

T.C.
GAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

141720

**POSTMENOPOZAL HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNDE 1 MG 17-BETA ÖSTRADIOL+0.5 MG
NORETİNDRON ASETAT PREPARATININ LİPİD,
KARBOHİDRAT METABOLİZMASI VE
KARDİOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Banu BİNGÖL GÜNENÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haldun GÜNER

ANKARA-2004

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özdemir HİMMETOĞLU'na, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Haldun GÜNER'e, her an destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Yard. Doç.Dr. Aydan ASYALI BİRİ'ne, bu zorlu dört yıllık maratonda her zaman yanımda olan ailem ve sevgili eşim Ziya GÜNENÇ'e ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma minnet ve teşekkürlerimi iletmek isterim.

Dr. Banu BİNGÖL GÜNENÇ

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇ.....	69
7.TÜRKÇE ÖZET	71
8.İNGİLİZCE ÖZET	72
9.KAYNAKLAR.....	73
10.SÖZLÜK	83

KISALTMALAR

- CEE:** konjuge ekin östrojen
CRP: C- reaktif protein
DHEA: Dehidroepiandrostenodion
DHEAS: Dehidroepiandrostenodion-sülfat
E2: Östradiol
ERA: Östrojen replasmanı ve ateroskleroz
FSH: Folikül stimüle eden hormon
HbA1C: Hemoglobin A 1 C
HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinler
HERS: Kalp östrojen replasman tedavisi çalışması
HRT: Hormon replasman tedavisi
KAH: Koroner arter hastalığı
KVH: Kardiovasküler hastalık
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LH: Luteinizan hormon
MI: Miokard infarktüsü
MPA: Medroksi progesteron asetat
NETA: Noretindron asetat
NHANES: National health and nutrition examination survey
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
TSH: Tiroid stimulan hormon
VLDL: Çok düşük dansitesi lipoprotein
VTE: Venöz tromboemboli
WHI: Women health initiative

GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz sonrası dönem, kadınların doğal üreme yeteneklerinin bittiği, hormon profillerinin değiştiği ve puberteden itibaren alışık oldukları östrojen seviyelerinin azaldığını hissettikleri dönemdir. Postmenopozal kadınlar, ilerleyen yaşla birlikte östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı atrofi ve osteoporoz gibi yaşam kalitesini bozan durumların yanısıra **kardiyovasküler hastalıklar** ve malignansi gibi hayatı tehdit eden olaylar ile **diabetes mellitus** gibi bazı kronik hastalıklarla karşı karşıya kalırlar. Postmenopozal hormon tedavisinin sıcak basmaları, atrofik durumlar ve -kullanılan preparata ve dozlara göre değişkenlik gösterse de- kemik yoğunluğu üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkileri bilinmektedir. Ancak, hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalık ve malignansi üzerindeki etkilerini araştırmak üzere son yıllarda yapılan randomize, kontrollü, epidemiyolojik çalışmaların bir kısmı önceki yıllarda rapor edilen çalışmaların olumlu sonuçlarıyla uyum içinde değildir. Tam tersine son çalışmalar meme kanseri ve kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı göstermektedir (36).

Genel bilgiler ve tartışma bölümlerinde ayrıntılarıyla bahsedileceği üzere, literatürdeki özellikle kardiyovasküler hastalıklar için risk parametreleri ve postmenopozal hormon replasmanı ile ilişkili olarak bu çelişkili durumun uyandırdığı merakla tezde, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat (NETA) tedavisinin karbohidrat ve lipid metabolizması ve C-reaktif protein, homosistein, fibrinojen, lipoprotein(a) gibi kardiyovasküler hastalık risk parametreleri üzerindeki etkileri, prospektif, kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Elli yaşları başlayan her kadın, ovarian foliküler aktivitelerin kaybedildiği, menstruasyonun kesildiği klimakterium dönemini yaşar. Genellikle kadınlar, 44-56 yaş aralığında menopoza girerler ve ortalama menopoz yaşı 50-52'li yaşlar olarak tesbit edilmiştir (51,3 y). Sigara içen kadınlar ise bu ortalama yaştan yaklaşık 1,5 yıl önce menopoza girmektedirler. Anne ve kızlarının yaklaşık aynı yaşlarda menopoza girme eğilimleri vardır.

Kırk yaşlarında kadınlarda, anovuluar sikluslar artar ve buna bağlı olarak da siklus süresi uzar. Her siklusta gelişmekte olan folikül sayısı ise azalır. Menopozla birlikte overlerde folikül kalmadığı söylenebilir. Bu dönemde folikül stimulan hormon (FSH) seviyesi yükselir, inhibin düzeyi düşer. İnhibin düzeyindeki düşme, 35'li yaşlarda başlar ve 40'lı yaşlardan sonra giderek hızlanır. Bu durum yaşla gelen üreme yeteneğindeki düşmeyi yansıtır. Yine inhibin düzeyindeki düşme nedeniyle, postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) ile FSH düzeyi düşmez ve östrojen doz ayarlaması amacıyla FSH düzeylerinin takibi yararlı değildir. Östradiol (E2) ve luteinizan hormon (LH) ise foliküler büyüme ve gelişme devam ettikçe normal sınırlarda kalır.

Premenopozal dönemde foliküller gittikçe artan hızda azalır, ancak menstruasyon devam eder ve LH seviyesinin normal sınırlarda olmasına rağmen, FSH seviyesi postmenopozal seviyeleri (20 IU/L) gösterebilir. Bu dönemde adet düzensizlikleri başlar. Ortalama olarak 47 yaşında premenopozal dönem başlar, yaklaşık 5 yıl kadar sürebilir. Kadınlar premenopozal döneme 39-51 yaş aralığında girer ve bu dönem 2-8 yıl sürebilir.

Bu dönemde ovulasyon nadiren gözlenebilir. Korpus luteum meydana gelir, fonksiyon gösterir ve bu nedenle de premenopozal dönemde gebelik olasılığı vardır. Ovarian fonksiyonların değişkenlik gösterdiği bu dönemdeki kadınlara gebelikten korunma yöntemleri tavsiye edilmelidir.

Perimenopozal yıllar sağlık açısından koruyucu hekimlik hizmetlerine ihtiyaç duyulduğu, kadının fizik enerjisinin, mental ve sosyal aktivitesinin optimal düzeyde olmasının amaçlandığı, hipertansiyon, kalp hastalığı, diabetes mellitus, kanser gibi önemli hastalıkların araştırıldığı bir süreçtir. Yıllık kontroller, fizik muayene ile birlikte meme ve jinekolojik muayeneleri de içermeli; mammografi, tiroid stimulan hormon (TSH), Pap smear testleri istenmelidir. 50 yaşından sonra ise 2 yılda bir TSH ve gaytada gizli kan testleri çalışılmalıdır.

Menopoza girmiş bir kadın gerçekte hormon yetmezliği olan bir hasta değildir. Postmenopozal dönemde uygulanan hormon tedavisi, yakın dönemde menopoz semptomlarının tedavisini, uzun dönemde ise koruyucu sağlık yaklaşımlarını sağlamalıdır. 2000'li yıllarda ortalama ömür beklentisi kadınlarda yaklaşık 79.7 yıl olup, 65 yaşına ulaşan bir kadının 84 yaşına da girmesi beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların % 55'i 85. yaşını kutlayabiliyorlarken, bu oran erkeklerde % 35 civarındadır.

Postmenopozal dönem açısından bakıldığında; yaşlılık dönemiyle de çakışan bu dönemde, bir tarafta kanserler, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi mortalitesi yüksek kronik hastalıklar, diğer yanda Alzheimer, osteoartrit, osteoporoz, obezite, inkontinans gibi rahatsızlıklarla karşılaşma olasılığı yüksek olan bu yaş grubuna uygulanacak tedaviler prensipte tedavi edici olduğu kadar koruyucu da olmalı ve bu hastalıkların ortaya çıkışına veya olumsuz seyrine neden olmamalıdır.

Menopoz Sonrası Dönemde Hormon Üretimi

Menopoz sonrası dönemde overlerde folikül gözlenmez. Ovaryan yetmezliği kanıtlar şekilde FSH'da 10-20 kat, LH'da ise yaklaşık 3 kat artış izlenir. Postmenopozal overde androstenedion ve testosteron salgılanır.

Androstenedion düzeyi, menopoz öncesi döneme kıyasla % 50 azalmıştır, her ne kadar postmenopozal dönemde overlerin sentez ettiği en temel steroid androstenedion olsa da, bu dönemde androstenedionun büyük bölümü adrenalde sentezlenir. Androstenedion düzeyleri menopozda, genç yaşa oranla % 62 daha düşük seyredir. Adrenalde sentez edilen **Dehidroepiandrostenedion** (DHEA) ve **Dehidroepiandrostenedion sülfat** (DHEAS) kan düzeyleri yaşla birlikte azalır, genç yaşa kıyasla bu azalma % 70 civarındadır.

Testosteron üretimi ise menopoz sonrasında % 25 azalır. Postmenopozal over bir çok kadında menopoz öncesi döneme kıyasla daha fazla testosteron üretir. Buna rağmen, total testosteron postmenopozal dönemde az da olsa düşük seyredir, bu durum testosteronunun primer kaynağı olan ve periferik konversiyonla testosterona dönüşen androstenedionun azalmasıyla açıklanır.

Östradiol (E2), menopoz sonrasında yaklaşık 10-20 pg/ml düzeyinde tespit edilir, bu miktarın büyük bir kısmı androstenedionun periferik dönüşümünden oluşan östrondan kaynaklanır. Postmenopozal bir kadında östron düzeyi yaklaşık 30-70 pg/ml olmak üzere östradiolden daha yüksektir. Yaş ilerledikçe; östrojen, testosteron ve androstenedion düzeyleri yaklaşık olarak sabit seyredir. Androstenedionun östrojene konversiyonu, kilo ile yakın ilişkili olup, **yağ dokusu arttıkça androjenlerin** aromatisasyonu artar. **Sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG)** seviyesi ise düşer, serbest östrojen konsantrasyonları yükselir. Androjenlerin östrojene aromatisasyonu yalnız yağ dokusu ile sınırlı olmayıp, vücuttaki her doku bahsedilen konversiyon yeteneğine sahiptir. Sonuçta, dolaşımdaki östron ve östradiol düzeyleriyle vücut ağırlığı pozitif korelasyon gösterir.

Klimakterik dönemde östrojen düzeyinin düşmesine bağlı olarak aşağıdaki semptomlar sıklıkla gözlenir:

1. Adet düzensizlikleri, hipo veya nadiren hipermenore, adet sıklığında değişmeler ve sonuçta amenore,
2. Sıcak basmaları , terleme gibi vazomotor sorunlar,
3. Atrofi ile seyreden durumlar; vajinal atrofi, üretral karünkül oluşumu, disparoni, ciltte atrofi, üriner semptomlar, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları veya abakterial üretrit ve sistit,
4. Östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı sağlık sorunları; osteoporoz ve **kardiyovasküler hastalıklar.**

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp hastalıkları, kadınlarda en sık gözlenen ölüm nedenidir. Meme ve akciğer kanserlerinden ölüm oranlarından üç kat daha sıklıkta ölüm sebebi olarak gözlenmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların çoğu, ana damarlardaki ateroskleroz sonucu ortaya çıkar. Ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörleri; yüksek tansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve obezitedir. Yukarıdaki risk faktörleri kontrol altında olsa dahi, erkeklerde koroner kalp hastalığı kadınlara kıyasla 3.5 kat daha sık gözlenir. Yaş ilerledikçe, kadınların bu konudaki avantajları kaybolur ve kardiyovasküler hastalıklar ileri yaşta ilk sırada ölüm nedeni olarak karşımıza çıkar.

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle de **aterosklerozis** birbiri ile ilişkili birçok metabolik değişiklerin sonucu olarak ortaya çıkarlar. Bunlar;

1. Dolaşımdaki lipid-lipoprotein profilindeki olumsuz değişmeler,
2. LDL'nin (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyonu, bu okside LDL'nin dolaşımdaki monositlere kemotaktik etkisi, makrofaj motilitesini inhibe ederek makrofajların intima içinde kalmalarına ve böylece endotel hücrelerinin zedelenme ve ölümüne neden olması,

3. Endotel zedelenmesi ve fonksiyonunun bozulması sonucunda nitrik oksit ve prostasiklin üretimini etkilemesi,
4. Büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla makrofaj migrasyonu ve fonksiyonlarında değişmeler,
5. Düz kas hücrelerinin aterosklerotik lezyonun bağ doku matriksini oluşturmak üzere proliferasyonu ve migrasyonu,
6. Vazokonstriksiyon ve trombojenik olaylar,
7. Koroner arterlerin yapısında değişmeler oluşur. Herhangi bir arter, içindeki akışı devam ettirebilme amacıyla, aterosklerotik plak gelişimine çapını artırma yönünde cevap verme yeteneğindedir.

ATEROGENEZİS

Hiperkolesterolemi, Modifiye Lipid ve Lipoproteinler

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL); oksidasyon, diabetes mellitus'ta olduğu gibi glikasyon ve agregasyon göstererek veya proteoglikanların, immün komplekslerin yapısına katılarak modifiye olur ve bu formlarıyla LDL'ler, endotel ve altındaki düz kas hücrelerine hasar veren ve fonksiyonlarını bozan en önemli yapılardır. Hücre zararlarının yanısıra monositler için kemotaktiktirler ve inflamasyon cevabını artırır. Dolaşımdaki yüksek kolesterol ve LDL-kolesterol (LDL-c) monositlerin endotele tutunmasını indüklerler. Bir kez arter içinde tutunan LDL partikülleri okside olurlar, makrofajlar tarafından internalize edilirler, lipid peroksitler oluşur, böylece kolesterol esterleri birleşir ve **köpük hücreleri meydana gelir** (86).

Arterlerin iç duvarında oluşan yağsı ince bandlar, inflamatuvar öncü lezyonlar olup; endotelial yüzeyin altında yağ yüklü makrofajlardan (köpük hücreleri) zengindirler. Bandlar daha sonra kalınlaşarak fibröz plakları oluştururlar. Aterosklerotik olay, arteriyal endotel üzerine dolaşımdaki monositlerin yapışması ve agregasyonu ile başlar. Monositler endoteliumu geçip, intima katına ulaştıklarında lipidlerle yüklenirler

ve köpük hücrelerine dönüşürler. LDL, özellikle okside formu, monositlerin köpük hücrelerine dönüşümünü aktive eder.

Aterosklerozis, **gerçekte inflamatuvar bir arter hastalığıdır**. Aterogenez olayı, arter duvarında lipid birikmesinden daha fazla bir olaydır. İnflamasyon, monosit kökenli makrofajları ve T lenfositlerini içerir. Günümüzde **aterogenez hipotezi**, endotelial hasardan ziyade **'endotelial fonksiyon bozukluğu'** üzerine kurulmuştur. Endotelial disfonksiyonun muhtemel nedenleri olarak; **artmış ve değişmiş LDL, sigara içimine bağlı serbest radikaller, hipertansiyon, diabetes mellitus, genetik değişimler ve yüksek plazma homosistein düzeylerinin yanısıra herpes virüs, klamidyia pnömonia** gibi infeksiyöz mikroorganizmalar sayılabilir (18).

Etken ne olursa olsun , kronik bir inflamasyon durumunda arterde düz kas hücreleri stimüle olur, migrasyon ve proliferasyonları sonucunda arter duvarı kalınlaşır. Kalınlaşma arttıkça arterler, lümenlerinin genişliğini devam ettirmek amacıyla dilatasyon gösterirler. İnflamasyon devam ettikçe; lezyondaki makrofaj ve lenfositler artar, bu hücrelerin aktive olmasıyla hidrolitik enzimler, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Böylece monositlerin tekrar tekrar toplandığı, düz kas hücrelerinin proliferere olduğu, fibröz doku geliştiren bir döngü sonrasında, ortası nekrotik doku ve yağdan oluşmuş fibröz plak meydana gelir. Bir noktada arter artık daha fazla dilate olamaz, lezyon lümenine doğru ilerler ve kan akımını bozar (86).

Homosistein

Homosistein, metionin metabolizmasında önemli yeri olan bir aminoasittir. Homosistein, glutatyonun bir prekürsörü olan sistatyonin'e transulfürasyon yoluyla dönüşür. Bu olay sistatyonin-b sentetaz aracılığıyla gerçekleşir. Glutatyon, endoteli oksidatif hasardan koruyan önemli bir serbest radikal tutucusudur. Aynı zamanda homosistein, tetrahidrofolat redüktaz enzimi tarafından metionine dönüştürülür. Metionin, metil-verici bileşiklerin öncü yapısı olup, DNA, RNA veya katekol halkası içeren hormonların metilasyonu için önemlidir. Yüksek düzeylerde homosistein,

metioninin oto-oksidasyonuna neden olarak, hidrojen peroksit üretimini artırır. Oluşan hidrojen peroksit ise; nitrik oksitin, serbest radikallere dönüşümüne neden olarak, vasküler endotel hücrelerine çok toksik olan bileşiklerin oluşumuna neden olur. Östrojen ise, glutatyon sentazı upregüle ederek, homosisteinin önemli bir serbest radikal tutucusu olan glutatyona dönüşümünü artırmaktadır. Bu şekilde östrojen, muhtemelen homosistein / glutatyon dengesini glutatyon lehine bozup, endotel hücrelerin serbest radikal yoketme kapasitelerini artırıyor olabilir (11).

Normal homosistein açlık düzeyi 5-10 umol/L olarak kabul edilmektedir. Serum homosistein seviyeleri kısmen genetik olarak belirlenir. İki tür kalıtsal enzim defekti tesbit edilmiştir. Bunlar; sistatyonin b-sentetaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz enzim eksiklikleridir. Bu enzimlerin aktivitelerinde azalma, genellikle homosistein seviyelerinde yükselmeye neden olur. Bu durum da, yaşamın erken yıllarından itibaren okluziv arter hastalıklarına neden olur. Aynı zamanda tromboemboliye eğilim vardır. Kandaki hafif düzeydeki artışları bile okluziv arter hastalığının varlığına işaret etmektedir. **Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz açısından bir risk faktörüdür.** Serum homosistein seviyeleri; folik asit, vitamin B6 veya vitamin B12 eksikliklerinde veya böbrek veya karaciğer hastalıklarına sekonder olarak da yüksek olabilir (72).

Homosisteinemi, vasküler hasar açısından risk belirteci olup, kardiyoserebrovasküler hastalıkta ve tromboembolide sıklıkla yükseldiği bildirilmektedir (11).

Homosistein endotele toksik olup, aynı zamanda da protrombotiktir. Kollojen üretimini artırır ve nitrik oksiti azaltır. Birçok kişide enzimatik defekt olmasa da, plasma homosistein düzeyleri yüksek bulunur. Bu kişiler koroner, perifer ve serebral arterlerde artmış ateroskleroz riski gösterirler. Folik asit tedavileri ile, plazma homosistein konsantrasyonları normale dönebilmektedir. Folik asit tedavisi ile aterosklerozun ilerlemesinin ve hatta geriye dönüşünün olabilirliğini inceleyen çalışmalar devam etmektedir (86).

Homosisteinin endotelyal hasar yaptığı ve ateroskleroza sebep olduğunun bilinmesinden hareketle; menopoz sonrası kadınlarda kardiyovasküler riskin hızla

artmasını, homosistein düzeyleriyle açıklamanın bazı spekülâtif yanları olsa da, HRT sonrasında açlık total homosistein düzeylerinde bariz düşmelerin gözlemlendiği bildirilmektedir (72).

Homosistein seviyeleri, kadınlarda erkeklere kıyasla düşük seyrederek, gebelikte ve HRT tedavisi esnasında daha da düşük bulunur. Homosistein metabolizmasının seks steroidlerinden etkilendiği bilinmektedir. Menopozun homosistein düzeyleri üzerine etkileri ile ilgili çalışmalara bakıldığında sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bir kısım çalışmalar menopozla birlikte homosistein düzeylerinde artış rapor ederken, bu durumu gözlemlemeyen yayınlarda vardır (48). Menopozda homosisteinin gösterdiği değişkenlikler açısından literatürde bir uyuşma yoktur. Kimi çalışmalarda yazarlar, postmenopozal dönemdeki homosistein düzeyindeki yükselmelerin yaşa bağlı olduğunu düşündüren yorumları rapor etmektedirler (12).

Homosistein düzeyleri akut myokard infarktı veya inme durumlarında da yükseklebilmektedir. Akut vasküler olaylarda rapor edilen homosistein düzeylerindeki yükselmeye neden-sonuç ilişkisi açısından bakıldığında, teorik olarak akut olaylardaki bu yükselmenin nedenden çok sonuç olarak yorumlanması da mümkündür (85).

C-Reaktif Protein

Aterosklerozun etyolojisi multifaktöryel olmasına rağmen, lezyonlarda gelişen **inflamasyonun**, ateromların başlangıcında ve progresyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında histopatolojik ve immünokimyasal gözlemler, aterom plağındaki fibröz tabakanın destabilizasyonunun, plağın rüptürüne ve bunun sonucunda koroner trombüs riskinin artmasına neden olduğunu düşündürmektedir (103).

Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı anlaşılınca, inflamasyon belirteçlerinin (beyaz küre sayısı, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1, von willebrand faktörü, CRP, makrofaj koloni stimulan faktör, soluble E selektin, koagülasyon faktörü VIIIc gibi) bu parametrelerin risk grubunu tanımlama amacıyla kullanılmaları gündeme gelmiştir. Özellikle koroner arter

plaklarında inflamatuvar hücrelerin gözlenmesi, plak rüptüründe ve koroner trombozun başlamasında bu hücrelerin rolleri olabileceği düşüncesi ile, bir kısım epidemiyolojik çalışmada, spesifik olmayan bir akut faz reaktanı olan CRP düzeyleri çalışılmıştır (60).

Klasik akut faz proteinlerinden biri olan C reaktif protein (CRP), koagulyasyonda direkt olarak rol almaz. İnflamasyon, doku hasarı ve infeksiyonun sensitif ve objektif bir göstergesidir. Karaciğerde hepatositler tarafından sentez edilir ve yarı ömrü yaklaşık 19 saat olup, pıhtılaşma proteinleri ve diğer majör akut faz reaktanlarından farklı olarak, tüm koşullarda yarı ömrü aynıdır. CRP, sitokinler (interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekroz faktörü) tarafından regüle edilir (60).

CRP konsantrasyonlarının ölçümü, akut faz yanıtın tesbitinde ve monitorizasyonunda, ayrıca kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde yararlı bir parametredir (60).

Anjina pektorisli hastaların yer aldığı geniş prospektif bir çalışmada (51) ve başlangıçta sağlıklı olan hastaları kapsayan vaka kontrollü bir çalışmada (83); sensitif CRP ölçümleri, başlangıç CRP seviyeleri ve kardiyovasküler olaylar arasında pozitif ilişki göstermiştir.

Akut iskemik sendromlarda inflamasyonun başlaması nötrofil aktivasyonu (22) ve bazı akut faz proteinlerinin yükselmesiyle birlikte gelişir (61). CRP seviyelerinin kararsız anginası olan hastalarda iskemik olayların tekrarlaması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (64).

HRT'nin aynı zamanda plazma **fibrinojen düzeylerini** düşürdüğü rapor edilmektedir (3,73). Bir çok koagulyasyon faktörü gibi, fibrinojen de bir akut faz reaktanı olup, fibrinojen konsantrasyonlarındaki artış, artan kardiyovasküler riske işaret etmektedir (25). Bu çalışmalar, HRT'nin anti-inflamatuvar etkisi olabileceğini düşündürmektedir (3).

Geçmiş yıllardaki özellikle observasyonel çalışmalar hormon replasman tedavisinin koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olduğunu rapor etmektedir (9,43,77). Daha sonra bu konuda yapılan kısa dönem takipli randomize klinik çalışmaların havuzlanmış analizinde, HRT'nin kardiyovasküler olaylar açısından 1,39 relatif risk gösterdiği 1997 yılında Hemminki E. ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (5).

HERS Çalışması (Heart Estrogen Replacement Study)

1998 yılında JAMA dergisinde yayınlanan, **HERS** çalışması adıyla da bilinen, koroner hastalık öyküsü olan postmenopozal kadınlarda, koroner kalp hastalığını önlemede östrojen / progestin'in kullanımını araştıran randomize, kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, sekonder önleme çalışmasında; 0,625 mg /gün CEE (konjugated equine östrojen) ile birlikte 2,5 mg MPA (medroksiprogesteron asetat) tedavisi alan koroner arter hastalığı (KAH) olan postmenopozal kadınlarda HRT'lerinin birinci yılında artmış kardiyovasküler olay hızları rapor edilmiştir (56).

KAH olan, yaşları 44-79 arasında değişen 2,763 postmenopozal kadın çalışmaya alınmıştır. Ek risk faktörleri açısından % 18 kadında diyabet, % 55 kadında obezite, % 13 kadında ise sigara içme rapor edilmiştir. 1,380 kadın HRT almış, 1,383 kadına ise plasebo verilmiştir.

Kadınlar % 78 oranında aspirin, % 28 beta-blokerler, % 45 lipid düşürücü ajanlar, % 28 diüretikler, % 17 anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, % 55 kalsiyum kanal blokerleri kullanmaktaymışlar.

HRT alan kadınlarda, miyokard infarktüsü (MI) veya koroner kalp hastalığından ölüm vakası toplamı 172 ve plasebo grubunda ise 176 bulunmuş. Ortalama 4,1 yıl süresince kadınlar takip edilmiş ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından (MI, koroner kalp hastalığına bağlı ölüm) her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hormon grubunda 71, plasebo grubunda ise 58 kadında koroner kalp hastalığı nedeniyle

ölüm gözlenmiştir. Ancak çalışmanın ilk yılında, HRT alan kadınlarda koroner kalp hastalığı olayları ve venöz tromboembolizm yüksek seviyelerde gözlenmiştir (42,5/1000 ve 9,6/1000 kadın / yıl). Bu durum 4. ve 5. yıllarda düşme göstermiştir (23/1000 ve 4,0/1000 kadın/yıl). İlginç olarak, 4. ve 5. yıllarda koroner kalp olayları hızı HRT grubunda plasebo grubuna kıyasla daha düşük gözlenmiştir (23,0 ve 34,4).

Özetle; relatif risk (RR) ve güven aralıkları (CI):

	<u>RR</u>	<u>ve</u>	<u>CI</u>	
1. yıl	1,52	(1,01-2,29)		
2. yıl	1,00	(0,67-1,49)		
3. yıl	0,87	(0,55-1,37)		
4. yıl	0,67	(0,43-1,04)		olarak bildirilmiştir.

Sonuçta, kardiyovasküler olaylarda ilk yılda (en fazla olarak ilk 4 ayda) koroner olaylarda belirgin bir yükselme izlendiği bildirilmektedir. 3. ve 4. yıllarda ise riskte düşme izlenmektedir. Bu düşme HRT'nin yararlı etkisi açısından anlamlı olmasa da, trend açısından test edildiğinde anlamlıdır.

Yazarlar, lipid metabolizması üzerinde HRT süresi arttıkça artan bir şekilde LDL-kolesterolde % 11 azalma , HDL-kolesterolde ise % 10 artma, bir başka deyişle yararlı etki bildirmişlerdir.

Gerçekte HERS çalışmasının sonuçları, postmenopozal hormon tedavisinin koroner kalp hastalığında koruyucu etkisi olduğunu bildiren bir çok gözlemsel çalışmaların sonuçlarıyla çelişmiştir. Bu önemli farkı, konunun uzmanları iki yönden açıklamaya çalışmaktadır. Birincisi; gözlemsel çalışmalarda en sık gözlenen 'seçme yanlılığı' (selection bias) olarak belirtilmektedir. Şöyle ki: postmenopozal hormon tedavisini daha çok sağlıklı kadınlar tercih etmektedir, dolayısıyla daha az koroner kalp hastalığı gözlenmektedir (10). HERS çalışması ise, daha yaşlı ve koroner hastalığı olan kadınlardan oluşurken, diğer çalışmalar, daha genç ve sağlıklı kadınlarda primer koruyucu etkiye odaklı çalışmalardır.

HERS çalışmasına eleştirel bakılırsa; beklenen ve gözlenen olaylar arasında önemli farklar göstermektedir:

	<u>Planlanan</u>	<u>Gerçekleşen</u>
Plasebo grubunda klinik olay hızı	% 5 / yıl	% 3,3 / yıl
Tedaviyi bırakma oranı	% 5 (ilk yıl)	% 19 (ilk yıl)
Plasebonun tedaviye dönüşme oranı	% 1 / yıl	% 1,7 / yıl
Ortalama takip süresi	4,75 yıl	4,1 yıl
Çalışmaya katılımlar	Düzenli	Gecikmeli

Planlananlar ve gerçekleşenler arasındaki farklar, bu çalışmanın güvenilir yargılara varmada yeterli istatistikî güce ulaşip ulaşmadığı sorusunu akla getirmektedir. Bu durum yazarlar tarafından da, katılımda % 18 artış yapılarak kısmen kompanse edildiği şeklinde belirtilmiştir.

Ayrıca kadınların çoğunda ortalama takibin beklenenden daha kısa süreli olması da, tedavi süresinin etkisinin kesinliğini etkilemektedir. Gerçekten de, HERS'e geç katılımlar sonucunda HRT'nin 4. ve 5. yıllarda gözlenen yararlı gibi görünen etkisinin istatistikî olarak anlamlı olmamasına yol açmıştır. Bu konu kadınların daha uzun süreli takipleriyle aydınlığa kavuşabilecektir.

Kardiyovasküler olayların ilk yıldaki artışlarını anlamak zordur. Yazarlar, bu durumu östrojenin protrombotik etkilerine bağlamışlardır. Ancak, postmenopozal hormon tedavisinin (progestin olsun veya olmasın) pıhtılaşma faktörlerine fibrinolizis lehine etkide bulduklarına dair bir çok kanıt da vardır. Bu şekilde HRT trombozise karşı koruyucu etkiye sahiptir. Olasılıklardan bir tanesinde yaşlı aterosklerotik kadınların yaş ve hastalıkları ilerledikçe muhtemelen düzgün olmayan aterosklerotik plaklara bağlı olarak östrojene değişmiş bir trombotik cevap veriyor olma olasılığıdır.

Pıhtılaşma faktörü çalışmaları, MPA'ın herhangi bir bozucu etkisini gösterememiştir. Ancak, MPA'ın sürekli uygulanımı halinde, östrojenin ateroskleroz ve vazomotor fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerini azaltıcı yönde etkisinin olabileceğini düşünmek için nedenler vardır.

Sonuçta, HERS çalışmasının sonuçlarına bakıldığında sekonder önleyicilik açısından bahsedilen preparat (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA) kullanıldığında, kardiyovasküler olaylarda bir azalma görülmemektedir, bilakis ilk yılda artmış risk oranı gözlenmektedir ve kalp hastalıklarının tedavisi ve engellenmesinde endike değildir.

HERS II çalışması da, HERS gibi sekonder önleyici çalışma olup, 6,8 yıl boyunca aynı hasta grubu gözlemsel, açık uçlu ilaç kullanımı (plasebo lehine gerçekleşmiştir) şeklinde kardiyovasküler olaylar açısından takibi devam etmiştir. HERS çalışmasında, 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA preparatını devam etme açısından bakıldığında kadınlar;

1.yıl % 81

2.yıl % 78

3.yıl % 74

4.yıl % 67 HERS II çalışmasında ise kadınlar 5. yıl % 50 ve 6.yıl % 45 oranlarında kompians göstermiştir.

Koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaylar açısından HERS II'de HRT kullanan ve kullanmayan (plasebo) gruplar arasında anlamlı fark rapor edilmemiştir. HERS çalışmasının son iki yılında gözlenen koroner kalp olaylarında düşme eğilimi, takip eden yıllarda devam etmemiştir.

HERS II sonuç; 6,8 yıl süresince CEE + 2,5 mg MPA preparatını kullanan koroner kalp hastalığı olan kadınlarda hormon tedavisi kardiyovasküler olay riskini azaltmamıştır. Total tromboembolik olaylar plasebo grubuna göre -istatistiki olarak

anlamli bulunmasa da- daha sik gözlenmektedir (Relatif Hazard :1,40 CI: 0,64-3,05) (42).

Literatürde HRT'nin kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda yararlı etkilerini bildiren gözlemsel çalışmalar da vardır. Henderson ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışmalarında, daha önce MI, inme veya hipertansiyon sorunu olan ve östrojen kullanan kadınlarda bir sonraki inme veya MI durumlarında ölüm riskinin % 50 azaldığını bildirmişlerdir (53). Lipids Research çalışmasında, Sullivan ve arkadaşları (1990) koroner hastalığı olan ve HRT kullanan kadınlarda koroner hastalık sağ kalımını inceledikleri çalışmalarında, mortalitenin % 85 azaldığını, ağır koroner hastalığı olan (arteriografi ile tesbit edilmiştir) östrojen kullanan kadınların 5 yıllık sağkalımları % 97 iken, kullanmayan kadınlarda % 81 olduğu bildirilmiştir (94).

Koroner arter bypass cerrahisi yapılan kadınlarda 10 yıllık sağkalım östrojen kullananlarda % 81,4 iken, kullanmayanlarda % 65,1 olarak bildirilmiştir (95). Koroner anjioplasti sonrasında, östrojen tedavisi alan kadınların (vaka kontrollü çalışma) daha yüksek sağkalım oranlarına sahip oldukları ve daha az oranda tekrar MI geçirdiklerini bildirmiştir (76).

Prospektif çalışmaların çoğu postmenopozal östrojen kullanımının kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkisinde görüşbirliği içindedir. Bu konudaki metaanalizler de koruyucu etkiyi göstermektedir (46,96). Böylece geriye progesterinlerin etkileri kalmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, progesterinlerin endometriumu koruma dozlarında, bariz olarak östrojenin kardiyovasküler yararlarını önleyen bir etkiye sahip olduğu yönünde bulgular izlenmektedir.

Bu konuda İngiltere'de sürdürülen WISDOM (Women's International Study of Long-Duration Oestrogen use after Menopause, çalışma sonu 2011) çalışması en iyi bilgileri sağlayacaktır.

ERA (Östrojen Replasmanı ve Ateroskleroz) Çalışması ;

2000 Nisan'ında gerçekleştirilen ACC (American Collage of Cardiology) yıllık toplantısında sunulan bu çalışmada bir veya daha fazla koroner damarlarında > % 30 stenoz bulunan kadınlar randomize olarak tek başına CEE (n: 100), CEE + MPA (n: 104) veya plasebo (n: 105) tedavilerine alınmış, ortalama 3,2 yıl takiplerinden sonra hastalık progresyonunu anlamak amacıyla koroner angiogramları yapılmış ve HRT alan grupla plasebo grubu arasında fark gözlenmediği bildirilmiştir (55).

WHI (Women's Health Initiative) Çalışması

WHI çalışması hormon replasman tedavilerinin risk ve yararlarını araştıran, 16,609 histerektomi operasyonu geçirmemiş, 10,739 histerektomi yapılmış kadını içeren, randomize, prospektif çalışma şimdiye kadar bu konuda yapılmış en geniş çalışmadır. Histerektomi geçirmiş grup randomize olarak ERT veya plasebo, histerektomi yapılmayan grup ise CEE + MPA veya plasebo tedavilerine alınmıştır.

İlk 2 yılın sonunda preliminere bulgular, HRT alan grupta (CEE / MPA veya sadece östrojen) plasebo grubuna göre daha fazla kardiyovasküler olayla (MI, inme, venöz ve pulmoner emboli) karşılaştığı rapor edilmiştir. Ancak, kardiyovasküler olay gözlenen kadınların oranı < % 1 olduğu için, o yıllarda çalışmayı durdurmayı istatistiksel olarak gerektirecek değerlerde olmadığı belirtilmiştir (93).

En son yayınlanan WHI çalışmasında da, HERS çalışmasıyla uyumlu olarak CEE ve MPA alan kadınlarda daha fazla miyokard infarktüsü ve venöz tromboemboli gözlendiği rapor edilmiştir (87).

İlk yılda ise, HRT alan grupta yukarıda bahsedildiği üzere anlamlı olarak yüksek koroner kalp olayları belirtilmiştir. E + P grubunda 37 / 10,000-yıl , plasebo grubunda ise 30/10,000-yıl koroner kalp olayı gözlenmiştir (CI 1,02-1,63). E + P grubunda,

plasebo grubuna kıyasla % 29 daha fazla koroner kalp hastalığı (37 kişiye karşılık, 30 kişi / 10,000) olduğu ve anlamlı bulunduğu (56), venöz tromboemboli gözlenme oranında ise, HRT alan grupta plaseboya kıyasla iki kat artış belirtilmiştir (34-16 / 10,000). Her iki grup karşılaştırıldığında ise fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

WHI

Bazal Karakteristikler

<u>Özellikler</u>	<u>HRT (n: 8,506)</u>	<u>Plasebo(n: 8,102)</u>
Yaş (yıl)	63,2	63,3
Önceki hormon kullanımı (%)	26,1	25,6
BMI (kg / m ²)	28,5	28,5
Sigara kullanmayan (%)	49,6	50,0
Diabet (%)	4,4	4,4
Hipertansiyon (%)	35,7	36,4
Statin kullanımı (Bazal) (%)	6,9	6,8
Ailede Meme Ca öyküsü (%)	1,6	1,9
MI öyküsü (%)	1,1	1,5

WHI Sonuçlar

HRT'nin Relatif Riski (5,2 yıl)

<u>Sağlık olayı</u>	<u>RR vs Plasebo</u>	<u>Nominal % 95 CI</u>
Kalp Krizi	1,29	1,02-1,63
İnme	1,41	1,07-1,85
VTE	2,11	1,58-2,82
Meme Kanseri	1,26	1,00-1,50
Kolorektal kanser	0,63	0,43-0,92
Kalça kırığı	0,66	0,45-0,98

WHI Sonuçlar KKH
Yıllara Göre

<u>Yıl</u>	<u>HRT</u>		<u>Plasebo</u>		<u>Hazard Ratio</u>
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	
1.	43	(0,51)	23	(0,29)	1,78
2.	36	(0,43)	30	(0,38)	1,15
3.	20	(0,24)	18	(0,23)	1,06
4.	25	(0,32)	24	(0,32)	0,99
5.	23	(0,39)	9	(0,16)	2,38
6+	17	(0,33)	18	(0,42)	0,78

WHI Sonuçlar VTE (venz tromboemboli)
Yıllara Gre

<u>Yıl</u>	<u>HRT</u>		<u>Plasebo</u>		<u>Hazard Ratio</u>
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	
1	49	(0,58)	13	(0,16)	3,60
2	26	(0,31)	11	(0,14)	2,26
3	21	(0,25)	12	(0,15)	1,67
4	27	(0,34)	14	(0,19)	1,84
5	16	(0,27)	6	(0,11)	2,49
6+	12	(0,23)	11	(0,26)	0,90

%; ortalama - 60 aylık tedavi sonrası yıllık %

n; olgu sayısı

Bu sonuçların alınmasıyla çalışmanın E+P kolu durdurulmuştur. Bir başka deyişle, riskin yarardan daha yüksek olduğuna karar verilmiştir.

WHI çalışmasına eleştirel yönden bakılırsa, daha önce MI geçirmiş veya bypass cerrahisi geçiren 400 kadın çalışmadan çıkarılıyorsa, hastalık oranı aynı kalmakla beraber ayıklanmış CI 1,00-1,65 aralığına düşerdi ve bu durumda istatistiki olarak anlamlı olamazdı; böylece iki grup arasında koroner kalp hastalığı nedeniyle ölümler arasında fark kalmazdı (14). Ancak bu şekilde ayıklama yapılsaydı çalışmaya alınan kadınların genel popülasyonu temsil etme problemi başlardı.

Kardiyovasküler risk yukarıda önerildiği şekilde ayıklansa bile önemli bir gerçekte WHI çalışmasının aslında 8 yıl sürmesi planlanırken, artan meme kanseri insidansı nedeniyle de E + P kolunun 5.yılında (2002 yılında) sonlandırılmış olduğudur.

ERT (östrojen replasman tedavisi) kolunda ise, 2002 yılına kadar geçen sürede herhangi bir şekilde artan meme kanseri hızı gözlenmediğinden, çalışma devam ettirilmiştir. Çalışmada ERT'sine alınan 50-79 yaş aralığında, histerektomi ameliyatı geçirmiş 10.739 postmenopozal kadın randomize olarak 0,625 mg CEE veya plasebo verilen olmak üzere iki grupta, çift kör olarak incelenmişlerdir. Beklenen yaşam süresinin 3 yıldan az olduğu belirtilen herhangi bir hastalığı olan, daha önce meme kanseri öyküsü olan, son 10 yıl içinde kanser hastalığı olduğu belirlenmiş, alkolizm, demans gibi bağımlılığı, kısıtlayıcı durumları olan, transport problemi yaşayan veya aile doktoru tarafından semptomları veya osteoporozu nedeniyle hormon tedavisinin devamı ısrarla istenen kadınlar çalışma dışı tutulmuştur. Kadınlar sağlıklı olup, koroner kalp hastalığı veya meme kanseri riski açısından ortalama riskte bildirilmişlerdir. Kadınların % 4,1'inde daha önce MI veya koroner revaskülarizasyon gözlenmiş olup, çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Başka bir postmenopozal hormon tedavisinde olanlar, 3 ay ilaçsız bekleme döneminden sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. HERS çalışmasının raporlandığı 1997 yılına dek venöz tromboemboli öyküsü olan toplam 171 kadın da çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Yaklaşık 7 yıllık takipten sonra CEE tedavisinin kalp hastalığı riski üzerinde herhangi bir yönde etkisi tesbit edilemediği kararına varılarak, 2004 Şubat ayında

çalışma sonlandırılmıştır. Kardiyovasküler hastalık hızı, plasebo grubuna kıyasla % 9 daha az bulunmuştur (49 vs 54 / 10000 kişi-yıl). İnme insidansı, CEE grubunda % 39 artış göstermiştir (44 vs 32 / 10000 kadın-yıl). VTE insidansında ise % 33 artış (28 vs 21 / 10,000 kadın-yıl) gözlenmiştir. Total kardiyovasküler olay hızı, CEE alan grupta % 12 daha fazladır (225 vs 201 / 10,000 kadın-yıl **P=.02**).

Olguların yaşa göre dağılımı ve klinik sonuçlar:

<u>Koroner Kalp Hastalığı</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>(%95 CI)</u>
50-59	0,56	(0,30-1,03)
60-69	0,92	(0,69-1,23)
70-79	1,04	(0,75-1,44)

<u>İnme</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>(%95 CI)</u>
50-59	1,08	(0,57-2,04)
60-69	1,65	(1,16-2,36)
70-79	1,25	(0,85-1,82)

<u>Venöz Tromboembolizm</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>(%95 CI)</u>
50-59	1,22	(0,62-2,42)
60-69	1,31	(0,86-2,00)
70-79	1,44	(0,86-2,44)

Bu nedenle, çalışmaya katılan kadınlara 1 Mart 2004 tarihinden itibaren ilaçlarını almamaları tavsiye edilerek çalışma sonlandırılmıştır (99).

Miller ve arkadaşlarının 'US Preventive Services Task Force' çalışmasında ise yine **iki kat risk artışı** rapor edilmekle beraber rakamlar 1,5 / 10,000-yıl ve 3 / 10,000-yıl şeklinde olup, WHI çalışmasında neredeyse 10 kat daha fazla venöz tromboemboli hızı bildirilmektedir (71).

Daly ve arkadaşlarının çalışmalarında (19), venöz tromboemboli relatif riskinin en yüksek olduğu yıl HRT kullanımının ilk yılı olarak rapor edilmektedir (RR, 6,7 ilk yıl). Venöz tromboemboliyi takip eden en ciddi kardiyovasküler olay, pulmoner embolidir. 30-55 yaşlarında 112.593 kadının anketle her 2 yılda bir 6 yıl boyunca takibi şeklinde yapılan prospektif çalışmada, kadınların önemli çoğunluğu sadece östrojen almaktaymış. ERT / HRT grubu ile, hormon kullanmayanlar karşılaştırıldığında primer pulmoner emboli açısından düzeltilmiş relatif risk RR: 2,1 (%95 CI, 1,2-3,8) olarak rapor edilmiştir. Geçmişte hormon kullananlarda ise risk artışı gözlenmemekteymiş. Yinede belirtmek gerekir ki, 50-59 yaşları arasında iki kat primer pulmoner emboli riskine rağmen, 100,000 kadında sadece 5 ek olgu gözlenmektedir (45,57).

HERS çalışmasını takiben yapılan çalışmalarda (Cardiovascular Health Study ve Women's Health Study) HRT'nin kan CRP seviyelerinde hafif düzeyde bir yükselmeyi indüklediği sonucuna varılmıştır (17,84). Birçok çalışmada, kadınlarda ve erkeklerde normalin üst seviyelerindeki CRP düzeylerinin düşük evreli inflamasyonun göstergesi ve artmış kardiyovasküler komplikasyon riskiyle birlikte olduğu gösterilmektedir (60,82).

Yukarda bahsedilen çalışmalarda, HRT' nin inflamasyon başlatıcı özelliklerinin olma olasılığına işaret edilmiş ve bu yolla da akut koroner olaylarda gözlenen risk artışı açıklanmaya çalışılmıştır.

HRT'nin, bazı yayınlarda anti-inflamatuar etkisinden bahsedilirken, diğer yayınlarda ise pro-inflamatuar etkisinin olabileceği bulguları nedeniyle bu konuda daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca inflamasyon üzerinde östrojen yada progestin komponentlerinden hangisinin, ne tür etkisi olduğu da önemlidir. Esas soru "yayınlanmış bir çok çalışmanın sonuçlarını kalıcı bir şekilde ve kabul edilebilir bir çözüme yönelik nasıl yorumlayabiliriz?"dir. Bu bağlamda, belki şunu söyleyebiliriz: ateroskleroz gelişimini göz önüne alarak, HRT'ne başlama zamanı HRT'nin potansiyel etkisindeki major faktördür. Şu ana kadar yapılan randomize klinik çalışmalar, koroner arter hastalığı olan kadınlarda HRT'nin, kardiyovasküler olayların (HERS) veya

ateroskleroz gelişiminin azaltılmasında (ERA) etkisi olmadığını gösteriyor. Bu nedenle **HRT kalp hastalıklarının tedavisinde veya sekonder önlenmesinde kullanılmamalıdır.**

Uzun dönemde KVH'ı olan kadınlarda HRT nin sürdürülmesi kararında esas HRT nin KVS dışındaki yararları ve hastanın isteği olmalıdır. **Statinler**, kolesterolü yüksek postmenopozal kadınlarda tedavi seçeneklerinden biri olmalıdır .

KVH'ı Olmayan Kadınlarda HRT İçin Güncel Yaklaşım

KVH'ın tehlikeleri ve ciddiyeti konusunda toplumun bilgisizliği giderilmelidir. Bir çok gözleme dayalı çalışma, HRT'nin kardiovasküler yararları, özellikle primer korunmada faydaları olduğunu desteklemektedir. Gözleme dayalı bu bulguları test eden randomize ve kontrollü prospektif klinik çalışmalar devam etmektedir.

Fibrinojen

Trombosit agregasyonuna katılan ve fibrin oluşumunda yapı taşı olan **fibrinojen**, aynı zamanda bir akut faz reaktan proteini olup, damar duvarındaki **inflamasyonu yansıtır**. Fibrinojen, akut faz reaktanı olarak myokard hasarlarında yükselir ve en yüksek seviyelerine hasardan 5 gün sonra ulaşır (23). Artmış fibrinojen düzeyleri iskemik kalp hastalıkları açısından risk faktörüdür (66). Bir kısım çalışmalar, HRT alan kadınlarda düşük fibrinojen seviyelerinin gözlemlendiğini rapor ederken (33); anlamlı düşme bildiren (91), fibrinojen seviyelerinde herhangi bir değişiklik saptamayan (106) , ya da tersine HRT başladıktan sonraki kısa dönem takibinde fibrinojen seviyelerinde artış rapor eden yayınlar vardır (6).

Anstabil koroner arter hastalığında (başka deyişle kararsız angina veya non-Q-wave myokard infarktı durumlarında) plak rüptürü ve rüptürü takiben üzerinde trombüs gelişimi temel patofizyolojik mekanizmadır (27). Anstabil koroner arter hastalığı, bir akut episod olup, bu olaydan sonraki ilk aylarda yeni iskemik olayların gelişme riski kardiyojloji'deki gelişmelere rağmen yüksek oranda devam etmektedir (32).

Toss H. ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada **anstable koroner hastalığı** olan 965 hastanın fibrinojen seviyelerinin yüksekliğinin prognoza ne derecede belirleyici olduğu 5 ay süresince araştırılmış, buna göre fibrinojen seviyelerine göre 3 ayrı grupta (<3,38, 3,38-3,99 ve > 4,0 g/L) sırasıyla myokard infarktı ve / veya ölüm olasılığı % 9.3, % 14.2, % 19.1 P; 0.002 olarak bildirilmiştir. Sadece ölüm olasılığı olarak bakıldığında % 1.6, % 4.6, % 6.9 P;0.005 değerleri rapor edilmiştir. Lojistik multipl regresyon analizi uygulandığında, bu hastalarda yükselmiş fibrinojen seviyeleri ölüm insidansı ve / veya myokard infarktı ile ilişkili görülmektedir (P: 0.013). Çalışmada, yüksek fibrinojenin sadece risk faktörü olmadığı, aynı zamanda myokardiyal hasarı gösteren prognostik bir parametre olduğunu bildirilmektedir (101).

Kadınlarda lipid ve lipoprotein profili ve kardiyovasküler risk ilişkisi

Kadınlar üreme çağında, koroner kalp hastalığından korunmuş haldedirler. Kadınlar koroner kalp hastalığı açısından erkeklere kıyasla 10 yıl, myokard infarktı (MI) ve ani ölümler açısından ise 20 yıl avantajlıdır. Bu avantajlı durumun sebepleri karmaşık olup, bu korunma östrojenin sağladığı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanabilir. Kadınlarda ergenliklerinden itibaren, menopoz sonrası bir kısım yılları da kapsayan dönem boyunca HDL-kolesterol (HDL-c) seviyeleri erkeklere kıyasla yaklaşık 10 mg/dl daha yüksek seyrederek. Total ve LDL kolesteroller de menopoz öncesi döneme kadar daha düşük seviyelerdedir, menopoz sonrası dönemde hızla yükselirler. Menopoz sonrası dönemde koroner kalp hastalığı riski iki kat artar ve altmışlı yaşlarda aterosklerotik lipidler erkeklerden daha yüksek seviyelere çıkar. Bu değişiklikler diyetle bir noktaya kadar düzenlenebilir. Lipid düzeylerindeki bu değişimler östrojen tedavisi ile geriye döndürülebilir. Kadınların hayatlarının her döneminde, HDL-kolesterol seviyeleri, erkeklere oranla 10 mg / dl kadar daha yüksektir. Ayrıca total kolesterol konsantrasyonları 265 mg / dl' den yüksek seyreden kadınlarda, düşük seyreden kadınlara kıyasla 3 kat daha fazla koroner kalp hastalığı gözlenir (38).

Kadınlarda kalp hastalığının en önemli belirteci, düşük HDL kolesterol seviyeleridir. Ortalama HDL kolesterol düzeyleri 55-60 mg/dl olarak kabul edilir. HDL kolesterol düzeyindeki 10 mg/dl civarındaki düşüş koroner kalp hastalığı riskini % 40-50 artırır. Kadınlarda ve erkeklerde, normal total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri olan ancak düşük HDL-kolesterol düzeyi gözlenen durumlarda, lovastatin kullanımıyla akut majör koroner olayları yaklaşık % 37 oranında azaltmak mümkündür. Yüksek HDL-kolesterol düzeyi gösteren kadınlarda total kolesterol düzeyi yüksek olsa da, koroner risk yüksek değildir (38).

Optimal Kolesterol-Lipoprotein Profili ;

Total kolesterol	200 mg/dl 'den düşük
HDL- kolesterol	50 mg/dl 'den yüksek
LDL- kolesterol	130 mg/dl ' den düşük
Trigliserid	250 'den düşük

Trigliseridler de önemli risk faktörü olup; yüksek düzeyleri, düşük HDL-kolesterol düzeyi ile birlikteyse artan oranda koroner kalp hastalığı gözlenmektedir. Triglicerid seviyesi **200-400 mg/dl** aralığında 'sınırdaki yüksek', **400 mg/dl üzerinde** ise 'yüksek' değer kabul edilir. HDL-kolesterol' ün total kolesterol'e oranı önemli bir parametre olup, optimal oran 3,5 kabul edilir. **4,0**'ün üzerindeki oranlar sağlık açısından olumsuz oranlardır. **5,7**'nin üzeri **yüksek risk**, **8,3**'ün üzeri **tehlikeli** riske işaret eder (38).

Nitrik oksit ve prostasiklinin endotelde üretimi vazodilatasyon ve antitrombotik etkiler sağlar. Hiperkolesterolemi halinde bu önemli endotelial işlev bozulur ve östrojen hiperkolesterolemi durumunda bile bu endotelial fonksiyonlarda koruma sağlar. Östrojen, LDL oksidasyonunu inhibe eder ve okside LDL'nin endotel üzerindeki toksik etkisine karşı da koruyucu etkiye sahiptir.

Yüksek kalorili diyet ve obezite HDL-kolesterol düzeylerini düşürürken, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerini yükseltirler. Sigara kullanımı ise, daha düşük östrojen seviyelerine ve erken menopoza neden olur ve HDL-kolesterol düzeylerini düşürür.

Menopozal dönemde kilo alımı ile lipid ve lipoprotein değişiklikleri, kan basıncındaki değişimler ve insülin seviyeleri yakın ilişkiindedirler. Santral tipte yağlanma (abdominal adipozite) aterojenik lipid profillerinde ve insülinle ilişkili karbohidrat metabolizmalarında sağlıksız yönde değişimlerinin habercisidir. Bu nedenle menopoz sonrası dönemdeki kadınların kilo alımına dikkat etmesi oldukça önem arzeder.

Postmenopozal Hormon Replasman Tedavileri ve Lipid, Lipoprotein Konsantrasyonlarına Etkileri

Lipoproteinler plazmada lipidleri taşıyan protein ve lipid moleküllerinden oluşmuş partiküllerdir. Boyutça kırmızı kürelerden çok daha küçük olup elektron mikroskop ile görüntülenebilirler. Lipoproteinler, hidrofobik lipidleri merkezlerinde taşırlarken, fosfolipidler ve az miktardaki esterifiye olmamış serbest kolesterol gibi hem suda ve hem de yağda çözünebilirleri yüzey kısımlarında tutarlar (50).

Apolipoproteinler ise lipoproteinlerin yüzeyinde yer alıp, lipidle sıvı ortam arasında ek bir ara ortam oluştururlar. Protein yapıdaki apoproteinler lipid taşınması ve metabolizmasında önemli role sahiptirler. Apoproteinler, lipoproteinlerin yapısal stabiliteğini sağlarlar ve buldukları partikülün metabolizmasına etki ederler. Apo A,B, C ve E formları vardır. Her bir formun metabolik görevi farklıdır (50).

Apo AI , AII, AIV primer olarak HDL üzerinde bulunurlar. Apo AI, HDL'nin protein yapısının % 70-80'ini oluşturur, aynı zamanda plazmadaki serbest kolesterolü esterifiye eden enzim lesitin:kolesterol açıltransferaz'ı aktive eder. **HDL-c ve Apo AI plazma düzeyleri ile koroner kalp hastalıkları riski zıt ilişki gösterir.** Apo AI yetmezliği olan hastalar, erken ve ağır ateroskleroz geliştirirler (50).

Apo B' nin ise Apo B48 ve B100 olmak üzere iki formu vardır. Apo B100, VLDL ve LDL'nin yaklaşık %30 ve % 90 protein yapısını oluşturur. Karaciğerde sentez edilirler ve VLDL'nin sentezinde ve sekresyonunda temel rolleri olan moleküllerdir. LDL'nin LDL reseptörü tarafından alınmasında bağlayıcı (ligand) olarak görev yaparlar. LDL reseptörü ise, bir yüzey proteini olup, Apo B içeren lipoproteinleri bağlar ve internalize eder (50).

Lipoprotein(a) düzeylerinin yüksekliği durumlarında aterogenezis artmaktadır. Bu durum lipoprotein(a)'nın, LDL'lerin arter duvarına depozisyonu, trombolizis inhibisyonu ve antiplazminojen etkileri yoluyla gerçekleşmektedir. Östrojenler ise tek başlarına kullanıldıklarında lipoprotein(a) düzeylerini düşürürler (108).

Postmenopozal **HRT alan bir kadının kardiyovasküler riskler** açısından kan lipid ve lipoprotein düzeylerinin takibi önemlidir. Lipid ve lipoprotein düzeylerinin HRT alan kadınlarda, özellikle östrojenin etkisine bağlanan antiaterojenik değişimler göstermesi, östrojen replasman tedavisinin kardiyoprotektif etkisi olduğu yönünde bir beklenti oluşturmuştur. Bu beklentinin gerçekliği, kanıta dayalı tıp ilkeleriyle uyumlu çalışmalarla araştırılmaya başlanmıştır. “Östrojen replasman tedavisinin koroner kalp hastalıklarında koruyucu rolü bu hastalıkların görülme hızlarında düşme şeklinde kanıtlanabilecek mi?” sorusu gündeme gelmiştir.

Bu yöndeki ilk önemli çalışma (HERS), LDL- kolesterolde yararlı düşme, HDL- kolesterolde yükselme gözlenmesine rağmen, 0,625 mg CEE ve 2,5 mg MPA kombinasyonunun kısa dönemde daha yüksek kardiyovasküler risk gösterdiğini bildirmiştir. Daha yeni prospektif çalışmalarda da, aynı preparatın koruyucu etkisine yönelik kanıtlar bulunmamıştır (13,55).

Lipid ve lipoprotein düzeylerinde yararlı yönde değişimler gözlenmesine rağmen koruyucu etkinin kısa dönemde gözlenmeyişi, östrojenin halen vasküler hastalığı olan kadınlarda hemostaz veya inflamasyon üzerinde yaptığı değişikliklerin daha önemli

olabileceği veya sadece MPA'a bağlı olumsuz etkilerin bu sonuçtan sorumlu olma olasılığını gündeme getirmiştir.

Daha önceki koruyucu etkiyi rapor eden retrospektif çalışmaların önemli bir bölümü kardiyovasküler riski düşük kadınlarda selektif östrojen kullanımı sonucunda elde edilmiş verilere dayanmaktaydı (38).

HRT'de Tek Başına Östrojen Kullanımı

1,25 veya 0,625 mg/gün dozlarında **CEE (konjuge equine estrogen)**'ler HDL-kolesterol (+ % 14,8) ve trigliseridleri (+ % 18,6) anlamlı olarak yüksekliğine, LDL-kolesterol (- % 11,7) ve total kolesterolde (- % 2,6) ise düşmesine neden olmaktadır. Yüksek dozlarda **CEE**, HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerinde daha fazla etkide bulunurken, LDL ve total kolesterol üzerindeki etkileri doza bağlı değişiklik göstermemektedir. **17 beta östradiol** ve **östradiol valerat**, 2,0 mg/gün dozlarında, HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerinde benzer fakat daha az etkide bulunmaktadır. LDL ve total kolesterol üzerindeki etkileri **CEE**'ler ile benzerdir. **17-beta östradiol** transdermal kullanıldığında; HDL'de bariz yükselme, LDL ve total kolesterolde düşme izlenmekte, ancak bu etkiler oral uygulanan östrojenlerle kıyaslandığında daha hafif düzeyde etkiye sahip oldukları gözlenmektedir. Oral östrojenlere zıt olarak da, transdermal 17-beta östradiol, trigliseridleri bariz olarak düşürmektedir. **Etinil östradiol** oral uygulandığında, diğer oral östrojenlerle aynı etkileri göstermekte, ancak doza bağlı olarak etkinliği artış yönünde değişmektedir. 0,05 mg/gün dozunda HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerinde etkileri diğer oral östrojenlerle eşit etkiler göstermektedir. **Östron sulfat** da, oral kullanıldığında aynı etkilere sahiptir, ancak trigliseridler üzerindeki etkisi daha azdır (38).

Progesteronle Birlikte CEE Replasman Tedavisi

0,625 mg CEE'e 2,5 ile 10 mg **medroksiprogesteron asetat**'ın sürekli veya siklik eklendiği tedavilerde, östrojene bağlı HDL yükselmelerinde % 60 azalma (+ % 7,9), trigliseridlerdeki östrojen etkisine zıt yönde etki (+ % 9) gözlenmektedir. Progesteron dozu yükseldikçe bu etkileri artmaktadır. LDL-kolesterol düzeyindeki östrojene bağlı düşme üzerinde progesteronun zıt yönde etkisi ise minimaldir. **Progesteron** 100-200 mg/gün sürekli veya siklik uygulananında yine HDL-kolesterolde yükselme (+ % 4,3) azalmakta, ancak bu etki çok önemli oranda görünmemektedir. **Medrogeston** 10 mg/gün siklik uygulananında, trigliseridlerde hafif (+ % 9,4) artış haricinde diğer parametreler değişmemektedir. **Didrogesteron** 10 mg/gün sürekli kullanımında HDL-kolesterol düzeyinde düşme (- % 1,2) izlenmekte, diğer parametreler MPA ile benzerlik göstermektedir. **Norgestrel**, 0,015 mg/gün siklik uygulananında HDL-kolesterol düzeyinde (- % 1,6) ve trigliseridlerde (- % 4,0) düşme gözlenmektedir. LDL-kolesterol seviyelerindeki düşme ise CEE ile aynı gözlenmiştir (- % 11,8) (38).

Östradiol 17-Beta ve Progesteron Oral Uygulanımı

17-beta östradiol, tek başına 1,0 mg/gün oral kullanıldığında, HDL-kolesterol düzeyinde (+ % 8,7) ve trigliserid düzeyinde (+ % 13,4) artış, LDL-kolesterolde (- % 5) ve total kolesterolde (- % 0,8) düşme izlenmektedir. 17-beta östradiol'ün dozu artırıldıkça, (1,5 mg/gün, 2 mg, 4 mg/gün dozları) progesteronların lipid profilindeki antiöstrojenik etkileri önemli oranda düşmektedir. **Levonorgestrel** 0,075 mg/gün dozunda siklik olarak eklendiğinde, HDL-kolesterol düzeyinde (- % 7,9) trigliserid düzeyinde (- % 21,9) düşme, LDL ve total kolesterolde tek başına östrojen kullanımından daha fazla düşmeler izlenmektedir. **Desogestrel** de aynı etkileri göstermektedir (38).

Noretindron (NE) / Noretindron asetat

Noretindron, yaklaşık 45 yıl önce sentez edilmiş olan oral progestindir. Başlangıçta preparatlarda 10 mg/gün dozları kullanılırken, 1963'lerde 2 mg dozuna,

günümüzde ise 0,35-1,0 mg dozlarına inilmiştir. NE ve Noretisteron'un asetat formu **Noretindron asetat (NETA)** 19-nortestosteron deriveleri'dir.

Oral alındıktan sonra NETA'nın hemen hemen tümü hızla aktif metaboliti olan noretindron'a dönüşür. Noretindron, NETA'nın farmakolojik etkilerini oluşturan bileşiktir. Karaciğerden ilk geçişi esnasında hidrolize olur, en önemli metabolitleri 5 dihidro -NE ve tetrahidro-NE'dur. Bunlar da glukuronidlerle itrah edilir. NETA'nın yarı ömrü ($t_{1/2}$) intravenöz verildiğinde ortalama 35 saattir. Oral kullanıldığında ise $t_{1/2}$; ortalama; 9,2 saattir. Oral verildiğinde hem NE, hem de NETA benzer farmakokinetikleri gösterirler. 1 mg/gün sürekli eklendiğinde tüm parametrelerde düşme izlenmiştir: HDL-c (% 11), LDL-c (- % 12,2), total kolesterol (- % 12) ve trigliserid (- % 5,6) (36).

Transdermal 17-Beta Östradiol ve Oral Progesteron Uygulanımı

17-beta östradiol transdermal olarak yalnız başına kullanıldığında, ortalama olarak HDL-kolesterolde (+ % 5,1) artış, LDL-kolesterolde (- % 3,9), total kolesterolde (- % 3,3), trigliseridde (- % 8,6) düşme gözlenmektedir. **Medrosiprogesteron asetat** 2,5-5 mg/gün dozlarında eklendiğinde, 17-beta östradiolün HDL-kolesterol üzerindeki yükseltici etkisini kısmen azaltmaktadır (+ % 3,9). MPA, transdermal östrojenlerle birlikte kullanıldığında, LDL ve total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde çok az etkide bulunmaktadırlar, ancak 10 mg/gün dozlarında trigliserid düzeyinde düşmeyi (- % 13) artırırken, HDL-kolesteroldeki östrojene bağlı yükselme en düşük düzeyde (+ % 0,2) seyretmektedir. **Noretindron asetat** 0,17- 0,35 mg/gün dozlarında transdermal kullanıldığında 10 mg/gün dozunda MPA kullanımı ile aynı şekilde lipid profili göstermektedir. **Didrogesteron** 10-20 mg/gün dozlarında kullanıldığında, HDL-kolesteroldeki östrojene bağlı yükselme korunmakta (+ % 2,8) ve diğer lipid parametrelerinde önemli değişimler izlenmemektedir (38).

Sonuçta; progesteron, 17-beta östradiol'ün transdermal uygulandığı kombinasyonlarda, lipid ve lipoprotein düzeylerinde önemli değişikliklere neden olmamaktadır (38).

Östradiol valerat ve progestojen replasman tedavisi;

Östradiol valerat, 2,0 mg/gün dozlarında lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerinde 17-beta östradiol ile benzer etkiler göstermektedir. Östradiol valerat uygulaması halinde tek fark trigliserid düzeylerinde izlenmektedir (+ % 3,4). Östradiol valerat tek başına kullanıldığında HDL-kolesterolde ortalama (+ % 10,1) artma, LDL-kolesterolde (- % 11,6) ve total kolesterolde (- % 3,9) azalma rapor edilmektedir (38).

MPA, 10 mg/gün dozunda siklik kullanıldığında, HDL-kolesterolde azalan artış (+ % 2,2), LDL- kolesterolde (- % 8,5), total kolesterolde (- % 5,1), trigliseridde (- % 7,3) azalma gözlenmiştir. **Levonorgestrel,** 0,25 mg/gün dozunda siklik uygulandığında, ilginç olarak tüm lipid parametrelerinde düşme gözlenmiştir. LDL kolesteroldeki düşme, östradiol valerat kullanımındaki düşmenin yarısı kadardır. HDL kolesterol (- % 5,7), LDL kolesterolde (- % 5,7), total kolesterolde (- % 5,6), trigliseridde (- % 13) düzeylerinde düşme göstermiştir (38).

Sonuçta postmenopozal östrojenler, HDL kolesterol düzeylerinde artış, total ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma yönünde etkide bulunmaktadırlar. Trigliseridler östrojenlerin oral yolla kullanımı halinde yükselme; transdermal kullanılmaları halinde ise düşme gösterirler.

HDL kolesterol düzeyleri, östrojene bağlı olarak artarken; kullanılan progestojenin tipi ve dozuna bağlı olarak östrojenin bu olumlu etkisi azalmaktadır. 10 mg/gün dozunda MPA, noretindron asetat ve norgestrel diğer progestojenler arasında HDL kolesterol seviyelerinde azalmayı en fazla indükleme kapasitesinde olan progestojenlerdir (38).

Östrojenlerin oral yolla kullanımı halinde; trigliserid seviyelerinde yükselme gözlenirken, transdermal kullanımında düşme izlenmektedir. Genel olarak östrojenler HDL kolesterolde yükselme, LDL ve total kolesterol düzeylerinde azalma şeklinde etkide bulunmaktadır (38).

HRT, glukoz toleransı ve insülin resistansı ilişkisi

Menopozdan sonra, yaşa bağlı olarak bazal metabolik hızda düşme başlar ve özellikle android tipte olmak üzere vücutta yağ dokusu artar. Menopoz ile birlikte, insülin resistansı ve insülin düzeyleri artar. Bozulmuş glikoz toleransı koroner kalp hastalığı riskinin habercisidir (81,105). Progestinle birlikte olsun ya da olmasın; HRT, yaşla birlikte vücutta gözlenen yağlanmayı önler (35,47).

Muhtemelen insülinin propeptidlerine sekonder olarak, hiperinsülinemi damarlar üzerinde direkt aterojenik etkiye sahiptir. İnsülin, endotelyal hücrelerde endotelin-1 sekresyonunu stimüle eder, artmış insülin seviyelerinde endotelin-1 de yüksek izlenir. Endotelin-1, vazokonstriktif etkisine ek olarak mitojenik olup, aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunur (30).

İnsülin resistansı, verilen bir miktar insüline azalmış glukoz cevabı olarak tanımlanır. İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus'lu hastaların çoğunda azalmış periferik insülin resistansı vardır. Kronik hiperinsülinemi durumları, hedef doku probleminde kompensatuar cevap olarak karşımıza çıkar. Glukoz metabolizmasında insüline rezistans olduğunda, plazma serbest yağ asit konsantrasyonlarında değişiklikler meydana gelir. Serbest yağ asitlerini suprese etmeye yetecek insülin seviyelerine ulaşamadığı durumda, artan serbest yağ asitleri, hepatik glukoz üretimine yol açar ve hiperglisemi gerçekleşir. İnsülin resistansı bir kaç yolla oluşabilir. Bunlar; perifer doku rezistansı, hepatik klirenste azalma veya artmış pankreatik duyarlılık olarak sayılabilir.

İnsülin resistansı varlığında klinik durum, pankreasın kompanse etme yeteneğine göre diabet mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı olarak karşımıza çıkar. Başlangıçta kompensasyon etkilidir ve tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Bir çok hastada

pankreasdaki beta hücreleri bu zorlanmayı karşılamada başarısız kalır ve insülin seviyelerinde düşmeyi takiben bozulmuş glukoz toleransı ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (Tip II) ortaya çıkar.

Hiperinsülinemi, hipertansiyona ve artmış kardiyovasküler riske yol açar. Plazma insülin seviyeleri ve kan basıncı arasında direkt ilişki vardır. İnsülin rezistansı daha sonraki dönemde trigliseridlerde yükselme ve HDL-kolesterol seviyelerinde azalma birlikte seyreder. Bu durum ise koroner kalp hastalığını başlatır.

Ancak açlık veya oral glukoz tolerans testine cevap olarak oluşan insülinin hangi seviyelerinin klinik sonuçlarla uyumlu olacağı kesinlik kazanmamıştır. Anormal glukoz toleransı gözlenen kişilerde, açlık insülin seviyeleri ile insülin rezistansı kuvvetli ilişki gösterir. Bir çok laboratuarda, **normal açlık insülin seviyelerinin üst sınırı 10-20 U/ml** olarak kabul edilmektedir.

Açlık kan şekeri ile açlık insülin düzeyi oranı da önemli bir parametredir. 4,5'tan daha düşük oranlar, insülin rezistansı ile uyumludur.

Oral glukoz tolerans testi için değerler (OGTT);

75 g glukoz yükleme sonrası 2. saatte glukoz seviyesi

Normal; 140 mg/dl

Bozulmuş; 140-199 mg/dl

İnsülin bağımsız diabet mellitus; 200 mg/dl ve üzeri olarak kabul edilmektedir.

Yukarda bahsedilen tanımlar ve sınırlar insülin rezistansının tesbit edilmesinde sıklıkla kullanılacak parametrelerdir.

Oral östrojen tedavisindeki postmenopozal kadınlar, daha düşük açlık insülin düzeyleri ve glukoza daha az insülin cevabı göstermektedirler. Ancak bu olumlu özelliklerin bazı çalışmalarda gözlenmediği de bilinmelidir.

Östrojenin dozuna bağlı olarak değişik insülin cevapları izlenmektedir. CEE 0,625 mg/gün dozunda kullanıldığında insülin sensitivitesinde düzelme yönünde etkiye bulunurken, 1,25 mg dozlarında ise aynı olumlu etki izlenmemektedir. Progestojenin eklenmesi ile oral östrojenin bu yararlı etkisi azalmakta, ancak bunun kliniğe etkisi ve dozla nasıl değiştiği ise kısmen bilinmektedir (40,63).

Bir yıl süresince sadece CEE kullanan ve ardışık veya sürekli MPA eklenen kadınların karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, her iki grupta da açlık insülin seviyelerinde düşme gözlenmiş, gruplar arasında fark izlenmemiştir (65).

Östrojenin oral harici uygulamalarında 1,25 mg CEE eşdeğerine çıkılmamışsa, insülin metabolizması üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir (40). Düşük dozlarda gözlenen olumlu etki insülin cevabında östrojenin karaciğerden ilk geçişin (first-pass effect) önemli olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin cevabı, yalnız pankreatik insülin sekresyonuna değil, aynı zamanda hepatik insülin uptake'ine de bağlıdır. Yeni sentez edilen insülin'in bir miktarı -ki bu yaklaşık % 50'sidir-, genel sirkülasyona girmeden önce karaciğer tarafından tutulur (79). Pankreatik sekresyonu veya karaciğer uptake'ini değiştiren her durumda insülin miktarı ve insülin cevabı değişecektir.

Nurse's Health çalışması, östrojen kullananlarda insülin bağımsız diabetes mellitus gözlenme riskinde % 20 azalma bildirilmiştir (68). Ancak Rancho Bernardo kohort çalışmasında hormon kullanan ve kullanmayan kadınlar arasında insülin bağımsız diabetes mellitus riski açısından fark gözlenmemiştir (34). Östrojen tedavisi alan grupta daha düşük diabet insidansı gözlenmiş olup, bu bulgu araştırmacılar tarafından hormon kullanan kadınların daha sağlıklı olmalarına bağlanmıştır. Diabetin görülme sıklığını araştıran gözlemsel çalışmalar diabet açısından düşük riskte olduğu

düşünülen kadınlara yönelimli olarak HRT tercih edilmesine bağlı olarak ‘sağlıklı hormon kullanıcıları’ ikilemi (bias) nedeniyle güvenilir olmamaktadır. Bu konuda HRT’nin potansiyel yararını araştıran uzun dönemli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Progesteronlar karbohidrat metabolizması üzerinde östrojenin yararlı etkisini nötralize edebilir veya olumsuz yönde etkide bulunabilirler. Olumsuz etkileri progesteronun yapısına veya dozuna bağlıdır. Progesteron , medroksiprogesteron asetat ve levonorgestrel, glukoz toleransında bozulma ve insülin rezistansında artma yönünde etkide bulunmaktadır (39). Ancak bu etkiler östradiol-didrogesteron kombinasyonunda gözlenmemektedir (16).

Koroner hastalığı olan kadınlarda hormon tedavisi, diabet insidansını % 35 azaltmaktadır. Bu gözlem postmenopozal hormon tedavisinin metabolik etkileri açısından önemli bulgu olsa da, yine de kalp hastalığının **sekonder** önlenmesi açısından kullanılmasını önerebilmek için yeterli değildir (58).

Östrojen ve progesteronların değişik dozajlarda, kombinasyonlarda ve verilme yollarına bağlı olarak glukoz metabolizması üzerinde değişimleri inceleyen kısa dönemli çalışmalarda; oral östrojen preparatları ile transdermal östrojen preparatları karşılaştırıldığında, çalışmaların çoğunda açlık kan şekeri ve insülin seviyelerinde anlamlı fark göstermediği rapor edilmektedir. Östrojen ve progesteron kombine preparatların glukoz metabolizması üzerinde sadece östrojen tedavisine kıyasla etkileri incelendiğinde genel olarak benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Kısmen daha uzun dönem takipleri olan çalışmalarda yalnız östrojen grubu ile östrojen / progesteron kombine preparat kullanımı karşılaştırıldığında da benzer sonuçlara varılmış, her tedavi grubunda açlık kan şekeri düzeylerinde az, ancak anlamlı düşmeler izlenmiştir (58).

Sonuçta yukarıda bahsedilen çalışmalarda **açlık kan şekeri üzerindeki hormon replasman tedavisinin olumlu etkilerinin daha ziyade östrojene bağlı olduğu** ve bu olumlu etkide, progesteron eklendiğinde önemli değişiklik gözlenmediği bildirilmektedir.

Östrojenin metabolik etkileri insülin, büyüme hormonu veya katekolaminlerin seviyelerindeki değişimler yoluyla dolaylı gerçekleşiyor olabilir (4,70). Katekolaminler üzerindeki bu dolaylı etkileri, östrojenin katekolamin uptake'ini inhibe etmesiyle gerçekleşebilir (58). Hem büyüme hormonu hemde katekolaminlerin insüline zıt etki gösterdiği bilinmektedir.

Birçok çalışmada, postmenopozal hormon tedavisinin açlık insülin düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı yönünde sonuçlar bildirmektedir (65,67,74). Bir kısım çalışmada ise açlık veya 3. saat postprandial insülin seviyelerinde düşme (21,24,102) bildirilmektedir.

Manson ve arkadaşlarının 21,028 postmenopozal kadının 12 yıl boyunca takibini içeren prospektif çalışmalarının sonucunda HRT'nin Tip 2 Diabetes mellitüsün görülme sıklığında herhangi bir artışla ilişkili olmadığı ortaya çıkmıştır (68).

Östrojenin tek başına veya bir progestojenle kombine olarak kullanımının insülin sensitivitesi ve glukoz toleransı üzerindeki etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda diabeti olmayan kadınlar incelenmiş ve tek başına östradiol verildiğinde (östradiol valerat 2 mg/gün) insülin sensitivitesi değişmemiş veya artış göstermiştir (62).

0,625 mg/gün CEE kullanıldığında insülin sensitivitesi değişmemiş veya artış göstermiştir. 1,25 mg/gün gibi yüksek dozlarda glukoz toleransı ve insülin sensitivitesinde bozulma izlenmiştir. Aynı olumsuz etki, alkile potent östrojenlerde de gözlenmiştir (1).

Yüksek dozda östrojen kullanımında veya potent alkile östrojenlerin kullanımında gözlenen glukoz toleransında ve insülin resistansında bozulma, yine östrojenin kortikosteroid aktivitesinde bir şekilde artışa neden olması ile ilişkili olabilir (1).

Carlos ve arkadaşlarının çalışmalarında, **diabeti olan** ve **olmayan** 40-74 yaşları arasındaki postmenopozal kadınlar, HRT alan ve almayan gruplar olarak lipid ve

glukoz düzeylerine etkileri NHANES III çalışmasının (3rd National Health and Nutrition Examination Survey) bulguları kullanılarak 2,786 kadının lipid ve glukoz tolerans testleri ile değerlendirilmiştir. AKŞ'nin > 125 mg/dl veya OGTT 2. saat kan şekerinin > 200 mg/dl olduğu durumlarda diabet mellitus tanısı konmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, HRT kullanan ve kullanmayan diabetik kadınlarda; total kolesterol (225 vs 241 mg/dl), ApoA (171 vs 147), fibrinojen (306 vs 342 mg/dl), glukoz (112 vs 154 mg/dl) insülin (16,8 vs 22,6 IU/ml) düzeyleri izlenmiştir.

Bu sonuçlara bakıldığında HRT alan diabetik kadınlarda daha düşük AKŞ düzeyleri izlenmiş ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Açlık insülin düzeyleri arasındaki fark istatistiki anlama ulaşamamıştır. HRT kullanmayan diabetik postmenopozal kadınlarda, HRT kullanan diabetik kadınlara kıyasla daha yüksek fibrinojen seviyeleri izlenmiştir (15).

Fençi ve arkadaşlarının tip 2 diabeti olan kadınlarda **transdermal** hormon tedavisinin 12. haftasında glisemik kontrol, lipid metabolizması, CRP üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; iyi kontrol edilmiş diabeti olan 20 postmenopozal kadın ile 21 diabeti olmayan glukoz tolerans testi normal bulunan hipertansif postmenopozal kadın AKŞ, lipid düzeyleri, HbA1c, CRP parametreleri açısından hormon tedavisinin 12. haftasındaki değerleri karşılaştırıldığında; HRT'nin diabetik kadınlarda AKŞ düzeylerinde bariz düşmeler gösterdiği, HbA1c düzeylerinin diabetik HRT grubunda düşme gösterse de bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı rapor edilmiştir (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği Menopoz bölümüne Ocak 2002- Ekim 2003 tarihleri arasında başvuran ve hormon replasman tedavisini ilk kez kullanan, bilinen kardiyovasküler ve / veya diabetes mellitus hastalıkları olmayan **40** doğal menopozlu kadın (**Vaka grubu n:40**) ile HRT almak istemeyen ve yine bilinen kardiyovasküler ve/veya diabet mellitus hastalıkları olmayan 40 doğal postmenopozal kadın (**kontrol grubu**) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki 2 hasta takiplere gelmedi (**n:38**). 6.ay takiplerine geldiklerinde vaka grubunun tamamı ilaçlarını düzenli kullanmışlardı. Kontrol grubundaki 38 kadın ise bu süre boyunca herhangi bir postmenopozal HRT almamışlardı.

Her iki grupta da en az bir yıldır adet görmeyen, yaş aralığı 45-63 yıl olan FSH düzeyleri 40 mIU ve üzerinde, östradiol düzeyi ise 30 pg/ml ve aşağısında olan postmenopozal kadınlar yer aldı.

Kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, vitamin veya folat eksikliği tespit edilmiş veya özellikle B vitamini olmak üzere düzenli vitamin kullanımı veya folik asit içeren preparatların kullanımı, glikoz veya lipid metabolizmasıyla ilişkili son bir yılda ilaç kullanımı öyküsü, serebrovasküler olay öyküsü veya arteriyel yada venöz tromboemboli öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sigara kullanan kadınlar da, çalışılan parametrelerde sigaraya bağlı değişim gözlemlenebileceği olasılığı nedeniyle çalışmaya dahil edilmediler.

Olguların çalışma gruplarına alınmaları polikliniğe başvuru sıralarına göre yapıldı. Çalışmaya alınan kadınlara HRT'sinin yararları ve riskleri anlatıldı. HRT uygulaması veya uygulanmaması postmenopozal hastaların kararına bırakıldı. HRT arzu eden 40 kadına 1 mg 17 beta östradiol + 0,5 mg NETA preparatı reçete edildi. Son dönemde basında çıkan yazıların etkisi ile HRT konusunda tereddütleri yüksek ve açıklamalar sonrasında HRT istememe eğiliminde olan 40 kadın ise kontrol grubu olarak takip edildi.

Olguların özellikleri aşağıdaki parametrelerle belirlendi:

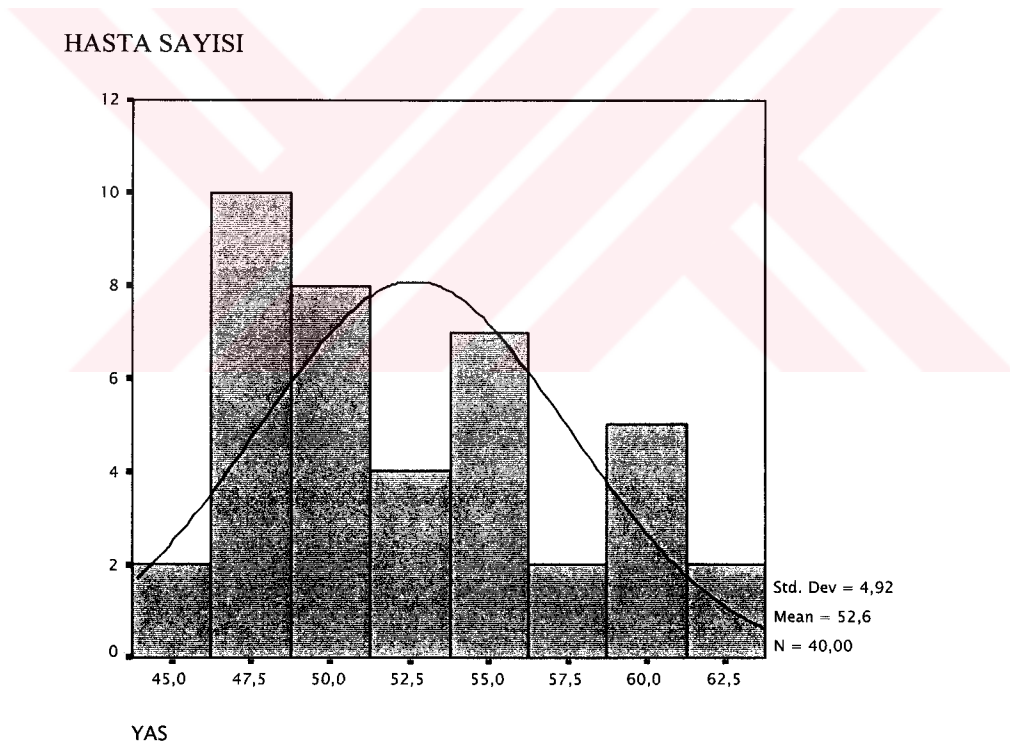
- | | |
|------------------------------|---|
| 1- Yaş | 6- Sigara alışkanlığı |
| 2- Ağırlık | 7-Sürekli kullandığı ilaç olup olmadığı |
| 3- Vücut kitle indeksi (BMI) | 8-Bel / kalça oranı |
| 4- Menopoz yaşı | 9-Tansiyon değerleri |
| 5- Boy | |

Olgularda çalışılan labaratuvar parametreleri ;

- 1-Endokrin parametreler (FSH, E2, TSH)
- 2-Rutin biyokimya (AKŞ, ALT, AST, BUN, kreatinin, ürik asit, LDH ve gerekli görülen diğerleri) ve tam kan sayımı
- 3.Total kolesterol, HDL-c, LDL-c, VLDL, trigliserid, Apolipoprotein A (Apo A), Apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein (a)
- 4-Homosistein
- 5-C- reaktif protein (CRP)
- 6-Fibrinojen
- 7-Açlık insülin düzeyi
- 8-HbA1c
- 9-Oral glukoz tolerans testi (OGTT) çalışıldı. Kan örnekleri 8-10 saat açlık sonrası alındı.

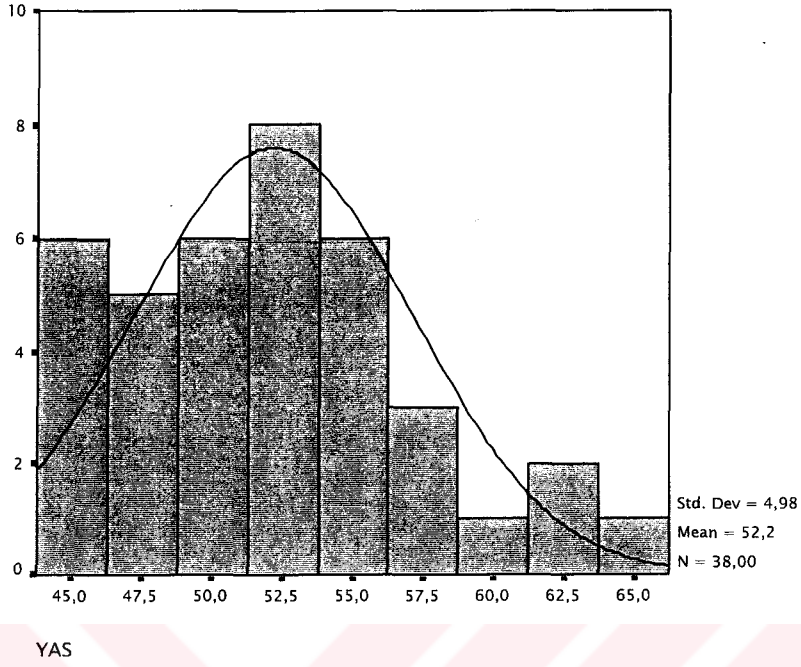
HRT grubunda yaş ortalaması 52,6 yıl (SD:4,92), Kontrol grubu nda ise 52,1 yıl (SD;4,97) olarak gözlendi. Her iki grup boy, kilo, BMI, bel-kalça oranı, yaş, **başlangıç** sistol ve diastol değerleri, AKŞ ortalamaları ve aşağıda bahsedilen diğer parametreler açısından benzer bulundu. (Bulgular bölümü, vaka ve kontrol grubu başlangıç verilerinin karşılaştırması tablosuna bakınız.)

Aşağıda vaka ve kontrol gruplarının yaş, beden kitle indeksi ve bel kalça oranlarının başlangıçtaki dağılım grafikleri verilmiştir:



Grafik 1: Vaka Grubunun Yaş Dağılım Grafiği

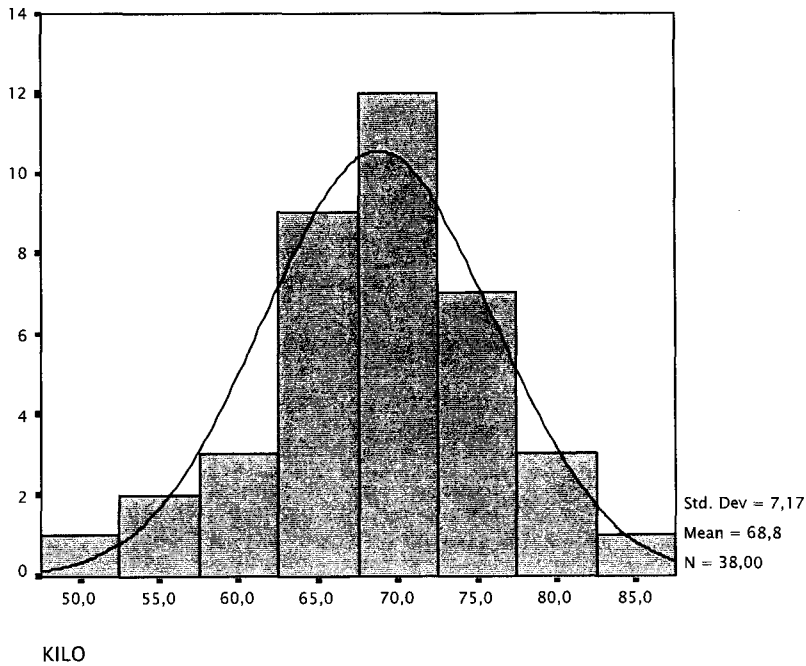
HASTA SAYISI



YAS

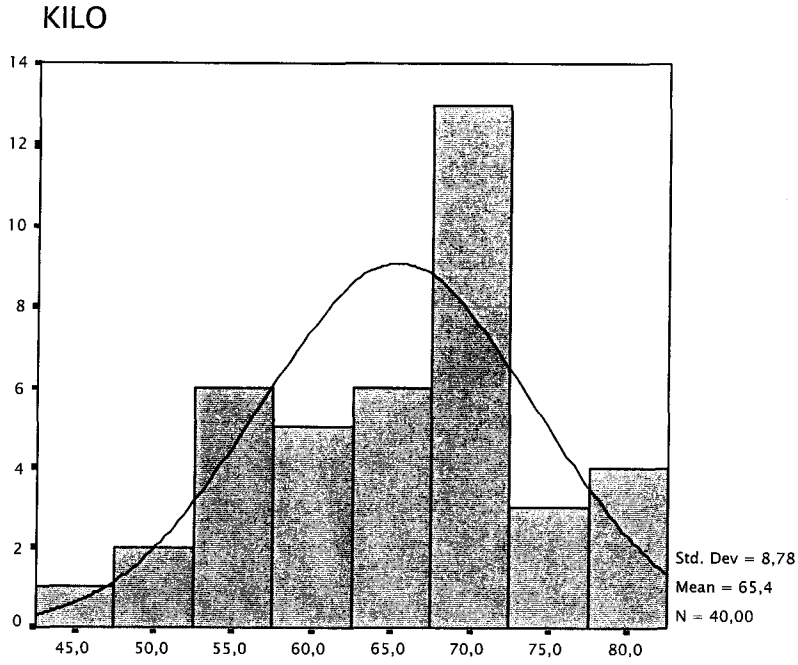
Grafik 2: Kontrol Grubunun Yaş Dağılım Grafiği

HASTA SAYISI



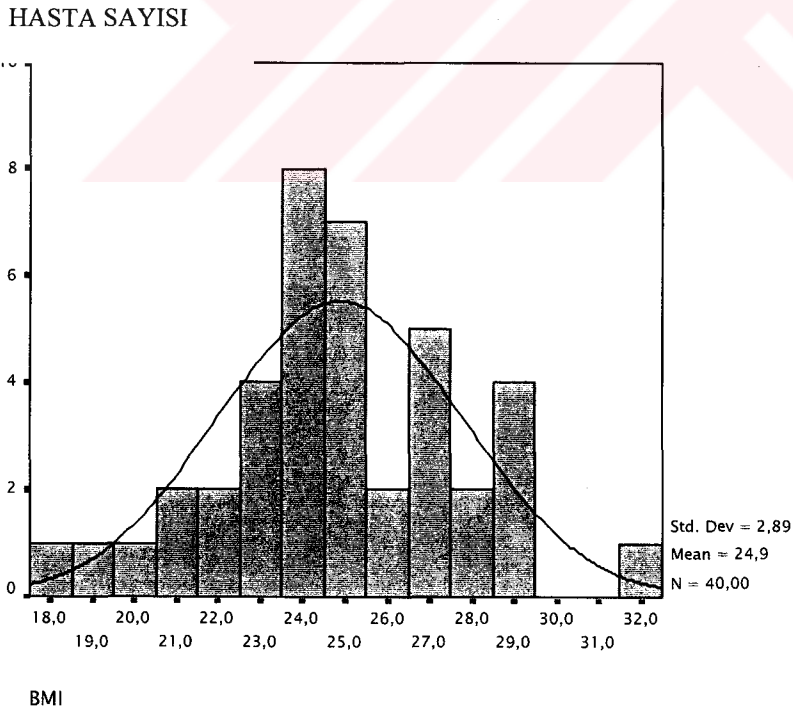
KILO

Grafik 3: Vaka Grubunun Kilo Dağılım Grafiği



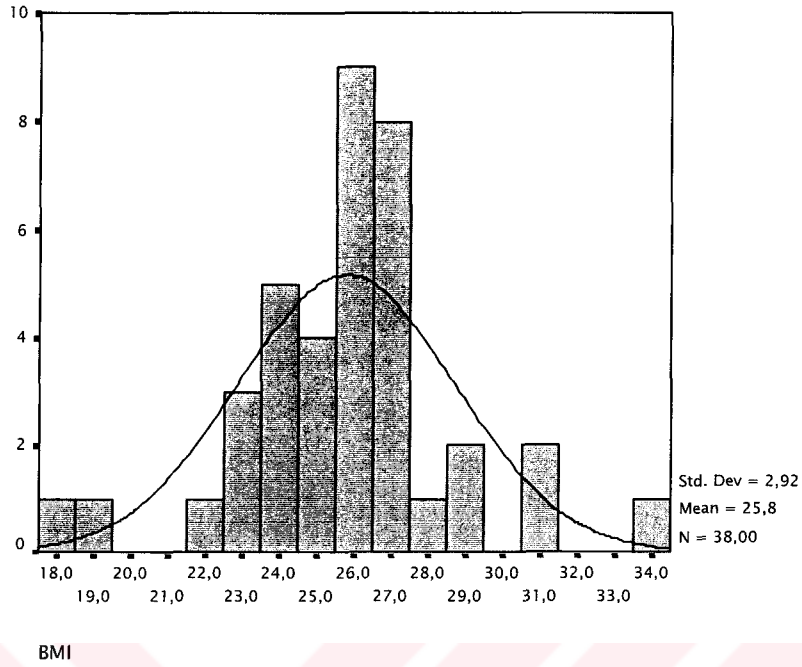
KIL0

Grafik 4: Kontrol Grubunun Kilo dağılım Grafiği



Grafik 5: Vaka Grubunun Beden Kitle İndeksi Grafiği

HASTA SAYISI



Grafik 6:Kontrol Grubunun Beden Kitle İndeksi Grafiği

Araştırmada, bahsedilen preparatla HRT'ne alınan postmenopozal kadınların başlangıç ve 6.ay glukoz, lipid metabolizması ve kardiyovasküler sistem risk parametrelerindeki değişimler kayıtlıdır. Veriler, HRT'nin yakın dönemdeki etkileri postmenopozal kadınların bazal dönemleri kontrol alınarak incelendi. Başlangıç ve 6.ay değerlerin istatistik önemliliği çalışıldı. Kontrol grubunda ise yine başlangıç ve 6.ay değerleri karşılaştırıldı.

En son aşamada, vaka ve kontrol grupları başlangıç ve 6.ay verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

Ortalama menopoza girme yaşlarına göre (53 yaş) vaka ve kontrol grupları 2 alt gruba ayrılarak, genç ve yaşlı postmenopozal hastalardaki değişimler başlangıç ve 6.ay sonuçları değerlendirildi.

Veriler sosyal bilimler istatistik paketi 'Statistical Package for the Social sciences' programına yüklendi (SPSS/PC-11, SPSS Inc.,Chicago,IL) ve istatistik analizler Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı rehberliğinde gerçekleştirildi.

Her iki gruptaki postmenopozal kadınlarda, **başlangıç** ve **6. ay**; kilo, bel / kalça oranı, BMI, sistol-diastol kan basınçları, AKŞ, açlık insülin düzeyi, OGTT değerleri, HbA1c, total kolesterol, HDL-c, LDL-c, VLDL, trigliserid, lipoprotein(a), Apoprotein A, Apoprotein B, homosistein, CRP ve fibrinojen düzeyleri çalışıldı.

OGTT uygulamasıyla, standart olarak 75 mg şeker yüklemesini takiben 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Çalışma süresince postmenopozal kadınlara herhangi bir diyet düzenlemesi tavsiye edilmedi.

OGTT sırasında, başlangıç 30, 60, 90 ve 120. dakika değerleri ve 6 ay sonrası değerleri kaydedilip, kan şekeri düzeyleri dakikaları ile uyumlu olarak birbiri ile karşılaştırıldı.

Vaka grubunda yukarıda bahsedilen parametrelerin başlangıç değerleri çalışıldı, rutin menopoz tetkiklerinin de normal olduğu gösterildikten sonra, postmenopozal 40 kadın 1 mg 17 beta östradiol + 0,5 mg NETA preparatı ile hormon replasman tedavisine alındı ve 6.ay kontrole davet edildi.

Kontrol grubunda ise aynı şekilde rutin tetkikleri ile yukarıdaki çalışma parametrelerinin başlangıç değerleri alındıktan sonra HRT uygulanmayarak 6.ay kontrollerine çağrıldılar. Olgular telefonla 6. ay kontrollerine davet edildiklerinde vaka grubunun hepsi (n; 40), kontrol grubu ise 2 kişi dışında (n; 38) tetkik ve değerlendirmelerine geldiler.

Sonuçlar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (paired t test ve two sample t test) kullanılarak değerlendirilmiş olup, istatistiki değerlendirmelerde $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hormon kullanan grup, yaşlara göre iki gruba ayrılarak sonuçlar tekrar incelendi. Vaka ve kontrol grupları 45 –52 yaş ve 53-63 yaş olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Alt

grupların 0. ve 6. ay değerleri Wilcoxon testi ile, vaka ve kontrol gruplarının alt gruplarının 0. değerleri ve 6. ay değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Hormon ölçümleri, günlük rutin işlem olarak Gazi Üniversitesi Hastaneleri Merkez Hormon Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. **FSH** ölçümleri, serumda kantitatif olarak ‘Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay’ (CMIA) yöntemiyle (Abbott Laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirilmiştir. En düşük ölçülebilen FSH düzeyi 0.05 mIU/ml.dir. Intraassay değişkenlik (CV) % 2.6, interassay değişkenlik (CV) % 3.3 olarak bulunmuştur. **Östradiol**, Immunolyte 2000-Bio DPC cihazında Chemi-luminescent tekniği ile çalışılmıştır.

Homosistein; yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC) yöntemiyle (Chromsystems-Fast Elution-HPLC Münih Almanya) RF 551 flüorosans dedektör ile Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır. **Referans aralęı**; 5,5-17 umol/L, ölçülebilir alt limit 4,1, üst limit 200 umol/L idi. Ölçüm içi değişkenlik (intraassay coefficient of variation CV) % 1,80 bildirilmiştir.

Apolipoprotein A, Apolipoprotein B; Beckman Spesifik Protein Analizörü ve Apolipoprotein kalibratörü kullanılarak (Beckman, Galway, Ireland) nephelometry ile kantitatif olarak ölçülmüştür. Ölçülebilir konsantrasyonlar 25-225 mg/dl arasında olup, intraassay CV; < % 5, interassay CV < % 8’ dir.

Lipoprotein A; Apoproteinler ile aynı teknik kullanılarak ölçülmüştür.

Glukoz, total kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ölçümleri Merkez Biokimya Laboratuvarında Abbott-Aeroset (Chicago-USA) otoanalizörleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Total kolesterol, enzimatik kolorimetrik test ile 546 nm’de optik dansite ölçülür. Kolesterol esterlerinin kolesterol esterase varlığında, kolesterol ve serbest yağ asitlerine dönüşmesi, serbest kolesterolün kolesterol oksidaz ile hidrojen peroksit oluşturması ve bunun hidroksibenzoik asid ve 4-aminoantipyrine ile renkli bileşik oluşturma esasına

dayanır. Normal değeri 110- 200 mg/dl olarak kabul edilmiştir. İntraassay CV % 1.8, interassay CV % 2.1'dir.

HDL-kolesterol, 600 nm'de optik dansite ile ölçülür. Birinci reaktifteki polianyonlar HDL, LDL, VLDL ve şilomikronları bağlar, ikinci reaktifteki deterjan sadece HDL'yi çözer ve HDL kolesterol; kolesterol esteraz ve oksidaz ile reaksiyona girerek renkli bileşik oluşturur. LDL kolesterol, yukardaki ölçümlerden sonra formülle hesaplanır.(Total kolesterol- (HDL+VLDL) Friedewald formülü). Trigliserid düzeyi 5'e bölünüp, çıkan numerik değer, HDL'ninki ile toplanıp, elde edilirken sayı, total kolesterol değerinden çıkartılır.

Trigliserid, yine enzimatik kolorimetrik yöntemle renk şiddeti ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Normal değeri, 50-200 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

LDL-c ve VLDL, enzimatik kolorimetrik yöntemle veya yukardaki ölçümlerin total kolesterolden çıkarılmasıyla hesaplanmıştır. LDL için 60-130, VLDL için 10-40 mg/dl değeri normal olarak kabul edilmiştir.

CRP, Beckman Coulter Nefelometri cihazı ile türbidimetrik yöntem kullanılarak kantitatif olarak ölçülmüştür. Normal değerler 0-5 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

HbA1C, Shimadzu SPD-10A UV-vis dedektöründe Chrom-Systems kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Normal değeri 2.3-5.7 % olarak kabul edilmiştir.

Fibrinojen, STA fibrinojen kiti Clauss kloting metoduna göre plazmadaki fibrinojen seviyesinin kantitatif tayinine yönelik olarak STA Compact cihazında kullanılır. Yetişkin bireyler için normal fibrinojen seviyesi, 200-400 mg/dl'dir. Testin intraassay CV 1.44, interassay CV 2.08 olarak hesaplanmıştır.

İnsülin, Chemi-luminescent metodu ile Immulyte 2000 (Bio DPC) cihazında çalışılmıştır.

Glukoz: Glukozdan, adenzin trifosfat ve magnezyum iyonları varlığında heksokinaz ile fosforile edilerek, glukoz 6 fosfat ve adenzin difosfat oluşturulur. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın redüksiyonu ile (NADP->NADPH), glukoz 6 fosfatı, 6-fosfoglukonata çevirir. Kullanılan her glukoz molekülü için, NADPH'nın bir mikromolekülü oluşur. NADPH 340 nm'de ışığı absorbe eder ve artmış absorbans spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Açlık kan şekerleri, 8 saatlik açlığı takiben alınmış ve normal değeri 70-105 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Intraassay CV % 0.8, interassay CV % 0.8 olarak bulunmuştur.

OGTT: Testten 3 gün öncesinden itibaren hastaya en az 150 gr/gün karbohidrat alması öğütlenerek ve testten 10-16 saat öncesinde yalnız su içmesine izin vererek, önce açlık glukozu, ardından 75 gr. glukozu < 25gr./dl konsantrasyonda olacak şekilde su ile karıştırıp hastaya içirdikten sonra (5 dakika içinde tüketilmelidir) her 30 dakikada bir kan glukozunun ölçülmesi şeklinde yapıldı. İşlem boyunca hastanın oturur pozisyonda olması temin edildi. Normal değerler 30. dakikada 110-170 mg/dl

60. dakikada 120-170 mg/dl

90. dakikada 100-140 mg/dl

120.dakikada 70-120 mg/dl olarak kabul edildi.

BULGULAR

HRT alan vaka grubunda başlangıç ve 6. ay verileri;

	Başlangıç Ortalama	Std. Sapma(±)	6.ay ortalama	Std Sapma(±)	CI (%95)Alt	CI (%95)Üst	P Değeri
Ağırlık	65,35	8,77	66,46	8,97	-1,52	-0,71	,001 S
Bel/Kalça	0,8003	0,075	0,8138	0,073	-0,021	-0,005	,001 S
BMI	24,87	2,89	25,29	2,93	-0,57	-0,26	,001 S
Sistol	127	8,22	128	7,23	-3,15	1,15	,352 NS
Diastol	75,37	7,9	73,0	6,8	0,028	4,72	,047 S
AKŞ	94,42	9,02	95,55	7,61	-3,96	1,70	,427 NS
İnsülin	11,04	3,04	9,64	2,59	1,09	1,70	,001 S
OGTT 30.dak.	184,8	32,96	157,97	32,17	19,69	33,96	,001 S
60.dak	180,52	41,74	148,82	40,63	23,88	39,52	,001 S
90. dak	150,27	40,73	126,75	30,60	16,06	30,99	,001 S
120. dak	137,32	39,47	104,3	25,82	24,95	41,10	,001 S
HbA1C	5,78	0,38	5,44	0,41	0,25	0,43	,001 S
Kolesterol	201,55	27,92	209,27	25,22	-16,67	1,22	,089 NS
HDL	60,1	15,41	57,65	12,86	-0,65	5,55	,118 NS
LDL	114,3	26,83	123,45	22,53	-16,10	-2,05	,013 S
VLDL	25,6	12,73	30,65	18,34	-9,05	0,90	,018 S
Trigliserid	133,22	75,34	150,52	88,14	-35,97	1,37	,068 NS
Apo A	142,5	42,52	142,82	38,46	-11,31	10,66	,953 NS
Apo B	114,17	26,72	110,1	21,88	-2,81	10,98	,239 NS
Lipoprotein a	35,32	37,27	32,60	35,52	0,37	5,05	,025 S
CRP	1,478	2,536	2,047	3,253	-1,07	-0,071	,026 S
Homosistein	11,88	3,20	13,49	3,57	-2,63	-0,60	,003 S
Fibrinojen	307,85	55,79	277,97	55,79	23,16	36,59	,001 S

Yanılma olasılığı $P < 0,05$ olarak kabul edildiğinde ; **1mg etinil östradiol +0,5 mg NETA** preparatı alan kadınlarda başlangıç değerlerine kıyasla 6 ay sonra **ağırlık, bel/kalça oranı, BMI' lerinde artış izlenmiştir. Diastolik kan basınçlarında minimalde olsa anlamlı düşme gözlenmiştir. Açlık insülin ve HbA1c düzeyleri anlamlı olarak düşme göstermiştir.** Kolesterol ve HDL-c düzeylerinde anlam ifade eden bir değişim gözlenmemiştir. **LDL-c ve VLDL düzeylerinde anlamlı yükselmeler gözlenmiştir. Lipoprotein (a) seviyeleri düşme yönünde değişim göstermiştir. CRP ve Homosistein düzeyleri anlamlı olarak yükselme göstermiştir.**

Fibrinojen seviyeleri ise anlamlı olarak düşme yönünde değişim göstermiştir. (Tedavi alan grupta en az 6 aylık takipleri sırasında kardiyovasküler olay veya diabetes mellitus gelişmemiştir.)

HRT almayan kontrol grubunda başlangıç ve 6. ay verileri ;

	Başlangıç Ortalama	Std. Sapma(±)	6.ay ortalama	Std Sapma(±)	CI (%95)Alt	CI (%95)Üst	P Değeri
Ağırlık	68,80	7,17	68,59	7,05	-0,26	0,68	,370 NS
Bel/Kalça	0,82	0,075	0,81	0,075	0,006	0,013	,470 NS
BMI	25,78	2,92	25,69	2,80	-0,089	0,26	,324 NS
Sistol	126,71	7,0	126,84	7,74	-3,00	2,74	,927 NS
Diastol	75,13	5,98	74,34	5,22	-1,42	3,00	,474 NS
AKŞ	93,18	7,06	94,13	7,06	-2,60	0,71	,254 NS
İnsülin	10,29	3,07	10,28	3,19	-0,30	0,33	,928 NS
OGTT 30.dak.	177,42	27,45	170,76	29,67	1,33	11,99	,016 S
60.dak	163,97	33,8	156,60	37,40	0,85	13,88	,028 S
90. dak	138,31	28,31	131,23	28,42	2,69	11,46	,002 S
120. dak	124,0	27,45	113,84	26,66	4,75	15,56	,001 S
HbA1C	5,82	0,30	5,65	0,29	0,085	0,24	,001 S
Kolesterol	192,97	30,83	210,10	32,74	-24,36	-9,90	,001 S
HDL	56,68	13,67	56,52	12,54	-2,16	2,47	,891 NS
LDL	116,34	30,88	125,55	30,55	-15,02	-3,40	,003 S
VLDL	28,23	19,19	29,73	18,85	-4,08	1,08	,246 NS
Trigliserid	132,50	91,66	138,81	91,44	-14,15	1,52	,111 NS
Apo A	139,47	52,94	135,10	42,01	-4,35	13,08	,316 NS
Apo B	107,76	23,36	108,81	22,09	-3,96	1,85	,468 NS
Lipoprotein a	18,60	20,89	20,76	21,85	-4,48	0,17	,069 NS
CRP	1,78	3,57	1,60	2,77	-0,18	0,53	,320 NS
Homosistein	10,81	2,54	10,91	2,17	-0,51	0,30	,607 NS
Fibrinojen	303,60	116,40	293,36	55,98	-22,04	42,52	,524 NS

38 postmenopozal kadından oluşan ve herhangi bir hormon replasman tedavisi almayan kontrol grubunda yine **yanılma olasılığı P < 0,05** kabul edildiğinde; başlangıç ve 6.ay değerleri karşılaştırıldığı zaman **ağırlık, bel/kalça oranı, BMI ve tansiyon** parametrelerinde **değişiklik gözlenmemiştir.** **AKŞ** ve **açlık insülin** düzeylerinde **değişiklik yoktur.** **HbA1c** düzeylerinde **anlamlı düşme izlenmiştir.** **Kolesterol ve LDL-c** seviyelerinde **anlamlı yükselmeler** izlenmektedir. Diğer lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmemektedir. **CRP , Homosistein** ve

Fibrinojen düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemektedir. (Kontrol grubunda en az 6 aylık takipleri süresince kardiyovasküler olay veya diabetes mellitus gözlenmemiştir.)

Vaka grubu ve kontrol başlangıç verilerinin karşılaştırması:

	Vaka Ortalama	Std sapma(±)	Kontrol ortalama	Std Sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	65,35	8,77	68,80	7,17	,104 NS
Bel/Kalça	0,80	0,076	0,82	0,075	,900 NS
BMI	24,87	2,89	25,78	2,92	,72 NS
Sistol	127	8,22	126,71	7,0	,202 NS
Diastol	75,37	7,9	75,13	5,98	,061 NS
AKŞ	94,42	9,02	93,18	7,06	,118 NS
İnsülin	11,04	3,04	10,29	3,07	,930 NS
OGTT 30.dak.	184,8	32,96	177,42	27,45	,548 NS
60.dak	180,52	41,74	163,97	33,8	,254 NS
90. dak	150,27	40,73	138,31	28,31	,112 NS
120. dak	137,32	39,47	124,0	27,45	,184 NS
HbA1C	5,78	0,38	5,82	0,30	,165 NS
Kolesterol	201,55	27,92	192,97	30,83	,955 NS
HDL	60,1	15,41	56,68	13,67	,466 NS
LDL	114,3	26,83	116,34	30,88	,327 NS
VLDL	25,6	12,73	28,23	19,19	,059 NS
Trigliserid	133,22	75,34	132,50	91,66	,528 NS
Apo A	142,5	42,52	139,47	52,94	,124 NS
Apo B	114,17	26,72	107,76	23,36	,558 NS
Lipoprotein a	35,32	37,27	18,60	20,89	,005 NS
CRP	1,478	2,536	1,78	3,57	,338 NS
Homosistein	11,88	3,20	10,81	2,54	,940 NS
Fibrinojen	307,85	55,79	303,60	116,40	,166 NS

1 mg etinil östradiol +0,5 mg NETA preparatı alan vaka grubu ile hormon replasman tedavisi almayan kontrol grubunun başlangıç değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında yine yanılma olasılığı $P < 0,05$ kabul edildiğinde **her iki grup arasında başlangıç değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı herhangi bir fark yoktur.**

Vaka ve Kontrol Grubunun 6. ay Değerlerinin Karşılaştırılması:

	Vaka 6.ay Ortalama	Std sapma(±)	Kontrol 6.ay ortalama	Std Sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	66,46	8,97	68,59	7,05	,74 NS
Bel/Kalça	0,81,38	0,074	0,81	0,075	,97 NS
BMI	25,29	2,93	25,69	2,80	,72 NS
Sistol	128	7,23	126,84	7,74	,44 NS
Diastol	73,0	6,86	74,34	5,22	,19 NS
AKŞ	95,55	7,61	94,13	7,06	,57 NS
İnsülin	9,64	2,59	10,28	3,19	,26 NS
OGTT 30.dak.	157,97	32,17	170,76	29,67	,84 NS
60.dak	148,82	40,63	156,60	37,40	,63 NS
90. dak	126,75	30,60	131,23	28,42	,61 NS
120. dak	104,3	25,82	113,84	26,66	,64 NS
HbA1C	5,44	0,41	5,65	0,29	,52 NS
Kolesterol	209,27	25,22	210,10	32,74	,16 NS
HDL	57,65	12,86	56,52	12,54	,76 NS
LDL	123,45	22,53	125,55	30,55	,032 S
VLDL	30,65	16,34	29,73	18,85	,72 NS
Trigliserid	150,52	88,14	138,81	91,44	,58 NS
Apo A	142,82	38,46	135,10	42,01	,48 NS
Apo B	110,1	21,88	108,81	22,09	,73 NS
Lipoprotein a	32,60	35,52	20,76	21,85	,017 S
CRP	2,047	3,253	1,6	2,77	,57 NS
Homosistein	13,49	3,57	10,91	2,17	,014 S
Fibrinojen	277,97	55,79	293,36	55,98	,97 NS

LDL-c vaka ve kontrol grubu 6.ay değerleri karşılaştırıldığında 1 mg 17-B östradiol + 0,5 mg NETA preparatı kullanan kadınlarda anlamlı olarak **düşük düzeyler izlenmiştir. Lipoprotein (a)** düzeyleri HRT almayan kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda anlamlı **yüksek bulunmuştur. Homosistein** 6. ay düzeyleri preparatı kullanan **vaka grubunda** kontrol grubuna kıyasla **anlamlı yüksektir.**

52 Yaş ve Altındaki Hastalardan Oluşan Vaka 1 Grubunun 0 ve 6. Ay Değerleri (45-52 yaş n:23)*

	Vakal Başlangıç Değerleri	Std sapma(±)	Vakal 6.ay Değerleri	Std Sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	65,30	9,67	66,32	9,99	,03 S
Bel/Kalça	0,80	0,07	0,81	0,07	,30 NS
BMI	24,58	3,07	24,95	3,13	,05 NS
Sistol	126,08	6,56	127,39	5,40	,43 NS
Diastol	76,08	7,37	72,60	6,37	,026 S
AKŞ	95,95	8,48	96,47	6,57	,80 NS
İnsülin	11,10	2,86	9,63	2,41	,001 S
OGTT 30.dak.	184,73	34,87	154,47	29,12	,01 S
60.dak	177,95	40,62	140,34	42,54	,01 S
90. dak	143,34	44,21	121,00	32,28	,01 S
120. dak	129,73	44,42	101,43	29,88	,01 S
HbA1C	5,75	0,39	5,38	0,42	,01 S
Kolesterol	197,47	30,18	201,73	22,85	,63 NS
HDL	58,13	15,94	56,43	14,77	,56 NS
LDL	109,91	27,58	116,00	21,33	,13 NS
VLDL	27,52	13,65	31,82	20,05	,14 NS
Trigliserid	143,56	86,93	163,34	101,00	,16 NS
Apo A	142,78	40,32	142,47	30,05	,77 NS
Apo B	111,91	26,45	111,17	21,82	,92 NS
Lipoprotein a	37,90	41,96	35,75	39,73	,21 NS
CRP	1,28	2,71	1,49	2,78	,003 S
Homosistein	11,79	2,14	14,11	3,38	,01 S
Fibrinojen	325,65	52,54	295,95	51,22	,01 S

*Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır.

52 yaş ve altındaki postmenopozal kadınların başlangıç ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında; **ağırlıkları** başlangıç değerlerine göre **artmıştır**, **diastol** kan basınçlarında **azalma** gözlenmiştir. Açlık **insülin** ve **HbA1c** düzeylerinde **düşme** izlenmiştir. **OGTT**'lerinde **düşme** yönünde değişimler gözlenmiştir. **CRP** ve **Homosistein** düzeylerinde **artış** izlenmiştir. **Fibrinojen** düzeylerinde, **azalma** yönünde değişim izlenmiştir.

Vaka2 Grubunun Başlangıç ve 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması (53-63 yaş n:17)**

	Vaka2 Başlangıç Değerleri	Std Sapma(±)	Vaka2 6.ay Değerleri	Std Sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	65,41	7,68	66,64	7,66	,002 S
Bel/Kalça	0,79	0,08	0,81	0,073	,039 S
BMI	25,25	2,65	25,73	2,66	,003 S
Sistol	128,33	10,14	128,82	9,27	,56 NS
Diastol	74,41	8,81	73,52	7,65	,540 NS
AKŞ	92,35	9,56	94,29	8,89	,535 NS
İnsülin	10,95	3,36	9,67	2,89	,001 S
OGTT 30.dak.	184,88	31,24	162,70	36,26	,001 S
60.dak	184,00	44,23	160,29	35,96	,004 S
90. dak	159,64	34,55	134,52	27,15	,001 S
120. dak	147,58	29,83	108,18	19,24	,001 S
HbA1C	5,82	0,38	5,51	0,41	,005 S
Kolesterol	207,06	24,31	219,47	25,32	,097 NS
HDL	62,76	14,71	59,29	9,91	,245 NS
LDL	120,41	25,32	133,52	20,61	,033 S
VLDL	23,18	11,28	29,06	16,19	,246 NS
Trigliserid	119,24	55,51	133,18	65,99	,478 NS
Apo A	142,12	46,59	143,29	48,61	,943 NS
Apo B	117,24	27,59	108,64	22,56	,093 NS
Lipoprotein a	31,82	30,68	28,35	29,51	,109 NS
CRP	1,74	2,32	2,79	3,75	,001 S
Homosistein	12,01	4,32	12,66	3,76	,344 NS
Fibrinojen	283,76	52,16	253,64	53,73	,001 S

**Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır.

53 yaş üzerindeki postmenopozal kadınların başlangıç ve 6.ay değerlerine bakıldığında; ağırlık ve bel / kalça oranında artma yönünde anlamlı değişim gözlenmiştir. **BMI**'de anlamlı yönde artış izlenmiştir. **LDL-c** düzeylerinde **yükselme** yönünde anlamlı değişim vardır. Açlık **insülin** ve **HbA1c** düzeylerinde anlamlı **düşme** izlenmiştir. **OGTT**' lerinde **düşme** yönünde değişimler gözlenmiştir. **CRP** düzeylerinde anlamlı **artış** izlenmiştir. **Fibrinojen** düzeylerinde anlamlı **azalma** yönünde değişim izlenmiştir.

Vaka1 ve Vaka2 Grubunun Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması ***

	Vaka1 Başlangıç Değerleri	Std Sapma(±)	Vaka2 Başlangıç Değerleri	Std Sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	65,30	9,67	65,41	7,68	,826 NS
Bel/Kalça	0,80	0,07	0,79	0,08	,989 NS
BMI	24,58	3,07	25,25	2,65	,336 NS
Sistol	126,08	6,56	128,23	10,14	,499 NS
Diastol	76,08	7,37	74,41	8,81	,569 NS
AKŞ	95,95	8,48	92,35	9,56	,317 NS
İnsülin	11,10	2,86	10,95	3,36	,057 NS
OGTT 30.dak.	184,73	34,87	184,88	31,24	,913 NS
60.dak	177,95	40,62	184,00	44,23	,352 NS
90. dak	143,34	44,21	159,64	34,55	,075 NS
120. dak	129,73	44,42	147,58	29,83	,029 S
HbA1C	5,75	0,39	5,82	0,38	,528 NS
Kolesterol	197,47	30,18	207,06	24,31	,250 NS
HDL	58,13	15,94	62,76	14,71	,223 NS
LDL	109,91	27,58	120,41	25,32	,452 NS
VLDL	27,52	13,65	23,18	11,28	,218 NS
Trigliserid	143,56	86,93	119,24	55,51	,250 NS
Apo A	142,78	40,32	142,12	46,59	,661 NS
Apo B	11,91	26,45	117,24	27,59	,556 NS
Lipoprotein a	37,90	41,96	31,82	30,68	,956 NS
CRP	1,28	2,71	1,74	2,32	,077 NS
Homosistein	11,79	2,14	12,01	4,32	,502 NS
Fibrinojen	325,65	52,54	283,76	52,16	,025 S

***Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.

52 yaş ve öncesi grupta (Vaka 1) 53 yaş ve sonrası grup (Vaka 2) **başlangıç değerleri** karşılaştırıldığında; OGTT'nin **120. dakika** kan şekeri 53 yaş ve sonrası grupta (Vaka 2) **daha yüksektir. Fibrinojen** düzeyleri 52 yaş ve öncesi grupta (Vaka 1), diğer gruptan **daha yüksektir. Yukardaki iki parametre haricinde her iki grup benzerdir.**

Vaka 1 ve Vaka 2 Gruplarının 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması ****

	Vaka1 6.Ay Değerleri	Std Sapma(±)	Vaka2 6.Ay Değerleri	Std sapma(±)	P Değeri
Ağırlık	66,32	9,99	66,64	7,66	,816 NS
Bel/Kalça	0,81	0,07	0,81	0,07	,924 NS
BMI	24,95	3,13	25,73	2,66	,086 NS
Sistol	127,39	5,40	128,82	9,27	,517 NS
Diastol	72,60	6,37	73,52	7,65	,977 NS
AKŞ	96,47	6,57	94,89	8,89	,222 NS
İnsülin	9,63	2,41	9,67	2,89	,357 NS
OGTT 30.dak.	154,47	29,12	162,70	36,26	,359 NS
60.dak	140,34	42,54	160,29	35,96	,073 NS
90. dak	121,00	32,28	134,52	27,15	,090 NS
120. dak	101,43	29,88	108,18	19,24	,359 NS
HbA1C	5,38	0,42	5,51	0,41	,270 NS
Kolesterol	201,73	22,85	219,47	25,32	,067 NS
HDL	56,43	14,77	59,29	9,91	,250 NS
LDL	116,00	21,33	133,52	20,61	,025 S
VLDL	31,82	20,05	29,06	16,19	,805 NS
Trigliserid	163,34	101,00	133,18	65,99	,511 NS
Apo A	142,47	30,05	143,29	48,61	,452 NS
Apo B	111,17	21,85	108,64	22,56	,945 NS
Lipoprotein a	35,75	39,73	28,35	29,51	,902 NS
CRP	1,49	2,78	2,79	3,75	,07 S
Homosistein	14,11	3,38	12,66	3,76	,112 NS
Fibrinojen	295,95	51,22	253,6	53,73	,026 S

****Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır

52 yaş ve öncesi gruba (Vaka 1) 53 yaş ve sonrası grup (Vaka 2) **6.ay değerleri** karşılaştırıldığında; **LDL-c** düzeylerinde 53 yaş ve sonrası grup (Vaka 2)'un 6.ay değerleri **anlamli yükselmiştir**. **CRP** düzeylerinde 53 yaş ve sonrası grup (Vaka 2)'un 6.ay değerleri **anlamli yüksektir**. **Fibrinojen** düzeylerinde 53 yaş ve sonrası grubun (Vaka 2) 6.ay değerleri 52 yaş ve öncesi gruba (Vaka 1) kıyasla **anlamli olarak daha düşüktür**.

TARTIŞMA

Çalışmamızda; **ağırlık, bel / kalça oranları ve BMI, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat** alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında; ağırlık, bel / kalça oranları ve BMI değerlerinde **anlamli artış** gözlenmiştir.

HRT almayan kontrol grubundaki postmenopozal kadınların (n;38) ağırlık, bel / kalça oranları, ve BMI parametreleri başlangıç ve 6.ay değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun değışme göstermediğı saptanmıştır. Ağırlık, bel/kalça oranları, ve BMI parametrelerinin vaka (n;40) ve kontrol (n;38) grubunun başlangıç değerleri arasında fark yoktur.

1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınlar 45-52 yaş grubu (n; 23) ve 53-63 yaş grubu (n; 17) olmak üzere incelendiklerinde; 45-52 yaş grubu 1 mg 17-Beta Östradiol + 0,5 mg Noretindron asetat alan kadınların ağırlıkları başlangıç değerlerine kıyasla anlamli artış göstermiştir. bel / kalça oranlarında ise fark gözlenmemiştir. BMI değerlerinde ise anlamli değışiklik izlenmemiştir.

53-63 yaş grubu replasman tedavisi alan kadınların başlangıç değerleri kontrol alındığında; tedavinin 6.ayında ağırlık, bel / kalça oranları, ve BMI değerlerinde anlamli artış gözlenmiştir.

Sistolik kan basıncı

AKŞ

Total kolesterol

HDL-c

Trigliserid

Apolipoprotein A

Apolipoprotein B düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat kullanımıyla ilişkilendirilebilecek herhangi bir anlamli değışiklik saptanmamıştır.

Diastol kan basıncı'nda 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınlarda başlangıç değerlerine göre anlamlı düşme gözlenmiştir. Bu bulgu 45-52 yaş grubu (n;23) ve 53-63 yaş grubu (n;17) olmak üzere incelendiğinde; diastolik kan basıncındaki düşme yalnızca 45-52 yaş grubunda anlamlıdır. Kardiyovasküler olay riski açısından olumlu olan bu etki ileri yaş grubunda gözlenmemektedir.

Preparatın bu bulgusuyla, 6 aylık dönemde vazodilatatör etkisinin gözlendiği söylenebilir. Etki daha ziyade östrojen komponentine bağlı gelişmektedir (28).

İnsülin: Çalışmamızda, açlık insülin düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6. ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı düşme** izlenmiştir. Bu bulgu 45-52 yaş grubu (n;23) ve 53-63 yaş grubu (n;17) olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da **anlamlı düşme** gözlenmiştir. HRT almayan kontrol gruplarında ise, açlık insülin düzeylerinde başlangıç ve 6.ay düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir. Bu bulgu 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde de fark gözlenmemektedir.

Prelevic G.M. ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında da HRT alan postmenapozal sağlıklı kadınların açlık insülin ortalamaları anlamlı düşme göstermiştir (80).

Noretisteron asetat (NETA), östrojenle birlikte kullanıldığında glukoz ve insülin metabolizmasında nötral etkide bulunmaktadır (39). İnsülin sensitivitesi tek başına östrojen fazında östradiol tarafından iyileşirken, NETA'nın eklendiği kombine fazda etki ters yönde olmaktadır. Bu etki preparattaki NETA dozu ile çok yakından ilişkili görünmektedir. Sürekli kombine preparatlarında 2 mg E2 / 1 mg NETA insülin sensitivitesinde orta düzeyde düşme izlenirken, düşük doz 1 mg E2 / 0,5 mg NETA preparatlarında insülin sensitivitesinde bozulma gözlenmemektedir (59).

Diabeti olan postmenapozal kadınların östrojenin kardioprotektif etkilerinden yararlanmaları mümkündür. Ek olarak östrojen, diabette gözlenen metabolik değişiklikleri düzeltme yönünde etkide bulunabilir. Gerçekten de çift kör kros-over plasebo kontrollü insülin bağımsız diabeti olan postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmalarda östrojen tedavisinin tüm glukoz metabolik parametrelerde, lipoprotein profilinde ve androjen seviyelerinde düzelme kaydettiği rapor edilmiştir (2,8).

Menopoza bağlı olarak, glukoz yüklemesini takiben plazma insülin seviyelerinde veya glukoz toleransında herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir (69). Bu dönemde, glukozu cevap olarak pankreastan insülin sekresyonunda ve aynı zamanda kompanseuar olarak eliminasyonunda azalma gözlenir. Menopozdan sonraki ilerleyen dönemlerde ise insülin sensitivitesinde azalma gözlenir (41).

Nabulsi ve arkadaşlarının çalışmalarında, östrojen veya östrojen-progestojen kombinasyonunu kullanan diabeti olmayan kadınlarda, kullanmayanlara kıyasla bariz olarak daha düşük açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin seviyeleri gözlenmiştir (73).

Primer olarak diabeti olmayan kadınların yer aldığı randomize kontrollü çalışmalarda, hormon tedavisi alanlarda azalmış AKŞ veya açlık insülin seviyeleri (21,98) veya herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (59,104). Observasyonel çalışmalar, postmenapozal dönemde HRT alan ve diabeti olmayan kadınlarda hormon kullanmayan kadınlara kıyasla daha düşük AKŞ ve HbA1c düzeyleri gözlendiğini bildirmekteyken (89,109), Tip 2 diabetes mellitus'u olan kadınlarda HRT'sinin AKŞ ve insülin düzeyleri üzerindeki etkileri konusunda yayınlar değişik sonuçlar vermektedir (2,20). Yine bazı observasyonel yayınlar (49,68), postmenopozda HRT kullanımıyla diabet insidansında düşme rapor ederken, bazı yayınlarda ise azalma gözlenmemektedir (34,109).

HERS çalışmasından önce, Postmenopausal Estrojen / Progestin Interventions (PEPI) çalışması, postmenopozal hormon tedavisinin glukoz metabolizması üzerinde etkisini araştıran en geniş randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma olup, bu çalışmada araştırmacılar, 45-65 yaşları arasındaki bilinen koroner hastalığı

olmayan 875 postmenopozal kadını 3 yıl boyunca takip ettiklerinde dört ayrı hormon grupları ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak plasebo grubuna oranla açlık kan şekerlerinde % 2 - % 3 düşme ve 2. saat şeker yüklemelerinde % 2 ile %7 arasında yükselme rapor etmişlerdir. Açlık insülin düzeylerinde de % 7-20 düşme izlenmiş ancak istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır (98). Tedavi kolları plasebo, sadece 0,625 CEE, 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA sürekli, 0,625 mg CEE + 10 mg MPA 1-12.günler ve 0,625 mg CEE + 200 mg mikronize progesteron (MP) 1-12. günler şeklinde 5 ayrı kolda düzenlenmiştir.

Daha sonra Espeland ve arkadaşlarının kaleme aldığı çalışmalarında; PEPI çalışmasındaki, 5 ayrı kolda tedavi alan randomize seçilmiş sağlıklı olduğu bilinen, 875 kadının tabletlerinin en az % 80'ini kullananların 745 kişi olduğundan hareketle çalışma sonuçları 745 kadını içeren şekilde yeniden değerlendirilmiştir. Sonuçta; 0,625 mg CEE (beraberinde progestin alsın veya almasın) alan kadınlarda, plaseboya kıyasla açlık insülin seviyelerinde % 16,1 düşme, ortalama açlık kan şekerinde % 2,2 mg/dl düşme, 2.saat glukoz ortalama değerlerinde 6,4 mg/dl yükselme anlamlı olarak bildirilmiştir (24).

Sadece 0,625 mg CEE kullanan grupla progestin eklenmiş grup arasında yukardaki parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Yukarda bahsedilen progestinlerin bahsedilen dozlarda etkileri minimaldir. Gruplar kendi **başlangıç düzeyleri ile tedavi sonrası** değerleri kıyaslandığında hormon tedavisiyle açlık insülin ve kan şekeri seviyelerinde düşme gözlenmektedir (24).

	Plasebo	sadece CEE	CEE+MPA	CEE+MPA (siklik)	CEE+MP (siklik)	
İnsülin (%) açlık 12.ay	7,5	-6,3	-18	0,5	-14,8	
	36.ay	15,3	-5,6	-9,3	10,7	-8,5
AKŞ mmol/l	12.ay	-0,012	-0,155	- 0,094	-0,108	-0,105
	36.ay	-0,061	-0,189	-0,186	-0,237	-0,163

Hormon tedavisi açlık insülin seviyelerini % 16,1, açlık kan şekeri düzeyini ortalama 0,122 mmol/l azaltırken ortalama 2.saat kan şekeri düzeylerini 0,355 mmol/l yükseltmektedir. Bu bulgular nominal istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (24).

HERS çalışmasında ise oral 0,625 mg CEE ve 2,5 mg MPA kullanan grupta plasebo alan grup karşılaştırılmıştır. Postmenopozal hormon tedavisinin glisemik etkilerini araştıran HERS çalışması (58), PEPI çalışmasına kıyasla daha yaşlı, daha fazla kilolu, daha yüksek beden kitle indeksi ve bel-kalça oranına sahip hasta grubuna sahiptir. Bu randomize çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada koroner kalp hastalığı olan 2,763 kadının 4,1 yıl boyunca izlemi yapılmıştır. Koroner kalp hastalığı; geçirilmiş MI, koroner arter bypass angiyoğrafik koroner stenoz tesbiti, mekanik revaskularizasyon tedavileri gibi durumların gözlenmesi olarak kabul edilmiş son 6 ay da koroner kalp hastalığı olayı geçiren ve son 3 ayda HRT alan kadınlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ayrıca trigliserid düzeyi 300 mg/dl , AKŞ'i 300 mg/dl, tansiyonu 200/105 mmHg üzerinde olan kadınlar çalışmaya alınmamıştır. veya bozulmuş açlık kan şekeri düzeyi olarak kabul edilmiştir. Bu aralıktaki değerlerin gözlendiği kadınların % 30'unda çalışmanın sonunda diabet geliştiği gözlenmiştir.

Başlangıçta 734 kadında diabet, 218 kadında yüksek açlık kan şekeri düzeyi, 1,811 kadın normoglisemik gözlenmiş, böylece 2,029 diabeti olmayan kadın diabet insidansı açısından takip edilmiştir. Çalışmada diabet insidansı açlık kan şekerinin (AKŞ) 126 mg/dl ve üzeri değerlerinin gözlenmesi veya diabet tanısının konmuş olması, AKŞ; 110-125 mg/dl arası ise sınırda değer olması veya komplikasyonlarının bildirilmesiyle oluşturulmuştur.

Sonuç ; Plasebo alan gruptaki kadınlarda artmış AKŞ düzeyleri izlenirken, HRT alan kadınlarda değişiklik gözlenmemiştir. HRT alan grupta % 6,2 oranında, plasebo grubunda ise % 9,5 oranında diabet gelişmiştir (**relative hazard; 0,65, %95 CI: 0,48-0,89; P=0,006**). Çalışmanın seyri boyunca 160 kadında diabet geliştiği gözlenmiş, bazal AKŞ düzeyleri normal olan kadınlarda kümülatif insidans (160/2,029) % 7,9 olarak gözlenmiştir (58).

Çalışmamızda 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak açlık insülin düzeylerinde **anlamli düşme** izlenmiştir.

OGTT'lerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak OGTT'nin her parametresinde **anlamli düşme** izlenmiştir. Bu bulgu 45-52 yaş grubu (n;23) ve 53-63 yaş grubu (n;17) olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da OGTT değerlerinde **anlamli düşmeler** gözlenmiştir.

HbA1c

Çalışmamızda HbA1c düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6. ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamli düşme** izlenmiştir.

Bu bulgu 45-52 yaş grubu (n;23) ve 53-63 yaş grubu (n;17) olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da **anlamli düşme** gözlenmiştir.

HRT almayan kontrol gruplarında ise HbA1c düzeylerinde başlangıç ve 6.ay düzeylerinde anlamli bir değişiklik gözlenmemektedir. Bu bulgu 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere kontrol gruplarına ayırarak incelendiğinde de fark gözlenmemektedir.

Bu sonuçla birlikte açlık insülin düzeylerinin de anlamli olarak düştüğü, kontrol grubunda bu yönde değişme olmadığı bulgularından hareketle, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat kullanan kadınlarda glikoz metabolizması olumlu yönden etkilenmiştir. İnsülin sensitivitesi düzelme yönünde etkilenmektedir. HRT kullanan

sağlıklı kadınlar muhtemelen diabet gelişimine karşı koruyucu etkiden yararlanmaktadır.

Sonuçlarımız European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) – Norfolk çalışmasının raporlarıyla uyumludur (90). Epidemiyolojik çalışmalar da HRT kullanan kadınlarda, Tip 2 Diabetes Mellitus insidansının düşük olduğunu göstermektedir (80). Çalışmamızda rapor edilen sonuçlar HRT'nin glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkisini bulgulayan literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

LDL

LDL-c düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili **olarak anlamlı yükselme** izlenmiştir. Bu yükselme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde; 45-52 yaş grubunda yükselme yönünde değişim göstermiş ancak istatistiki anlama ulaşmamıştır. 53-63 yaş grubunda ise LDL-c seviyelerindeki **yükselme** istatistiki olarak **anlamlıdır**.

HRT almayan kontrol gruplarında başlangıç ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında LDL-c düzeylerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Dolayısıyla 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınlardaki LDL-c düzeylerindeki aterojenik yöndeki bu olumsuz etki preparatın kullanımı ile ilişkilidir.

VLDL

VLDL düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı yükselme** izlenmiştir.

Bu yükselme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da yükselme yönünde değişim göstermiş ancak istatistiki anlama ulaşmamıştır.

HRT almayan kontrol gruplarında başlangıç ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında VLDL düzeylerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Sonuçta HRT alan kadınlardaki VLDL düzeylerindeki aterojenik yöndeki bu olumsuz etki preparat'ın kullanımı ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, lipid metabolizmasında sadece VLDL ve LDL ortalamalarını ilgilendiren bu yükselmenin klinik anlamı belli değildir. Yükselmeler aterojenik yönde değişim olarak yorumlanmıştır. Perry W. Ve arkadaşlarının 2002 yılında aynı preparatla yaptıkları çalışmalarında da VLDL ortalamalarında anlamlı yükselme rapor etmişlerdir (78).

1,25 veya 0,625 mg/gün dozlarında CEE'ler HDL-kolesterol (+ % 14,8) ve trigliseridleri (+ % 18,6) anlamlı olarak yüksekliğine, LDL-kolesterol (- % 11,7) ve total kolesterolde (- % 2,6) ise düşmesine neden olmaktadır.

Östradiol 17-beta ve östradiol valerat, 2,0 mg/gün dozlarında, HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerinde benzer fakat daha az etkide bulunmaktadır. LDL ve total kolesterol üzerindeki etkileri CEE'ler ile benzerdir. VLDL ve LDL ortalamalarını ilgilendiren bu yükselme preparat'ın progesteron (NETA) komponentiyle ilişkili olarak gelişmektedir (38).

Lipoprotein A

Lipoprotein(a) düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı düşme** izlenmiştir. Bu düşme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde;

her iki grupta da düşme yönünde eğilim gözlenmesine rağmen istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Ayrıca 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat replasmanı alan vaka grubuyla (n:40), HRT almayan kontrol grubunun (n:38) başlangıç ortalamaları farksızken, 6.ay değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda başlangıç ortalamalarına kıyasla yükselme, vaka grubunda ise düşme izlenmiş, her iki grubun lipoprotein(a) ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Lipoprotein(a) konsantrasyonları menopoz sonrası dönemde yükselir. 0,30 g/L üzerindeki değerleri kardiyovasküler hastalık riskine işaret eder (80). Literatürde, lipoprotein(a) konsantrasyonlarının menopozla birlikte artmaya başladığı ve HRT ile bu lipoprotein'in anlamlı olarak düşmeye başladığı rapor edilmektedir (78). Perry W. ve arkadaşlarının 2 mg östradiol valerat ve 0,7 mg noretisteron tedavisi alan 109 postmenopozal kadın 3 yıl boyunca takip edilmiş ve lipoprotein(a) konsantrasyonlarındaki düşmeler anlamlı bulunmuştur (78). Ancak lipoprotein(a) konsantrasyonlarının HRT ile değişmediğini rapor eden çalışma da vardır (80).

Lipoprotein(a) ortalamalarındaki bu düşme, preparat'ın aterosklerotik olaylarda risk azalması yönünde etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir..

CRP

Çalışmamızda, CRP düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı yükselme** izlenmiştir.

Bu yükselme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da **yükselme yönünde değişim göstermiş ve istatistiki anlamlı**

bulunmuştur. Ayrıca 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg NETA replasmanı alan vaka grubuyla (n:40) HRT almayan kontrol grubunun (n:38) 6.ay değerleri karşılaştırıldığında **vaka grubunda yüksek CRP düzeyleri izlenmiştir**, ancak istatistiksel olarak anlama ulaşmamıştır.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda, hem koroner kalp hastalığı olanlarda, hem de başlangıçta sağlıklı olduğu kabul edilen kişilerde CRP yüksekliği, gelecekte koroner kalp olaylarının görülmesi ile ilişkili bulunmuştur (44,51).

Gerçekte koroner olaylarla ilişkili olarak **CRP düzeylerinde** gözlenen orta düzeylerdeki **artışın nasıl stimüle olduğu tam bilinmemektedir**. CRP, aterotrombozis patogenezinin direkt katılıncı olabilir. CRP, hasar gören plazma membranlarına bağlanabilen bir proteindir. CRP, aynı zamanda LDL ve VLDL' lere selektif olarak bağlanmaktadır, bu şekilde bu lipoproteinlerin aterojenik akümüülasyonunda rol oynuyor olabilir. Kompleksleşmiş CRP, aynı zamanda komplemanı aktive eder ve bu yolla proinflatuar etkide bulunuyor olabilir. CRP'nin, in-vitro çalışmalarda makrofajlarda 'doku faktörü' üretimini artıran güçlü bir stimülatör olduğu gösterilmiştir. Doku faktörü, koagülasyonu başlatan önemli bir protein olup, arter duvarındaki lokal konsantrasyonları koroner trombotik olaylarla yakından ilişkilidir (60).

CRP' nin ateromatöz lezyonlarda varlığı konusunda çelişkili yayınlar olsa da (52,88,100) ve hatta CRP'nin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri de çeşitli yayınlarda çelişkili sonuçlar verse de (31), en azından CRP'nin doku faktörü üretimini artırıcı etkisi ile artmış CRP düzeyleri ile koroner olayların ilişkisi açıklanabilir.

Women Health Study (WHS)'de CRP konsantrasyonları en yüksek grupta, en düşük gruba kıyasla 7 kat daha fazla inme ve myokard infarktı görülme riski olduğu rapor edilmiştir (82).

Postmenopozal Estrojen/Progestin Intervention (PEPI) çalışması 3 yıllık randomize çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma olup, bu çalışmada HRT alan kadınlarda plasebo grubuna kıyasla artmış CRP düzeyleri izlendiği rapor edilmiştir

(51). Ancak PEPI çalışmasının, (CRP düzeylerindeki artışın kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirmesi yapılmakla birlikte) risk faktörlerindeki değişimin klinik sonuçlarla doğrulanması yönünde düzenlenmemiş olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Störk S. ve arkadaşlarının çalışmalarında 17 beta östradiol'ün CRP ortalamaları üzerinde nötral etkide bulunduğu rapor edilmiştir (97). Çalışmamızda, CRP ortalamalarındaki gözlenen yükselmelerin preparatın NETA komponentine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ylikorkala O. ve arkadaşlarının prospektif , randomize, çift kör çalışmalarında, 65-80 yaş grubunda osteoporoz gösteren 90 kadına 2 mg E2 +1 mg NETA (n;30) ve 10 mg alendronat + plasebo (n;30) ve HRT + alendronat (n;30) grupları oluşturarak bazal ortalamaları 6. ve 12. ay ortalamaları karşılaştırılmıştır. Buna göre, alendronat alanlarda CRP ortalamaları değişmezken diğer iki grupta HRT ile ilişkili olarak CRP ortalamaları bazal ortalamalara kıyasla anlamlı olarak yükselmiştir (107).

Çalışmamızda gözlenen CRP düzeylerindeki yükselme, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınlarda kardiyovasküler risk artışı olduğuna işaret etmektedir.

Homosistein

Çalışmamızda, homosistein düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6. ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı yükselme** izlenmiştir.

Bu yükselme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da **yükselme yönünde değişim göstermiş ve 45-52 yaş grubunda istatistiki anlamlı** bulunmuştur. Yaşı ileri grupta yükselme anlamlı değildir. Ayrıca 1

mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat replasmanı alan vaka grubuyla (n:40), HRT almayan kontrol grubunun (n:38) 6.ay değerleri karşılaştırıldığında **vaka grubunda yüksek homosistein düzeyleri izlenmiştir** ve istatistiksel olarak **anlamlıdır**.

Ridker ve arkadaşlarının 'postmenopozal kadınlarda homosistein ve kardiyovasküler hastalık riski' ile ilgili prospektif olgu kontrollü çalışmalarında; kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 28,263 postmenopozal kadın 3 yıl takip edilmiş, kardiyovasküler rahatsızlık geliştiren 122 kadın (olgu grubu), yaş ve sigara kullanma açısından benzer 244 postmenopozal kardiyovasküler hastalığı olmayan kadınla (kontrol) karşılaştırılmıştır. Kardiyovasküler hastalık gözlenen 122 olgunun başlangıç (baseline) kan homosistein değerleri kontrol grubuna göre bariz yüksek bulunmuştur (14,1 ve 12,4 umol/l). Homosistein düzeyleri yüksek olarak tespit edilen grupta, 2 kat risk artışı gözlenmiştir. Relatif Risk (RR); 2.0, % 95 güvenirlilik aralığı CI; 1.1-3.8 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca homosistein düzeyindeki her 5- umol/l'lik artış kardiyovasküler riskte % 20 artışla birlikte gözlenmiştir (85).

Eviö S. ve arkadaşlarının oral E2 ve NETA preparatı kullanan kadınlarda yaptıkları randomize çalışmada 1 yıllık HRT kullanımında homosistein ortalamalarında değişme gözlemediklerini rapor etmişlerdir (26).

Farag H. ve arkadaşlarının çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında obez olmayan, sigara içmeyen, sağlıklı olduğu bilinen postmenopozal kadınlarda 2 mg E2 veya 2 mg E2 + 5 mg MPA veya plasebo tedavisi alan kadınların 3 aylık takipleri sonucunda homosistein ortalamalarında değişme gözlemediklerini rapor etmişlerdir (28). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda gözlenen homosistein ortalamalarındaki anlamlı artış preparatın NETA komponenti ile ilişkili olabilir.

Giltay E. ve arkadaşlarının oral (etinil östradiol+siproteron asetat) ve transdermal (17 B östradiol + siproteron asetat) ve sadece siproteron asetat kullanan (kontrol) gruplarda 2. ve 4.ay homosistein ortalamalarına baktıklarında siproteron

asetat'ın etkisinin olmadığını, östrojen kullanımının homosistein ortalamalarında anlamlı düşme gösterdiğini rapor ettiler (37).

Bruschi ve arkadaşlarının randomize çalışmalarında 12 ay süresince oral (östradiol valerat + 2,5 mg normegesterol asetat n;98) ve transdermal (östradiol 50 ug/gün + 2,5 mg normegesterol asetat n;101) kullanan postmenopozal kadının her iki grupta da bazal ortalamalara kıyasla anlamlı yükselme rapor etmişlerdir. Oral grupta 3.ayda bazale oranla % 10,5, 6.ayda % 17,2 çalışmanın sonunda ise % 21,9 artış gözlediklerini bildirmektedirler. Transdermal grupta ise, çalışmanın sonunda % 12,9 artış rapor etmişlerdir (7).

Çalışmamızda, homosistein ortalamalarının 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat replasmanı alan kadınlarda yükselme göstermesi yukardaki literatürlerle uyumludur ve homosistein düzeylerindeki bu yükselme 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınlarda kardiyovasküler risk artışı olduğuna işaret etmektedir.

Ancak literatürdeki bir kısım çalışmada ise HRT'sinin homosistein düzeylerinde düşme yönünde etkide bulunduğunu rapor edilmektedir (92).

Fibrinojen;

Çalışmamızda, fibrinojen düzeylerinde 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat alan kadınların replasman öncesi değerleri kontrol değerler olarak alınıp, 6.ay değerleriyle karşılaştırıldığında replasman tedavisiyle ilişkili olarak **anlamlı düşme** izlenmiştir.

Bu düşme 45-52 yaş grubu ve 53-63 yaş grubu olmak üzere incelendiğinde; her iki grupta da **düşme yönünde değişim göstermiş ve her iki yaş grubunda da bu düşme istatistiki olarak anlamlı** bulunmuştur.

Ayrıca, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat replasmanı alan vaka grubuyla (n: 40), HRT almayan kontrol grubunun (n: 38) 6.ay değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunda daha düşük fibrinojen ortalamaları izlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlama ulaşmamıştır.

Fibrinojen ortalamalarında gözlenen bu düşme bu preparatın en azından fibrinojen üzerinden işleyen bir hiperkoagülopatik etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Perry W. ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında fibrinojen ortalamalarında anlamlı yükselme rapor etmişlerdir. Bu çalışmada başlangıç değerleri ile replasman tedavisinin 3.yıl ortalamaları karşılaştırılmıştır. Perry W. ve arkadaşlarının çalışmasında 2 mg östradiol valerat ve 0,7 mg noretisteron tedavisi alan 107 sağlıklı postmenopozal kadın 3 yıl boyunca takip edilmiş ve fibrinojen konsantrasyonlarındaki **yükselme** anlamlı bulunmuştur (78).

Norris ve arkadaşlarının çalışmasında ise 80 sağlıklı postmenopozal kadın 1 yıl süresince 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat tedavisine alınmış ve bazal değerlere kıyasla fibrinojen ortalamalarında **düşme** gözlediklerini rapor etmişlerdir (75).

Çalışmamızda, 1 mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat tedavisinin bir dereceye kadar fibrinojen düzeyleri üzerinde kardiyoprotektif etkisi olduğu söylenebilir. HRT alan kadınlarda artan venöz ve pulmoner emboli riski belkide fibrinojen ile birlikte diğer koagülasyon parametrelerinin, HRT'e bağlı değişimleriyle ilişkili olabilir. Gelecekteki çalışmalar bir tarafta kardiyovasküler hastalıklar ve aterogenez ve inflamasyon faktörleri diğer tarafta koagülasyon faktörlerinin her bir parametresinin HRT ile ilişkisini ve koagülasyon faktörlerinin östrojen ve / veya progestinle ilişkili olarak ne ölçüde değişim gösterdiklerini irdeleyecektir. HRT ve koagülopati açısından risk faktörleri tesbit edilerek HRT'si her kadına göre risk yarar dengesi gözönüne alınıp bireyselleşecek ve kullanılan preparat'ın östrojen ve progestin türü ve dozu ve uygulama süresi ve yolunun (transdermal-oral) dikkatle seçildiği bir dönem başlayacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, tıbbi literatürde yer alan yayınların uzlaşa içinde olmadığı hormon replasman tedavisi konusunda, literatürde ağırlıklı şekilde yer alan HRT'nin kardiyovasküler zararlı etkisi hipotezi kurularak, doğruluğu irdelenmeye çalışılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastaların tedavi öncesi değerleri kontrol olarak alındığında, HRT'nin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, ve bel / kalça oranlarında artış yaptığı görülmüştür. Bu sonucun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

2. Literatürdeki genel kaniya ters olarak, total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserid, Apo A, Apo B ve açlık kan şekerinde istatistiksel anlamlı bir fark izlenememiştir.

3. Sistolik kan basıncında herhangi bir değişiklik izlenmezken, diastol değerlerindeki anlamlı düşme östrojenin vazodilatatör etkisine bağlı olabilir.

4. Kardiyovasküler risk açısından önemli bir belirleyici olan karbohidrat metabolizması üzerinde HRT'nin etkileri incelendiğinde, kullanılan preparatın, insülin, HbA1C seviyeleri ve 75 gr'lık OGTT değerleri üzerinde anlamlı azalma şeklinde etki ettiği görülmüştür. Bu bulgu, olgular yaşa göre iki ayrı subgruba ayrıldığında, her iki yaş grubunda da tespit edilmiştir. Çalışmamızda rapor edilen sonuçlar HRT'nin glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkisini gösteren literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

5. Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan inflamasyon markırları CRP ve fibrinojen üzerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Her iki subgrupta da CRP seviyelerinde anlamlı artma gözlenirken, fibrinojen seviyelerinde her iki subgrupta da anlamlı azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, 1

mg 17-beta östradiol + 0,5 mg noretindron asetat tedavisinin bir dereceye kadar fibrinojen düzeyleri üzerinde kardiyoprotektif etkisi olduğu söylenebilir.

6. Her ne kadar literatürdeki bir kısım çalışmada, HRT'nin homosistein düzeylerinde düşme yönünde etkide bulunduğunu rapor edilmekteyse de (92), bizim çalışmamızda klinik kardiyovasküler bir risk belirteci olan homosistein düzeyinin kontrol grubunda artış göstermemesine rağmen yaşlara göre ayrılan her iki subgrupta istatistiksel anlamlı yükselme göstermesi, hipotetik olarak da olsa hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını gösteren bir diğer sonuçtur.

Hormon replasman tedavisi ne derece, hangi hastalarda endike ve etkindir? Klinisyenler için, mevcut verilere dayanarak postmenopozal kadınlar hangi testlerden geçirilmeli ve hormon replasman tedavisi nasıl monitörize edilmelidir? Bu sonuçların cevapları için çok daha fazla randomize prospektif çalışmaya gerek vardır.

ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniklerine Mart 2004 tarihine kadar 18 ay boyunca başvuran 45-63 yaşları arasındaki 78 postmenopozal olgu çalışmamıza dahil edilmiştir. 40 hastalara hormon replasman tedavisi (1 mg 17 beta etinil östradiol+0.5 mg noretisteron asetat) kendi istekleri doğrultusunda uygulanmış ve HRT kullanmak istemeyen 38 olgu da kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya başlanmadan önce tüm hastalar değerlendirilerek, biyokimyasal parametrelerinde anomaliler gösteren, diabet ve hipertansiyon anamnezi ya da bulgusu gösteren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaş, bel-kalça oranı, beden / kitle indeksi, menopoz süresi, sigara içme alışkanlığı gibi klinik ve epidemiolojik parametreler değerlendirilmiş ve çalışma başlangıcında ve 6 ay sonra her iki grupta serum FSH, E2, açlık kan şekeri, Apo A, Apo B, lipoprotein(a), HDL, VLDL, total kolesterol, LDL, trigliserid, CRP, homosistein ve fibrinojen değerleri ölçülmüştür.

HRT tedavisi alan grupta 6. ayda, kilo, beden / kitle indeksi ve bel-kalça oranında anlamlı artış izlenirken, total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserid, Apo A, Apo B, açlık glukoz seviyeleri ve sistolik tansiyon değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Diastolik tansiyonda ise istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir.

İnsülin, HbA1c, 75 gr OGTT değerlerinde anlamlı azalma görülmüş ve HRT tedavisinin postmenopozal hastalarda karbohidrat metabolizması üzerine yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Kardiovasküler hastalık için bağımsız birer risk faktörü olarak kabul edilen CRP ve homosistein düzeylerinde artış izlenmiş, bu bulgu ile uyumsuz olarak HRT'nin fibrinojen ve lipoprotein(a) konsantrasyonları azalttığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak HRT'nin postmenopozal hastalarda karbohidrat metabolizması üzerine yararlı etkilerinin yanısıra, kardiovasküler sistem üzerinde olumsuz ve zararlı etkileri tespit edilmiştir.

SUMMARY

A total of 78 postmenopausal women, between ages 45-63 were enrolled in our study during a period of 18 months until March 2004, at the outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology at Gazi University Medical School, Ankara, Turkey. The patients were allocated to 2 case groups according to their wishes for taking HRT. 1 mg 17 beta etinil estradiol + 0.5 mg NETA was applied to 40 healthy women for 6 months and 38 healthy women were allocated in the control group.

Before beginning the study, all patients were examined, patients with any history of diabetes mellitus or hypertension and patients having abnormalities in biochemical parameters were excluded from the study. Clinical and epidemiological parameters such as age, waist to hip ratio, body mass index, duration of menopause, smoking and laboratory parameters such as serum FSH, E2, fasting glucose, insulin, Apo A, Apo B, lipoprotein A, HDL, VLDL, total cholesterol, LDL, trigliserid, CRP, homocysteine, fibrinogen levels were evaluated and 75 mg oral glucose loading test was performed in all patients at the beginning of therapy and after 6 months.

After 6 months of HRT, the weight, body mass index and waist to hip ratios increased; total cholesterol, HDL, VLDL, trigliserid, Apo A, Apo B, fasting glucose levels and sistolic tansion remained unchanged. Diastolic tansion decreased and the change was statistically significant.

There was a significant decrease in insulin, HbA1c, 75 mg oral glucose loading test results which shows improvement in carbohidrate methabolism in the postmenopausal patients using HRT.

CRP and homocysteine concentration increased significantly which are believed to be independent risk factors for cardiovascular disease. In contrast to this finding, HRT decreased fibrinogen and lipoprotein(a) concentrations.

In conclusion, HRT improves glucose methabolism, but it has unfavorable effects on cardiovascular system in postmenopausal women.

KAYNAKLAR

- 1: Andersson B. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Drugs&Aging* 17(5):399-410, 2000
- 2: Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Bjorntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(2):638-643, 1997
- 3: Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 180(2):283-289, 1999
- 4: Ashley CD, Kramer ML, Bishop P. Estrogen and substrate metabolism: a review of contradictory research. *Sports Med.* 29(4):221-227, 2000
- 5: Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health.* 19:55-72, 1998
- 6: Boschetti C, Cortellaro M, Nencioni T, Bertolli V, Della Volpe A, Zanussi C. Short- and long-term effects of hormone replacement therapy (transdermal estradiol vs oral conjugated equine estrogens, combined with medroxyprogesterone acetate) on blood coagulation factors in postmenopausal women. *Thromb Res.* 62(1):1-8, 1991
- 7: Bruschi F, Dal Pino D, Fiore V, Parazzini F, Di Pace R, Cesana BM, Melotti D, Crosignani PG. Effect of oral or transdermal hormone replacement therapy on homocysteine levels: a randomized clinical trial. *Maturitas.* 48(1):33-38, 2004
- 8: Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluft C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia.* 40(7):843-849, 1997
- 9: Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 185(2):13-23, 2001
- 10: Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation.* 75(6):1102-1109, 1987
- 11: Christodoulakos GE, Panoulis CP, Lambrinouadaki IV, Dendrinis SG, Rizos DA, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 112(1):74-79, 2004

- 12: Christodoulakos G, Panoulis C, Rizos D, Moustakarias T, Phocas I, Creatsas G. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas*. 39(2):161-167, 2001
- 13: Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 109(9):1056-1062, 2002
- 14: Creasman WT, Hoel D, Disaia PJ. WHI: Now that the dust has settled: a commentary. *Am J Obstet Gynecol*. 189(3):621-626, 2003
- 15: Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE; NHANES III. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 25(10):1675-1680, 2002
- 16: Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol*. 104(3):298-304, 1997
- 17: 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(4):893-899, 1999
- 18: Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 100(7):717-722, 1999
- 19: Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348(9033):977-980, 1996
- 20: Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 54(3):157-164, 2001
- 21: Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N, Arce JC. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 160(21):3315-3325, 2000
- 22: Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R, Davidson A. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 15(7):1559-1563, 1990

- 23: Eastham R, Morgan EH. Plasma fibrinogen levels in coronary-artery disease. *Lancet* 41:1196-1197, 1963
- 24: Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care* 21(10):1589-1595, 1998
- 25: Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 2(2):115-125, 1997
- 26: Evio S, Tiitinen A, Turpeinen U, Ylikorkala O. Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril.* 74(6):1080-1083, 2000
- 27: Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 71(4):699-708, 1985
- 28: Farag NH, Barshop BA, Mills PJ. Effects of estrogen and psychological stress on plasma homocysteine levels. *Fertil Steril.* 79(2):256-260, 2003
- 29: Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod.* 18(4):866-870, 2003
- 30: Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(3):829-835, 1995
- 31: Fiedel BA, Simpson RM, Gewurz H. Activation of platelets by modified C-reactive protein. *Immunology.* 45(3):439-447, 1982
- 32: FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Lancet* 347(9001):561-568, 1996
- 33: Frohlich M, Schunkert H, Hense HW, Tropitzsch A, Hendricks P, Doring A, Riegger GA, Koenig W. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. *Br J Haematol.* 100(3):577-581, 1998
- 34: Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 87(3):443-445, 1997

- 35: Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(2):414-417., 1997
- 36: Gavalier JS. Thoughts on individualizing hormone replacement therapy based on the postmenopausal health disparities study data. *J Womens Health (Larchmt).* 12(8):757-768, 2003
- 37: Giltay EJ, Verhoef P, Gooren LJ, Geleijnse JM, Schouten EG, Stehouwer CD. Oral and transdermal estrogens both lower plasma total homocysteine in male-to-female transsexuals. *Atherosclerosis.* 168(1):139-146, 2003
- 38: Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril.* 75(5):898-915, 2001
- 39: Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl.* 738:1-60, 1996
- 40: Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism.* 42(7):846-853, 1993
- 41: Godsland IF, Walton C, Stevenson JC. Impact of menopause on metabolism. In : Diamond MP, Naftolin F, editors. *Metabolism in the female life cycle.* Rome: Ares Serano Symposia, 171-189, 1993
- 42: Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 288(1):49-57, 2002
- 43: Grady D, Rubin SM, Petitti 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(12):1016-1037, 1992
- 44: Gram J, Bladbjerg EM, Moller L, Sjol A, Jespersen J. Tissue-type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease. A nested case-control study. *J Intern Med.* 247(2):205-212, 2000
- 45: Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 38(3):199-210, 1995
- 46: Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 348(9033):983-987, 1996

- 47: Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 40(12):1323-1326, 1991
- 48: Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, Jakobs C, Hofman A, Witteman JC, Stehouwer CD. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis*.149(1):163-168, 2000
- 49: Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol*. 133(5):525-536, 1979
- 50: Hanry NG, Goldberg IJ. Disorders of intermediary metabolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14. ed. Vol: 2; 2138-2139, 1998
- 51: Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349(9050):462-466, 1997
- 52: Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int*. 45(9):635-641, 1995
- 53: Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 151(1):75-78, 1991
- 54: Heritage AS, Stumpf WE, Sar M, Grant LD. Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science*. 207(4437):1377-1379, 1980
- 55: Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 343(8):522-529, 2000
- 56: Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 280(7):605-613, 1998
- 57: Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348(9033):981-983, 1996
- 58: Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 138(1):1-9, 2003

- 59: Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, Berger M. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause*. 6(1):36-42, 1999
- 60: Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99(2):237-242, 1999
- 61: Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 317(22):1361-1365, 1987
- 62: Larsson-Cohn U, Wallentin L. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment. I. Glucose, insulin and human growth hormone levels during oral glucose tolerance tests. *Acta Endocrinol* .86(3):583-596, 1977
- 63: Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*. 60(4):664-667, 1993
- 64: Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 331(7):417-424, 1994
- 65: Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 84(6):987-995, 1994
- 66: Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 121(2):185-191, 1996
- 67: Manning PJ, Allum A, Jones S, Sutherland WH, Williams SM. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 161(14):1772-1776, 2001
- 68: Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 2(5):665-673, 1992
- 69: Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 321(10):641-646, 1989

- 70: Matute ML, Kalkhoff RK. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation. *Endocrinology*. 92(3):762-768, 1973
- 71: Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 136(9):680-690, 2002
- 72: Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp-Snijders C, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ. Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril*. 69(5):876-882, 1998
- 73: Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med*. 328(15):1069-1075, 1993
- 74: Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol*. 54(1):74-79, 1979
- 75: Norris LA, Joyce M, O'Keeffe N, Sheppard BL, Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas*. 43(2):125-133, 2002
- 76: O'Keefe JH Jr, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, McCallister BD. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol*. 29(1):1-5, 1996
- 77: Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, Siscovick DS, Wagner EH. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 154(12):1333-1339, 1997
- 78: Perry W, Wiseman RA. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effect on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas* 42(2):157-164, 1994
- 79: Polonsky KS, Rubenstein AH. Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev*. 2(3-4):315-329, 1986
- 80: Prelevic GM, Kwong P, Byrne DJ, Jagroop IA, Ginsburg J, Mikhailidis DP. A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 77(5):945-951, 2002
- 81: Proudler AJ, Godsland IF, Stevenson JC. Insulin propeptides in conditions associated with insulin resistance in humans and their relevance to insulin measurements. *Metabolism* 43(4):446-449, 1994

- 82: Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 98(8):731-733, 1998
- 83: Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 336(14):973-979, 1997
- 84: Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 100(7):713-716, 1998
- 85: Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA*. 281(19):1817-1821, 1999
- 86: Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 138(5):419-420, 1999
- 87: Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 288(3):321-333, 2002
- 88: Rowe IF, Walker LN, Bowyer DE, Soutar AK, Smith LC, Pepys MB. Immunohistochemical studies of C-reactive protein and apolipoprotein B in inflammatory and arterial lesions. *J Pathol*. 145(3):241-249, 1985
- 89: Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 22(9):1401-1407, 1999
- 90: Sargeant LA, Wareham NJ, Khaw KT. Hormone replacement therapy and glucose tolerance in EPIC-Norfolk: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev*. 16(1):20-25, 2000
- 91: Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17(11):3071-3078, 1997
- 92: Smolders RG, van der Mooren MJ, Teerlink T, Merkus JM, Kroeks MV, Franke HR, Stehouwer CD, Kenemans P. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels. *Fertil Steril*. 79(2):261-267, 2003

- 93: Statement from Claude Lenfant, MD NHLBI Director, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. National Heart Lung and Blood Institute Press Release, April 3, 2000
- 94: Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 79(7):847-850, 1997
- 95: Dawson NV. The Metro Firm System: meeting the challenges of a changing health care environment. *Health Matrix.* 5(4):27-33, 1987
- 96: Speroff T, Dawson N, Speroff I. Is postmenopausal estrogen use risky? Results from methodologic review and information synthesis. *Clin. Res.* 35: 362-266, 1987
- 97: Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 165(2):301-317, 2002
- 98: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA.* 273(3):199-208, 1995
- 99: Women's Health Initiative Steering Committee. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 291(14):1701-1712, 2004
- 100: Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18(9):1386-1392, 1998
- 101: Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation.* 96(12):4204-4210, 1997

- 102: Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P, Mijatovic V, Kluft C, Kenemans P, Cohen F, Watts S, Netelenbos C. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19(12):2993-3000, 1999
- 103: Wal van der AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 89(1):36-44, 1994
- 104: Vehkavaara S., Westerbacka J., Hakala-Ala-Pietila T., Virkamaki A., Hovatta O., Yki-Jarvinen H. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:4663-4670, 2000
- 105: Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 23(8):466-473, 1993
- 106: Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, Sonmezer M, Aktepe O, Altindis M, Kurtay G. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 46(4):245-253, 2003
- 107: Ylikorkala O, Evio S, Valimaki M, Tiitinen A. Effects of hormone therapy and alendronate on C-reactive protein, E-selectin, and sex hormone-binding globulin in osteoporotic women. *Fertil Steril.* 80(3):541-545, 2003
- 108: Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis.* 168(1):123-129, 2003
- 109: Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Schaefer CF, Wild RA, Wang W, Lee ET. The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in american Indian postmenopausal women : the strong heart study. *Diabetes Care.* 25(3):500-504, 2002

SÖZLÜK

Confidence interval (CI): Odds ratio veya relatif risk gibi tahmini oranlardaki değişkenliği gösterir. Genelde CI genişliği arttıkça kesinlik azalır. Sıklıkla %95 CI kullanılır. Eğer %95 CI 1,0 ile kesişmezse araştırmacı null hipotezini reddedecektir.

Confounding variable (maskeleyici değişken): İncelenen konunun sonuçlarına etki eden veya sonuçları önleyen ve çalışmada araştırılmayan herhangi bir değişkenin varlığını gösterir. Bu değişkenlerin (ayıklanamaması halinde) etkileri çalışılan faktörlerin etkilerinden ayırt edilemezler.

İnsidans: Tanımlanmış bir populasyonda belli bir zaman süresi içinde bir hastalığa yakalanan kişi sayısıdır.

Null hipotez (test hipotez): İstatistiksel bir hipotez olup, bir çalışmada iki veya daha fazla populasyonun dağılımının birbirinden farklı olmadığını veya bir değişkenin diğer değişkenle veya değişkenlerle ilişkili olmadığını varsayar. Basit anlamda null hipotez, bir çalışmada veya deneyde gözlenen sonuçların sadece şans ile oluşan sonuçlardan farksız olduğunu söyler.

Odds ratio; Kontrollü çalışmalarda kullanılan bir orandır. Aslında iki oranın (a/b'nin c/d'ye) birbirine oranıdır.

	Vaka	Kontrol	
Hastalık var	a	b	
Hastalık yok	c	d	Odds ratio: ad/bc; Vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla hangi oranda hastalık gözlendiğini gösterir.

P- değeri: Çoğu araştırmacılar (%5' ten küçük) $P < 0,05$ değerini istatistiksel anlamlılık olarak kabul ederler. P- değeri istatistiksel olarak gözlenen farkın şansa bağlı olarak oluşma ihtimalidir.

İstatistiki power (Güç): Çalışmanın varsa bir ilişkiyi gösterebilme yeteneğidir. Örnek büyüklüğü, aranan bulgunun gözlenme sıklığı, çalışma düzeni gibi faktörlerden etkilenir.

Relatif Risk: Risk ratio (RR) olarak da adlandırılır. İlişkili olmayı belirtir. Kontrol grubu ile vaka grubunun arasında bir hastalık veya ölüm risklerinin oranlarıdır. Eğer RR 1,0'ın üzerindeyse vaka grubundaki uygulama ile hastalık pozitif ilişkidir, eğer 1,0'dan daha düşükse negatif ilişki vardır.

Hazard ratio (HR): Vaka ve kontrol grubunda gözlenen hastalık veya ölüm gibi olayların hızının birbirine oranıdır. Örneğin vertebral kırık gözlenmesi açısından ERT alanlarda HR; 0,62 ise anlamı, ERT kullananlarda kullanmayan gruba kıyasla bahsedilen süre içinde %38 oranında daha az sayıda kadında vertebral kırık gözlendiğidir.(11 vs 17 vertebral kırık / 10000 kadın-yıl $11/17 = 0,62$)