



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALİ**

**SERUM PROLAKTİN, HOMOSİSTEİN VE HS-CRP DÜZEYLERİNİN
POSTMENOPUZAL KADINLARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK
GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR. ELİF DİDEM ÖZDEMİR

**ANKARA
2012**



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI**

**SERUM PROLAKTİN, HOMOSİSTEİN VE HS-CRP DÜZEYLERİNİN
POSTMENOPOZAL KADINLARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK
GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR. ELİF DİDEM ÖZDEMİR

**DANIŞMANI
PROF. DR. SEVİM DİNÇER CENGİZ
YRD. DOÇ. DR. GAMZE SİNEM ÇAĞLAR**

**ANKARA
2012**

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini ve bu tez çalışmasının oluşmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca bana ilgisini ve sevgisini esirgemeyen, bilimsel ve cerrahi alanlarda yetismeme önderlik eden, sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Recai Pabuçcu'a,

Ayrıca eğitimimiz süresince bizimle sabırla ilgilenen, yol gösteren, gelecekteki mesleki hayatımızda bize yardımcı olacak deneyimleri kazanmamızda çok katkı ve emekleri olan sayın Yrd. Doç. Dr. Gamze S. Çağlar'a,

Rotasyonlarım sırasında, eğitimime katkısı olan değerli Üroloji A.B.D. başkanı Prof. Dr. Orhan Göğüs'e ve Prof. Dr. Saadettin Küpeli'ye, Patoloji A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Aytaç Gököz'e, Anestezi A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Hikmet Süer ve Prof. Dr. Filiz Tüzüner'e, Genel Cerrahi A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Altan Tüzüner, Prof. Dr. Atilla Korkmaz, Prof. Dr. Dikmen Arıbal'a

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Kardiyoloji bölümünden sayın Doç. Dr. Ebru Akgül ve Dr. Gamze Tombak'a, Radyoloji Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Demet Karadağ'a,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim annem Perihan Ulusoy'a ve babam Mak. Müh. Ahmet Salih Ulusoy'a, sabrı ve ilgisiyle hep yanımda olan eşim Op. Dr. Halis Özdemir'e, varlıklarıyla hayatıma renk katan ikiz kızlarım Nehir ve Irmak'ıma,

Tüm zorlukları birlikte aştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	
1. Menopoz tanısı ve terminoloji	2
2. Menopozun sınıflandırılması	2
3. Menopoz yaşı ve bu yaşı belirleyen faktörler	3
4. Menopozdaki endokrinolojik değişiklikler	3
5. Postmenopozal dönemde östrojen kaybının etkisi	7
5..1Vazomotor semptomlar	7
5..2Ürogenital atrofi	8
5..3Cinsel fonksiyon bozuklukları	8
5..4Kognitif fonksiyonlar, Duygudurum değişiklikleri, Uyku bozuklukları	8
5..5Osteoporoz	9
5..6Kardiyovasküler hastalıklar ve Hormon replasman tedavisi	10
6. Menopozdaki kardiyovasküler risk faktörleri ve bunları belirlemede kullanılan testler	13
6.1 Prolaktin	14
6.2 C Reaktif Protein ve yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP)	15
6.3 Homosistein	17
6.4 İnsülin direnci ve bunu belirlemede kullanılan testler	19
6.5 Hiperlipidemi	22
6.6 Egzersiz	23
6.7 Diyet, Sigara ve Alkol	23
6.8 Obezite	24
6.9 Karotid arter intima media kalınlığı	27
6.10 Hipertansiyon	27
III. MATERYAL VE METOD	29
IV. BULGULAR	35
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇLAR	60
VII. ÖZET	64
VIII. SUMMARY	67
IX. KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR

Aort kökü: Aort kökü çapı

AHA/CDC: American Society for Reproductive Medicine

AUC: Eğri altında kalan alan

BMD: Kemik mineral densitometrisi

CEE: Konjuge ekin östrojen

CRP: C-reaktif protein

CCA: Bilateral karotis comminis arter intima media kalınlığı

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DEXA: Dual X ışını absorbsiyometrisi

DVT: Derin ven trombozu

E/A: Mitral inflow parametresi E velosite (akım) /A velosite (akım)

Ejeksiyon Frak.: Sistolik fonksiyonları gösteren ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiografi

EKO: Transtorasik ekokardiografi

Fraksiyonel kıs.: Sistolik fonksiyonları gösteren fraksiyonel kısalma

FRS: Framingham risk skorlamasını

FSH: Folikül Stimülüzan Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing hormon

HOMA-IR: Homeostatic model assesment-insülin resistance

HOMA-B: Homeostatic model assesment-beta

hs CRP: Yüksek sensitiviteli CRP

HRT: Hormon replasman tedavisi

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HPLC: Yüksek performanslı likit kromatografi

HL: Hiperlipidemi

IVS Diastol: İnterventriküler diyastolik septum kalınlığı

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

KKH: Koroner kalp hastalıkları

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LVPW Diastol: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

LVEDD Dia.: Sol ventrikül diastol sonu çapı

LVESD Sis.: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LH: Lüteinize edici hormon

MI: Myokard infaktusu

Mean sis: 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı

Mean dia: 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı

Mean MAP: 24 saatlik ortalama arterial basınç (mean arterial pressure)

Mean PP: 24 saatlik ortalama nabız basıncı (mean pulse pressure)

NIDDM: İnsülin bağımsız diabetes mellitus

Mean HR: 24 saatlik ortalama kalp hızı (mean heart rate)

NDDG: Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

Pulm vel.: Pulmoner akım

ROC: Receiver operating curve

sd: Standart sapma

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WHR: Bel /kalça oranı

WHI: Women Health Initiative

VKİ: Vücut kitle indeksi

24 saatlik ambulatuvar KB: 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaşam dönemlerinde FSH, LH, inhibin, östradiol ve progesteronun siklus günlerine göre salınımı

Şekil 2. Homosistein metabolizması

Şekil 3. Vücut kitle indeksi nomogramı (Quetelet indeksi)

Şekil 4. Lipid parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Şekil 5. Düşük risk grubunda HT (-) ve HT (+) gruplarını ayırt etmede prolaktine ait ROC Eğrisi

Şekil 6. Yüksek risk grubunda HT (-) ve HT (+) gruplarını ayırt etmede CRP'ye ait ROC Eğrisi

Şekil 7. Kontrol grubunda, LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosistein düzeylerine ait ROC eğrisi

Şekil 8. Çalışma grubunda, HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP düzeylerine ait ROC eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Pre ve postmenopozal dönemlerdeki androjen üretimi

Tablo 2. Klimakteriumda östrojen eksikliğine bağlı değişimler

Tablo 3. WHO kriterlerine göre OGTT'nin değerlendirilmesi

Tablo 4. NDDG kriterlerine göre OGTT'nin değerlendirilmesi

Tablo 5. Demografik özellikleri açısından iki grubun karşılaştırılması

Tablo 6. Eğitimleri, iş durumları, medeni halleri ve menopoz şekilleri ile iki grubun karşılaştırılması

Tablo 7. Mevcut kronik hastalıkların her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 8. Başvuru şikayetlerine göre iki grubun karşılaştırılması

Tablo 9. Sigara içme, alkol kullanma ve egzersiz yapma durumlarının iki grupta karşılaştırılması

Tablo 10. Çay ve kahve tüketiminin iki grupta karşılaştırılması

Tablo 11. Endokrinolojik parametreler açısından iki grubun karşılaştırılması

Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 13. Yüksek ve düşük lipid profilini gösteren değerlerin her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 14. İnsülin rezistansını gösteren parametrelerinin iki grupta karşılaştırılması

Tablo 15. İnsülin rezistans indekslerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Tablo 16. Prolaktin, hs CRP ve homosistein değerlerinin kardiyovasküler riski gösteren cut off değerlerinin iki grupta karşılaştırılması

Tablo 17. Poliklinikte ölçülen kan basıncı değerlerinin iki grupta karşılaştırılması

Tablo 18. EKG bulgularının her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 19. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 20. EKO bulgularının her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 21. Kontrol grubunda, hipertansiyonu olanlarda kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Tablo 22. Çalışma grubunda, hipertansiyonu olanlarda kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Tablo 23. Kontrol grubunda hiperlipidemisi olan ve olmayan hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Tablo 24. Çalışma grubunda hiperlipidemisi olan ve olmayan hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Tablo 25. Bilateral karotis komminis arter intima media kalınlığının (CCA) her iki grupta karşılaştırılması

Tablo 26. Prolaktin ve hs CRP düzeylerinin hipertansiyonu saptamada ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC)

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz, overlerin yaşlanması ve folliküllerin atrezisine bağlı olarak over fonksiyonlarının kaybını ve bu süreci takiben menstruasyonun kalıcı olarak kesildiği andır. Normal ovulatuvar sıkluslardan menstruasyonun kesilmesine kadar geçen geçiş dönemini kapsayan döneme 'perimenopozal geçiş dönemi' denir. Bu süreç menstrüel sıkluslardaki düzensizliklerle karakterizedir. Yunanca merdiven kelimesinden üretilen 'klimakteriyum' ise kadın hayatının doğurganlık çağından perimenopozal geçiş devresi ve menopozdan sonrada postmenopozal yıllara ulaştığı dönemi gösterir. Tüm bu yıllar, artık artan teknolojinde devreye girmesi ile birlikte kadın hayatının önemli ve uzun bir evresini kapsamaktadır. Bu nedenle bu dönemi ilgilendiren sorunları bilmek ve önceden tesbit edebilmek önem arz eder.

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir. Özellikle koroner kalp hastalıklarına bağlı ölüm insidansları tüm toplumlarda ve her iki cinste yaşla birlikte artış gösterir. Menopoz sonrası kadınlarda, kardiyovasküler hastalık riski aynı yaştaki menopoz öncesi kadınlara göre 2-3 kat yüksektir. Menopoz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamak ve mevcut riski önceden saptamak postmenopozal hastalarda morbidite ve mortaliteyi önlemede bize yardımcı olacaktır.

Framingham risk skorlaması kişilerin kardiyovasküler risk skorunu saptamakta kullanılan güncel bir skorlama sistemidir. Bu skorlama ile yaş, LDL-C, total kolesterol, HDL-C, kan basıncı, diabetes mellitus ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri hesap edilerek 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski saptanabilmektedir. Postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler risklerin patogenezinde yatan insülin rezistansı, hiperlipidemi, obeziteyi, hipertansiyonu, diyet alışkanlıklarını ve fizik egzersiz kısıtlılığını gibi durumlarında saptanması tanı ve tedavi için gereklidir.

Biz bu çalışmada prolaktin, homositein ve hs CRP gibi serum markerlarını kullanarak kardiyovasküler riski ve bu riskin indirekt göstergesi olan insülin rezistansı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve karotid arter kalınlığı gibi faktörleri belirleyebilmedeki yerlerini inceledik. Bu şekilde kardiyovasküler riski erken dönemde öngörebilecek belirteçleri ortaya koyabilmek ve uzun dönem risklerin önlenbilmesini amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. Menopoz tanısı ve terminoloji

Dünya nüfusu bugün hızla yaşlanmaktadır. İnsanlar hızlı gelişen teknolojiler, sağlık hizmetlerindeki ilerlemeler ve koruyucu hekimlik uygulamalarındaki artma nedeniyle artık daha ileri yaşlarını görebilmektedir.

Menopoz klinik olarak 12 aylık amenoresi olan 45 yaşın üstünde bir bayanda diğer biyolojik ve fizyolojik nedenlerin yokluğunda konabilir. Menopoz son adet kanamasıdır ve ovaryan aktivite kaybına bağlı olarak menstürasyonda kalıcı bir sonlanış söz konusudur (1). Bu dönem her kadın için doğal ve fizyolojik olmasına rağmen sonuçları düşünüldüğünde patolojik kabul edilmelidir (2).

Klimakteriyum dönemi yaşlanma süreci içinde üreme çağından, üreme sonrası çağa geçişi gösteren ve kadın hayatının 40'lı yaşlarında başlayıp, yaklaşık 20 yıl kadar süren bir evredir (3). Klimakterium premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemlerden oluşur (1).

2. Menopozun sınıflandırılması

Nedenine göre iki tip menopoz vardır.

a. Fizyolojik (doğal) menopoz

Reprodüktif yıllarda overlerde sürekli bir oosit kaybı söz konusudur. Bu atrezi gonadotropinlerden bağımsız olarak menstrual siklus ve hatta gebelik esnasında da devam eder. Pubertedeki toplam oosit sayısı ve atretik sürecin verimliliği menopoz yaşını belirler (4).

b. İatrojenik menopoz

Adet kanamalarının, ooferektomili veya ooferektomisiz histerektomi sonucu kesilmesidir (5,6). Cerrahi menapoz adı verilir. Radyasyon veya kemoterapi ile de gerçekleşebilir. Radyasyon ile over fonksiyonlarının durdurulması irreversibl olmasına karşılık, kemoterapi sonucu ortaya çıkan yetersizlikler, kullanılan ilaçların türüne bağlı olarak değişmekle birlikte çoğunlukla iki yıl içinde geri dönebilir.

3. Menopoz yaşı ve bu yaşı belirleyen faktörler

1990'lu yıllarda ABD'de hayat beklentisi sadece 49 yıl idi. 2000 yılında, ortalama hayat beklentisi kadınlar için 79,7 yıla ve erkekler için 74,3 yıla ulaştı (7). 2002 yılı verilerine göre Türkiye'de beklenen ortalama kadın ömrünün 73,1 yaş olduğu görülmektedir. Ayrıca kadın nüfusunun %29'u 40 yaş üzerinde olup, toplam Türkiye nüfusunun %5,7'si 65 yaş üzeri kadınlardan oluşmaktadır (8). Bu verilerde göstermektedir ki özellikle günümüzde ve gelecekte menopozal dönem kadın sağlığı önemli bir toplum sağlığı problemi olacaktır. Bu da bizi menopozal dönem ve bu dönemin beraberinde getirdiği sağlık sorunlarını daha detaylı bilmeye ve öğrenmeye mecbur kılmaktadır.

Menopoz görülme yaşı, dünya genelinde yapılmış kesitsel çalışmalardan elde edilen verilere göre 50-52 yaş arasında bildirilmektedir. Fakat bu veriler ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Menopozun görüldüğü ortalama yaş 51,3' tür (9). Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2000 yılında ülkemiz genelindeki merkezlerden elde edilen verilere bakıldığında Türkiye'deki menopoz yaşı yaklaşık 48 olarak hesaplanmıştır.

Birçok değişken faktörün menopoz yaşında rol aldığı öne sürülmüştür. Bunlar genetik, etnik köken, sigara, reproduktif hikaye, galaktoz 1 fosfat üridil transferaz variant varlığı, tip 1 diabetes mellitus hikayesi ve intrauterine dietilstilbestrol maruziyetidir.

4. Menopozdaki endokrinolojik değişiklikler

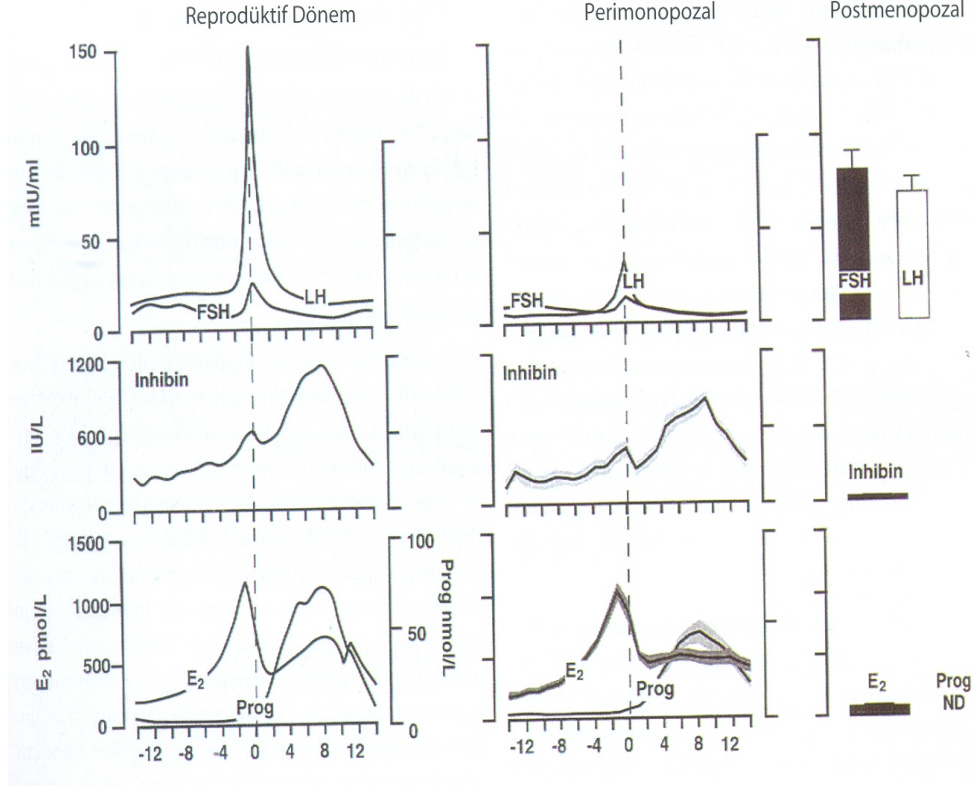
Menopozal süreç içerisinde, ilk endokrinolojik değişiklikler, östradiol, progesteron ve inhibin düzeylerinde azalma ve FSH salınımındaki artıştır. Bu esnada, LH üretimi reproduktif dönemdeki ile aynıdır. Bu olayların sonucunda östradiol salınımı artar ve foliküler faz kısalır. Bu durum siklus süresinde klinik olarak belirlenemeyen belli belirsiz bir kısalmaya sebep olur. Başlangıçta ilk yükselen gonadotropin hormon FSH'tir. LH'in yükselmesi daha ileri ki dönemlerde meydana gelir ve bu nedenle ilk başlangıç dönemlerinde FSH/LH oranları belirgin bir şekilde yükselmiştir. Bu olayda salınım farklılıkları kadar, her iki hormonunda yarılanma süreleri arasındaki farklılıkta önem taşımaktadır (10,11).

Overlerdeki direnç ilerleyici olduğu için daha sonraki dönemlerde foliküler gelişim, FSH'in yükselmesine rağmen yavaşlar ve foliküler faz uzamaya başlar. Bu durum siklus süresini uzatır. Bu dönemde inhibin düzeylerindeki azalma ve FSH'taki yükselme belirginleşir. Ancak yinede serum estradiol seviyelerindeki azalma görülmeyebilir (Şekil 1). Nitekim LH ve östradiol düzeyleri normal olsa bile FSH düzeyi 25 IU/L'ye ulaşmış, siklus düzeni ve vazomotor semptomlar açısından bulgu veren 40 yaş üzeri kadınların klimakteriumda oldukları kabul edilir. Ancak bu dönemde yapılan çalışmalar GnRH seviyelerinde herhangi bir değişim olmadığı, normal foliküler gelişim ve ovulasyon meydana gelebileceği gibi, korpus luteum fonksiyonunun da tam olabileceğini göstermişlerdir (12, 13).

Daha ileri ki dönemlerde overlerdeki direncin ilerlemesi ile folikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol sentezi, ovulasyonu sağlayan LH pikine izin vermeyecek seviyelere iner. Böylelikle, anovuluar sikluslar ortaya çıkar. FSH'ın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar. Bu artış 40 IU/L'ye ulaştığında ise follikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. Böylece son adet kanaması görülür. Cerrahi menopozda ise, serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeye yaklaşık 1 ay sonra ulaşır, 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak seniliumda en alt düzeylerine iner (14,15).

Östrojen üretimi:

Reproduktif dönemde siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişen serum östradiol düzeyleri, postmenopozal dönemde 10-20 pg/ml'ye, ortalama 24 saatlik salınım miktarı ise 350 mikrogramdan 45 mikrograma iner ve bunun büyük bir kısmı, östronun ekstraplandüler periferik konversiyonundan üretilir. Östron ise büyük oranda androstenedionun periferik aromatisasyonu ile sentezlenir ve postmenopozal östron/östrodiol oranı, östron lehine artış gösterir. Yani postmenopozal bir kadında baskın östrojen, östron formudur. Bu üretimde periferik doku rol oynadığı için, bu dokunun fazla olduğu obez kadınlarda östrojen konsantrasyonu daha fazladır (14,16).



Şekil 1. Yaşam dönemlerinde FSH, LH, inhibin, östradiol ve progesteronun siklus günlerine göre salınımı

Dolaşımdaki östron albümine zayıf olarak bağlandığı ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmadığı için östradiole göre daha hızlı klirense sahiptir. Postmenopozal konsantrasyonu yaklaşık 35 pg/ml, günlük üretimi ise 55 mikrogramdır (10,17).

Androjen üretimi:

Post menopozal dönemde androjen üretimi azalır. Bu dönemde periferik androjenlerin en önemli kaynağı olan adrenal bezden salınan serum androstenedion düzeyleri yarı yarıya düşer (Tablo 1).

Postmenopozal gonadotropin hormonlarda meydana gelen yükselme sonucu over stromasından testesteron üretimi artış gösterir. Böylelikle total androstenedion miktarı azalıp periferik testesteron üretimi düşse bile bunu over stromasından üretilen testesteron kompanse eder. Birkaç yıl süren bu yükselme daha sonra tekrar düşer. Androjen seviyeleri ile ilgili olan ve puberte ile birlikte artan seksüel kıllanma, libido, kemik yoğunluğu, adale kütlesi ve immun gelişim geriler (18).

Tablo 1. Pre ve postmenopozal dönemlerdeki androjen üretimi

		Androstenedion	Testosteron	DHEA	DHEA-S
Premenopozal	Plasma	150 ng/dl	35 ng/dl	4-5 ng/ml	1500 ng/ml
	Günlük salınım	2,7 mg	200 µgr		
Postmenopozal	Plasma	90 ng/dl	25 ng/dl	1,8 ng/ml	300 ng/ml
	Günlük salınım	1,6 mg	150 µgr		

Progesteron üretimi:

Progesteronun hemen hemen tamamı granuloza hücrelerinden üretilir ve midluteal fazda en yüksek seviyeye ulaşır. Perimenopozal dönemde ovulasyon daha nadir gerçekleştiğinden, progesteron seviyeleri de azalır. Progesteron düzeyindeki azalma, kendisini premenstrual semptomların ortadan kalkması ile gösterir. Menopoz sonrası dönemde ise progesteron üretimi belirgin olarak azalır. Postmenopozal progesteronun kaynağı esas olarak adrenal bezdir (19).

Reproduktif çağıdaki kadınlarda adrenal gland, büyük oranda dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), bunun yanı sıra testosteron ve östrojen üretir. Ayrıca kortizol ve aldosteron üretiminden de sorumludur. Yaş arttıkça menopozdan bağımsız olarak adrenal DHEA ve DHEAS düzeylerinin azalmasına rağmen, adrenal östrojen, androstenedion ve testostere salınım düzeyleri genelde sabit kalır. Benzer olarak dolaşımdaki kortizol ve aldosteron düzeyleride menopozdan sonra değişiklik göstermez (16,20).

5. Postmenopozal dönemde östrojen kaybının etkisi

Menopozal süreç ile birlikte vücutta azalan östrojenin sistemik etkileri özellikle östrojen reseptörleri içeren dokularda kendini göstermeye başlar. Böylelikle Tablo 2’de gösterildiği gibi birçok organ ve sistemde patolojik değişikliklere zemin hazırlanır.

Tablo 2. Klimakteriumda östrojen eksikliğine bağlı değişimler

ETKİLENEN ORGAN VE SEMPTOMLARI	
Vulva	Atrofi Distrofi Pruritus vulva
Vajina	Atrofik ve infeksiyöz vajinit Disparoni Seksüel fonksiyon kaybı
Üriner sistem	Sistoüretit Ektropion Pollakiüri Urge inkontinans Stress inkontinans
Uterus ve pelvik taban	Genital prolapsus
Deri ve mukozalar	Atrofi, kuruluk ve kaşıntı Kolay travmatize olma Esneklik kaybı Saçlarda kuruluk ve dökülme Yüzde hafif kıllanma Ağız kuruluğu
Kardiyovasküler sistem	Ateroskleroz Koroner kalp hastalığı
Kemik doku	Osteoporoz ve buna bağlı kırık Diş kaybı
Nöroendokrin sistem	Sıcak basması Psikolojik belirtiler Psikoseksüel disfonksiyon Uyku düzensizlikleri

5.1 Vazomotor semptomlar

Sıcak basması şeklinde hissedilen vazomotor dengesizlik, kadınların menopozal geçiş döneminde ve sonrasında karşılaştıkları en belirgin ve sıkıcı semptomdur. Semptomlar östrojen seviyesinin siklustan siklusa ve bazen günden güne dramatik oynamaların olduğu menopozal geçiş döneminde başlayabilir. Sıcak basmaları östrojen yetmezliği sonucu meydana gelir ve hipotalamustaki ısı regülatuar ayar noktasının tekrar ayarlanması olayıdır. Bunlar spontan menopoza giren veya cerrahi ooferektomi geçiren kadınların %65 ile %76'sinde görülür.

5.2 Ürogenital atrofi

Kadın ürogenital sistemi içerisinde vajinada, üretrada, mesanede ve pelvik taban kaslarında östrojen reseptörleri saptanmıştır ve bu organlar östrojene aşırı derecede duyarlıdır. Östrojenin kollojen yıkımını azaltıcı ve kalitesini arttırıcı fonksiyonu vardır. Postmenopozal vajen epitelinde soluklaşma, peteşiler, rugalarda silinme ve kaybolma ile kendini gösteren vajinal atrofi, östrojen eksikliğine bağlı kollojen ve adipoz dokuda kayıp ve su tutma kapasitesinde azalma neticesinde görülür.

Üretra ve mesanede östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Menopoz ile birlikte östrojen düzeylerindeki azalma ile birlikte üretra ve mesane mukozasında atrofi, mesane tabanında yer alan mesane trigonunda atrofi, kan damarlarında ve bağ dokusunda zayıflama, mesane boynunda ve üretral sfinkterde yer alan α -adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma gibi değişiklikler ortaya çıkar. Bütün bunlar, dizüri, pollaküri, urge inkontinans, stress inkontinans gibi şikayetlere neden olur (21).

5.3 Cinsel fonksiyon bozuklukları

Kadınlarda 18-59 yaşlar arasında yapılan bir çalışmada seksüel disfonksiyon %43 olarak saptanmıştır (22). İlerleyen yaş ile birlikte hem erkeklerde hemde kadınlarda seksüel aktiviteye karşı ilginin azaldığı gösterilmiştir. Bu ilgi azalışı kadınlarda daha belirgindir. Azalmış seksüel istek, azalmış seksüel fonksiyon, disparoni ve orgazm olma güçlüğü altta yatan nedenlerdir. Seks hormonlarının azalmasının yanında kişide eşlik edebilecek sistemik hastalıkların varlığı, genel iyilik hali ve psikososyal faktörlerde bu cinsel fonksiyon bozukluklarında rol oynar.

5.4 Kognitif fonksiyonlar, Duygudurum değişiklikleri, Uyku bozuklukları

Menopoz sonrası başta kelime hafızası olmak üzere östrojen replasmanının kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu katkıları bulunduğu dair çalışmalarda mevcuttur (23). Depresyon, anksiyete, irritabilite ve letarji menopozal dönemde karşımıza çıkabilecek duygudurum değişiklikleridir. Menopoz sonrası depresyon sıklığında artış saptanmamıştır (24). Duygudurum esas olarak vazomotor semptomlarla ilişkilidir.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte hem kadınlarda hem erkeklerde uyku bozuklukları ortaya çıkabilir. Östrojen eksikliğine bağlı olarak kadınlarda perimenopozal dönemde uykuya dalmakta ve kaliteli uyku elde etmekte zorluk görülebilir (25). Özellikle gece uyku esnasında ortaya çıkan ‘gece terlemeleri’ ve ‘sıcak basmaları’ nedeniyle uyku düzeni bozulabilir.

5.5 Osteoporoz

Osteoporoz sınırlı stresle dahi mekanik kırığa izin verebilecek, azalmış kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisindeki bozulma nedeniyle kemik kırılabilirliğinde artış ile seyreden, kemik kaybı durumudur.

Tip 1 osteoporoz: Östrojen eksikliğine bağlı postmenopozal osteoporozdur. Bu özellikle trabeküler kemiklerde (kolumna vertebralis, pelvis, proksimal femur, aksiyel iskelet kemikleri) meydana gelir.

Tip 2 osteoporoz: Diğer adıyla senil osteoporoz, her iki cinsten de izlenir. İlerleyen yaşla ilişkilidir. Hem trabeküler hemde kortikal kemikleri (periferal iskelet kemikleri) etkiler.

Sekonder osteoporoz: Hiperparatiroidizm gibi spesifik bir hastalık ya da glukokortikoid, tiroid hormon fazlalığı, antikonvulzan ilaçlar gibi ilaç kullanımı nedeni ile oluşur.

Herhangi bir zamanda kemik dansitesi, gelişim sırasında ulaşılan tepe kemik kütlesine ve sonraki erişkin kemik kaybına bağlıdır. Yaşamın üçüncü dekadında tepe kemik kütlesine ulaşılır. Perimenopozal döneme kadar %0,7/yıl oranında trabeküler kemiklerde azalma şeklinde devam eder (26). Postmenopozal dönemde bu süreç hızlanarak yıllık trabeküler kemiğin %5’inin, toplam kemik kütlesinin ise %1-1,5’inin kaybıyla devam eder.

Kadının genetik altyapısının, yaşam tarzının, diyet alışkanlığının ve eşlik eden hastalıklarının osteoporoz oluşmasında etkili olduğu bilinmektedir. Sigara içimi, kafein kullanımı, alkol alımı kemik kaybını artırırken, kilo aldırıcı aktiviteler yavaşlatıyor görünmektedir. Son menstürasyondan 20 yıl sonrasında trabeküler kemikte %50, kortikal kemikte %30 oranında kayıp saptanmıştır (27).

Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu dual X ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile

ölçülen genç tepe noktasından (gençlerin ortalama seviyesi, beyaz kadınlar için T-skoru) 2,5 standart sapmadan daha fazla sapma olarak tarif etmektedir. Mevcut kırıklar kemik mineral dansitometri (BMD) seviyesinden bağımsız olarak osteoporoz olarak tanımlanırlar. Her iki grupta artmış kırık riskine sahiptir. Düşük Z- skorlu (kendi yaşlıları ile kıyaslanması) hastalar ise sekonder osteoporoz nedenleri açısından araştırılmalıdırlar.

Postmenopozal dönemde osteoporozun yakın takip edilmesi, kemik fraktürlerine sebebiyet vermeden erken dönemde önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması önemli bir kadın sağlığı problemi.

5.6 Kardiyovasküler hastalıklar ve Hormon replasman tedavisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser, serebrovasküler hastalık ve trafik kazası gibi insan hayatını etkileyen ciddi durumlar hariç tutulduğundaki morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir. Kadınlarda ölümlerin %46'si kardiyovasküler hastalık nedeniyle gerçekleşirken, bunların %50'si koroner arter hastalığı nedeniyle oluşur (28,29).

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, arteroskleroz ve inme gibi patolojileri içeren KVH'ların menopoza sonrası dönemde ağırlıklı olarak hızla arttığı görülmektedir. Primer önleme tedbirleri sigara kullanımının bırakılması, günlük beslenme kontrolü, kilo kaybı, kan basıncının azaltılması, diabet ve lipid kontrolüdür.

Koroner kalp hastalıklarından (KKH) ölüm insidansı tüm toplumlarda ve her iki cinsten yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda kalp hastalıklarının başlangıcı erkeklere kıyasla 10 yaş daha geç olur. Menopoz yaşından önce çok az kadın kalp krizine bağlı ölür. Menopoz sonrası kadınların KKH riski aynı yaşta menopoza öncesi kadınlara göre 2-3 kat artar. KKH gelişiminde cinsiyetin ve menopozun rolünü araştıran istatistikler menopoz sonrası oluşan östrojen eksikliğinin postmenopozal KKH'nin artmış riski için en azından kısmi sorumluluk gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (30). Menopozda azalan östrojenin yerine konması ile KKH ve osteoporozu karşı koruma sağlanabileceği düşüncesi uzun yıllar doktorları menopoz sonrası östrojen ve kombine östrojen-progestin tedavisi ile hormon replasmanı yapılmasına yönlendirmiştir. Ancak birçok toplum bazlı geniş gözlemsel çalışmalarda beklenen

sonuçlar elde edilememiştir.

1. Women Health Initiative (WHI) alışması:

WHI alışması, 2005 yılında bitirilmek üzere başlanmış, sağlıklı 50-79 yaş arasındaki postmenopozal kadınlardan oluşan, östrojen ve östrojen/progesteron tedavisi verilerek yapılmış bir çalışmadır (31). WHI alışması hormon replasman tedavisinin postmenopozal semptomları gidermedeki yerini araştırmak için dizayn edilmemiştir. Bu çalışmanın amacı tek başına östrojen (bu kadınlarda histerektomili) veya östrojen/ progesteron (medroksiprogesteron asetat-MPA) kombinasyonunun kardiyovasküler olayları azaltmadaki yerini saptamaktır. Hastalar farklı kollara ayrılarak, kombine sürekli östrojen/progestin (CEE 0,625 mg/MPA 2,5 mg/gün) ve strojen (CEE 0,625 mg) verilmiştir.

Koroner kalp hastalıklarına etkisi: Çalışmalardan biri 16 000 kadın üzerindeki yapılmıştır. Sürekli, kombine östrojen-progesteron alan grup ile plasebo alan grup karşılaştırılmıştır. Bu alışma yaklaşık 5,2 yıllık takip sonrası meme kanseri, KKH, inme ve venöz tromboemboli riskinde artış nedeniyle erkenden Temmuz 2002'de durdurulmuştur. Her ne kadar kolon kanseri ve kırık riskinde de azalış gibi belirgin faydalar gözlenirse de birçok kadın üzerinde östrojen-progesteron kullanımının riskleri izlenmiştir.

WHI çalışmasının diğer bir kolunu oluşturan 11 000 histerektomize kadın plaseboya ve diğer bir gruba östrojen verilmek üzere gruplara ayrılmıştır. Bu alışmada Ocak 2004 yılında inme riskinde artış ve genel sağlık durumuna ek bir katkı sağlamadığının saptanması üzerine durdurulmuştur (32).

Bu çalışmanın daha detaylı incelemelerinde, KVH riskinin yaş bağımlı olduğu, 10 yıldan az menopozda olan veya 50-59 yaş aralığında olanlarda artmış bir risk izlenmemiştir. Ek olarak hormon replasmanı alan geçen postmenopozal kadınlarda almayanlara göre mortalite hızlarında azalma saptanmıştır (33).

Çalışmaların birleştirilerek incelenmesi neticesinde, inme riskinin yaş ve menopoz sresinden belirgin bir şekilde etkilenmediği ortaya çıkmıştır. Ancak, düşük temel risk ve az miktarda hormon tedavisi kullanımının 50-59 yaş aralığında inme riskinde belirgin bir artışa neden olmadıği gösterilmiştir.

2.Östrojen/ Progestin Replasman Çalışması (HERS):

Bu çalışmada östrojenin rekürren KVH olayları üzerine etkisi araştırılmıştır. KVH'ı ve intakt uterusu olan postmenopozal 2763 kadına 2,5 mg medroksiprogesteron asetat veya plasebo ile birlikte 0,625 mg konjuge ekin östrojen (CEE) veya plasebo verilmiştir (34). 4 yıllık takip sonunda HRT grubu ile plasebo grubu arasında KVH yönünden belirgin fark saptanmamıştır. Ancak, HRT grubu tedavinin ilk bir yılı sırasında plasebo grubundan daha çok ikinci bir KVH için risk altında saptanmıştır. Her başarılı yılla birlikte rölatif risk aşağı doğru bir eğim göstermiştir. Bu düşüş statin grubu ilaçların alınımına bağlanmıştır.

Tedavinin ilk yılı sırasında, HRT hastalarında düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde (LDL) %14 düşüş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolde (HDL) %8 artış, buna karşılık trigliseridlerde %10'luk bir yükselme görülmüştür. Progesteronun lipid profili üzerindeki östrojen etkisini azalttığı bulunmuştur. HRT hastalarının tromboembolik olaylar ve pulmoner emboli insidansları artmış saptanmamıştır. Amerikan Kalp Derneği, yalnızca KVH'den primer korunma amacıyla HRT başlanmasını destekleyen verilerin yetersiz olduğunu açıklamıştır. Amerikan Kalp Derneği aynı zamanda KVH'dan sekonder korunma için de HRT başlatılmamasını önermiştir.

Öneriler: WHI ve HERS çalışmaları ve diğer çalışmalara dayanan bilgiler ışığında, orta düzeyde veya ciddi semptomları olan genç postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi kullanımı güvenlidir.

Yayınlanmış kılavuzlara uygun olarak (35, 36), aşağıdakileri önerilmektedir:

- Orta düzeyde ve ciddi menopozal semptomları olan ve östrojen kullanmasında kontrendikasyonu olmayan, peri ve postmenopozal kadınlar, kısa süreli tedaviye uygun adaylardır. Semptomları dindiren en düşük doz östrojen kullanılmalıdır. Tedavi genellikle 5 yılda bitirilmelidir.
- Postmenopozal hormon tedavisi, KVH'nın birincil veya ikincil korunması için herhangi bir yaş yaştaki postmenopozal kadına önerilmemektedir.
- Menopoz semptomları için postmenopozal hormon tedavisi olan kadınlarda, akut gelişen KVH olayları olduğunda tedavi sonlandırılmalıdır ve ikincil korunma amacıyla sürdürülmemelidir.

Geleneksel ve bilinen KVH risk faktörleri içerisinde, artmış LDL, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite ve sigara kullanımı gelmektedir. Geleneksel risk faktörlerinin yanında KVH riskini belirleyen yeni belirteçler ortaya çıkmıştır. C Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, interleukin-6, fibrin ve D-Dimer (37,38). Bunların dışında lipoprotein A ve küçük LDL moleküllerinin artışı ilave belirteçler arasında sayılabilir. Bu bulguların iyi değerlendirilmesi ile kardiyologlar dışında kalan gruplarında KVH tarama ve önlenmesinde rol oynayabileceğini gösterilmiştir (39).

6. Menopozdaki kardiyovasküler risk faktörleri ve bunları belirlemede kullanılan testler

Major kardiyovasküler risk faktörlerin başında kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi yapan total kolesterol, LDL-C, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, diyabet ve insülin direnci, obezite, yaşam tarzı, sigara kullanımı, beslenme bozukluğu (aşırı çay kahve tüketimi), inaktivite, hormon replasman tedavisi kullanmak, premature KKH hikayesi ve EKG’de sol ventrikül hipertrofisi gelmektedir (40,54).

Populasyon çalışmalarına dayanan bilgilerle KKH prediksyonu, birçok yıl takip sonucunda, kan basıncı, sigara kullanımı, total kolesterol ve HDL-C seviyeleri, diyabet ve EKG’de sol ventrikül hipertrofisi hesaplamalarına dayanarak yapılmıştır. Bu prediksyon algoritmaları, skorlama tabloları yapılarak, klinisyenlerin KKH’ı riskinin orta yaş hastalarda hesaplanmasına olanak sağlamıştır. Bu amaçla Wilson ve ark.’ları basit koroner risk prediksyon modelleri geliştirilmeye çalışmışlardır (40). Bu Framingham kalp çalışması ile hastalar toplam 12 yıl takip edilmişlerdir. Bu takip sonucunda, proportional hazard modeller oluşturulup, sonuçlar 10 yıllık KKH insidansını saptamak için adapte edilmiştir. Her iki cins için ayrı skorlama tabloları oluşturulmuştur. Bu skorlama tablolarına internet üzerinden ulaşılabilir (41). Bu tablolarda, yaş, LDL-C, total kolesterol, HDL-C seviyeleri, kan basıncı ölçümleri, diyabet varlığı ve sigara kullanımı hesaplamalara katılmıştır. Bu analizler sonucunda sistem 10 yıllık KKH riskini bize vermektedir.

6.1 Prolaktin

Prolaktin normal meme epitelinin proliferasyonu ve differansiye olmasında görev alan polipeptid bir hormondur (42,43). İnsan prolaktini 6. kromozomun gen lokusundan kodlanır (44).

Deneysel çalışmalar 30 yıl önce prolaktinin pozitif kronotropik ve vazokonstriktif etkilerinin olduğunu göstermiştir (45). Son yıllarda bazı makalelerde prolaktinin kardiyovasküler sistemde bir takım rolleri olabileceği yazılmıştır. Preeklampsi hastalarında, yüksek prolaktin seviyelerinin izlenmesi bu hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (46,47). Bunu periferik sempatik tonus üzerinden yapmakta olduğu söylenmiştir. Bu bilgi ile prolaktinin bu sendromu teşhis etmede faydalı bir marker olabileceği düşünülmüştür.

Essensial hipertansiyonlu erkeklerde kan prolaktin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür, bu seviyelerin düşürülmesi kan basıncının kontrolünü sağlayabilir (48). Bu konu ile ilgili olarak postmenopozal kadınlarda fazla çalışma bulunmamaktadır. Diğer bir yandan, prolaktinomalı kadın ve erkeklerde, yükselmiş insulin rezistansı, vücut kitle indeksi (VKİ), homosistein ve düşük-grade inflamasyon varlığı, kötü kardiyovasküler risk profili ile birlikte (49,50). Bu hastalar, sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, bozulmuş endotel fonksiyonlarına sahiptir, bu durumun prolaktinomanın başarılı tedavisi sonucunda düzeldiği gözlenmiştir (51). Ancak prolaktinin endotel fonksiyonlarına etkisi net bilinmemektedir.

Erken menopozda, kardiyovasküler risk yükselir, bu östrojenin koruyucu etkisindeki azalmaya bağlıdır. Birçok çalışma östrojendeki bu azalmanın kardiyovasküler yan etkilere sebep olmasını ve artmış atherosklerozisle ilişkisini göstermiştir (52,53).

Prolaktinin, kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel etkilerini inceleyen bir çalışmada, prolaktin düzeyleri mikropartikül enzim immunoassay teknoloji ile ölçülmüş. KKH'larının geleneksel risk faktörleri olan yaş, sigara, VKİ, kan lipid profili ve kan şekeri ile korelasyonu saptanmamış ancak univariate analizlerde prolaktinin sistolik ve diastolik periferik kan basınçları ile korele olduğu bulunmuştur. Yüksek tansiyonlu 7 olgunun (sistolik kan basıncı ≥ 140 ve/veya

diastolik kan basıncı ≥ 90) prolaktin seviyeleri $> 8,0$ ng/ml (cutoff değeri olarak %100 sensitivite ve %71 spesifite olan) olarak bulunmuştur (54).

Bu çalışmada prolaktin seviyeleri atheromatoz plakları olan ve olmayan hastalarda ($7,7 \pm 2,6$ 'ya karşı $7,7 \pm 2,8$ ng/mL, $p=0,953$) farklı bulunmamıştır (54). Gene bu çalışmada yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol seviyesi ve sigara içme durumu kullanarak hesaplanan, European Society of Cardiology online HeartScore hesaplayıcısı ile 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplanmış (55). Prolaktin seviyelerinin, HeartScore sonuçları ile korele olduğu hesaplanmıştır ($r=0,364$; $p=0,002$).

Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada ölümcül ve ölümcül olmayan koroner kalp hastalıklarının, kadın ve erkeklerde prolaktin seviyeleri ile prediktif edebilirliğini araştıran bir vaka kontrol çalışmasında, prolaktin düzeylerinin vaka ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı saptanmıştır (erkeklerde odds ratio, 1,21; %95 CI (0.92-1.61), kadınlarda 1,12; %95 CI (0.76-1.64)) (56). Her ne kadar aynı çalışmanın izole bir kolunda yapılan immunohistokimyasal çalışmada postmortem insan koroner arter plaklarında prolaktin reseptörleri gösterilmiştir. Prolaktinin atherosklerotik plak gelişimindeki rolünün anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (56).

Literatürde de belirtildiği gibi çalışmalar esnasında, prolaktin düzeylerinde mümkün olduğunca az oynamalar göstermesi için kan alınmadan önce 24 saat sigara, alkol ve kafein alınmamalı ve 12 saatlik açlıktan sonra sabah saatlerinde kan alınmalıdır (57).

6.2 C Reaktif Protein ve yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP)

Akut faz reaktanlarından olan CRP; 118.000 dalton molekül ağırlığında olup pentraksin ailesi üyesi bir inflamasyon belirteci proteindir. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Yağ dokusu, makrofaj ve monositlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. Plazma konsantrasyonunu belirleyen ana faktör CRP'nin sentez hızıdır. Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı bir serum konsantrasyonu sergilerler. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar cevap oluşturur. Bu cevapla

birlikte makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Özellikle bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörüne bağlanarak CRP sentezini uyarır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolü araştırılmış, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinden üretilebileceğine üzerinde durulmuştur (58,59).

CRP'nin normal kan düzeyi 2 mg/L veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8 mg/L düzeylerinde tesbit edilebilmektedir. Normal değerler bireyler arasında farklılık göstermektedir.

CRP iltihap ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut olarak yükselen bir major akut faz reaktanı olup, endotel hücreleri, makrofajlar ve vasküler düz kaslarda aterojenik rolleriyle ilgili bir çok kanıt vardır. Kalp hastalığı ve akut koroner sendromlu hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (60).

Endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve NIDDM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin genellikle bir arada görüldüğü metabolik sendrom veya insulin rezistans sendromu sıklıkla subklinik inflamasyonun bir bileşenidir. Etyolojisi net gösterilememiş olmasına rağmen CRP düzeylerinin insülin rezistans sendromunun gelişiminde prediktif önemi olduğu gösterilmiştir (61). Artmış CRP düzeylerinin insulin rezistansı ve tip II DM gelişiminde prediktif olduğunu gösteren prospektif çalışmalar bu teoriyi desteklemektedirler (62). Sonuç olarak antiinflamatuvar tedavilerin insülin rezistansının tedavisinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir (63).

CRP üzerindeki çalışmalarda standart ve yüksek sensitiviteli CRP'nin ayırt edilmesi gereklidir. Standart CRP ölçümü akut inflamatuvar olaylarda ve CRP düzeyinin oldukça yükseldiği kronik inflamasyon durumlarında faydalıdır. Yüksek sensitiviteli CRP (hs CRP) ölçümü yaklaşık 20 kat daha hassas sonuç verebilir (sensitivite ~0,2 mg/dl, standart ölçümde ise ~5 mg/dl). Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde ve vasküler inflamasyonda marker olarak kullanılan hs CRP değerleridir (63,64). Çalışmalar göstermiştir ki hs CRP kardiyovasküler hastalık ve inme için güçlü bağımsız bir risk faktörüdür (65). Ayrıca visseral obeziteli olgularda da yükseldiği gösterilmiştir. Obez polikistik over sendromlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hs-CRP değerlerinin 3 mg/L'in üzerindeki düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği belirtilmiştir. hs-CRP'nin

hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (66).

hs-CRP için standart bir referans aralığı mevcut değildir. Ancak American Society for Reproductive Medicine (AHA/CDC) risk gruplarını şu şekilde belirlemiştir (67); 1 mg/L'nin altındaki değerler: düşük risk, 1-3 mg/L arasındaki değerler: orta risk ve 3 mg/L'nin üstündeki değerler: yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır.

6.3 Homosistein

Gözlemsel çalışmalar kan total homosistein seviyelerinin KKH ve inme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (68,69). Norveç'te yapılmış olan prospektif kohort çalışmalarda KKH (70) ve aort kapak stenozu olan hastaların mortalitesi göstermede plazma total homosistein konsantrasyonlarının güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir (71).

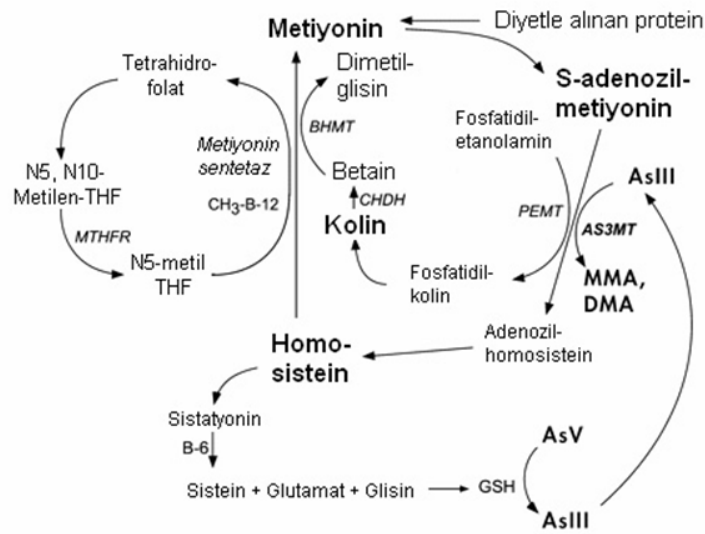
Homosistein ilk kez 1932 yılında Butz ve Du Vigneaud tarafından tanımlanmış sülfür içeren bir aminoasittir (72,73). Homosistein metabolizmasındaki sistationin β -sentetaz başta olmak üzere enzim defektleri sonucu ciddi biçimde artmış homosistein seviyeleri ile seyreden ve homosistinüri denilen hastalık ortaya çıkmaktadır. Homosistinüri için homozigot insanlarda gözde, iskelet sisteminde ve nörolojik sistemde hastalıklar izlenirken, bu hastalar prematüre arterosklerotik vasküler hastalıklar ve venöz trombozlar için artmış risk altındadırlar (74,75). Bu hastalarda prematüre kardiyovasküler olayların yüksek oranda görülmesi yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği teorisini ortaya çıkarmıştır.

İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (76,77). Yükselmiş homosistein düzeylerinin vasküler olaylara neden olması homosisteinin oldukça yüksek reaktivitede bir aminoasit olmasına bağlanabilir. Vasküler endotele toksiktir (78,79) ve LDL'nin oto-oksidasyonuna sebep olabilir (58,80,81) ve tromboz gelişimi üzerine promotor etki gösterebilir (82-86).

Total homosistein düzeyi, kişinin genetik yapısı, cinsiyeti, yaşı, hormonal durumu, diyeti, vitamin eksikliği veya vitamin preparatları kullanımına, fiziksel aktivitesine, çeşitli ilaçlara ve bazı hastalıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Serum kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, kan basıncı, diabet ve renal fonksiyonlarla total homosistein düzeyleri arasında da belirlenmemiş bir ilişki mevcuttur (87).

Yetişkinlerde normal plazma total homosistein düzeyi 10 $\mu\text{mol/L}$ civarındadır. Total homosistein sıklıkla yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve floresan tanımlama yöntemi ile ölçülmektedir (76,77,87-89). Hiperhomosisteinemi kanda homosistein konsantrasyonunun artmasıdır. Homosistein düzeylerinin 15-30 $\mu\text{mol/L}$ olması hafif form, 30-100 $\mu\text{mol/L}$ olması orta form ve 100 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olması ağır form olarak adlandırılır (90).

Homosistein kanda %70 oranında albumine bağlı olarak taşınırken, %30'u disülfid bağlar yapmış halde serbest olarak bulunur. İnsülin düzeylerinin hepatic sistasyon B sentetaz aktivitesini inhibe ederek total homosistein düzeylerini etkilediği bildirilmiştir (91). Bazı çalışmalarda total homosistein düzeyleri ile insülin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsülin bağımsız diabetes mellitusu (NIDDM) olan veya hipertansiyona ek olarak insülin rezistansı olan bazı hastalarda total homosistein seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (92).



Şekil 2: Homosistein metabolizması

6.4 İnsülin direnci ve bunu belirlemede kullanılan testler

Birçok çalışma insülin direncinin tip 2 diabetin bir göstergesi olduğunu göstermiştir (93,94). İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalde daha az biyolojik yanıt oluşturması durumu olup iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere 3 dokuda oluşur. Yakın zamanda yapılan çalışmalar insülin rezistansının aterosklerozisle ilişkili olduğunu göstermiştir (95-97). Bu sebepten ötürü, insülin direncinin teşhisi tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altındaki bireylerin tesbit edilebilmesi için büyük önem taşır.

İnsülin rezistansı hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği kullanılarak ölçülebilmektedir (98). Bu teknik, insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (99,100). Ancak bu test pahalı ve zor uygulanabilir bir test olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda ve toplum üzerinde uygulanabilir bir test değildir. Son zamanlarda insülin sensitivitesini ölçmek için daha kullanışlı testler geliştirilmeye çalışılmıştır (101-106). Bunlar

-
- a. Açlık insülin düzeyi
 - b. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
 - c. Açlık glukoz/Açlık insülin düzeyi
 - d. Homeostatic model assesment-insülin resistance (HOMA-IR)
 - e. Homeostatic model assesment-beta (HOMA-B)
 - f. Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)
-

a.Açlık insülin düzeyi: Çeşitli toplumlarda farklılık göstermekle birlikte açlık insülin değeri $24 \mu\text{U}$ 'nin üzerindeki olgular, insülin direnci olarak kabul edilmektedir (107). Bunun yanı sıra $13 \mu\text{U}$ 'nin üzerindeki değerler insülin direnci olarak uyarıcı kabul edilmelidir. Bazı araştırmacılar farklı zamanlarda ölçülen toplam 3 açlık insülin değerinin ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedir (99,108).

b.Oral glukoz tolerans testi: 12 saat açlığı takiben kan örneği alınır. Daha sonra 5 dakika içinde 300 ml su içine eritilmiş 75 gr glukoz hastaya içtirilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerisine göre 2 saat sonra bir kan örneği daha alınır. Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu'nun (NDDG) önerisine göre ise 2 saat süre ile 30

dakikada bir kan örnekleri toplanır.

Tablo 3. WHO kriterlerine göre OGTT'nin değerlendirilmesi (107,109)

	Açlık glukozu	2.Saat glukozu
Normal glukoz toleransı	<110 mg/dl	<140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	110-140 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabet	≥140 mg/dl	≥200 mg/dl

Tablo 4. NDDG kriterlerine göre OGTT'nin değerlendirilmesi

	Açlık glukozu	30.,60.,90., dk	120. dk
Normal glukoz toleransı	≤115 mg/dl	<200 mg/dl*	<140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	< 140 mg/dl		140-200 mg/dl
Diabet	≥ 140 mg/dl	≥200 mg/dl	≥ 200 mg/dl

*30., 60., 90. Dakikada en az bir değer <200 mg/dl ise

c.Açlık glukoz/Açlık insülin düzeyi: 1998'den beri insülin direncinin teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek, basit kolay uygulanabilir bir testtir (110). Bu oran aşağıdaki şekilde hesaplanır.

$$\frac{\text{Açlık serum glukoz konsantrasyonu } \left(\frac{mg}{dL}\right)}{\text{Açlık serum insülin konsantrasyonu } \left(\frac{\mu U}{mL}\right)}$$

Bu değer insülin direnciyle ters orantılıdır. Değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir (111). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşüktür.

d.Homeostatic model assesment-insülin resistance (HOMA-IR): HOMA-IR yaklaşık 10 yıldır uygulanan insülin direncini saptamakta kullanılan basit ve ucuz bir testtir (112). Açlık plazma glukoz değeri ve insülin konsantrasyonu kullanılarak hesaplanan matematiksel bir testtir. Geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. Matthews ve arkadaşları tarafında

tariflendiği gibi bu şekilde hesaplanır (112).

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık serum glukozu } (\text{mmol/L}) \times 0,055}{22,5} \quad (59)$$

HOMA-IR indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda anlamlı ve doğru sonuç vermesi Açlık glukozu/Açlık insülin hesaplamasına göre önemli bir üstünlüktür. HOMA-IR indeksi için insülin rezistansını tanımlayan kesin bir cut off değer yoktur, literatürde farklı cut off değerler bildirilmiş olup (108,113,114), çoğu çalışmada 2,1'in üzerindeki değerler cut off olarak alınmıştır (112). Verona Diabet Komplikasyonları çalışma grubu, tip 2 Diabetik hastalarda HOMA-IR'nin KVH prevalansı ile korele olduğunu göstermiştir (115).

e.Homeostatic model assesment-beta (HOMA-B): İnsülin sensitivitesi ve pankreas beta-hücre fonksiyonları quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) ve homeostatic model assesment-beta (HOMA-B) indeksleri ile hesaplanabilmektedir (116,117). HOMA-B β-hücre fonksiyonlarını göstermede altın standart bir testtir. Aşağıdaki gibi formüle edilmiştir.

$$\text{HOMA} - \text{B} = \frac{20 \times \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL})}{\text{Açlık glukoz } (\text{mmol/L})} - 3,5 \quad (65)$$

WHI çalışmasında 5,9 yıllık takip sonucunda, 1,584 diabetik hasta 2,198 kontrol grubuyla yaş, ırk, klinik merkez ve takip süreleri açısından eşleştirilmiş. Sonuçta temel açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir yükseklik saptanırken, HOMA-B açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüklük saptanmıştır (tüm değerlerde $p < 0.0001$). Tüm bu dört değerde diabet riski açısından anlamlıdır. Postmenopozal kadınlarda yüksek HOMA-IR ve düşük HOMA-B değerleri yükselmiş diabet riskini göstermektedir (118).

f.Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI): Hepatik insülin sensitivitesini yansıtan hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda

kullanışlı bir testtir. Bu indeksin değeri insülin direnciyle ters orantılı olup insülin rezistansı arttıkça indeks değeri azalır. 0,357' nin altındaki değerler erişkin insülin rezistansını gösterir (116). Aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{Açlık glukoz } (\text{mg/dL})} \quad (63)$$

6.5 Hiperlipidemi

Menopozla beraber lipid profili üzerinde istenmeyen etkiler görülmektedir. Bu etkilerin başında, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış olmasıdır. HDL ve HDL 2 kolestrol fraksiyonlarında ise azalmalar görülmektedir. Framingham çalışmasının bir kısmında, Kannel ve ark. menopozun KVH riski üzerindeki etkisini 55 yaş altı 2873 kadında göstermişlerdir (119). Sonuç olarak KVH insidansının premenopozal kadınlarda, postmenopozal olanlara göre daha az görüldüğü saptanmıştır. Bu farkın ortaya çıkmasında en büyük rolü lipid profilinde menopoz ile ilişkili olarak görülen değişiklikler suçlanmıştır.

Yükselmiş trigliserit düzeyleri ABD'de yaygın bir hastalıktır, bu durum pankreatit, obezite, tip 2 diabet ve metabolik sendrom gibi co-morbid durumlarla da ilişkilidir. Trigliserid düzeyleri, postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla yükselmiştir. Meta-analizler yükselmiş trigliserit düzeylerinin KKH riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu nedendir ki postmenopozal kadınlar düzenli aralıklarla lipid profili açısından moniterize edilmelidirler (120).

Lipid metabolizmasına kısaca bakacak olursak, hepatik trigliserid lipaz, çok düşük dansiteli lipoprotein ve orta dansiteli lipoproteini, LDL kolesterole dönüştürür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein-A'da aterojeniktir ve LDL-kolesterol yükseldiğinde en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserit lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2'yi, kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (121,122).

Birçok çalışmada, HDL-C konsantrasyonunun, kadınlarda koroner kalp hastalığını göstermede en önemli prediktör olduğu belirtilmiştir (123-125).

Framingham kalp çalışması HDL-C değerleri düşük olan kadınların, HDL-C değerleri yüksek olan kadınlara kıyasla KKH açısından 3 kat daha fazla relatif risk taşıdıklarını söylemişlerdir (126).

6.6 Egzersiz

Bugünlerde, düzenli fiziksel egzersiz yapmanın hipertansiyondan, kardiyovasküler hastalıklardan ve inmeden koruduğu fark edilmiştir (127-129). Arterial komplansta azalma kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve kardiyovasküler hastalık için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (130). Birçok egzersiz araştırma çalışmaları, düzenli aerobik egzersizlerin, arterial komplansı gençlerde ve yaşlılarda ve hatta konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda iyileştirdiği göstermiştir (131-134). Egzersiz santral arterial komplansta artmaya neden olmaktadır (135). Arterial komplans yapısal ve fonksiyonel faktörlere bağlıdır. Öncelikle, arterial duvarın elastik intrensik özelliklerinden etkilenir. Elastin ve kollejenlerin varlığı ve elastinin içerdiği kalsiyum miktarı, vazokonstriktör tonustaki değişimleri belirler. Hayvan deneylerinde, yaşlı sıçan aortasındaki yaşa bağlı artmış arterial sertliğin düzenli fiziksel egzersizler ile azaltıldığı saptanmıştır, fakat bunu yaşa bağlı olarak arterial duvarda içerik değişikliklerini (örneğin elastinde artma ve kollojende azalma) değiştirmeden yaptığı saptanmıştır (136).

Kronik egzersiz, nitrik oksit üretimini (endotel ilişkili güçlü bir vazodilatator) (137-140) arttırırken, plazma endothelin-1 konsantrasyonunu (insanlarda vazokonstriktör) azaltır (141). Ayrıca aerobik egzersiz HDL-C düzeylerini arttırırken, total kolesterol, LDL-C ve trigliserit düzeylerini düşürmektedir.

6.7 Diyet, Sigara ve Alkol

a.Diyet: Maymunlarda dizayn edilen çalışmalarda premenapozal yıllarda sağlıklı diyet alan veya aterojenik diyet alan hayvanlar ooferektomize olduktan sonra aterojenik diyet ve konjuge ekin östrojen ile beslenmişler ve atherosklerozis ilerlemesi sırasıyla %70 ve %50 azalmıştır (142). Bu da göstermektedir ki postmenopozal dönemde diyet KKH ile ilişkilidir.

b.Alkol: Birçok çalışmada, orta düzeyde alkol alınımının (en az bir en fazla üç bardak), serum lipidleri üzerinde özellikle de HDL-C düzeylerinde artma gibi,

olumlu etkiler sergilediği gösterilmiştir (143). Gaziano ve arkadaşlarının 74'u kadın toplam 340 daha önce myokard infaktusu (MI) geçirmiş hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, günlük orta miktarda alkol alınımının etkileri, eşit sayıda sağlıklı daha önceden myokard infaktusu geçirmemiş hastalar ile karşılaştırılarak araştırılmıştır (144). HDL-C ve onun diğer subfraksiyonlarının alkol alımıyla kuvvetli ilişkili olduğu ve MI riski ile ters ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Total kolesterol, LDL-C, VLDL veya trigliserit konsantrasyonları için böyle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Moderate alkol kullanımının, yaklaşık olarak günlük 30 gr, HDL-C düzeylerini 4 mg/dL'e ve APO-I düzeylerini 9 mg/dL'e yükselttiği gösterilmiştir (145). Tam tersine fazla miktarlarda alkol alımının değişik mekanizmalar ile KKH ve metabolik sendromu arttırdığı gösterilmiştir (146,147). Fazla miktarda alkol alımı, etanol oksidasyonuna bağlı olarak direk hücresel ve mitokondrial toksisite ile progresif yağ asidi üretimi, hepatik steatosis ve karaciğer zedelenmesi neden olmaktadır (148,149).

c.Sigara: Menopoz, sigara içenlerde yaklaşık iki yıl daha erken görülmektedir (150). Yapılan geniş popülasyonlu kesitsel bir çalışma da, geçmişte sigara içenlerin daha yüksek kan basınçları, açlık plazma glukoz seviyeleri ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiş (151). Sigara kullananlarda, endotelial fonksiyonun bozulmuş olduğu, lipid oksidasyonunun değiştiği ve aterosklerozun arttığı gösterilmiştir. Bu da kardiyovasküler hastalıklarda risk artışını beraberinde getirir. Miyokard infarktüsü ile sigara arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Günde en az 20 adet sigara kullanımı miyokard infarktüsü riskini iki ile dört kat artırır (152). Sigara kullanan postmenopozal kadınlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında vasküler hastalık riski iki katına çıkmaktadır (153,154). Sigara kullananlardaki bu risk artışına katkıda bulunan mekanizmalar arasında, hızlanmış ateroskleroz, koroner spazm, tromboz riski ve endotelial disfonksiyon sayılabilir. Sigara ayrıca yaşla birlikte artan ve lipid peroksidasyonunun etkisinde gerçekleşen karotid arter intima-media kalınlaşmasını hızlandırır (155).

6.8 Obezite

Obezitenin prevalansı artmaya devam etmektedir. Obezite BMI'nin ≥ 30 kg/m² olmasıdır. Bugün obezite sağlık kayıtları iyi tutulan ABD gibi ülkelerin büyük bir sorunudur. 1996'da obezite prevalansı %14 ve altı iken, 2006 verilerine göre

obezite prevalansı %20'lere ulaşmıştır (156).

Obezite, yağ dokusunda trigliseritlerin aşırı miktarda depolanmasıdır. Obezite ve aşırı kilo arasında bir fark vardır. Obezite, vücut yağlarında bir fazlalık olması durumudur. Aşırı kilo ise vücut ağırlığının belli bir standardın ya da ideal ağırlığın üzerinde olması halidir. Herhangi bir yetişkin için ideal ağırlık, aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir.

Kadın: $0,453 \times [100 + (4 \times (\text{cm olarak boy} \times 2,54 - 60))]$

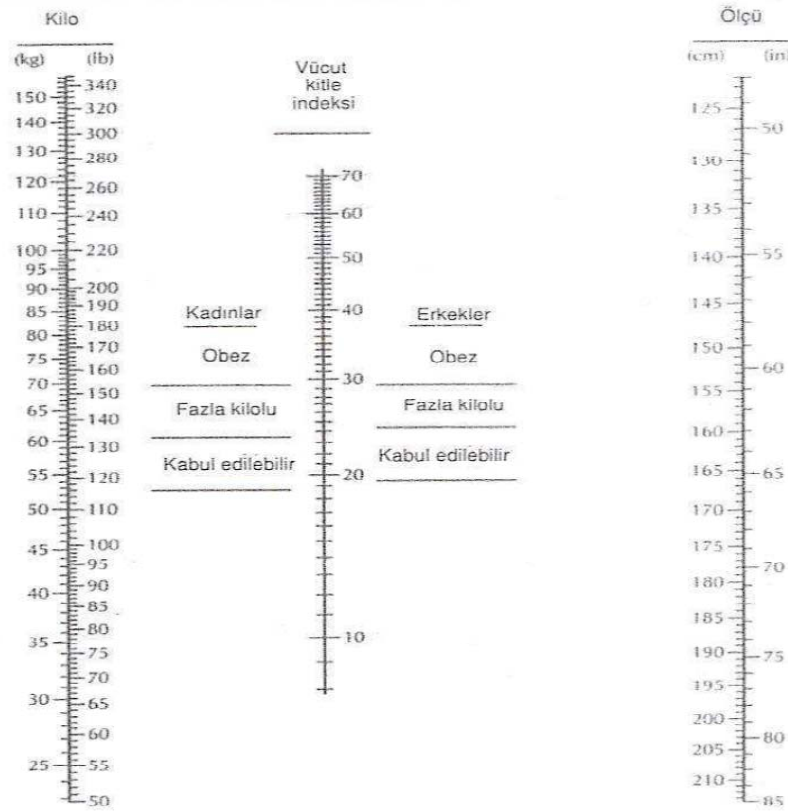
Erkek: $0,453 \times [120 + (4 \times (\text{cm olarak boy} \times 2,54 - 60))]$

Vücuttaki yağ miktarının belirlenmesinde en doğru sonuç veren yöntem su altında vücut yoğunluğunun belirlenmesidir. Hastaları suya sokarak bu yoğunluk ölçümünü yapmak elbetteki pratik değildir. Bu nedenle vücut yağ miktarının belirlenmesinde indeks olarak vücut kıvrımlarının ölçülmesi yöntemi kullanılabilir. Klinikte bu da pek popüler bir yöntem olmadığından dansitometri ölçümlerini çok iyi yansıtan vücut kitle indeks nomogramının kullanılması çok daha kolaydır. Vücut kitle indeksi (Quetelet indeksi); vücut ağırlığının, vücut yüzölçümüne (metrik sistemde) bölünerek hesaplanan bir yöntemdir.

Quetelet indeksi (VKI)=kilogram/m²

VKI'si nomogramı kullanılırken boy ve vücut ağırlığı bir düz çizgiyle birleştirilerek bu çizginin skalayı kestiği değer belirlenir.

Bu nomogram kullanılırken boy ve vücut ağırlığı bir düz çizgiyle birleştirilerek bu çizginin skalayı kestiği değer belirlenir. Ortalama bir yetişkinde vücut kitle indeksi 25'dir. Bu değer 28'i geçtiğinde tedavi gerekmektedir. VKI'nin 30' un üstünde olması halinde ise vücut ağırlığında %30'luk bir fazlalık mevcuttur ve bunun üzerindeki değerlerde yüksek mortalite görülmektedir. VKI'in 40' in üzerinde olması halinde obezitenin oluşturduğu risk, hipertansiyon ve aşırı sigara kullanımında görülenlerle karşılaştırılabilir hale gelmektedir.



Şekil.3 Vücut kitle indeksi nomogramı (Quetelet indeksi)

Apipoz dokunun vücuttaki dağılımı önemlidir. Yağ dokusunun gluteal ve femoral bölgelerde birikimi jinekoid obezite (armut şeklinde) olurken, abdomende birikim android (santral-elma şeklinde) obezite olarak ifade edilir. Bu iki tipin birbirinden ayrımında bel/kalça oranı (WHR) kullanılır. Bel /kalça oranı 0.72' den daha fazla olanlar santral obez olarak kabul edilir. Jinekoid obezitede bu oran <0.72'dir. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülür (157). Gözlemsel çalışmalar, abdominal obezitenin tek başına veya genel obeziteye ek olarak kardiyovasküler sisteme kötü yan etkilerinin olduğunu göstermiştir (158). Bu bilgi araştırmacıları bel çevresini daha dikkatli ölçmeye yönlendirmiştir. Çalışmacılar abdominal obeziteyi tariflemek için bel çevresini erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm kabul etmektedirler.

6.9 Karotid arter intima media kalınlığı

Karotid arter damar duvar kalınlığının ölçülmesi aterosklerotik hastalığın ve buna bağlı gelişebilecek KVH'ların önceden prediksyonunda yol göstericidir. Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekojen alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, ikinci ekojen çizgi adventisyayı, aradaki hipo veya anekojen alan media-adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir (159). Bazı çalışmalar da intima-media kalınlığının 0,8 mm, bazılarına göre ise 1,2 mm'den fazla olmasını anormal olarak kabul edilmektedir. Bu kalınlığın artması, aterosklerotik hastalığın en erken göstergesidir. İntima-media kalınlığının artışı veya fokal plak oluşumu, asemptomatik hastalarda kardiyovasküler semptom gelişme riskini artırır (160).

Ateromatöz karotid plakları, plak uzanımını, lokalizasyonunu, yüzey konturunu ve lüminal stenozu belirlemek için dikkatlice incelenmelidir. Plaklar stenozlardan ziyade emboliler, geçici iskemik atakların en büyük sebebidir. Geçici iskemik atağı olan hastaların yarısından azında belirgin stenoz vardır. Emboli için nidus görevi gören, kanama ve ülserasyon içeren, düşük dereceli aterosklerotik lezyonları saptamak önemlidir. Hemisferik semptomları olan hastaların %50 ila %70'inde kanamalı veya ülsere plak saptanmıştır (159, 160).

6.10 Hipertansiyon

Çok sayıda gözlemsel çalışma kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla sürekli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (161, 162). WHO raporunda yüksek kan basıncının en önde gelen ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (163). Menopoz sonrası kadınlarda KVH riski artar. Major KVH risklerinden biri olan hipertansiyon sıklığı menopoz sonrası artar. Bu artıştan östrojen/androjen oranlarındaki değişme, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, endotelin ve oksidatif stresin artması sorumlu tutulmuştur. Androjen seviyelerindeki artışın da postmenopozal hipertansiyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunu destekleyen bir bulgu da PCOS veya androjen salgılayan tümörü olan kadınlarda kan basıncının yüksek olmasıdır (164).

Arterial komplians sedanter insanlarda yaşıla birlikte azalır (131,165,166). Yaşıla ilişkili olarak santral arterial kompliansta azalma, sistolik kan basıncında artmaya neden olur, bu durum sol ventrikül afterload arttırır ve diastolik kan basıncında azalmaya neden olur, koroner perfüzyonu değiştirir ve nabız basıncını yükseltir (167). Sistolik ve nabız basınçlarındaki artış kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilgilidir (165,168).

III. Materyal Metod

Bu çalışma Mart 2010 - Mart 2011 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği jinekoloji polikliniğine rutin menopoz kontrollerini yaptırmak için başvuran 49-65 yaş aralığındaki toplam 58 menopozlu kadın ile yapıldı. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı ve tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışma prospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Menopoz tanısı 2001 Reprodüktif yaşlanmanın evrelemesi workshop'ında belirlendiği üzere son menstrual siklustan sonra 12 aylık amenoreyi takiben koyuldu (169).

Hastaların, Framingham risk skorlaması kullanılarak 10 yıllık KKH riski hesaplandı. Buna göre hastalar iki gruba ayrılıp incelendi (41). Bizim çalışmamızda Framingham risk skoru (FRS) \geq %20 olan çok yüksek kardiyovasküler riski olan hasta mevcut değildi. FRS \geq %10 olarak hesaplanan postmenopozal kadınlar yüksek kardiyovasküler riskli grup olarak adlandırılıp, çalışma grubunu oluşturdu. FRS $<$ %10 olarak hesaplanan postmenopozal kadınlar ise düşük risk grubu olarak adlandırılıp kontrol grubu olarak çalışmaya katıldılar.

Bu çalışmanın primer amacı postmenopozal hastalarda Framingham risk skorlaması kullanılarak saptanan yüksek kardiyovasküler riskli postmenopozal kadınlar ile düşük kardiyovasküler riskli postmenopozal kadınların serum prolaktin, homosistein ve yüksek sensitiviteli CRP (hs CRP) seviyelerini kullanılarak bu markerların kardiyovasküler hastalık risk prediksyonundaki değerini saptamaktır. Aynı zamanda bu belirteçlerin geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileride incelendi.

Hastaların ilk poliklinik ziyaretlerinde detaylı bir anamnez formu doldurdu. Medeni halleri, meslekleri, menopoza giriş yaşları ve menopoza giriş şekli (cerrahi sonrası girip girmedikleri), menarş yaşları, doğumları, bu doğumların şekli ve sayısı, sigara, alkol, çay ve kahve günlük tüketimleri miktarları, günlük egzersiz süreleri sorgulanıp detayları anamnez kağıdına not edildi. Egzersiz en az 20 dakikalık haftada \geq 5 kez olan aerobik aktivite (yürüyüşü de içeren) şeklinde tanımlandı. Sigara kullananlara halen içenler ve 6 ay içinde bırakmış olanlar dahil edildi. Çay ve kahve tüketiminde günlük içilen bardak sayısı sorgulandı.

Vazomotor şikayetlerin varlığı, stress veya urge inkontinans, disparoni, pruritis, kırık hikayesi, ağrı, uyku bozukluğu ve sinirlilik durumları sorgulandı. Özgeçmişlerinde mevcut diabetes mellitus hikayesi, hipertansiyon varlığı, tiroid hastalıkları, daha önce geçirdikleri ameliyatları, alerjik durumları ve ilaç kullanımları incelendi. Daha önce hormon replasman tedavisi sorgulandı. Takiben hastalara rutin fizik muayeneleri yapıldı.

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi takiben tüm olguların boy ve kiloları ölçüldü. Bu veriler ile 'vücut kitle indeksi (VKİ)' hesaplandı.

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Menopoza girmemiş kadınlar
2. Uygun yaş aralığında olmayanlar
3. Bilinen bir major kalp hastalığı olanlar
4. Diabetes mellitusu olanlar
5. Hiperprolaktinoması olanlar
6. Erken menopoza girenler (<40 yaş)
7. Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Takiben hastalara jinekolojik muayeneye yapıldı. Spekulum muayenesi ve elle palpasyonu takiben ultrasonografi (General Electric Logiq 7, USA) ile pelvik muayene aynı araştırmacı tarafından tamamlandı. Ultrasonografi ile uterus ve bilateral overlerin durumu, endometrial kalınlık ve adnekslerde bir patoloji olup olmadığı değerlendirildi.

Laboratuvar Testleri:

Hastalardan venöz kan örneği ön koldan sahad saat 08:00 ile 10:00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Kanda FSH, LH, E2, TSH, serbest T4, açlık insülin ölçümleri enzim immunoassay yöntemi (Roche Diagnostics, Cobas Integra) kullanılarak ölçüldü.

Açlık kan şekerleri, HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) yapıldı. Hiperlipidemi tanısı antilipidemik ilaç kullanımını ve/veya total kolesterol düzeyi >200 ve/veya LDL düzeyi ≥ 130 olarak saptandığında konuldu.

İnsülin rezistansının belirlenmesinde kullanılan açlık kan şekeri/açlık insülin değeri, homeostatic model assesment-insülin resistance (HOMA-IR), Homeostatic model assesment-beta (HOMA-B) indeksleri ve Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık serum glukozu (mmol/L)} \times 0,055}{22,5} \quad (59)$$

$$\text{HOMA - B} = \frac{20 \times \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL})}{\text{Açlık glukoz (mmol/L)}} - 3,5 \quad (65)$$

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{Açlık glukoz (mg/dL)}} \quad (63)$$

Literatürde HOMA-IR indeksi kullanılarak insülin rezistansı belirleyen kesin bir cut off değer yoktur, ancak bazı çalışmalarda 2,1 üstündeki değerler insülin rezistansını belirlemek için kullanılmıştır (112). Bizde çalışmadaki her iki grubun HOMA-IR değerlerini karşılaştırdık ayrıca literatürde belirtilen cut-off değeri kullanarak (HOMA-IR <2,1 ve $\geq 2,1$) altgrup analizi yaptık.

Gene her iki grubun QUICKI indekslerini karşılaştırdık. Literatürde belirtildiği üzere QUICKI indeksi için 0,357'nin altındaki değerler erişkin insülin rezistansını gösterir (116). Bizde çalışmamızdaki her iki grubun bu cut-off değerine göre (QUICKI indeksi < 0,357 ve $\geq 0,357$) altgrup analizlerini yaptık.

Kan prolaktin düzeyleri, 24 saatlik sigara, alkol ve kafein yasağını takiben ve 12 saatlik açlıktan sonra sabah saatlerinde alındı. Kan prolaktin düzeyleri normal sınırların (>24 ng/ml) üstünde bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Prolaktin

düzeleleri immunoassay yöntemi (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) kullanılarak ölçüldü. Literatürde postmenopozal kadınlarda prolaktin düzeylerinin $>8,0$ ng/mL olması %100 sensitivite ile yüksek periferik kan basıncının, nabız dalgası velositesinin ve 10 yıllık kardiyovasküler mortalitenin göstergesi olarak belirlenmiştir (54). Biz de gruplar arasında prolaktin düzeylerini karşılaştırdık ayrıca bu cut-off değerlerini kullanarak (prolaktin düzeyi <8 ng/mL ve ≥ 8 ng/mL) altgruplara analiz yaptık.

Açlık plazma homosistein ölçümü için alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak -20 °C derecede saklandı. Homosistein ölçümü için tüm serumlar aynı anda yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Yetişkinlerde normal plazma total homosistein düzeyi 10 µmol/L civarındadır. Bizim laboratuvarımız homosistein düzeyinin üst sınırını 13 µmol/L olarak belirlenmiştir. Biz de iki grubun homosistein düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca homosistein düzeyi ≤ 13 µmol/L ve >13 µmol/L olarak altgruplara ayırarak her iki grupta karşılaştırdık.

Serum yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP) konsantrasyonları otomatik kalorimetrik yöntemle (COBAS İNTEGRA 400) ölçüldü. Literatürde hs-CRP değerlerinin 3 mg/L'in üzerindeki düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği belirtilmiştir ve ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (66). Biz de çalışmamızda grupları hs-CRP düzeyi <3 mg/L ve ≥ 3 mg/L olarak altgruplara ayırarak detaylı analizini yaptık.

Kardiak değerlendirme:

Kan basıncı: Hastaların yarım saatlik dinlenme sonrası oturur pozisyonda her iki koldan kan basınçları Erka D-83646 Kallmeyer Medizintechnik (Bad Tölz, Almanya) tansiyon aleti ile ölçüldü. Sağ ve sol koldan yapılan sistolik ve diastolik kan basınçlarının ortalaması alındı. Hipertansiyon tanısı sistolik kan basıncı >140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı >90 mm Hg (30 dakika ara ile ölçülmüş iki değer) saptandığında veya antihipertansif ilaç kullanımı söz konusu ise konuldu.

Elektrokardiografi (EKG): Her hastaya elektrokardiyogram (PETAŞ Kardiopet 600) çekildi. EKG'ler kardiyolog tarafından değerlendirildi. EKG'de sinus hızı, QRS uzunluğu, PR aralığı ve corrected QT mesafesi aşağıda belirtildiği gibi hesaplandı. Tüm EKG'ler sinus hızında idi. Tüm bu değerleri iki grup arasında

karşılaştırıldı. Corrected QT mesafesi hesaplanmasında Bazett formülü kullanıldı.

$$\text{Corrected QT} = \frac{\text{QT mesafesi}}{\sqrt{\text{RR mesafesi}}}$$

Transtorasik ekokardiografi (EKO): Hastalara aynı kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiografi (EKO) (General Electric, vivid 7, 3,75 mHz prob) Amerikan Society of Ekokardiogram kılavuzuna uygun olarak yapıldı. EKO’da interventriküler septum (IVS diastol) kalınlığı, sol ventrikül anterior duvar kalınlığı (LVPW diastol), sol ventrikül diastol sonu çapı (LVEDD diastole), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD sistol), sistolik fonksiyonları gösteren fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu, aort kökü çapı, sol atrium çapı, mitral içe akım kullanılarak erken diastolik velosite ve geç diyastolik velosite (E/A velosite) ve pulmoner akım velosite değerleri ölçüldü. Bu değerler kullanılarak iki grup karşılaştırıldı.

Ambulatuvar kan basıncı: Hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorü (Meditech, Macaristan) takıldı. Ortalama sistolik kan basıncı, ortalama diastolik kan basıncı, ortalama arteryel basınç (MAP), ortalama nabız basıncı (mean PP) ve ortalama kalp hızı (mean HR) değerleri kayıt edildi ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanıldı.

Bilateral karotid arter renkli Doppleri: Hastalara takiben radyoloji bölümünde bilateral karotid arter renkli doppler ultrasonografisi (Logiq 7, ABD) cihazı ile yapıldı. Sağ ve sol karotis kommunis arter (CCA) kalınlığı ve ortalama değerleri ölçüldü. Her iki grupta karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson’un Ki-Kare ya da Fisher’in Kesin

Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi.

Hipertansiyon, HOMA-IR ve LDL düzeylerine göre normal olan olgularla normal olmayan olguları ayırt etmede prolaktin, homosistein ve CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC analiziyle araştırıldı. Eğri altında kalan alan ve %95 güven aralığı hesaplandı. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması durumunda Youden indeks kullanılarak en iyi kesim noktaları tespit edildi. Ayrıca, bu kesim noktalarındaki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ve doğruluk oranları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 58 postmenopozal hasta dahil edildi. Framingham risk skoru (FRS) \geq %10 olan postmenopozal hastalar yüksek riskli grup olarak çalışma grubunu oluşturdu, FRS $<$ %10 olan hastalar ise düşük risk grubu olarak adlandırıldı. Düşük risk grubundakiler kontrol grubu olarak kullanıldı. Kontrol grubunda toplam 39 (%67,24) postmenopozal kadın varken, çalışma grubunda toplam 19 (%32,75) postmenopozal kadın mevcuttu.

Bu iki grubun demografik özellikleri, eğitimleri, iş durumları, medeni halleri ve menopoz şekilleri Tablo 5 ve 6’te gösterildi. Çalışma grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında menopoz süresi, kilo ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). Tüm bu parametreler çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 5. Demografik özellikleri açısından iki grubun karşılaştırılması

Demografik özellikler	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
Yaş (yıl) Ortalama \pm sd	54,07 \pm 5,31	55,84 \pm 5,0	0,231
Menopoz yaşı (yıl) Ortalama \pm sd	48,71 \pm 2,84	47,42 \pm 3,56	0,140
Menopoz süresi (yıl) Ortanca (min-mak)	4 (1-12)	6 (1-23)	0,036*
Boy (cm) Ortalama \pm sd	160 \pm 5,06	159,89 \pm 3,81	0,449
Kilo (kg) Ortalama \pm sd	70,29 \pm 11,85	79,02 \pm 11,08	0,009*
VKİ (kg/m ²) Ortalama \pm sd	27,10 \pm 4,14	30,93 \pm 4,42	0,002*
Menarş yaşı (yıl) Ortalama \pm sd	13,33 \pm 1,45	13,78 \pm 1,90	0,317
Doğum sayısı Ortanca (min-mak)	2 (0-9)	3 (1-6)	0,242
Sezaryen Ortanca (min-mak)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,254
Normal doğum Ortanca (min-mak)	2 (0-9)	3 (0-6)	0,980
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test ve normal dağılan verilerde independent Samples Student T testi kullanılmıştır			

Tablo 6. Eğitimleri, iş durumları, medeni halleri ve menopoz şekilleri ile iki grubun karşılaştırılması

Demografik parametreler		Kontrol grubu (n=39)		Çalışma grubu (n=19)		p
		n	%	n	%	
Eğitim	Okur-yazar değil	2	5,1	2	10,5	0,140
	İlkokul	9	23,1	6	31,6	
	Ortaokul	3	7,7	3	15,8	
	Lise	8	20,5	3	15,8	
	Üniversite	17	43,6	5	26,3	
İş durumu	Ev hanımı	22	56,4	12	63,2	0,872
	Emekli	9	23,1	4	21,1	
	Çalışan	8	20,5	3	15,8	
Medeni hal	Evli	31	79,5	14	73,7	0,827
	Dul	4	10,3	3	15,8	
	Bekar	4	10,3	2	10,5	
Menopoz şekli	Spontan	33	84,6	15	78,9	0,714
	Cerrahi	6	15,4	4	21,1	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır						

Grupların başvuru şikayetlerine göre dağılımı ve mevcut kronik hastalıkları açısından grupların karşılaştırılması Tablo 7 ve 8'de verilmiştir.

Mevcut kronik hastalıklar incelendiğinde her iki grupta da diabetes mellitusu olan hasta yoktu. Çalışma grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,005$).

Tablo 7. Mevcut kronik hastalıkların her iki grupta karşılaştırılması

Kronik hastalıklar		Kontrol grubu (n=39)		Çalışma grubu (n=19)		p değeri
		N	%	N	%	
Diabet	Var	0	0	0	0	-
	Yok	39	100	19	100	
Hipertansiyon	Var	16	41,0	15	78,9	0,007*
	Yok	23	59	4	21,1	
Hiperlipidemi	Var	24	61,5	17	89,5	0,028*
	Yok	15	38,5	2	10,5	
Tiroid bozukluğu	Var	10	25,6	7	36,8	0,379
	Yok	29	74,4	12	63,2	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır						

Tablo 8. Başvuru şikayetlerine göre iki grubun karşılaştırılması

Şikayetler		Kontrol grubu (n=39)		Çalışma grubu (n=19)		p değeri
		N	%	N	%	
Vazomotor semptom	Var	25	64,1	10	52,6	0,402
	Yok	14	35,9	9	47,4	
Stress inkontinans	Var	11	28,2	8	42,1	0,290
	Yok	28	71,8	11	57,9	
Urge inkontinans	Var	13	33,3	7	36,8	0,792
	Yok	26	66,7	12	63,2	
Disparanui	Var	9	23,1	5	%26,3	0,787
	Yok	30	76,9	14	73,7	
Kırık hikayesi	Var	2	5,1	0	0	0,315
	Yok	37	94,9	19	100	
Ağrı	Var	12	30,8	9	47,4	0,217
	Yok	27	69,2	10	52,6	
Pruritis	Var	6	15,4	4	21,1	0,592
	Yok	33	84,6	15	78,9	
Uyku bozukluğu	Var	24	61,5	11	57,9	0,790
	Yok	15	38,5	8	42,1	
Sinirlilik	Var	21	53,8	10	52,6	0,931
	Yok	18	46,2	9	47,4	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır						

Her iki grubun sigara içme, alkol kullanma ve egzersiz yapma durumları ile çay ve kahve tüketiminin karşılaştırılması Tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Sigara içme, alkol kullanma ve egzersiz yapma durumlarının iki grupta karşılaştırılması

Madde kullanımı ve egzersiz		Kontrol grubu (n=39)		Çalışma grubu (n=19)		p değeri
		N	%	n	%	
Sigara	Yok	27	69,2	11	57,9	0,394
	Var	12	30,8	8	42,1	
Alkol	Yok	39	100	19	100	-
	Var	0	0	0	0	
Egzersiz	Düzenli	22	56,4	9	47,4	0,517
	Yok	17	43,6	10	52,6	
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır						

Tablo 10. Çay ve kahve tüketiminin iki grupta karşılaştırılması

Çay ve kahve tüketimi	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
Çay (bardak)	5 (0-15)	4 (0-20)	0,980
Kahve (bardak)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,446
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Grupların endokrinolojik parametreleri Tablo 11’de ve biyokimyasal parametreleri Tablo 12’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 11. Endokrinolojik parametreler açısından iki grubun karşılaştırılması

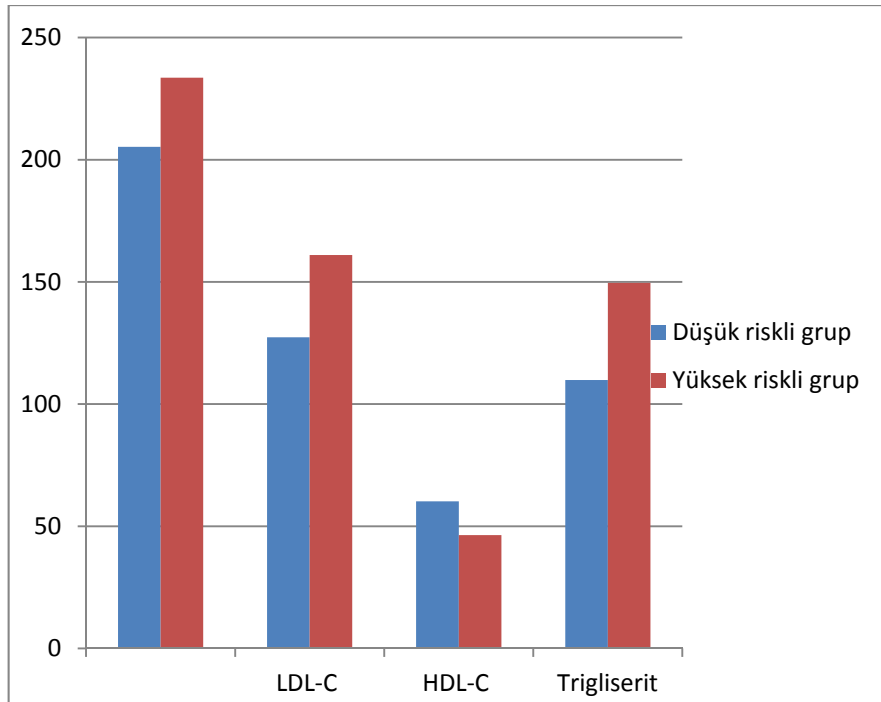
Hormonlar	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
FSH (mIU/mL)			
Ortalama± Sd	65,29±19,23	69,84±19,23	0,328
LH (mIU/mL)			
Ortalama± Sd	51,05±12,97	48,01±11,67	0,362
E2 (pg/mL)			
Ortanca (min-mak)	15,0 (5-91,83)	11,5 (5-24,19)	0,126
TSH (µIU/mL)			
Ortanca (min-mak)	2,08 (0,38-11,68)	2,83 (0,63-4,99)	0,703
Serbest T4 (ng/dL)			
Ortanca (min-mak)	1,19 (0,90-1,85)	1,04 (0,83-1,46)	0,142
Prolaktin (ng/mL)			
Ortalama± Sd	8,98 ±4,59	9,53±5,41	0,954
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri Tablo 12’de verilmiştir. Çalışma gruptandaki hastaların total kolesterol, LDL-C ve trigliserit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca çalışma grubundaki hastaların HDL-C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin her iki grupta karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
AKŞ (mg/dL)			
Ortalama± Sd	96,12±10,40	97,63±9,09	0,637
Total kolesterol (mg/dL)			
Ortalama± Sd	205,27±37,77	233,58±47,08	0,031*
LDL-C (mg/dL)			
Ortalama± Sd	127,35±28,67	161±43,67	0,002*
HDL-C (mg/dL)			
Ortalama± Sd	60,22±13,62	46,37±7,39	0,000*
Trigliserit (mg/dL)			
Ortalama± Sd	109,83±47,69	149,58±58,15	0,010*
Vit B12 (pg/mL)			
Ortanca (min-mak)	323,0 (135-1577)	360,61 (123-585)	0,660
Folik Asit (ng/mL)			
Ortalama± Sd	10,15±3,79	9,72±3,28	0,765
Ferritin (µg/L)			
Ortanca (min-mak)	48,9 (2,56-150,7)	72,87 (12,56-207)	0,091
hs CRP (mg/L)			
Ortanca (min-mak)	2,57 (0,47-16,29)	2,82 (0,56-8,90)	0,375
Homosistein (µmol/L)			
Ortalama± Sd	10,14 ±3,29	10,24±3,37	0,987
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Şekil 4. Lipid parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması



Her iki grup total kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında çalışma grubunda total kolesterol >200 mg/dL olanların oranı oldukça yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gene çalışma grubunda LDL-C düzeyleri \geq 130 mg/dL olan hasta sayısı daha fazlayken, kontrol grubunda düşük olanlar çoğunlukta idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). HDL-C düzeyi <50 mg/dL olan hasta sayısı gene çalışma grubunda daha fazla iken, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük idi. Trigliserit düzeyleri <150 mg/dL olanların sayısı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p<0.05) (Tablo 13).

Tablo 13. Yüksek ve düşük lipid profilini gösteren değerlerin her iki grupta karşılaştırılması

Lipid profili	Kontrol grubu (n=39) n (%)	Çalışma grubu (n=19) n (%)	p değeri
Total kolesterol			
\leq 200 mg/dL	17 (%43,6)	4 (%21,1)	0,081
>200 mg/dL	22 (%56,4)	15 (%78,9)	
LDL-C			
<130 mg/dL	21 (%53,8)	4 (%21,1)	0,017*
\geq 130 mg/dL	18 (%46,2)	15 (%78,9)	
HDL-C			
\geq 50 mg/dL	27 (%69,2)	4 (%21,1)	0,001*
<50 mg/dL	12 (%30,8)	15 (%78,9)	
Trigliserit			
<150 mg/dL	34 (%87,2)	11 (%57,9)	0,016*
\geq 150 mg/dL	5 (%12,8)	8 (%42,1)	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır			

Her iki grupta insülin rezistansını karşılaştıran testlerin sonuçları Tablo 14’de verilmiştir. Her iki grubun karşılaştırıldığı bu tabloda insülin açlık, HOMA-IR, HOMA-B ve QUICKI testleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, Trigliserit/HDL oranı çalışma grubunda anlamlı olarak yüksekti (p=0.000).

Tablo 14. İnsülin rezistansını gösteren parametrelerinin iki grupta karşılaştırılması

İnsülin rezistansı parametreleri	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
İnsülin Açlık (µU/mL)	8,31 (2,5-121,60)	7,83 (3,7-68,32)	0,980
HOMA-IR	2,01 (0,53-28,24)	1,82 (0,85-16,45)	0,954
HOMA-B	96,27 (23,15-1409,86)	90,46 (32,36-711,98)	0,986
QUICKI	0,342 (0,252-0,432)	0,348 (0,264-0,390)	0,954
Trigliserit/HDL	1,67 (0,53-6,16)	3,17 (1,16-6,55)	0,000*
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalar insülin rezistansı indekslerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 15). HOMA-IR $\geq 2,1$, QUICKI $< 0,357$ ve açlık kan şekeri/açlık insülin $\leq 4,5$ değerleri insülin rezistansını göstermektedir.

Tablo 15. İnsülin rezistans indekslerinin iki grup arasında karşılaştırılması

İnsülin rezistansı	Kontrol grubu (n=39) n (%)	Çalışma grubu (n=19) n (%)	p değeri
HOMA-IR			
Normal	20 (%51,3)	12 (%63,2)	0,285
Rezistans	19 (%48,7)	7 (%36,8)	
QUICKI			
Normal	13 (%33,3)	5 (%26,3)	0,411
Rezistans	26 (%66,7)	14 (%73,7)	
AKŞ/Açlık insülin			
Normal	34 (%87,2)	16 (84,2)	0,524
Rezistans	5 (%12,8)	3 (%15,8)	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır			

Prolaktin, hs-CRP ve homosistein cut off değerlerine göre gruplar arası değerlendirme yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 16. Prolaktin, hs CRP ve homosistein değerlerinin kardiyovasküler riski gösteren cut off değerlerinin iki grupta karşılaştırılması

Kardiyovasküler risk parametreleri	Kontrol grubu (n=39) n (%)	Çalışma grubu (n=19) n (%)	p değeri
Prolaktin			
<8 ng/mL	24 (%61,5)	12 (%63,2)	0,570
≥8 ng/mL	15 (%38,5)	7 (%36,8)	
hs CRP			
<3 mg/L	23 (%59,0)	10 (%52,6)	0,429
≥3 mg/L	16 (%41,0)	9 (%47,4)	
Homosistein			
≤13μmol/L	31 (%79,5)	16 (%84,2)	0,481
>13μmol/L	8 (%20,5)	3 (%15,8)	
Gruplar arasındaki karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır			

Her iki grubun ilk başvurularında poliklinik şartlarında ölçülen sağ kol ve sol kol sistolik ve diastolik kan basınçları ve bunların ortalamaları tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Poliklinikte ölçülen kan basıncı değerlerinin iki grupta karşılaştırılması

Kan basıncı (KB) (mmHg)	Kontrol grubu (n=39) Ortalama± Sd	Çalışma grubu (n=19) Ortalama± Sd	p değeri
Ortalama Sistolik KB	111,79±15,95	115,78±13,46	0,352
Ortalama Diastolik KB	73,20±8,06	76,31±9,55	0,200
Sağ kol sistolik KB	112,3±15,8	115,78±16,77	0,443
Sağ kol diastolik KB	73,07±9,22	76,31±10,11	0,229
Sol kol sistolik KB	110,76±17,37	115,78±12,61	0,267
Sol kol diastolik KB	73,33±8,68	76,31±10,65	0,260
Normal dağılan verilerde independent Samples Student T Testi kullanıldı			

Her iki grubun elektrokardiografi (EKG) bulguları, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri ve transtorasik ekokardiografi (EKO) ile ilgili bilgileri sırasıyla Tablo 18, 19 ve 20’te verilmiştir.

Tablo 18’te gösterildiği gibi QRS mesafesi normal sınırdan olmakla birlikte, yüksek risk grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p>0,006$).

Tablo 18. EKG bulgularının her iki grupta karşılaştırılması

EKG bulguları	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortalama± Sd	Ortalama± Sd	
QRS	0,08±0,11	0,09±0,01	0,006*
PR Aralığı	0,15±0,02	0,16±0,02	0,242
Corrected QT	426,48±39,37	409,79±34,92	0,296
Kalp hızı (atım/dk)	71,74±10,39	74,26±17,72	0,829
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde ortalama sistolik kan basıncı ve ortalama nabız basıncı çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tablo 19. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin her iki grupta karşılaştırılması

Ambulatuar KB	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortalama± Sd	Ortalama± Sd	
Mean sis. (mmHg)	117,20±13,05	124,57±14,38	0,049*
Mean dia. (mmHg)	72,05±7,76	72,68±7,53	0,251
Mean MAP (mmHg)	86,87±9,35	90,0±8,78	0,083
Mean nabız basıncı	44,38±6,57	51,89±11,68	0,011*
Mean HR (atım/dk)	76,0±11,93	78,21±9,36	0,222
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Gruplar arasında ekokardiografi bulguları karşılaştırıldığında çalışma grubundaki hastaların fraksiyonel kısım (%), ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül diastolik fonksiyon göstergesi olan mitral içe akım ölçümü olan E/A oranının ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Gene çalışma grubundaki hastaların sol atrium çapının kontrol grubuyla kıyaslandığında daha büyük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 20. EKO bulgularının her iki grupta karşılaştırılması

EKO bulguları	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortalama± Sd	Ortalama± Sd	
IVS Dias. Kalınlığı (mm)	9,61±1,22	10,26±1,52	0,175
LVPW Dias. Kalınlığı (mm)	9,53±0,88	10,15±1,21	0,060
LVEDD (mm)	44,92±3,02	44,73±4,14	0,887
LVESD (mm)	29,17±3,96	29,21±2,57	0,476
Fraksiyonel kıs. (%)	36,61±2,41	34,84±2,52	0,004*
Ejeksiyon Frak. (%)	66,61±3,20	64,21±3,15	0,002*
Aort kökü (mm)	28,00±2,80	28,89±2,99	0,246
Sol Atrium (mm)	32,96±5,74	35,78±4,00	0,019*
E vel./A vel. Oranı	0,89±0,28	0,74±0,23	0,033*
Pulm velosite (m/sn)	0,93±0,11	0,98±0,11	0,295
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda incelendi. Bu markerların serum düzeyi Tablo 21 ve 22’de gösterildi.

Tablo 21. Kontrol grubunda, hipertansiyonu olanlarda kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Kontrol grubu (n=39)	Ortalama-ortanca	p değeri
Prolaktin (ng/mL)		
Hipertansif (n=16)	10,27 ± 4,35	0,049*
Normotansif (n=23)	8,09 ± 4,63	
Homosistein (µmol/L)		
Hipertansif (n=16)	9,09 ± 2,78	0,084
Normotansif (n=23)	10,87 ± 3,48	
hs-CRP (mg/L)		
Hipertansif (n=16)	3,13 (0,5-16,0)	0,263
Normotansif (n=23)	2,43 (0,47-16,29)	
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır		

Yüksek riskli hasta grubu incelendiğinde (n=19) bu hastaların 15’i (%78,94) hipertansif idi. Hipertansif hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, hs-CRP’nin hipertansiyonu olanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

Tablo 22. Çalışma grubunda, hipertansiyonu olanlarda kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Çalışma grubu (n=19)	Ortalama-ortanca	p değeri
Prolaktin (ng/mL)		
Hipertansif (n=15)	13,28 (5,07-24,0)	0,810
Normotansif (n=4)	6,75 (5,46-15,26)	
Homosistein (µmol/L)		
Hipertansif (n=15)	10,87 ± 3,49	0,080
Normotansif (n=4)	7,85 ± 1,35	
hs-CRP (mg/L)		
Hipertansif (n=15)	5,77 (1,2-8,9)	0,001*
Normotansif (n=4)	0,85 (0,56-0,88)	
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır		

Her iki grupta, hiperlipidemisi olan ve olmayan hastaların serum prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri incelendi. Bu markerların düzeyleri Tablo 23 ve 24’de verildi.

Tablo 23. Kontrol grubunda hiperlipidemisi olan ve olmayan hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Kontrol grubu (n=39)	Ortalama-ortanca	p değeri
Prolaktin (ng/mL)		
Hiperlipidemi var (n=16)	9,35 ± 4,78	0,765
Hiperlipidemi yok (n=23)	9,35 ± 4,78	
Homosistein (µmol/L)		
Hiperlipidemi var (n=16)	10,59 ± 3,44	0,368
Hiperlipidemi yok (n=23)	9,42 ± 3,03	
hs-CRP (mg/L)		
Hiperlipidemi var (n=16)	2,44 (0,47-16,29)	0,809
Hiperlipidemi yok (n=23)	2,87 (0,78-16,0)	
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır		

Tablo 24. Çalışma grubunda hiperlipidemisi olan ve olmayan hastaların kan prolaktin, homosistein ve hs-CRP düzeyleri

Çalışma grubu (n=19)	Ortalama-ortanca	p değeri
Prolaktin (ng/mL)		
Hiperlipidemi var (n=17)	6,75 (5,07-24,0)	1,000
Hiperlipidemi yok (n=2)	7,01 (6,3-7,72)	
Homosistein (µmol/L)		
Hiperlipidemi var (n=17)	9,74±3,15	0,070
Hiperlipidemi yok (n=2)	14,45±2,48	
hs-CRP (mg/L)		
Hiperlipidemi var (n=17)	2,82 (0,56-8,9)	0,749
Hiperlipidemi yok (n=2)	4,47 (1,39-7,56)	
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır		

Her iki gruptaki hastaların bilateral karotis komminis arter intima media kalınlığı (CCA) tablo 25’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 25. Bilateral karotis komminis arter intima media kalınlığının (CCA) her iki grupta karşılaştırılması

CCA kalınlığı (mm)	Kontrol grubu (n=39)	Çalışma grubu (n=19)	p değeri
	Ortalama± Sd	Ortalama± Sd	
Ortalama kalınlık	0,68±0,11	0,68±0,11	0,833
Sol CCA kalınlığı	0,70±0,13	0,72±0,14	0,980
Sağ CCA kalınlığı	0,65±0,11	0,64±0,10	0,594
Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney test kullanılmıştır			

Korelasyon analizleri:

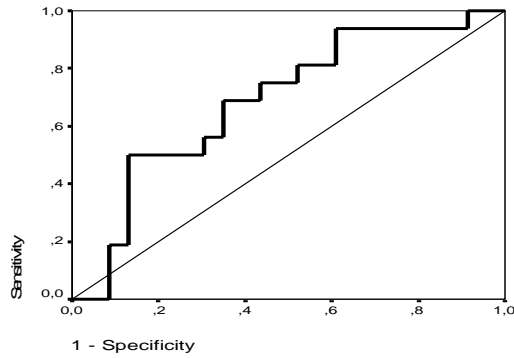
Düşük kardiyovasküler hastalık riski olan kontrol grubundaki hastalarla, yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan çalışma grubundaki hastalar, yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi, boy, kilo, VKİ, menarş yaşı, doğum sayısı, çay ve kahve tüketimi gibi demografik veriler ile, prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyinin bu parametrelerle aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ancak çalışma grubunda olanların homosistein düzeylerinin çay tüketimi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı (r=0,585, p=0,009).

Her iki grubun hormon düzeyleri (FSH, LH, E2, TSH ve sT4) ile prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde sadece

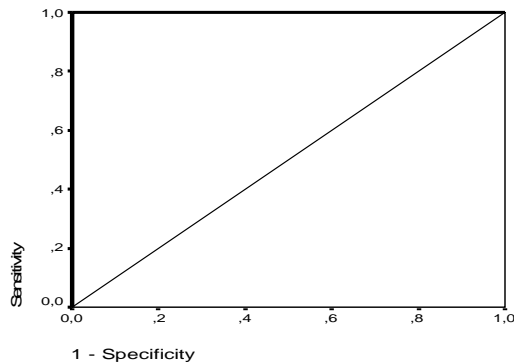
çalışma grubunda prolaktinin FSH düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği ($r=0,541$, $p=0,017$) izlendi. Her iki grupta diğer hormon parametreleri ile prolaktin, hs CRP, homosistein düzeyler arasında korelasyon izlenmedi.

Düşük risk grubunda prolaktinin düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri ROC eğrisi altındaki alan (AUC)=0,688; %95 güven aralığı (0,517-0,858); $p=0,049$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Prolaktin değeri için 10,05 ng/mL en iyi cutoff olup, bu değeri alındığında sensitivite %50,0; spesifite %87,0; pozitif prediktif değeri (PPD) %72,7, negatif prediktif değeri (NPD) %71,4 ve doğruluğu %71,8 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5, Tablo 26). Çalışma grubunda hs-CRP düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri için ROC eğrisi altındaki alan (AUC)=1,000; %95 güven aralığı (1,00-1,00); $p<0,001$) anlamlı idi. hs-CRP değeri için 1,04 mg/L en iyi cutoff olup, bu cutoff alındığında sensitivite; spesifite; PPD, NPD ve doğruluğu %100 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6, Tablo 26).

Şekil 5. Düşük risk grubunda HT (-) ve HT (+) gruplarını ayırt etmede prolaktine ait ROC eğrisi



Şekil 6. Yüksek risk grubunda HT (-) ve HT (+) gruplarını ayırt etmede CRP'ye ait ROC Eğrisi

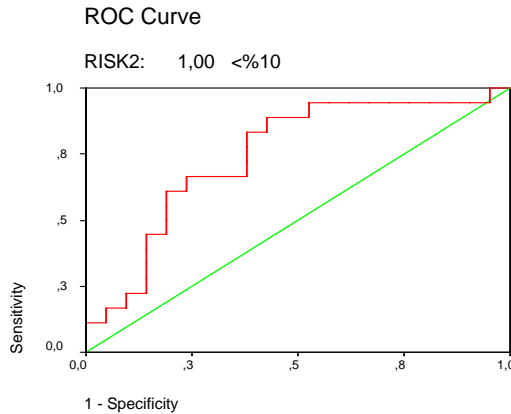


Tablo 26. Prolaktin ve hs CRP düzeylerinin hipertansiyonu saptamada ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC)

Parametreler	Prolaktin	hs-CRP
AUC	0,688	1,000
% 95 güven aralığı	0,517-0,858	1,00-1,00
p-değeri	p=0,049	p<0,001
Cutoff	10,05 ng/mL	1,04 mg/L
Sensitivite	%50,0	%100
Spesifite	%87,0	%100
PPD	%72,7	%100
NPD	%71,4	%100
Doğruluk	%71,8	%100
Area under the curve		

Her iki grubun lipid parametreleri ile (total kolesterol, HDL, TG, LDL) ve hiperlipidemi durumu ile prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde, çalışma grubundaki hastalarda herhangi bir korelasyon saptanmazken, kontrol grubundaki hastaların homosistein düzeylerinin LDL-C düzeylerinin pozitif yönde korele olduğu saptandı ($r=0,419$, $p=0,008$). Bu grup içerisinde LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosisteinin etkili olduğu görülmüştür (AUC:0,746 ve %95 güven aralığı: 0,587-0,905). Homosisteine ait en iyi kesim noktası 8,5 $\mu\text{mol/L}$ olup bu noktadaki homosisteinin sensitivitesi, spesifitesi, PPD, NPD ve doğruluk oranı sırasıyla; %88,9, %57,1, %64,0, %85,7 ve %71,8 olarak saptanmıştır (Şekil 7).

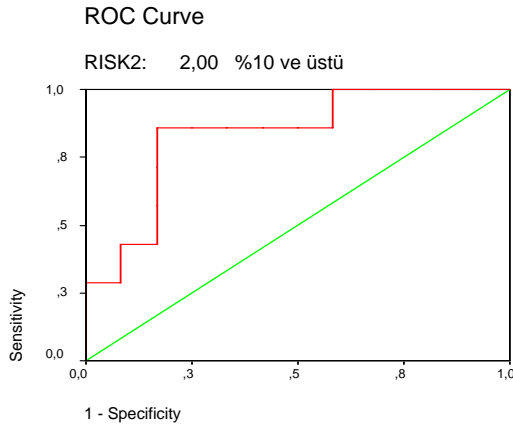
Şekil 7. Kontrol grubunda, LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosistein düzeylerine ait ROC eğrisi



Gruplar arasında vitamin B12, folat, ferritin düzeyleri ile prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde bu parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Açlık kan şekeri, insülin açlık, HOMA-B, HOMA-IR, QUICKI, AKŞ/İnsülin ve TG/HDL oranları gibi insülin resistansını yansıtan parametrelerin her iki grupta prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri ile korelasyon analizleri yapıldı. Her iki grupta tüm bu parametreler ile prolaktin ve homosistein düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken hs CRP değerlerinin sırasıyla çalışma grubunda insülin açlık ve HOMA-IR düzeyleri ile pozitif korelasyon (sırası ile $r=0,469$, $p=0,043$ ve $r=0,536$, $p=0,018$), QUICKI ile negatif yönde korelasyon görüldü ($r=-0,536$, $p=0,018$). Yapılan ROC curvelerde çalışma grubunda HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP' nin etkili olduğu görülmüştür (AUC:0,833 ve %95 güven aralığı: 0,641-0,100). hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 5,52 mg/L olup bu noktadaki hs-CRP' nin sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranı sırasıyla; %85,7, %83,3, %75,0, %90,9 ve %84,2 olarak saptanmıştır (Şekil 8).

Şekil 8. Çalışma grubunda, HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP düzeylerine ait ROC eğrisi



Grupların poliklinikte her iki koldan ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları ile prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Bu parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Her iki grupta, 24 saatlik ambulator kan basıncı (KB) parametrelerinin (ortalama sistolik KB, ortalama diastolik KB, ortalama arteriyel basınç, ortalama nabız basıncı ve ortalama kalp hızı) prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri ile

korelasyonu yapıldı. Kontrol grubunda hs CRP düzeylerinin ortalama arteriyel basınç ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü ($r=0,342$, $p=0,033$). Çalışma grubunda hs CRP düzeylerinin ortalama nabız basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,491$, $p=0,033$).

Gruplar arasında, EKG bulgularından QRS mesafesi, PR aralığı, corrected QT ve ritm değerleri ile prolaktin, homosistein ve hs CRP değerleri arasında yapılan korelasyon analizleri anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında, EKO'da bakılan IVS diastol, LVPW diastol, LVEDD, LVESD, fraksiyonel kısım, ejeksiyon fraksiyonu, aort kökü, sol atrium ölçümü, pulmoner velosite ve E/A velosite değerlerinin prolaktin, homosistein ve hs CRP değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde çalışma grubunda herhangi bir korelasyon saptanmazken, kontrol grubunda ejeksiyon fraksiyonunun prolaktin ile negatif korelasyon gösterdiği ($r=-0,326$, $p=0,043$) ve hs CRP düzeyinin IVS diastol, aort kökü ve sol atrium ölçümü ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı [sırası ile ($r=0,314$, $p=0,049$); ($r=0,378$, $p=0,018$); ($r=0,599$, $p=0,000$)]. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grupta, ölçülen karotid komminis arter intima media kalınlıklarının prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeyleri ile aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

V. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş dünyada mortalitenin en önemli kaynağıdır. Her ne kadar son on yılda, biz klinisyenlerin uygun yaklaşımları ile kardiyovasküler olaylar azalmakla birlikte, daha ileri uygulamalara ihtiyaç vardır. KVH' a bağlı ölümlerin çoğu aniden ve herhangi bir tıbbi müdahale imkanı olmadan gerçekleşmektedir. Oysa ki ateroskleroz yavaş bir süreçtir ve semptomatik duruma gelmesi yılları bulabilmektedir. Menopozla birlikte östrojenin kardioprotektif etkileri ortadan kalkmakta bu durum postmenopozal kadınların kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığını arttırmaktadır. Aterosklerotik KVH'ların ortaya çıkması genelde yaşam tarzı ve değiştirilebilen fiziksel ve biyokimyasal risk faktörlerine bağlı olmaktadır. Risk faktörlerinin modifikasyonu özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Bu nedenle çalışmamız östrojenin protektif etkileri ortadan kalktığında oluşabilecek kardiyovasküler hastalık riskini saptayarak, kontrendikasyon olmayan vakalarda hormon replasmanı ile tedavi verme taraftarı olan araştırmalara yol gösterecek bulgular vermektedir.

Ancak günümüzde menopoz ve kardiyovasküler hastalıklar konusu halen üzerinde pek çok çalışmanın yürütüldüğü ve tartışılan bir konudur. Primer koruma sağlayabilmek için kimlerin risk altında olduğunu saptamak çok önemlidir. Bu amaçla ilk kez Wilson ve arkadaşları, 1998 yılında koroner hastalıkların erken predikasyonu için değişik risk faktörlerini kullanarak Framingham risk skorlamasını (FRS) geliştirmişlerdir. Bu skorlamada yaş, cinsiyet, total kolesterol düzeyi, HDL kolesterol, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve diabet öyküsü risk faktörleri olarak belirlenmiştir, bunlar kullanılıp risk hesaplaması yapılmaktadır (40).

Bizim çalışmamızda da Framingham risk skorlaması kullanılarak hastalar kardiyovasküler risk gruplarına ayrıldılar (41). FRS <%10 olan hastalar düşük riskli hastalar olarak kontrol grubu olarak belirlendiler. Hastaların %67,24'u (n=39) kontrol gruptaydı. FRS≥%10 olanlar yüksek riskli hastalar olarak adlandırıldı ve çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların %32,75'ı (n=19) bu gruptaydı. Çalışmamıza katılan hastaların hiçbirinin Framingham risk skoru %20'yi geçmemekteydi.

Hastalarının menopoz tanısı 2001 yılında düzenlenen reproduktif yaşlanmanın evrelemesi workshop'da belirlendiği üzere başka bir nedene bağlı olmayan son menstrual siklustan sonra 12 aylık amenoreyi takiben koyuldu (169).

Amerika'da menopozun görüldüğü ortalama yaş 51,3'tür (9). Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2000 yılında ülkemiz genelindeki merkezlerden elde edilen verilere bakıldığında Türkiye'deki menopoz yaşı yaklaşık 48 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda da menopoza yaşı Türkiye ortalaması ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların ilk menarş yaşları gene Türkiye ortalaması ile uyumlu ve heriki grupta benzer olarak saptanmıştır.

Hastaların menopoz süreleri iki grup arasında değerlendirildiğinde çalışma grubundakilerin ortanca menopoz süresi, kontrol grubundakilerden yüksekti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), bu farkın yaşı ilerlemesine ve menopozdan sonra geçen yıllara bağlı olarak artmış ateroskleroz riskine bağlı olabileceği düşünüldü.

Ortalama bir yetişkinde vücut kitle indeksi 25 kg/m²'dir. VKİ'indeki bu değer 28 kg/m²'i geçtiğinde tedavi gerekmektedir. VKİ' nin 30 kg/m²'un üstünde olması obezite olarak tanımlanır bu durumda ise vücut ağırlığında %30'luk bir fazlalık mevcuttur ve bunun üzerindeki değerlerde yüksek mortalite görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubundaki hastaların VKİ'si ile, çalışma grubundaki hastaların VKİ'i arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$). Hastaların boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, kiloları arasında gene anlamlı bir fark mevcuttu. Çalışma grubundaki hastalar kiloları, kontrol grubundakilerden daha fazla idi ($p=0,009$). Beklenildiği gibi obezite tanısı koyduran, kilolu olmak ve VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olması kardiyovasküler riski etkileyen ve yükselten bir durumdur (158).

Literatürde menopozal semptomlara baktığımızda sıcak basmaları %75-85 insidansla ilk sıralarda yer almaktadır (170). Bu oran cerrahi menopozlu hastalarda daha yüksektir. Diğer şikayetlerde değişen sıklıklarla postmenopozal hastalarda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastaların başvuru şikayetlerini incelediğimizde çalışma grubunda ki hastaların en çok başvuru şikayeti uyku bozuklukları (%57,89) idi ve bunu sırası ile vazomotor semptomlar (%52,63) ve sinirlilik (%52,63) izledi. Kontrol grubundaki hastaların şikayetleri arasında ilk

sırada vazomotor semptomlar (%64,10) alırken, bunu uyku bozuklukları (%61,53) ve sinirlilik (%53,84) izlemiştir.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin başında yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55 veya erken menopoz), kan basıncı yüksekliği (hipertansiyon/kan basıncı 130/85 mmHg'ın üstünde olmak), hiperlipidemi (total kolesterol \geq 200 mg/dL, LDL-C \geq 130 mg/dL, trigliserit \geq 150 mg/dL ve HDL <50 mg/dL), diabetes mellitus ve insülin direnci, obezite, yaşam tarzı, sigara ve fazla alkol tüketimi, beslenme bozukluğu (aşırı çay ve kahve tüketimi), fiziksel aktivitenin az olması, hormon replasman tedavisi almış olmak, premature KKH hikayesi ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olması gelmektedir (40,54). Bizde çalışmamızda bu risk faktörlerini inceledik.

Her iki gruptaki sigara kullanımı karşılaştırıldığında kontrol grubundaki hastalar daha fazla oranda sigara kullanıyor olmalarına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark mevcut değildi. Hastaların hiçbirinde alkol kullanım öyküsü yoktu. Çay ve kahve tüketimleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Framingham çalışmasındaki risk faktörleri cinsiyet, yaş, total kolesterol seviyeleri, HDL, LDL, diabet ve sigaradır (40). Beklenildiği gibi bu risk skorlamasında kullanılan parametrelerden olan hipertansiyon ve hiperlipidemi çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Endojen östrojenin lipid profile üzerine olumlu etkileri vardır. Total kolesterol ve LDL-C düzeylerini düşürürken, HDL-C düzeylerini yükseltir. Menopozla birlikte östrojen eksikliği ile lipid profilinde istenmeyen etkiler görülmektedir. Kannel ve ark.'ının yaptığı Framingham çalışmasının bir kolunda, postmenopozal dönemde artan KVH insidansı menopozla beraber bozulan lipid profiline bağlanmıştır (40). Bozulmuş lipid profili obezite, tip 2 diabet, metabolik sendrom gibi pek çok comorbid durum ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda, hiperlipidemi varlığı çalışma grubundaki hastalarda, kontrol grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,05$).

Gene çalışma grubunda total kolesterol düzeyleri, LDL-C ve trigliserit düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). HDL-C düzeyleri

ise çalışma grubundaki hastalarda, kontrol grubundaki hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olarak ölçüldü ($p<0,05$). Her iki grup kötü lipid profilini yansıtan total kolesterol >200 mg/dL, LDL-C ≥ 130 mg/dL, HDL <50 mg/dL ve trigliserit ≥ 150 mg/dL değerleri kullanılarak daha detaylı olarak incelendi. LDL-C, HDL-C ve trigliserit düzeylerinin her iki grupta karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 13).

Kardiyovasküler risk, insülin rezistansı ve diabetes mellitus varlığında artmaktadır. Biz diabetes mellitus ve onun yarattığı komplikasyonların çalışma sonuçlarımızı etkilememesi için diabeti olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Ancak açlık kan şekeri ve insülin rezistansını gösteren parametreleri her iki grupta da inceledik. Literatürde, yakın zamanda yapılan çalışmalar da, insülin rezistansının aterosklerozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (95-97). Bu nedenle postmenopozal kadınlarda insülin direncinin saptanması çok önemlidir. Hiperinsülinemi koroner arter hastalıkları için bir prediktördür ve insülin rezistansı hipertansiyon, glukoz intoleransı, obezite, lipid parametrelerinde bozukluk ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkilidir, tüm bunlarda metabolik sendrom X ile ilişkilidir (171).

İnsülin rezistansının saptanmasında altın standart test euglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Ancak bizim çalışmamızda kullanım kolaylığı ve hasta uyumunun daha iyi olması için insülin direnci ölçüm metotları olarak insülin açlık, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI ve Trigliserit/HDL oranı kullanılmıştır. Çalışma grubundaki hastalarla, kontrol grubundaki hastaların insülin açlık, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI değerleri birbiriyle karşılaştırıldı ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ancak Trigliserit/HDL düzeylerinin iki grup arasında karşılaştırılmasında çalışma grubunda bu oranın ortancası 3,17 (min:1,16-6,55) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak kontrol grubundan ciddi anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,00$). Vasques ve ark.'ın yaptığı çalışmada, TG/HDL-C oranlarının insülin rezistansını göstermede başarılı olduğu, bu oranın insülin rezistansını göstermede kolay ve alternative bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır (172). Aynı zamanda 2010 yılında yapılan bir çalışmada, TG/HDL-C oranlarının ve HOMA-IR'ın anjiyografik koroner arter hastalıklarında yükselmiş olduğu ve koroner arter hastalıklarını göstermede yüksek-spesifisiteye sahip testler olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (173).

Son yıllarda, prolaktinin insan kardiyovasküler sisteminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, prolaktinin pozitif kromotropik ve vazokonstriktif etkileri vardır. Prolaktinomalı hastalarda, prolaktinin vazokonstriktif etkilerinden dolayı, endotel disfonksiyonu yapabileceği ve gene yükselmiş insülin rezistansı, vücut kitle indeksi, homosistein ve düşük-grade inflamasyon ile ilişkili olarak kardiyovasküler risk profilinde ters etkiler oluşturabileceği izlenmiştir (49-50). Preeklampik gebelerde de yüksek prolaktin seviyeleri izlenmiş ve bu durumun hastalığın patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür (46,47). Prolaktinin bu durumu periferik sempatik tonus üzerinden yapmakta olduğu düşünülmüştür. Diğer bir klinik durum olan, esansiyel hipertansiyonlu erkeklerde de kan prolaktin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu düzeylerin düşürülmesinin hipertansiyonun kontrol altına alınmasında yardımcı olduğu görülmüştür (48).

Prolaktinin postmenopozal kadınlarda, prelinik atheroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştıran bir makalede, prolaktinin santral aortik sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve European Society of Cardiology heartscore ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, normoprolaktinmik kadınlarda prolaktinin cut off değeri >8.0 ng/mL alındığında %100 sensitivite ve %71 spesifite ile yüksek periferik kan basıncını göstermekte olduğu saptanmıştır (54). Bu çalışmada, prolaktinin erken menopozda santral ve periferik kan basıncına ve arter kalınlığına etki ederek, atherosklerozda artmaya yol açabilmekte olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada dışlanma kriterleri arasında hiperprolaktinemi mevcuttu, dolayısı ile bizim hastalarımızın hepsinin kan prolaktin düzeyleri normal sınırlarda idi (<24 ng/ml). Kardiyovasküler yüksek riskli grubu oluşturan çalışma grubunda kan prolaktin düzeyleri daha yüksek çıkmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 11). Literatürde verilen 8 ng/mL cut off değerler kullanılarak hastalar gruplandırılarak analizler yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Çalışmamızda kontrol grubunda prolaktinin düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici olduğu izlenmiş ve prolaktine ait en iyi kesim noktası 10,05 ng/mL olarak tesbit

edilmiştir ((AUC)=0,688; %95 güven aralığı (0,517-0,858); p=0,049). Bu cutoff değerinde yüksek sensitivite ve spesifiteye (sırası ile %50, %87) sahip olduğu saptanmış ve gene bu değerinde PPD %72,7, NPD %71,4 ve doğruluğu %71,8 olarak bulunmuştur (Tablo 26). Çalışmamızın sonuçları prolaktinin hipertansiyon etyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Ancak düşük riskli hastalarda hipertansiyon prediksyonunda kullanımı için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

hs-CRP inflamasyonun akut fazında sentezlenen ve sentezinde çeşitli sitokinlerin, özellikle IL-6'nin rol oynadığı ve ayrıca KC'den sentezlenen hepatik proteindir. hs-CRP'nin gelecek KVH ve/veya inme için güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (65). Bu marker, atherosklerotik damarlardaki düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve düşük-grade sistemik inflamasyonun bir göstergesidir (65). Dahası, hs-CRP'nin görünür koroner kalp hastalığı olmayan hipertansiyon, obesite, insülin rezistansı ve diabetes mellitusu olan hastalarda da yükseldiği rapor edilmiştir (174).

Boulman ve arkadaşlarının polikistik over sendromlu hastalarda, geniş bir seride yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında, VKİ eşleştirilmiş kontrollerle kıyaslandığında, 3mg/L üstündeki CRP düzeylerine sahip kadınların daha yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğu gösterilmiştir (175). Women's Health Study çalışmasında da, metabolik bozukluklardan bağımsız olarak, CRP'si ≥ 3 mg/L olanların istatistiksel olarak anlamlı yüksek KVH riski ile ilişkili olduğu söylenmiştir (176). Ancak bu ilişki Nurses' Health Study çalışmasında gösterilememiştir (177). hs-CRP'nin KVH riskini predikte edip etmediği halen tartışma konusudur. Bizim çalışmamızda da, Framingham risk skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli olarak ayırdığımız gruplar arasında yapılan istatistik değerlendirmede hs-CRP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediğini görüldü ($p>0,05$) (Tablo 12). Literatürde verilen ve kardiyovasküler riski gösterdiği belirtilen 3 mg/L değerine göre iki grubu karşılaştırdığımızda, her iki grupta da hastaların daha büyük bir kısmının 3 mg/L'nin altında değerlere sahip olduğunu ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını görüldü (Tablo 16).

Çalışma grubunda hs-CRP düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri anlamlı bulunmuştur. Bu prediksyonda hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 1,04 mg/L olup, bu çok düşük değerlerde bile sensitivitesi; spesifitesi; PPD, NPD ve

doğruluğu %100 olarak hesaplanmıştır (Tablo 26). Aynı zamanda hs-CRP düzeylerinin 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde kontrol grubunda ortalama arteriyel basınç ve çalışma grubunda ortalama nabız basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Ekokardiografi sonuçları incelendiğinde ise, hs-CRP düzeylerinin diastolik intraventriküler septum kalınlığı, aort kökü ölçümü ve sol atrium boyutu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$). Sol atrium büyümesi göstergesi olan sol atrium boyutu ve aort kökü ölçümü, hipertansiyonu olanlarda izlenebilir. Bu da inflamatuvar bir marker olan hs-CRP'nin yüksek saptanabileceği bir durumdur (174). Tüm bu sonuçlar kardiyovasküler sistem hastalıklarının prediksyonunda hs-CRP'nin önemini vurgulamaktadır.

Yakın zamanlı çalışmalar, postprandial hiperglisemiye cevap olarak kanda oksidatif stress markerlarında değişikliklerin gözüktüğünü ve buna bağlı adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu esnasında inflamatuvar bir reaksiyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (178-183). Bu sebeple, yükselmiş CRP seviyelerinin, adipoz doku volumu ve postprandial hiperglisemi ile ilişkili olduğu söylenmiştir (174). Tsuriya ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın sonucunda, hafif obeziteli ve/veya bozulmuş glukoz intoleranslı hastalardaki düşük-düzy inflamasyonun visceral yağ dokusuyla güçlü bir ilişki gösterdiği izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hs-CRP düzeylerinin yüksek riskli kabul edilen çalışma grubundaki hastalarda, insülin rezistansını gösteren insülin açlık düzeyleri, HOMA-IR ve QUICKI indeksleri ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. hs-CRP düzeyinin, açlık kan insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile pozitif yönde ve QUICKI ile ise negatif yönde korelasyonu olduğu saptandı ($p<0,05$). Yapılan ROC curvelede çalışma grubunda HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP'nin etkili olduğu görülmüştür. AUC:0,833 ve %95 güven aralığı: 0,641-0,100 idi. hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 5,52 mg/L olup bu noktadaki hs-CRP'nin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmini değeri ve doğruluk oranı sırasıyla; %85,7, %83,3, %75,0, %90,9 ve %84,2 olarak saptandı (Şekil 6). hs-CRP ile insülin rezistansı arasındaki bu güçlü korelasyon, hs-CRP'nin obezite ile ilişkisine ve obezitenin insülin rezistansını arttıran bir klinik antite olmasına bağlanabilir.

Yükselmiş plazma total homosistein düzeyleri, güçlü ve bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür, aynı zamanda geleneksel risk faktörleri ile güçlü interaktif etkiler gösterir (76,77). Bu faktör yüksek risk gruplu hastalarda,

kardiyovasküler hastalıkların prediktörüdür ancak sağlıklı hastalarda risk ile ilişkisi zayıftır. MTHFR genindeki yaygın polimorfizm, total homosistein seviyelerini belirleyen major belirleyicidir, fakat bir çok çalışmada kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili saptanmamıştır. Bu gözlem yüksek total homosisteinin kendisinin özellikle zararlı olmadığı, ancak kardiyovasküler hastalığa vasküler oklüzyonu provoke ederek predispozisyon yaptığı düşünmektedir (184).

Gözlemsel çalışmalar kan total homosistein seviyelerinin KKH ve inme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (68,69). Norveç'te yapılmış olan prospektif kohort çalışmalarda KKH (70) ve aort kapak stenozu olan hastaların mortalitesini göstermede plazma total homosistein konsantrasyonlarının güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir (71). Yükselmiş homosistein düzeylerinin vasküler olaylara neden olması oldukça yüksek reaktivitede bir aminoasit olmasına bağlanabilir. Vasküler endotele toksiktir (78,79), LDL'nin oto-oksidasyon özelliğini artırır (58,80,81) ve tromboz gelişmesi üzerine promotör etki göstermektedir (82-86).

Bu sonuçları destekleyen veriler çalışmamız sonucunda tesbit edilmiş olup, homosistein düzeyleri ile geleneksel risk faktörleri arasında yaptığımız korelasyon analizlerinde ise homosistein düzeyleri ile LDL-C düzeyleri arasında düşük risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon olduğunu saptadık. Bu grupta LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosisteinin etkili olduğu görüldü ($p < 0,05$). Homosisteine ait en iyi kesim noktası 8,5 $\mu\text{mol/L}$ olarak tesbit edilmiştir (Şekil 5). Bu da literatürde belirtildiği gibi homosistein düzeylerinin LDL'nin oto-oksidasyon özelliğini artırarak (139,161,162) ve tromboz gelişmesi üzerine promotör etki göstererek (163-167) etki ettiğini destekler nitelikte bilgilerdi.

Postmenopozal hastalarda ilk başvuru her zaman kadın doğum hekimlerine olmaktadır. Postmenopozal hasta grubunun değerlendirilmesinde eşlik eden kardiyolojik ve metabolik problemlerin ayırımında kadın hastalıkları ve doğum hekimi yol gösterici olmaktadır. Bunun dışında postmenopozal hormon tedavisinin planlandığı hastalarda da kardiyolojik ve metabolik problemler tedaviyi bazen mümkün kılmamaktadır. Bu tür riskleri olan hastaların ayırımında çalışmamızda bulunan sonuçların yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, postmenopozal hastaların kardiyovasküler hastalık riskinin saptanmasında, prolaktin, homosistein ve hs-CRP yol gösterici markerlar olarak kullanılabilir. Ancak kardiyovasküler hastalık riskine etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için gelecekteki geniş randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

Framingham risk skorlamasına göre yüksek kardiyovasküler riski olan çalışma grubu ve düşük kardiyovasküler riski olan kontrol grubu postmenopozal normoprolaktinematik kadınların serum prolaktin, hs-CRP ve homosistein düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada;

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik verileri karşılaştırıldığında menopoz süresinin çalışma grubunda daha yüksek olduğu, gene bu gruptaki hastaların VKİ ve kilolarının kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Menopozdan sonra geçen yıllar arttıkça, kardiyovasküler hastalık riskindeki fazlalığı, artmış ateroskleroz riskine bağlı olabilir. Obezite ve $VKİ \geq 30$ kg/m² olması gene kardiyovasküler riski etkileyen ve belirleyen faktörlerdir.

Her iki grubun başvuru şikayetleri incelendiğinde, her iki grupta da başvuru şikayetlerinin benzer olduğu görülmüştür. En sık başvuru şikayeti çalışma grubunda uyku bozuklukları (%57,89) iken, kontrol grubunda ilk sırada vazomotor semptomlar (%64,10) yer almaktaydı. Diğer sık görülen şikayetleri ise sinirlilik, stres ve urge inkontinans idi.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin başında yaş, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi varlığı, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, yaşam tarzı, sigara ve alkol tüketimi, aşırı çay ve kahve tüketimi, inaktivite, hormon replasman tedavisi almış olmak, premature KKH hikayesi ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olması gelmektedir. Bizde kardiyovasküler hastalık risk gruplarımız arasında bu faktörleri inceledik. Diabetes mellitus ve onun komplikasyonlarının çalışma sonuçlarımızı etkilememesi için bu hastaları çalışmamıza almadık. Her iki grubun sigara kullanımı, çay ve kahve içimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca hastaların hiçbirinin alkol kullanma hikayesi mevcut değildi.

Kardiyovasküler riski artıran hipertansiyon, her iki grupta karşılaştırıldığında, kontrol grubu anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,05$). Her ne kadar poliklinikte ölçülen tansiyon değerleri her iki grup benzer çıkarken, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde çalışma grubunun ortalama sistolik kan basıncı değerlerinin ve

ortalama nabız basınçlarının, kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktığı saptandı ($p<0,005$).

Bizim çalışmamızda, hiperlipidemi varlığı çalışma grubundaki hastalarda, kontrol grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,05$). Gene çalışma grubunda total kolesterol düzeyleri, LDL-C ve trigliserit düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). HDL-C düzeyleri ise çalışma grubundaki hastalarda, kontrol grubundaki hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olarak ölçüldü ($p<0,05$). Her iki grup kötü lipid profilini yansıtan LDL-C \geq 130 mg/dL, HDL $<$ 50 mg/dL ve trigliserit \geq 150 mg/dL değerleri kullanılarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Her iki grubun açlık kan şekeri değerleri ve insülin rezistansını gösteren parametreleri karşılaştırıldığında, insülin açlık, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI değerlerini gruplar arasında benzer olduğu saptandı. Kardiyovasküler risk, insülin rezistansı ve diabetes mellitus varlığında artmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarında bu indeksler ile saptanmış insülin dirençleri benzerdi.

Araştırmacılar tarafından insülin rezistansını gösterdiği belirtilen diğer bir test olan trigliserit/HDL düzeylerinin iki grup arasında karşılaştırılmasında bu değerlerin çalışma grubunda ortancasının 3,17 (min:1,16-6,55) olduğu ve kontrol grubunda ortancasının 1,67 (0,53-6,16) olduğu saptandı. Trigliserit/HDL düzeyleri çalışma grubunda anlamlı oranda yüksekti. Farklı çalışmalarda insülin rezistansını ve koroner arter hastalıklarını göstermede yüksek-spesifiteye sahip bir test olduğu vurgulanan trigliserit/HDL oranının bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalık riski yüksek grupta daha yüksek çıkması anlamlıdır.

Prolaktin düzeyleri, gruplar arasında karşılaştırıldığında, her ne kadar kan prolaktin düzeyleri çalışma grubunda daha yüksek çıkmasına rağmen arada istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 11). Literatürde verilen 8 ng/mL cut off değerler kullanılarak hastalar gruplandırılarak analizler yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16). Prolaktin ile kardiyovasküler risk faktörlerinin her iki grupta karşılaştırıldığı korelasyon analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kontrol grubunda prolaktinin düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri anlamlı

bulunmuş olup eğri altındaki alan (AUC)=0,688; %95 güven aralığı (0,517-0,858); p=0,049) olarak saptandı. Prolaktine ait en iyi kesim noktası 10,05 ng/mL olup, en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, prolaktin değeri 10,05 ng/mL cutoff alındığında duyarlılığı %50,0; seçiciliği %87,0; pozitif tahmin değeri (PPD) %72,7, negatif tahmin değeri (NPD) %71,4 ve doğruluğu %71,8 olarak hesaplandı (Tablo 26). Bizde, prolaktinin erken menopozda santral ve periferik kan basıncına ve arter kalınlığına etki ederek, atherosklerozda artmaya yol açabilmekte olduğunun düşünüldüğünü yakın zamanlı bir çalışma ile uyumlu olduğunu gördük.

hs-CRP'nin KVH riskini predikte edip etmediği halen tartışma konusudur. Bizim çalışmamızda da, Framingham risk skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli olarak ayırdığımız gruplar arasında yapılan istatistik değerlendirmede hs-CRP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediğini görüldü (p>0,05) (Tablo 12). Literatürde verilen ve kardiyovasküler riski gösterdiği belirtilen 3 mg/L değerine göre iki grubu karşılaştırdığımızda, her iki grupta da hastaların daha büyük bir kısmının 3 mg/L'nin altında değerlere sahip olduğunu ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını görüldü (Tablo 16).

Bizim çalışmamızda, hs-CRP düzeylerinin yüksek riskli kabul edilen çalışma grubundaki hastalarda, insülin rezistansını gösteren insülin açlık düzeyleri, HOMA-IR ve QUICKI indeksleri ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. hs-CRP düzeyinin, açlık kan insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile pozitif yönde ve QUICKI ile ise negatif yönde korelasyonu olduğu saptandı (p<0,05). Yapılan ROC curvelerde çalışma grubunda HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP'nin etkili olduğu görülmüştür. AUC:0,833 ve %95 güven aralığı: 0,641-0,100 idi. hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 5,52 mg/L olup bu noktadaki hs-CRP'nin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmini değeri ve doğruluk oranı sırasıyla; %85,7, %83,3, %75,0, %90,9 ve %84,2 olarak saptandı (Şekil 6). hs-CRP ile insülin rezistansı arasındaki bu güçlü korelasyon, hs-CRP'nin obezite ile ilişkisine ve obezitenin insülin rezistansını arttıran bir klinik antite olmasına bağlanabilir.

Aynı zamanda, çalışma grubunda hs-CRP düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri anlamlı bulunmuş olup eğri altındaki alan (AUC)=1,000; %95 güven aralığı (1,00-1,00); p<0,001) olarak saptandı. hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 1,04 mg/L olup, en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak bulunmuştur. hs-CRP

değeri 1,04 mg/L cutoff alındığında duyarlılığı; seçiciliği; pozitif tahmin değeri (PPD), negatif tahmin değeri (NPD) ve doğruluğu %100 olarak hesaplanmıştır (Tablo 26).

Çalışmamızdaki, her iki grubunun homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Homosistein düzeyleri ile geleneksel risk faktörleri arasında yaptığımız korelasyon analizlerinde ise homosistein düzeyleri ile LDL-C düzeyleri arasında düşük risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon olduğunu saptadık. Bu grup içerisinde LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosisteinin etkili olduğu görüldü. AUC:0,746 ve %95 güven aralığı: 0,587-0,905 idi. Homosisteine ait en iyi kesim noktası 8,5 µmol/L olup bu noktadaki homosistein'in duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmini değeri ve doğruluk oranı sırasıyla; %88,9, %57,1, %64,0, %85,7 ve %71,8 olarak saptanmıştır (Şekil 5). Bu da literatürde belirtildiği gibi homosistein düzeylerinin LDL'nin oto-oksidasyon özelliğini artırarak ve tromboz gelişmesi üzerine promotör etki göstererek etki ettiğini destekler nitelikte bilgilerdi.

Bu bilgiler, postmenopozal hasta grubunun değerlendirilmesinde eşlik eden kardiyolojik ve metabolik problemlerin ayırımında kadın hastalıkları ve doğum hekimi yol gösterici olabilecektir. Sonuç olarak, postmenopozal hastaların kardiyovasküler hastalık riskinin saptanmasında, prolaktin, homosistein ve hs-CRP yol gösterici markerlar olarak kullanılabilir. Ancak kardiyovasküler hastalık riskine etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için gelecekteki geniş randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir. Menopoz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamak ve mevcut riski önceden saptamak postmenopozal hastalarda morbidite ve mortaliteyi önlemede bize yardımcı olacaktır. Biz bu çalışmada prolaktin, homositein ve hs CRP gibi serum markerlarını kullanarak kardiyovasküler riski ve bu riskin indirekt göstergesi olan insülin rezistansı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve karotid arter kalınlığı gibi faktörleri belirleyebilmedeki yerlerini inceledik.

Çalışma Mart 2010 - Mart 2011 yılları arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine rutin menopoz kontrollerini yaptırmak için başvuran 49-65 yaş aralığındaki toplam 58 menopozlu kadın ile yapıldı. Prospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Framingham risk skoru (FRS) \geq %10 (n=19) olan postmenopozal kadınlar yüksek kardiyovasküler riskli olup, çalışma grubunu, FRS $<$ %10 (n=39) olanlar düşük risk grubu olup, kontrol grubunu oluşturdular. Hastalarımızın hiçbirinin (FRS) \geq %20 değildi. Diabeti olanlar, HRT kullananlar ve hiperprolaktinoması olanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi takiben tüm olguların serum prolaktin, hs-CRP ve homositein düzeyleri ölçüldü. Lipid parametrelerine ve insülin direncini gösteren parametreler bakıldı. EKO, EKG, bilateral karotid arter doppleri ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Çalışma grubu ile kontrol grubunun menopoz süreleri, kiloları ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Çalışma grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi anlamlı oranda yüksekti ($p<0,005$). Gene bu grupta total kolesterol, LDL-C ve trigliserit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve HDL-C düzeyleri ise düşük saptandı ($p<0,05$). İki grup arasında insülin açlık, HOMA-IR, HOMA-B ve QUICKI testleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, Trigliserit/HDL oranı çalışma grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p=0.000$). EKG'deki QRS mesafesi normal sınırdan birlikte, çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p>0,006$). EKO'da çalışma grubundaki hastaların fraksiyonel kısım (%), ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül

diastolik fonksiyon göstergesi olan mitral içe akım ölçümü olan E/A oranı ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Gene çalışma grubundaki hastaların sol atrium çapının kontrol grubuyla kıyaslandığında daha büyük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Bilateral karotis arter doppler kalınlıklarının iki grup arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmadı.

Kontrol grubunda hipertansiyonu olan hastaların prolaktin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. Prolaktinin düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri anlamlı bulunmuş olup eğri altındaki alan (AUC)=0,688; %95 güven aralığı (0,517-0,858); $p=0,049$) olarak saptandı. Prolaktine ait en iyi kesim noktası 10,05 ng/mL olup, en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak bulundu. Prolaktin değeri 10,05 ng/mL cutoff alındığında duyarlılığı %50,0; seçiciliği %87,0; pozitif tahmin değeri (PPD) %72,7, negatif tahmin değeri (NPD) %71,4 ve doğruluğu %71,8 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma grubunda hipertansiyonu olan hastaların ise hs-CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptandı. hs-CRP düzeylerinin hipertansiyonu predikte edici değeri anlamlı bulunmuş olup eğri altındaki alan (AUC)=1,000; %95 güven aralığı (1,00-1,00); $p<0,001$) olarak saptandı. hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 1,04 mg/L olup, en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak bulunmuştur. hs-CRP değeri 1,04 mg/L cutoff alındığında duyarlılığı; seçiciliği; pozitif tahmin değeri (PPD), negatif tahmin değeri (NPD) ve doğruluğu %100 olarak hesaplanmıştır.

Gene çalışma grubunda HOMA-IR yönünden grupları ayırt etmede hs-CRP'nin etkili olduğu görülmüştür. AUC:0,833 ve %95 güven aralığı: 0,641-0,100 idi. hs-CRP'ye ait en iyi kesim noktası 5,52 mg/L olup bu noktadaki hs-CRP'nin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmini değeri ve doğruluk oranı sırasıyla; %85,7, %83,3, %75,0, %90,9 ve %84,2 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubundaki hastaların homosistein düzeylerinin LDL-C düzeylerinin pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,419$, $p=0,008$). Bu grupta LDL düzeyi normal ve yüksek olan grupları ayırt etmede homosisteinin etkili olduğu görülmüştür. AUC:0,746 ve %95 güven aralığı: 0,587-0,905 idi. Homosisteine ait en iyi kesim noktası 8,5 $\mu\text{mol/L}$ olup bu noktadaki homosistein'nin duyarlılığı,

seçiciliği, pozitif ve negatif tahmini değeri ve doğruluk oranı sırasıyla; %88,9, %57,1, %64,0, %85,7 ve %71,8 olarak saptanmıştır.

Literatürde prolaktinin erken menopozda santral ve periferik kan basıncına ve arter kalınlığına etki ederek, atherosklerozda artmaya yol açabilmekte olduğu söylenmiştir, bizde çalışmamızda düşük risk gruplarında prolaktinin hipertansiyonu predikte edebileceğini saptadık.

Yüksek hs-CRP düzeylerinin KVH riskini predikte edip etmediği halen tartışma konusu olmakla birlikte bizim çalışmamızda hs-CRP'nin yüksek risk gruplarında hipertansiyonu predikte ettiği, insülin açlık düzeyleri, HOMA-IR ve QUICKI indeksleri ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum hs-CRP'nin obezite ile ilişkisine ve obezitenin insülin rezistansını arttıran bir klinik antite olmasına bağlanabilir.

Yükselmiş homosistein düzeylerinin vasküler olaylara neden olması oldukça yüksek reaktivitede bir aminoasit olmasına bağlanabilir. Vasküler endotele toksiktir, LDL'nin oto-oksidasyon özelliğini artırır ve tromboz gelişmesi üzerine promotör etki göstermektedir. Düşük risk grubunda homosisteinin, LDL düzeyini predikte etmede etkili olması aralarındaki bu etkileşimle yakın ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, postmenopozal hastaların kardiyovasküler hastalık riskinin saptanmasında, prolaktin, homosistein ve hs-CRP yol gösterici markerlar olarak kullanılabilir. Ancak kardiyovasküler hastalık riskine etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için gelecekteki geniş randomize kontrollü prospektif çalışmaların faydası olacaktır.

Anahtar kelimeler: Menopoz, prolaktin, hs-CRP, homosistein, HOMA-IR

VIII.SUMMARY

The leading causes of morbidity and mortality is cardiovascular diseases in postmenopausal women. Understanding the relationship between menopause and cardiovascular diseases and pre-determine the current risk will help us in preventing morbidity and mortality in postmenopausal patients. In this study, we used serum markers of prolactin, homocysteine and hs-CRP to determine the cardiovascular risk and the correlation of these risk markers with insulin resistance, hyperlipidemia, hypertension ve carotid artery thickness was performed.

This study was conducted during March 2010 to March 2011 in the obstetrics and gynecology outpatient clinic with 58 postmenopausal women aged 49-65 years. The study was designed prospectively and informed consent was obtained from all patients. Postmenopausal women with Framingham risk score (FRS) ≥ 10 (n=19) constituted the high cardiovascular risk group. The remaining of the postmenopausal women having FRS < 10 (n=39) defined as low risk group constituted the controls. None of the patients had FRS > 20 . The exclusion criteria was diabetes, hiperprolaktinoma and hormon replasment therapy.

After the detailed history and physical examination, serum levels of prolactin, homocystein and hs-CRP levels were obtained from all patients. Lipid parameters and insulin resistance indexes were calculated. Cardiac evaluation were performed by ECO, ECG, bilateral carotid artery ultrasonography and 24 hours ambulatory blood pressure were done. The data were analyzed with SPSS Windows 11.5 program.

Between the cases and controls the duration of menopause, weight and body mass index were statistically significant ($p < 0,05$). Also hypertension and hyperlipidemia were statistically significantly higher in study group ($p < 0,05$). Also in the study group total cholesterol, LDL-C and triglyceride levels were significantly higher and HDL-C levels were lower when compared with the controls ($p < 0,05$). Between two groups fasting insulin, HOMA-IR, HOMA-B and QUICKI were not significantly different, while Triglyceride/HDL ratio was significant higher in study group ($p = 0.00$). In ECG, QRS distance was in normal range but also in study group it was significantly higher ($p > 0,006$). In ECO, ejection fraction and E/A ratio which predicts left ventricular diastolic function in study group when compared with

controls ($p < 0,05$). Also left atrial diameter were significantly larger in study group when compared with controls ($p < 0,05$). Bilateral carotid artery intima media thickness were not significant between these two groups.

In control group, patients with hypertension have significantly higher prolactin levels. The prolactin levels were predictive for hypertension and area under the curve was statistically significant ($AUC = 0,688$; %95 confidence interval (0,517-0,858); $p = 0,049$). The best cutoff value was 10,05 ng/mL, having the highest sensitivity and specificity. For this cutoff value sensitivity %50,0; specificity %87,0; positive predictive value %72,7, negative predictive value %71,4 and accuracy of %71,8 was calculated.

In study group, patients with hypertension have significantly higher hs-CRP levels. The hs-CRP levels were predictive for hypertension and area under the curve ($AUC = 1,000$; %95 confidence interval (1,00-1,00); $p < 0,001$). The best cutoff value was 1,04 mg/L, having the most higher sensitivity and specificity. For this cutoff sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was %100.

Also in study group hs-CRP was predictive for HOMA-IR index and $AUC = 0,833$; %95 confidence interval (0,641-0,10). The best cutoff for hs-CRP for prediction of HOMA-IR was 5,52 mg/L and at this point hs-CRP's sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was respectively %85,7, %83,3, %75,0, %90,9 and %84,2.

In the controls, homocysteine was found to be positively correlated with LDL-C levels ($r = 0,419$, $p = 0,008$). In this group homocysteine found significant in prediction of LDL-C levels. $AUC = 0,746$; %95 confidence interval (0,587-0,905). The best cutoff for homocysteine for prediction of LDL-C levels was 8,5 $\mu\text{mol/L}$ and at this point homocysteine's sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was respectively %88,9 %57,1 %64,0, %85,7 and %71,8.

According to literature, in early menopause prolactin affects central and peripheral blood pressure and arterial wall thickness, and cause and acceleration in atherosclerosis, supporting this data prolactin values were predictive for hypertension

in low risk groups.

Although there is no consensus about the predictive value of hs-CRP for cardiovascular disease, hs-CRP was found to be predictive for hypertension in high risk group and also strong correlation was seen between hs-CRP and fasting insulin levels, HOMA-IR and QUICKI indexes. The relationship between hs-CRP levels and obesity, was previously documented that might accelerate insulin resistance.

High levels of homocysteine causes vascular events because homocystein is a high reactive aminoacid. It is toxic to vascular endotelium and it accelerates LDL's oto-oxidation and promotes thrombosis formation. In low risk groups homocysteine predicts the LDL-C levels and supporting the above mechanisms.

In conclusion, for discrimination postmenopausal patients with cardiovascular disease risk, prolactin, homocystein and hs-CRP can be used. Future randomize control studies are necessary to find out the best predictive marker for postmenopausal cardiovascular disease.

Key words: Menopause, prolactin, hs-CRP, homocysteine, HOMA-IR

IX. KAYNAKLAR

1. Dawood Y. Menopause. Coppeland L. (ed): Textbook of gynecology. W. B. Saunders Company, Pennsylvania. Chap;(33):619-640, 1993
2. Ertüngealp E. Menopoz ve osteoporoz Tarihiçesi. Ertüngealp, Seyisoğlu H, Editör. Menopoz ve osteoporoz İstanbul 2000 Bölüm:1-10
3. Report of WHO Scientific Group, Research on the menopause WHO Technical Report Series 670 Geneva:World Healty Organisation (1981)
4. James R, Scott, Philip J. Disaia, Charles B. Hammond, William N. Spellacy. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji 7. Baskı 1997
5. World Health Organ Tech Rep Ser. 1996;866: Research on Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group.
6. Kaufert PA, Lock M, McKinlay S, Beyenne Y, Coope J, Davis D, Eliasson M, Gognalons-Nicolet M, Goodman M, Holte A. Menopause research: the Korpilampi workshop. Sac. Sci. Med. 1986;22(1):1285-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/nchs/hus.htm, 2004
8. T.C.Sağlık Bakanlığı (Türkiye). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, 1993, Ankara, Türkiye, 1994
9. Blake J. Menopause: evidence-based practice. Best Pract Res Clin Obst Gynaecol. 2006 Dec;20(6): 799-839
10. Archer DF. Pharmacokinetics of Estrogen and Progestin. Course XI Advances in Menopause: Diagnostic and Therapeutic Considerations. 31. Annual Postgraduate Program, San Fransisco, California, Oct 3-4, 1998
11. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas. 1992 Jan;14(2):103-15
12. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (editörler) H. Kişnişçi, E. Gökşin, T. Durukan, K. Üstay, A. Ayhan, T. Gürgan, LS. Önderoğlu. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996
13. Sperroff Li Glass RH, Kase NG. Postmenopausal Hormone Therapy. (In) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (eds) L. Speroff, RH Glass, NG Kase. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore USA, 6th ed, 1999
14. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population based sample. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Dec;80(12):3537-45
15. Byyny RL, Speroff L. The biology of aging. (In) A Clinical Guide for the Care of Older Women (eds) RL. Byyny, L. Speroff. Williams & Wilkins, Baltimore,1990
16. Jaffe RB. Menopause and Aging. (In) Reproductive Endocrinology. Physiology,

Pathophysiology and Clinical Management (eds) SSC Yen, RB Jaffe, RL Barbieri. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1999

17. Longcope C. Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Nov;111(6):778-81
18. Parker L, Gral T, Perrigo V, Skowksy R. Decreased adrenal androgen sensitivity to ACTH during aging. *Metabolism*. 1981 Jun;30(6):601-4
19. Dennefors BL, Janson PO, Knutson F, Hamberger L. Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Apr 15;136(8): 997-1002
20. Carlström K, Brody S, Lunell NO, Lagrelus A, Möllerström G, Pousette A, Rannevik G, Stege R, von schoultz B. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas*. 1988 Dec;10(4):297-306
21. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999 Feb 13;353(9152):571-580
22. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb 10;281(6):537-44
23. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*. 1997 May;48(5 suppl 7):S21-26
24. Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, Meltzer H. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychol Med*. 1998 Jan;28(1):9-19
25. de Aloysio D, Fabiani AG, Mauloni M, Bottiglioni F. Analysis of the climacteric syndrome. *Maturitas*. 1989 Mar;11(1):43-53
26. Rubin CD. Southwestern internal medicine conference: growth hormone –aging and osteoporosis. *Am J Med Sci*. 1993 Feb;305(2):120-9
27. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*. 1993 Mar 27;341(8848):801-5
28. Anderson RN, Kochanek KD, Murphy SL. Report of final mortality statistic. 1995. *Monthly vital statistics report* 1997;45(supplement 2):23-33(table7)
29. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):2028-40
30. Decherney AH, Laufer N, Goodwin TM, Nathan L. *Current diagnosis and Treatment Serisi*. 10. Baskı. McGraw-Hill yayınevi. Menapoz ve Postmenapoz. Nathan L, Judd HL. 954, 2010

31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jun 17;288(3):321-33
32. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized control trial. *JAMA* 2004; 291:1701
33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465
34. Daniel KR, Herrington DM. Statin therapy in the heart and estrogen/progestin replacement study. *Minerva Gynecol* 2003 Jun;55(3):209-15
35. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34
36. www.americanheart.org (accessed 3/7/05)
37. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421
38. Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, Silvestri A, Wanjngarten M, Cerquetani E et al. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause*. 2005 Sep-Oct;12(5):552-8
39. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005 Aug;3(8):1618-27
40. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using Risk Factor Categories. *Circulation*, 1998;1837-1847
41. <http://www.mdcalc.com/framingham-cardiac-risk-score>
42. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolaktin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-1631
43. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003;24:1-7
44. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981;212:815-6
45. Manku M, Horrobin D, Zinner H, Karmazyn M, Morgan R, Ally A, Karmali R.

- Dopamine enhances the action of prolactin on rat blood vessels: implications for dopamine effects on plasma prolactin. *Endocrinology*. 1977;101:1343-1345.
46. Marlettini M, Cassani A, Morselli A, Rusticali A, Crippa S, Trabatti M, Miniero R, Plate L, Orlandi C. Role of prolactin in pregnancy hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1987;9:1099-1119
 47. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leanos R, Bermejo-Huerta S, Romero-Arauz J, Alvarez-Jimenez G, Ramos-Leon J, Ulloa-Aguirre A. Urinary prolaktin as a reliable marker for preeclampsia, its severity and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2492-2499
 48. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Kruk F, Vetter H. Hyperprolactinemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension: identification of abnormal central dopamine control. *Lancet*. 1977;2:211-214
 49. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, Yıldız E, Gözü H, Sezgin O, Haklar G, Akalın S. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:187-193
 50. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beuachamp MC, Maingrette F, Renier G. the influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol*. 2006;64:336-370
 51. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Modena MG. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:325-328
 52. Tolbert T, Oparil S. Cardiovascular effects of estrogen. *Am J Hypertens*. 2001;14:186-193
 53. Lewis SJ. Risk of cardiovascular disease as a woman ages. *J Report Med*. 2007;52:147-151
 54. Georgiopoulou GA, Stamatelopoulou KS, Lambrinou I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, Creatsa M, Christodoulakos G, Alevizaki M, Sfikakis PP, Papamichael C. Prolaktin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54:98-105
 55. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>
 56. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molerna FW, Wareham NJ, Dallinga GM, Bogorad RL, Goffin V, Smink-Bol M, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Kham KT. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:389-395
 57. Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A. prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:761-764
 58. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 Oct 31;102(18):2165-8

59. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summari F, Ginnetti F, Fanda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999 Feb 23;99(7):855-60
60. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol Immunol.* 2001 Aug;38(2-3):189-197
61. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002 Nov;25(11):2016-2021
62. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002 Apr;51(4):1131-7
63. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med.* 2004 Aug;21(8):810-817
64. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001 Apr 3;103(13):1813-8
65. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 suppl):C19-31
66. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002 Oct;252(4):283-94
67. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):499-511
68. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995 Oct 4;274(13):1049-57
69. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31-62
70. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997 Jun 24;337(4):230-6
71. Nygard O, Ueland PM, Refsum H, Nordrehaug JE, Vollset SE. Plasma total homocysteine: a risk factor for mortality in aortic stenosis patients(abstract). *Neth J*

Med. 1998;52:S29-S30

72. Katz A, Nambi SS, Mather K, B aron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2402-10
73. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, Brattström L. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med* 1999;246:425-454
74. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transulfuration. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1989:693-734
75. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31
76. McKully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983;11:157-246
77. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, D'Angelo SV. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997;82:211-219
78. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41
79. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study vascular injury. *Thromb Res* 1980;18:113-21
80. Parthasarathy S. Oxidation of low density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta* 1987;917:337-40
81. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing aminoacids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987;262:10098-103
82. Graeber JE, Slott JH, Ulane RE, Schulman JD, Stuart MJ. Effect of homocysteine and homocystine on platelet and vascular arachidonic acid metabolism. *Pediatr Res* 1982;16:490-3
83. McKully KS, Carvalho AC. Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonyl retinamide, and platelet aggregation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987;56:349-60
84. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77:1909-16
85. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75:895-901
86. Panganamala RV, Karpen CW, Merola AJ. Peroxide mediated effects of homocysteine on arterial prostacyclin synthesis. *Prostaglandins Leukot Med* 1986;

87. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, Brattström L. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med* 1999;246:425-454
88. Butz LW, Du Vigneaud V. the formation of a homologue of cystine by the composition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932;99:135-142
89. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993, 39:1764-1779
90. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12:279-298
91. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2000; 13:14-20
92. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2002;78:487-490
93. Martin BC, Warran JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25 year follow up study. *Lancet* 340:925-929, 1992
94. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 329:1988-1992, 1993
95. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R: Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 93:1809-1817, 1996
96. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M: Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and non-insulin dependent diabetic subjects: relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 20: 627-631, 1997
97. Yip J, Facchini F, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2773-2776, 1998
98. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-E223, 1979
99. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45
100. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*;1989;38:1165-74

101. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 49:2151-2160, 1970
102. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, Abe H. glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1124-1127, 1977
103. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236:E667-E677, 1979
104. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M. estimates of in vivo insulin action in man, comparison of insulin tolerance test and euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68:374-378, 1989
105. Galvin P, Ward G, Walters J, Pestell R, Koschmann M, Vaag A, Martin I, Best JD, Alford F. A simple method for quantitation of insulin sensitivity and insulin release from an intravenous glucose tolerance test. *Diabet Med* 9:921-928, 1992
106. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, Santambrogio G, Magni F, Galli Kienle M, Costa S, Pontiroli A, Alberti KGMM, Pozza G. The continuous low dose insulin infusion test, a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1:34-40, 1995
107. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60
108. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59
109. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31
110. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8
111. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470
112. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment, insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
113. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35

114. Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115, E500
115. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects, prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41
116. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10
117. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43:1507-11
118. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, Rifai N, Liu S. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment (HOMA) and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's health initiative observational study. *Diabetes Care*. 2007 30(7):1747-1752
119. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52
120. Dayspring TD. Understanding hypertriglyceridemia in women: clinical impact and management with prescription omega-3-acid ethyl esters. *Int J of Women's Health* 2011;3;87-97
121. Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ(ed). *Polycystic ovary syndrome*. New York. Springer-Verlag, 1996, pp201-209
122. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Semin report endocrinol* 14:445-49,1996
123. Goldbourt U, Medalie JH. High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease- the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Am J Epidemiol*. 1979;109(3):296-308
124. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6 Pt 2):1553-60, 1566-1557
125. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med*. 1993;153(19):2209-2216
126. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):13-27

127. Caine TG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, Rosenberg RD. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost* 68:392-395, 1992
128. Chandler WL, Schwartz RS, Stratton JR, Vitiello MV. Effects of endurance training on the circadian rhythm of fibrinolysis in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 28:647-655, 1996
129. Cushman M, Meilahn EN, Psaty BM, Kuller LH, Dobs AS, Tracy RP. Hormone replacement therapy, inflammation and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 893-899, 1999
130. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc* 43: 581-582, 1995
131. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Copper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262:2395-2401, 1989
132. DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Physical activity status and adverse age-related differences in coagulation and fibrinolytic factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 362-368, 1998
133. DeSouza CA, Stevenson ET, Davy KP, Jones PP, Seala DR. Plasma fibrinogen levels in healthy postmenopausal women: physical activity and hormone replacement status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52:284-289, 1997
134. DeWood M, Spores J, Notske R, Mouser L, Burroughs R, Goden M, Lang H. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303:897-902, 1980
135. Sugawara J, Inoue H, Hayashi K, Yokoi T, Kono I. Effect of low-intensity aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2004; 27:897-901
136. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P, Weltry FK, Wilson PWF, Levy D, Muller JE, Toffler GH. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 91: 1952-1958, 1995
137. Grady D, Rubin SM, Petetti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117: 1016-1037, 1992
138. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamos A, Landou C, Blomback M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2:3-9, 1987
139. Held C, Hjemdahl P, Renhqvist N, Wallen H, Bjorklander I, Eriksson SV, Forslund L, Winman B. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. *Circulation*

95:2380-2386, 1997

140. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington DM, Riggs B, Bittinghoff E, for the Heart and Estrogen/Progestin research Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605-613, 1998
141. Jansson J, Olofsson B, Nilsson T. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease: a 7 year follow-up. *Circulation* 88:2030-2034, 1993
142. Williams KJ, Suparto I. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: lessons from a monkey model of postmenopausal women. *ILAR J* 2004;45:139-46
143. Eapen DJ, Kalra GL, Rifai Luay, Eapen CA, Merchant N, Khan BV. Raising HDL cholesterol in women. *Int J of Women's Health* 2009;1 181-191
144. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(25):1829-1834
145. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-1528
146. Godsland IF, Leyva F, Walton C, Worthington M, Stevenson JC. Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary heart disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort study (HDDRISC-1). *J Intern Med.* 1998;244(1):33-41
147. Fan AZ, Russell M, Dorn J et al. Lifetime alcohol drinking pattern is related to the prevalence of metabolic syndrome. The Western New York Health Study (WNYHS). *Eur J Epidemiol.* 2006;21(2):129-138
148. Steinberg D, Pearson TA, Kuller LH. Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 1991;114(11):967-976
149. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol.* 2004;34(1):9-19
150. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 1985;103:350
151. Kwasniewska M, Pikala M, Kaczmarczyk CK, Piwonaska A, Tykarski A, Kozakiewicz K, Pajak A, Zdrojewski T, Drygas W. Smoking status, the menopausal transition, and metabolic syndrome in women. *Menopause*, 2011 Now 14
152. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekes CH et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995;332:1758-66

153. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43
154. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, et al. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:489-94
155. Celemajer DS, Sorensen K, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55
156. Centers for Disease Control and Prevention. U. S. Obesity Trends 1985-2006.[accessed July 2008]. Updated 2007. Available at <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps>
157. WHO. 1988. Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe;Eur/ICP/NUT 125-0612v
158. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1039-1049
159. Polak JF, O'Leary DH, Kronmal RA et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993;188: 363-70
160. Veler MG, Fisher CM, Nicolaide AN, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surgery* 1993; 17:719-725
161. Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774
162. Prospective Studies Colaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913
163. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative risk assessment collaborating group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360
164. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004 Mar;(139):13-9
165. American Heart Association. Heart Disease and stroke Statistics:2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2003
166. Barrett-Connor E, Wehren L, Siris E, Miller P, Chen Y, Abbott T, Berger M,

- Santora A, Sherwood L. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 10:412-419, 2003
167. Abbate R, Prisco D, Rostagno C, Boddi M, Gensini G. Age-related changes in the hemostatic system. *Int J Clin Lab Res* 23:1-3, 1993
168. Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, Espana F. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 59:535-541, 1988
169. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874
170. Sperroff L, Glass MH, Kase NE. 1996. Klinik jinekolojik endokronoloji ve infertilite. *Nobel Kitabevi*, 583-632
171. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
172. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro Rde C, Franceshini Sdo C, Priore SE, Geloneze B, Oliveira DR. Plasmatic lipid profile indicators related to insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras.* 2009 May-Jun;55(3):342-6
173. Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDL-C index are associated with coronary artery disease. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2010, 2:11
174. Tsuruya D, Morita H, Morioka T, Takahashi N, Ito T, Oki Y, Nakamura H. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Japanese subjects. *Intern Med* 50:2767-2773, 2011
175. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-Reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2160-2165, 2004
176. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7
177. Pischon T, Hu FB, Rexrode KM, Girman CJ, Manson JE, Rimm EB. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis* 2008;197:392-9
178. Permana PA, Menge C, Reave PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 341:507-514, 2006
179. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2062-2068, 2005

180. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 116:1494-1505, 2006
181. Lumeng CN, De-YToung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 56:16-23, 2007
182. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821-1830, 2003
183. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796-1808, 2003
184. Refsum H, Ueland PM. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol*, 1998 Dec;9 (6):533-9