serum LDH düzeylerinde günlere göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0.05$).

Progesteron Düzeyleri (Tablo II)

Miyokard infarktüslü olgularda serum progesteron düzeyleri ortalaması 1. günde 0.793 ± 0.1 ng/dl, 2. günde 0.53 ± 0.5 ng/dl, 3. günde 0.47 ± 0.5 ng/dl.; kontrol grubu olgularında ortalama 0.41 ± 0.04 ng/dl olarak saptandı.

Tablo II: Akut Miyokard İnfarktüslü Hastalar ve Kontrol Grubunda Serum Progesteron Düzeyleri (ng/dl).

Grup	1. gün	2. gün	3. gün
Akut miyokard	0.79±0.1	0.53±0.5	0.47±0.5
Kontrol		0.41±0.04	

Akut miyokard infarktüslü olgularda 1. gün ortalaması ile 2. gün, yine 1. gün ortalaması ile 3. gün ortalaması arasındaki fark önemli bulunurken ($p < 0.01$), 2. ve 3. gün ortalamaları arasında önemli bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Akut miyokard infarktüslü olgular ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma 1. günde önemli ($p < 0.05$), 2. ve 3. günde ömensiz ($p > 0.05$) bulundu.

Testesteron Düzeyleri (Tablo III)

Çalışmayı içeren hastalarda serum testesteron düzeyleri ortalaması 1. günde 486.55 ± 44.15 ng/dl, 2. gün ortalaması 437.09 ± 25.72 ng/dl, 3. gün ortalaması 456.27 ± 34.26 ng/dl, kontrol grubu olgularında 459.40 ± 44.41 ng/dl bulundu.

Tablo III: Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Testesteron Düzeyleri Ortalamaları (ng/dl).

Grup	1. gün	2. gün	3. gün
Akut miyokard enfarktüsü	486.55 ± 44.15	437.09 ± 25.72	456.27 ± 34.67
Kontrol	459.40 ± 44.41		
p değeri	> 0.05		

Serum testesteron düzeylerinde; akut miyokard infarktüslü olgularda 1., 2. ve 3. günleri ortalamaları arasında ve bu ortalamalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Olgularımızın tanılarında destekleyici bir laboratuvar bulgusu olarak çalıştığımız laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri ile progesteron arasında zayıf bir korelasyon varken ($r = 0.43$), serum laktik dehidrogenaz düzeyi ile testesteron düzeyi arasındaki korelasyon ömensizdi.

Ek Tablo I - Akut Miyokard İnfarktüslü Olgularda Laktik Dehidrogenaz Düzeyleri (U/L).

Sıra No.	Olgu	1.Gün	2.Gün	3.Gün
1	İ.M.	218.10	357.30	325.70
2	İ.T.	190.20	215.20	739.40
3	M.K.	161.80	160.50	158.90
4	M.S.	162.50	126.80	75.90
5	A.Ç.	178.40	613.10	501.00
6	C.Y.	160.00	745.90	744.00
7	H.K.	166.90	125.60	122.70
8	İ.S.	195.20	154.20	118.20
9	M.B.	66.50	118.50	118.50
10	A.Ç.	324.70	1006.30	815.10
11	A.K.	113.60	465.10	423.70
12	F.K.	314.60	163.60	147.70
13	C.Y.	116.20	334.80	275.60
14	H.K.	287.80	472.80	430.60
15	H.İ.	456.30	715.10	-
16	M.Ş.	133.80	363.80	353.90
17	Ş.G.	390.00	288.50	145.90
18	N.Y.	370.40	434.10	326.00
19	M.A.	235.00	301.00	396.00
20	İ.T.	642.00	621.30	674.80
21	A.Ç.	454.00	457.00	362.30
22	M.O.	256.40	201.60	217.80
23	M.E.	857.30	621.20	347.80
24	R.A.	639.40	388.00	122.30
25	M.A.	266.40	302.60	196.50
26	İ.B.	262.60	363.40	301.60

Ek Tablo II - Akut Miyokard İnfarktüslü Olgularda Progesteron Düzeyleri (ng/dl).

Sıra No.	Olgu	1.Gün	2.Gün	3.Gün
1	İ.M.	0.13	0.23	0.20
2	İ.T.	0.73	0.81	0.44
3	M.K.	0.34	0.21	0.18
4	M.S.	1.32	0.39	1.20
5	A.Ç.	0.43	0.18	0.21
6	C.Y.	0.61	0.80	0.73
7	H.K.	0.60	0.26	0.23
8	İ.S.	0.92	0.61	0.53
9	M.B.	0.42	0.36	0.44
10	A.Ç.	1.47	0.69	0.50
11	A.K.	2.60	1.06	0.76
12	F.K.	0.45	0.49	0.41
13	C.Y.	0.36	0.19	0.56
14	H.K.	0.66	0.47	0.54
15	H.İ.	0.80	0.92	-
16	M.Ş.	0.96	0.40	0.32
17	Ş.G.	0.68	0.42	0.67
18	N.Y.	0.68	0.37	0.58
19	M.A.	0.22	0.52	0.21
20	İ.T.	0.57	0.89	0.85
21	A.Ç.	1.50	0.35	0.33
22	M.O.	0.72	0.48	0.31
23	M.E.	0.77	1.02	0.42
24	R.A.	0.43	0.76	0.37
25	M.A.	0.31	0.31	0.38
26	İ.B.	1.94	0.69	0.42

Ek Tablo III - Akut Miyokard İnfarktüslü Olgularda Testosteron Düzeyleri (ng/dl).

Sıra No.	Olgu	1.Gün	2.Gün	3.Gün
1	İ.M.	414.27	483.53	468.16
2	İ.T.	436.11	264.19	394.31
3	M.K.	424.63	463.62	197.32
4	M.S.	516.15	451.92	491.28
5	A.Ç.	231.55	315.74	301.02
6	C.Y.	273.00	704.01	564.34
7	H.K.	359.76	308.77	268.76
8	İ.S.	400.86	431.17	500.61
9	M.B.	994.07	620.06	679.61
10	A.Ç.	682.01	612.81	517.86
11	A.K.	507.73	457.58	806.88
12	F.K.	217.79	431.33	950.14
13	C.Y.	1157.71	265.60	446.70
14	H.K.	343.33	226.12	275.62
15	H.İ.	353.47	427.12	-
16	M.Ş.	620.06	397.57	472.58
17	Ş.G.	863.81	387.42	328.23
18	M.Y.	400.38	510.71	493.59
19	M.A.	407.15	372.24	298.68
20	İ.T.	276.95	315.37	364.44
21	A.Ç	450.87	502.38	344.45
22	M.O.	315.79	388.79	407.03
23	M.E.	536.50	773.44	530.30
24	R.A.	401.33	445.60	310.22
25	M.A.	506.53	454.59	607.07
26	İ.B.	558.45	352.65	387.54

Ek Tablo IV - Kontrol Grubu Olgularında Toplu Sonuçlar.

Sıra No.	Olgı	LDH	Progesteron	Testosteron
1	N.G.	120.0	0.50	610.66
2	A.S.	113.6	0.21	375.31
3	M.K.	97.1	0.41	584.53
4	C.B.	86.0	0.42	683.62
5	H.Ç.	97.1	0.33	462.69
6	H.S.	97.3	0.38	537.83
7	M.K.	108.6	0.58	267.32
8	Ö.Ç.	101.2	0.30	305.60
9	A.İ.	85.6	0.56	622.98
10	M.Y.	112.0	0.53	256.82
11	Ü.G.	81.3	0.68	233.02
12	M.K.	89.01	0.41	634.81
13	A.Ç.	51.6	0.27	188.48
14	N.A.	84.6	0.31	506.53
15	M.K.	93.4	0.22	620.79

TARTIŞMA

Seks hormonları ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin tüm boyutları henüz belirlenmiş değildir. Konu ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, hiperöstrojeneminin önemi bir risk faktörü olabileceğini, progesteron'un da antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmış, ancak bunun mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır^{8, 13, 14}.

Koroner arter hastalıklarından korunmak amacıyla yapılan çalışmalar, özellikle lipitler, glukoz ve insülinle ilgili anormallikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Sonradan akut miyokard infarktüsünde seks hormon tayinlerinde, östrojen düzeyinin yüksek ve bunun yanında glukoz-lipit-insülin defektinin birlikte bulunusu akla bu defektin başlamasında anahtar rol östrojende midir sorusunu getirmiştir, sonradan yapılan başka araştırmalarda da bu defekt ile östrojen düzeyi arasında büyük ölçüde korelasyon saptanmıştır^{18, 19}. Bundan başka, östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda aynı glikoz ve insülin cevabının olduğu saptanmıştır¹².

Menapozdan evvel kadınlarda akut miyokard infarktüsü nadir görülen bir durumdur. Menapoz ile birlikte sıklık birden artar ve erkekler ile aynı düzeye ulaşır. Pre ve post menapozal dönemlerdeki bu keskin insidans farklılığı kadınların ateroskleroz'a karşı östrojen tarafından korunduğu görüşünü doğurmuş ve bu görüş bugüne kadar klasik bir bilgi olarak kitaplarda yer almıştır⁷. Ancak premenapozal dönemde gerek gebeliği önleyici olarak gerekse çeşitli menstrasyon bozukluklarının tedavisi için dışardan östrojen verildiğinde kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık görülür^{8, 12}. Bu da östrojenin bir risk faktörü olduğu düşüncesini destekleyen diğer bulgudur.

Östrojen aterosklerotik gelişimin başlatıcısı olarak kabul edildiğinde, kadınların östrojen düzeyinin en yüksek olduğu menapoz öncesi dönemde ateroskleroz'a karşı hangi mekanizma ile korunduğu sorusu cevaplandırılmalıdır. Bu noktada dikkatler progesteron üzerinde toplanmıştır. Progesteron menapozdan önce kadınlarda aynı yaşta erkeklere göre çok yüksektir. Menapoz sırasında süratle erkeklerle aynı düzeye iner¹³. Bu seyir kadınların yüksek östrojen düzeyine karşı progesteron tarafından korunduğunu düşündürmektedir. İlave olarak progesteronun antiöstrojenik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{8, 13, 14}.

Çalışmamızda akut miyokard infarktüslü hastalarda birinci gün serum progesteron düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek ($p < 0.05$), 2. ve 3. gün ortalamaları ile kontrol grubu arasına istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Yine, hastalarda 1. gün ortalaması ile 2. ve 3. gün ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varden ($p < 0.05$), 2. ve 3. gün ortalamaları arasında bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Çalışmamızda serum progesteron düzeyinin infarktüsün 1. gününde yüksek, bunu takip eden günlerde normal düzeylere in-

mesi, daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi stress'den olabileceği gibi antiöstrojenemik etkiden de olabilirdi^{13,14}.

Koroner arter hastalıklarındaki adrenerjik stimülasyon artışından, testesteron'un periferik dokularda östrodiole aromatizasyonu ile sağlanabileceği varsayılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalıklarda testesteron düzeyleri hakkında ortak bir görüş birliğine varılmıştır. Bazı çalışmalarda testesteron düzeyi normal bazlarında düşük ve bazlarında yüksek bulunmuştur^{1,20,22}.

Çalışmamızda serum testesteron düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gibi, hasta grubunda 1., 2. ve 3. günler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Sonuçlarımız Philips ve Heller'in^{1,21} çalışmaları ile uyumludur. Yayınlarda testesteron seviyelerinin değişik sonuçlarda çıkışmasında, hastaların yaş ve kiloları etkili olabilir.

Olgularımızın tanılarında destekleyici bir laboratuvar bulgusu olarak çalıştığımız laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri hastaların 1., 2. ve 3. gün ortalamaları ile kontrol grubu ortalaması arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık mevcuttu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, günümüzde bile seks hormonlarının koroner arter hastalıklarına etkisi tam bir açıklığa kavuşturulamamıştır. Olayın fizyopatolojik yönünü araştıracı kontrollü epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

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. Coronary Drug Project: Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *JAMA* 226: 652-657, 1973.
4. Coronary Drug Project: Initial finding leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 214: 1303-1313, 1970.
5. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of prostate. *Surg Gynecol Obstet* 124: 1011-1017, 1967.
6. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. WB Saunders Company, 17.th. Edition Tokyo, p.:266-269, 1984.
7. Özcan R. *Kalp Hastalıkları*. Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1983, s.462-488.

8. Bengtsson C. Ischemic heart disease in women. *Acta Med Scand (Suppl)*, 549: 1-128, 1973.
9. James TN, Post HW, Smith FJ. Myocardial infarction in women. *Ann Intern Med* 43: 153-164, 1955.
10. Mann JI, Inman WHW. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J* 2: 245-248, 1975.
11. 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.
12. Spellacy WN, Buki WC, Spellacy CE, et al. Glucose, insulin, and growth hormone studies in long-term use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 106: 173, 1970.
13. Abraham GE, Maroulis GB. Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. *Obst Gynecol* 45: 271-274, 1975.
14. Hsueh AJW, Peck EJ, Clark JH. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. *Endocrinology* 98: 438-444, 1976.
15. Markert CL. Lactate dehydrogenase isoenzymes; dissociation and recombination of subunits. *Science* 140: 1329, 1963.
16. Dupon C, Hosseinian A, Kim MH. Simultaneous determination of plasma estrogens, androgens and progesterone during the human menstrual cycle. *Steroids* 22: 47-61, 1973.
17. Castro A, Shih MHW, Chung A. Simple radioimmunoassay of plasma estrogens without column chromatography. *Steroids* 23: 625, 1974.
18. Philips GB: Sex hormones and atherosclerosis (letter). *Lancet* 2:511, 1977.
19. Philips GB. Sex hormones, risk factor and cardiovascular disease. *Am J of Med.* 65: 7-11, 1978.
20. 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.
21. Heller RF, Jacops HS. Coronary heart disease in relation to age, sex and the menopause. *Br Med J.* 472-474, 1978.
22. Zamponga A, Luria MH, Menubens SJ. Relationship between lipids and occlusive coronary artery disease. *Arch Intern Med* 140: 1067-1069, 1980.