

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**CERRAHİ MENOPOZ OLGULARINDA HORMON TEDAVİSİNİN**  
**SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Esra Can ÇETİN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır.**

**TRABZON**  
**2011**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**CERRAHİ MENOPOZ OLGULARINDA HORMON TEDAVİSİNİN**  
**SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Esra Can ÇETİN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı**  
**Doç.Dr.Süleyman GÜVEN**

**TRABZON**

**2011**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hasan BOZKAYA olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden dolayı Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. Süleyman GÜVEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter, diğer görevli arkadaşlara ve aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Esra Can ÇETİN**

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IV
TABLolar DİZİNİ .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VI
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Gerekçe ve Hipotez .....	1
1.2. Amaçlar .....	2
1.3. Kapsam .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Menopoz .....	3
2.1.1. Menopoz Tanımı .....	3
2.1.2. Menopoz Döneminde Görülen Değişiklikler .....	4
2.1.2.1. Vazomotor Değişiklikler .....	4
2.1.2.2. Vulvogenital Değişim ve Seksüel Disfonksiyon .....	5
2.1.2.3. Psikosomatik ve Psikolojik Semptomlar .....	5
2.1.2.4. Nörolojik ve Kognitif Semptomlar .....	6
2.1.2.5. Menopozun Kemik Üzerine Olan Etkileri .....	6
2.1.2.6. Menopozun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri .....	7
2.1.2.6.1. Östrojen ve Koroner Kalp Hastalığı .....	8
2.2. Hormon Tedavisi .....	9
2.2.1. Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	10
2.2.1.1. Östrojenler .....	10
2.2.1.2. Progesteronlar .....	11

2.2.1.3. Östrojen Replasman Tedavisi .....	12
2.2.1.3.1. Östrojen Replasman Tedavisi Uygulamaları .....	12
2.2.1.4.Östrojen ve Progesteronun Birlikte Uygulamaları.....	13
2.2.1.4.1.Ardışık (Kesintili) Uygulama .....	13
2.2.1.4.2. Sürekli (Kesintisiz) Uygulama .....	13
2.2.2.Hormon tedavisi endikasyonları.....	13
2.2.3.Hormon Tedavisi Kontrendikasyonları .....	14
2.2.4.Hormon Tedavisi Komplikasyonları .....	15
2.2.5.Hormon Tedavisi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi.....	16
2.2.5.1.HT Uygulama Yollarının Kardiyovasküler Hastalık Belirteçlerine Etkiler .....	18
2.3.İskemi Modifiye Albümin .....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	21
3.1. Bireyler.....	21
3.2. Olgu Seçimi .....	21
3.3. HT preparatı kullanımı .....	22
3.4. Serum iskemi modifite albumin düzeyinin ölçülmesi.....	22
3.5. Diğer Bilgiler.....	22
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	31
7. ÖZET .....	32
8. SUMMARY .....	33
9. KAYNAKLAR.....	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Grafik 4.1</b> Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin düzeylerinin değişimi .....	26
---	----

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b> Hormon tedavisinin endikasyonları.....	14
<b>Tablo 4.1</b> Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler .....	24
<b>Tablo 4.2</b> Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında serum ortalama iskemi modifiye albumin düzeyleri .....	25
<b>Tablo 4.3</b> Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin düzeylerinin değişimi ve istatistiksel analizi.....	25

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

HT	: Hormon Tedavisi
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi
LH	: Luteinizan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Relasing Hormon
FSH	: Folikül Stimule Edici Hormon
MI	: Myokard İnfarktüsü
DM	: Diabetes Mellitus
KVH	: Kardiovasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp	: Lipoprotein
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
CRP	: C-Reaktif Protein
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Protein
EDRF	: Endotel Kökenli Relaksan Faktör
ADMA	: Adimetrik Dimetil Arginin
BMI	: Body Mass İndexi
HERS	: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
WHI	: Woman's Health Initiative



# 1. GİRİŞ

## 1.1 Gerekçe ve Hipotez

Kadınlarda over aktivitesinin kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerindeki koruyucu etkisi bilinmektedir. Buna bağlı olarak menopozda artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda estrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri olduğu ve kardiyoprotektif bir etki yaptığı yönündeydi. Son yıllardaki veriler, uzun yıllardır inanılan, hormon tedavisinin (HT) koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesinde ve ilerlemesinde koruyucu etkiye sahip olduğu düşüncesini tekrar sorgulamıştır. *Woman's Health Initiative* (WHI) çalışmasının yayınlanmasına kadar HT menopozal semptomlar için verilmekte ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azalttığı inancıyla tedavi daha geç menopozal dönemlerde kadar uzatılmaktaydı. Bu inanç hemen tüm gözlemsel çalışmaların HT'nin KVH riskini azalttığına ve eldeki çok sayıda kanıtın bu tedavilerin lipit paterni üzerine olumlu etkilerine ve vasküler fonksiyonları koruduğuna işaret etmesinden kaynaklanmaktadır. WHI çalışmasının sonucunda KAH'nin primer önlenmesi amacıyla HT başlanmaması ve daha önce alan hastalarda ise tedaviye devam edilmemesi önerilmiştir (1).

Menopoz sonrası kadınlarda akut iskemik olaylar ani artış göstermektedir. Östrojen eksikliği bu değişimdeki asıl sorumlu etkidir. Östrojen, hücre hipertrofisini azaltır , damar duvarının elastikiyetini artırır ve olasılıkla aynı oranda ateroskleroza maruz kalmasına rağmen lümenin daha az daralmasına neden olur (2). Menopoz süreciyle birlikte kolesterol düzeyinde yükselme izlenir. Bu süreçte aynı zamamnda menopozla birlikte hemostatik sistemde de, prokoagülan faktor VII, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeylerinde artışa bağlı olarak koagülasyona eğilim olur (3). Bu durum menopoz sonrası artan iskemik durumları açıklamaktadır.

HT kullanımının söz konusu iskemik süreç ve KVH riski üzerine olan etkisi aydınlatılmamış olmakla birlikte, postmenopozal kadınlarda KVH'a bağlı mortalite ve morbidite üzerine olan etkisinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Bu tez çalışmamdaki hipotez;** son yıllarda iskemi ile ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilen iskemi modifiye albumin (İMA) 'nın, hormon tedavisinin başlangıcında ve tedavinin bir yıl süreyle devamında, düzeyindeki değişikliklerin değerlendirilmesiyle; HT'nin iskeminin geri döndürülmesindeki etkisi araştırılabilir.

### **1.2 Amaçlar**

- HT nin menapozla gelen iskemik süreç ve KVH açısından koruyucuğunu araştırmak
- Bu konuda yapılacak diğer çalışmalara kaynak oluşturmak.

### **1.3 Kapsam**

Temmuz 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde cerrahi menopoz (benign nedenlerle total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (TAH + BSO) yapılan) tanısı ile değerlendirilip HT kullanımı için uygun ve istekli olan 45-55 yaş arası, 30 kadın çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Menopoz**

#### **2.1.1. Menopozun Tanımı**

Kadın yaşamında fizyolojik bir süreç olan menopoz, reproduktif döneminin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında klimakteryumda bir nokta olmasına karşın, kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından biridir. Klimakteryum, kadının üreme çağından üreme sonrası çağa geçişini gösteren bir evre olup 40 yaş civarı başlar ve yaklaşık 20–30 yıl sürerek yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Klimakteryum; premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alır (4).

Premenopoz; ilk semptomların görüldüğü klimakteryum başlangıcından menopoza kadar geçen süredir ve yaklaşık 10 yıl sürer.

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanıma göre “ovaryum aktivitesinin kalıcı yitirilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır” (5). En az bir yıl adet görmemiş bir kadında menopoz kesinleşmiştir ve postmenopozal döneme girilmiştir.

Postmenopoz; menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süreyi kapsar ve over fonksiyon kaybına bağlı patolojik değişikliklerin aşikâr hale geldiği dönemdir.

Menopoz yaşı genetik olarak belirlenir ve median olarak 51 yaşında görülür (6–8). %1 kadar kadında menopoz 40 yaşından önce görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu rakam ortalama 45–49 yaş olarak tespit edilmiştir (9,10). Doğum yapmamış kadınlarda, sigara içenlerde ve histerektomi sonrası bazı kadınlarda daha erken yaşta görülür (8,11).

Menopoz, ovaryumdaki follikül üretiminin tükenmesi ile ovaryum yetmezliğinin fizyolojik bir sonucu olarak değerlendirilir. Ovaryumda artık östrojen yapılmaması, hormonun etkili olduğu sistemlerde yıkıcı etkilere yol açar ve bir eksiklik sendromu ortaya çıkar (12–14). Overlerin yaşlanması ve folliküler atreziye bağlı olarak overyan fonksiyonel özellikler kaybolur. Bu durum, folliküler granuloza hücrelerindeki biyolojik aktif östrojen

olan östradiol (E2) düzeyinde azalmaya neden olur ve negatif feed-back mekanizması ile gonadotrop hormonlardan folikül stimule edici hormon (FSH) salınımını artırır. Daha ileri dönemlerde overlerdeki direncin artması ile follükülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol sentezi ovulasyonu sağlayan luteinizan hormon (LH) çıkışına imkân vermeyecek seviyelere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar oratya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'nın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 40 IU/L'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir ve menopoza bu dönemde görülür. Menopoz döneminde 40 IU/L'nin üzerine çıkan FSH ve LH değerleri, menopozdan 1–3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt düzeylere inerler (15,16).

### **2.1.2. Menopoz Döneminde Görülen Değişiklikler**

Menopozda erken dönemde over fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte östrojen eksikliği semptomları ortaya çıkar. Kadınların yaklaşık %70-80'inde östrojen yetmezliğine bağlı değişiklikler izlenmektedir. Bazı kadınlarda belirgin değişiklikler ortaya çıkarken, bazı kadınlarda daha hafif değişiklikler görülebilir (17,18).

#### **2.1.2.1. Vazomotor Değişiklikler:**

Kadınlarda menopozun en belirgin özelliği vazomotor değişikliklerdir. Vazomotor değişiklikler menopozu takip eden 10 yıl boyunca devam edebilir. Kadınlar menopozal dönemdeki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon şeklindeki bu değişiklikleri sıcak basması ve gece terlemesi şeklinde yaşarlar (19).

Sıcak basması; ani başlangıçlı, boyundan başlayan ve yüze yayılan kızarıklık ve tüm vücutta artan sıcaklık hissinin tanımlarıdır. Süresi değişkendir, birkaç saniyeden birkaç saate kadar uzayabilir. Ancak genellikle 1–5 dakika arası devam eder ve sadece %6 kadında 6 dakikadan uzun sürer. Birçok teoriye rağmen sıcak basmalarının patofizyolojisi halen belirsizdir. Multifaktöriyel etyolojisi olmakla beraber asıl nedeninin hipotalamustaki termoregülatör merkezin azalmış östrojen düzeyine bağlı fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (20–26). Gonadotropin relasing hormon (GnRH) ve norepinefrin, hipotalamus termoregülatör merkezlerindeki atif nörotransmitterler olarak, sıcak basmalarından sorumlu tutulmuşlardır. Doğal yolla menopoza giren kadınların %37-50'sinde, cerrahi menopozdaki kadınların ise %70-90'ında yüz, boyun ve göğüste rahatsız

edici sıcak basmaları ve terlemeler görülür (27).

Sıcak basmalarının yanı sıra menopoz dönemindeki kadınlarda en çok görülen vazomotor değişiklikler baş ağrısı, bas dönmesi, kulak çınlaması, göz önünde uçuşmalar, nefes darlığı, dikkat toplayamama, el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve titreme olarak bilinmektedir(28).

### **2.1.2.2. Vulvogenital Değişim ve Seksüel Disfonksiyon:**

Vajen, vulva, üretra ve mesanede bol miktarda östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Uzun süreli östrojen yetmezliği sonrasında disparoni, vajinal kaşıntı, idrar sıklığında artış ve ağrı görülmektedir. İlk olarak cinsel uyarı esnasında oluşan vajinal kayganlıkta azalma meydana gelir. Kollajen ve yağ dokusunun zayıflaması nedeniyle önce sıvı kaybıyla vulva ve vajende kuruluk oluşur, devamında vajen epitelinde incelmeye meydana gelir. Vajinal kuruluk 39 yaşında düzenli menstrüel sıkluslara rağmen %16 civarında iken perimenopozal dönem süresince artmakta ve erke postmenopozal dönemde %75'in üzerine çıkmaktadır. Vajinal kuruluk ve diğer vulvovajinal değişiklikler seksüel ilgide azalmaya yol açabilirler. Bu durum seksüel aktivitedeki bozukluğun fiziksel nedenini açıklar (29–35).

### **2.1.2.3. Psikosomatik ve Psikolojik Semptomlar:**

Menopozal dönemde yaygın olarak görülen depresyon, gerginlik, çabuk kızma, baş ağrısı, sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, mastalji gibi semptomların oluşmasında östrojen seviyesindeki azalma önemli bir etken olmasına karşın, bu semptomların şiddeti ve çeşitliliği kişisel ve kültürel farklılıklar göstermektedir (36). Menopoza geçiş döneminde depresyon prevalansı pik yapar. Avis ve arkadaşları 45–55 yaş arası kadınların %10'unun depresyon yaşadıklarını bildirmişlerdir. Ancak depresyonla menopozal geçiş dönemi arasındaki ilişkinin etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (37,38).

Memelerde hassasiyet daha çok perimenopozal döneme karakteristik bir değişikliktir. Memelerde acı hissi erken menopozal geçiş döneminde ortaya çıkar ve son adet kanamasından sonra hızla azalır (36).

#### **2.1.2.4. Nörolojik ve Kognitif Semptomlar:**

Beyinde bazı merkezlerde östrojen, progesteron ve testosteron reseptörleri bulunur. Bu nedenle menopozun bazı önemli nörolojik aktivitelerde bozukluklara yol açması olasıdır. Östrojen eksikliğinin nörolojik fonksiyonları nasıl etkileyebileceği ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Serebral kan akımının azalması ve periferik damarlarda vazodilatasyonun azalması, serebral damarlarda tromboz ve ateroskleroz riskinde artış, östrojenin postmenopozal nöronal gelişim sürecinden çekilmesi, azalan östrojen düzeyi ile birlikte sinaptik yoğunluk ve seratonin düzeyinde azalma, beyin hücrelerinin dejenerasyonundan sorumlu beyin kaynaklı nörotropik faktörler ve sinir büyüme faktörlerinde azalma öne sürülen çeşitli mekanizmalardır. Konfüzyon, ajitasyon, sinirlilik, unutkanlık, depresyon, kendine güven ve beğeni kaybı, motivasyon ve enerji kaybının subjektif tanımları yaygındır. Kadınların yaklaşık %30-50'sinde değişen derecelerde bu belirtiler vardır (39).

#### **2.1.2.5. Menopozun Kemik Üzerine Olan Etkileri:**

En yüksek kemik kitlesinin elde edildiği 25–30 yaşlardan sonra kemik kitlesi kayıpları baslar. Düşük östrojen düzeylerine bağlı kayıp menopoz dönemi boyunca da devam eder (40,41). Erken menopozal geçiş sürecinde spinal kemikte %1.83 oranında kayıp oluşur ve perimenopozal dönemde yıllık kemik kaybı ortalama %2 civarındadır (42).

Menopoz sonrasında kemik kaybında major faktör östrojen yetmezliği iken perimenopoz döneminde östrojen üretimi anlamlı miktarda azalma göstermediği için kemik yoğunluğundaki azalmada östrojen eksikliğinden çok başka faktörler etkilidir. Öncelikle etkili olan faktör kas gücündeki zayıflığa bağlı olarak kemik üzerindeki basınç etkisinin azalması sonucunda kemiğin yeniden şekillenmesinin yavaşlamasıdır. Kemik kaybına neden olan diğer risk faktörleri; ailede osteoporoz öyküsü, fizik egzersiz azlığı, düşük vücut ağırlığı, uzamış immobilizasyon, alkol-sigara kullanımı, diyetle alınan protein ve kalsiyum eksikliği, kronik medikal hastalıklar (diabetes mellitus(DM), kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalıkları, vb), steroid kullanımı, heparin tedavisi, antikonvulsan tedavi, benzodiazepin kullanımı ve gonadotropin antagonisti verilmesidir (43–46).

Kemik dokusundaki kayıpların önemli bir miktarı menopoz başlamasından sonraki ilk 10 yılda görülür ve bu kayıp artarak devam eder (47,48). Kayıpların devam etmesiyle birlikte menopozun ileri dönemlerinde kemikte kırıklar oluşmaya baslar (49). İlk kırıklar, genellikle trok- lomber vertebralarda spontan çökme kırığı şeklinde görülür. Hafif bir yük kaldırma sonucu ani baslaya sırt ve bel ağrısı ile kendini belli eder Osteoporozun mortalite ve morbiditesinin en büyük sorumlusu ise kalça kırıklarıdır (50).

#### **2.1.2.6. Menopozun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri:**

Menopoz, kardiyovasküler sistem açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Reprodüktif dönemde kadınlar, erkeklere oranla yaklaşık 2.5–4.5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahip iken menopoz ile erkeklerde görülen seviyeye ulaşırlar (51).

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle de ateroskleroz birtakım metabolik değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler;

- Dolaşımdaki lipid-lipoprotein profilinde olumsuz yönde değişiklikler olur.
- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye- LDL, makrofaj motilitesini inhibe eden dolaşımdaki monositler için kemotaktik bir faktördür ve böylece endotelde hasara neden olur. Endotel hasarı ve disfonksiyonu nitrik oksit ve prostasiklin üretimini etkiler.
- Makrofaj migrasyonu ve fonksiyonu büyüme faktörleri ve sitokinlerden etkilenir.
- Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılır ve bu hücreler aterosklerotik lezyonlarda baskın hücre tipi haline gelirler. Fibroz plak oluşumu meydana gelir.
- Vazokonstruksiyon ve trombojenik olaylar oluşur.
- Koroner arterlerin yeniden şekillenmesi meydana gelir. Arterler çaplarını arttırarak ve bu sayede kan akımının devamını sağlayarak oluşan aterosklerotik plağa cevap verir. Bu adaptif yeniden şekillenme mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar için çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri kronolojik yaş, prematür menopoz, ailede KVH öyküsü, hipertansiyon, DM, sigara ve obesite olarak sayılabilir.

Genel olarak postmenopozal dönemde kardiyovasküler sistem üzerinde aşağıdaki değişiklikler meydana gelir:

- Total kolesterol, LDL ve lipoprotein(a) artar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol azalır.
- Kan basıncı artar.
- Periferik damar direnci artar.
- Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olur; kalbin kas kütlesi artarken atım hacmi azalır. Sol ventrikül büyüklüğü artar.
- Endotel bağımlı endotelin-1 ve endotel bağımsız kalsiyum girişi artar.
- Homeostatik sistemde fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve faktör 7 artarken antitrombin 3, protein C ve S değişmez.

Perimenopozal dönemden postmenopozal döneme geçildiğinde tüm kadınlarda lipid profilinde anlamlı değişiklikler olur. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde artış saptanırken total HDL değerlerinde farklılık saptanmaz. Ancak, HDL'nin HDL-2 alt tipi azalırken HDL-3 alt tipi artar. Kadınlarda kardiyovasküler sistem üzerindeki değişiklikler perimenopozal dönemde başlayıp postmenopozal dönemde belirginleşir ve klinik etkiler postmenopozal dönemde ortaya çıkar. Bu durum östrojen eksikliğinin postmenopozal dönemde daha belirgin olması ve yaşla ilişkilidir (52,53)

#### **2.1.2.6.1. Östrojen ve Koroner Kalp Hastalığı:**

Östrojenin damar sistemi üzerindeki etkileri; endotele özgü vasküler büyüme faktörü yapımını arttırarak anjiojenik etki göstermesi, LDL üzerinde antioksidan etkiye sahip olması ve düz kas hücrelerinin hiperplazisini önlemeleri şeklinde belirtilebilir (54).



Östrojen, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin hem yapımını, hem de bunların aterojen potansiyeli olan kalıntılarının temizlenmesini hızlandırır. Plazma LDL düzeyleri azalır, HDL ve özellikle de HDL-2 alt tipinin düzeyleri yükselir. Bu hem HDL ile ilgili apolipoproteinlerin ve özellikle de Apo A1'in daha fazla yapılmasının, hem de karaciğerdeki lipaz aktivitesinin baskı altına girmesinin ortak sonucudur (54).

Östrojenlerin prostasiklin ve endotel kökenli relaksan faktör (EDRF) gibi vazoaaktif maddelerin salınmasına neden oldukları ve miyokard iskemisi üzerinde yararlı etkiler gösterdikleri bilinmektedir (55).

Çalışmaların sonucuna göre östrojenlerin koroner kalp hastalıklarından koruyucu etkileri şöyle özetlenmektedir (56-58);

1. Östrojenler, trigliserit düzeylerini ve LDL katabolizmasını artırarak LDL'de %15-19 oranında azalmaya, HDL'de ise %16-18 oranında artışa yol açar.

2.Östrojenler, lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder, antioksidan etki ile ateroskleroza önler ve LDL'nin aterojenitesini azaltır.

3.Östrojenler, endotel ve arter düz kaslarında östrojen ve progesteron reseptörlerini etkileyerek HDL kolesterolü artırır, LDL kolesterolü azaltır, düz kas hücre artışı önlenir, prostasiklin düzeylerini artırıp tromboksan düzeylerini azaltarak trombosit agregasyonunu inhibe eder.

4.Östrojenler, yaşlanma ile beraber ortaya çıkan santral obesite eğilimini önleyerek insulin resistansı, hiperinsulinemi ve aterojenik lipit profilinin gelişmesini engeller.

5.Östrojenler, arterial duvar üzerinde doğrudan koruyucu etkiye sahiptir. Son dönemdeki yayınlar östrojenin insan umbilikal ven endotelial hücrelerindeki tümör nekrosisi faktörü indüklediği ve programlanmış hücre ölümünü önlediğini göstermiştir (59).

## **2.2. Hormon Tedavisi**

Menopoz, over yetmezliğine bağlı östrojen düzeyindeki azalma sonucu meydana gelen endokrinolojik bir olaydır. Bu nedenle ortaya çıkan birçok major ve minor semptomların tedavisi için uygulanacak en ideal yöntemin östrojen replasmanı olduğu

kabul edilmektedir (60).

Postmenopozal dönemdeki bir kadının tedavisinde temel prensip, eksik olan hormonun yani östrojenin yerine konulması ve ilk seçenek olarak tercih edilmesidir. İlk ticari amaçlı östrojenler 1926 ve 1931’de piyasaya çıkmış ve 1960’lı yıllardan itibaren ise kabul gören bir yöntem haline almıştır. Fakat 1970’li yıllarda tedavide sentetik östrojen (diethylstilbestrol) kullanımının kardiyovasküler risk artımına neden oluşu ve yüksek doz östrojen bulunduran kontraseptiflerin yol açtığı pulmoner emboli riski, replasman tedavisindeki östrojenleri tartışılır hale getirmiştir. Yine aynı yıllarda östrojen kullanımının endometriyum ve meme kanseri riskini arttırdığı ileri sürülünce HT uygulaması azalmıştır. Ancak son yıllarda yapılan geniş kapsamlı araştırmalarda, progesteron ilavesi ile endometriyal kanser riskinin tamamen kaybolduğu, ayrıca meme kanseri riskindeki artışın da belli bir süreye kadar klinik ve istatistiksel olarak anlamsız düzeylerde bulunduğunun gösterilmesi üzerine HT tekrar gündeme gelmiştir. Bu kapsamdaki çalışmalar sonucu, 1980’li yıllarda HT’nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler ve iskelet sistemindeki koruyucu etkileri belirlenmiştir. Erken menopoz yıllarından itibaren 5–6 yıl HT uygulanan kadınlarda koroner arter hastalığına bağlı ölümler ile kalça ve vertebra kırıklarında %50’ye varan azalma tespit edilmesi, HT’nin tekrar yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır.

HT’nin asıl amacı, yaşanan ömür içinde premenopozal, menopozal ve postmenopozal yaşam kalitesini arttırmaktır. HT bu amaçla, hormon eksikliğinin akut dönem (ateş basması, vazomotor bozukluklar, nöroendokrin sorunlar), ara dönem (ürogenital sorunlar ve ciltteki değişiklikler) ve uzun dönemde (osteoporoz ve kardiyovasküler sorunlar) ortaya çıkacak semptomlarını iyileştirmek prensibi ile uygulanmaktadır (61).

## **2.2.1. Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

### **2.2.1.1. Östrojenler**

Günümüzde postmenopozal replasman tedavisi amacıyla kullanılan başlıca östrojenler (62):

**1. Sentetik Esterler;** Östradiol benzoat, Östradiol sipriyonat, Östradiol valerat, Östradiol dipropiyonat

**2. Sentetik Östrojenler;** Etinil estradiol, Mestranol

**3. Konjuge östrojenler (doğal orijinli östrojenler);** Sodyum östron sülfat, Sodyum 17 $\alpha$  östradiosülfat, Sodyum ekilin sülfat, Piperazin östron sülfat

**4. İnsan doğasında bulunan östrojenler;** 17 $\beta$  östradiol, Östron, Östron sülfat, Östradiol

### **2.2.1.2. Progesteronlar**

HT'de progesteronların kullanım amacı, östrojenin özellikle endometriyumdaki etkilerini karşılamaktır. Östrojen progesteron ile kombine edilmediğinde %20–30 oranında endometriyal hiperplaziye neden olur ve endometriyum kanseri riskini yaklaşık 2,8-8 kat artırır. Ancak, progesteron ilave edildiğinde bu risk, HT almayan kadınlarla aynı düzeye ve hatta daha alt seviyeler düşer (63).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan progesteronlar, molekül yapıları ve karbon atom sayılarına göre gruplara ayrılırlar:

**1. Pregnan grup;** Medroksiprogesteron asetat (MPA), Megestrol asetat, Klormadion asetat

**2. Estran grup;** Noretindron, Noretinodrel, Noretindron asetat, Etinadiol diasetat

**3. Gonan grup;** Levonorgestrel, Desogestrel, Norgestimate, Gestodene

İdeal progesteron kullanımının, östrojenin endometriyumdaki hiperplazi ve kanser riskini önlemesi, psikolojik ve metabolik yan etkilerinin olmaması ya da en alt düzeyde olması ve östrojenin olumlu etkilerini antagonize etmemesi gerekir.

HT'de kullanılan hormonların alımında değişik veriliş yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ana hedefi sabit dozda ve uzun süreli ilaç salınımına imkan sağlayarak mümkün olan en düşük kan ilaç seviyeleri ile en az yan etki ve metabolik etki oluşturarak semptomların giderilmesidir.

### **2.2.1.3. Östrojen Replasman Tedavisi:**

Progesteron ile kombine edilmemiş östrojen replasman tedavisi endometriyum kanseri gelişme riskini 4–7 kat arttırır (64). Dolayısıyla uterusu bulunan postmenopozal kadınlarda HT’de endometriyumu korumak amacıyla ardışık veya sürekli progestreon kullanımı gerekmektedir. Uterusu bulunmayan olgularda ise, östrojenin endometriyum üzerine olumsuz etkisi olmayacağından östrojen replasman tedavisi kullanılabilir.

#### **2.2.1.3.1. Östrojen Replasman Tedavisi Uygulamaları**

##### **Oral Uygulama**

Günümüzde en sık kullanılan oral östrojen, gebe kısrak idrarından elde edilen konjuge östrojenlerdir. Günlük ortalama dozu 0,625 mg olup bu miktar genellikle ideal serum östradiol düzeyi olan 40–100 pg/ml’yi sağlayabilmektedir(60).

##### **Transdermal Uygulama**

Bantlar günlük 25, 50, 75 ve 100 µg/günlük dozlarda estradiol salacak şekilde tasarlanmışlardır. HT ‘nin cilt bantları yoluyla uygulanması sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bunun göreceli olarak daha stabil kan seviyeleri oluşturması, daha az yan etki ve daha iyi tolerans sağlayacağı beklentisini doğurmuştur. Maliyet bir yana bırakıldığında en önemli dezavantajı ayrılarak düşmesi ve cilt reaksiyonlarını indüklemesidir. Bu problemler yapışkan tabakasında steroid ihtiva eden matriks bantlarla minimize edilmiştir. Ateş basmaları gibi klimakterik semptomların tedavisinde ve kemik metabolizması ve kemik yoğunluğuna olan etkilerinde transdermal tedavi oral HT ile kıyaslanabilir bulunmuştur. Transdermal ve oral HT ‘nin bazı KVH faktörlerine etkileri farklılıklar göstermektedir (65).

##### **Vajinal Uygulama**

Ürogenital semptomların tedavisi amacıyla düşük doz östrojen kısa süreli olarak vajinal yoldan, sistemik ve endometriyal hiperplazi gibi yan etkiler oluşturmadan progesteronsuz kullanılabilir. Bu durumda tedavi 2-3 ayı aşmamalıdır (66) .

## **İmplantlar**

Abdomen veya kalçada, cilt altına yerleştirilebilir. İmplantlar diğer östrojen verilme şekillerine göre en yüksek serum östrojen seviyesi sağlar. Karaciğerde ilk geçiş etkisi diğer parenteral östrojenlerde olduğu gibi implantlarda da görülmez.

### **Perkütan östrojen (jel)**

Beş miligram jelin içinde ortalama olarak 3 mg estradiol bulunan ve geniş bir vücut bölgesine uygulandığında 2-3 dakika içinde kuruyup emilen ve 3mg uygulandığında serum seviyeleri 70-110µg/gün ulaşan preparatlardır (67) .

### **İntranasal uygulama**

Son yıllarda nazal mukozadan hızla emilen 2-3 dakika içinde bolus halinde kana karışan tedavi gündemdedir.

#### **2.2.1.4. Östrojen ve Progesteronun Birlikte Uygulamaları:**

##### **2.2.1.4.1. Ardışık (Kesintili) Uygulama**

Bu yöntemde hormonların alımına belirli günlerde ara verilip sonra tekrar başlanır. Klasik örneği adet 1–25. günleri arasında alınan östrojene 12-25. günler arasında progesteron ilave etmektir. Yirmi beşinci günde ara verilir ve çekilme kanaması olur. Daha sonra tedaviye tekrar başlanır (64).

##### **2.2.1.4.2. Sürekli (Kesintisiz) Uygulama**

Ara verilmeksizin östrojen ve progesteron her gün alınır. Kesintisiz kullanılan düşük doz progesteron, uzun süreli kullanımda endometriyumda atrofiye neden olur. Bu tür kullanımda tedaviye başlandıktan bir yıl sonra %5'ten daha az oranda kanamaya rastlanır. Uygulamada östrojen ve progesteron oral yoldan ayrı ayrı alınabileceği gibi aynı tablet içinde her gün bir tane olacak şekilde de kullanılabilir (64,68).

#### **2.2.2. Hormon Tedavisi Endikasyonları**

HT, menopoza bağlı semptomların giderilmesi ve menopozda uzun dönemde ortaya çıkabilecek sorunların önlenmesi amacıyla kullanılır. Hormon eksikliğinin akut dönem, ara

dönem ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek belirtilerinin ortadan kaldırılması, tedavinin ana prensibidir (64).

**Tablo 2.1** Hormon tedavisinin endikasyonları;

Tedavi Stratejisi	Süre	Endikasyonlar
Kısa dönem tedavi	1-2 yıl	— Vazomotor semptomlar (sıcak basmaları, gece terlemeleri) — Psikolojik semptomlar — Psikiyatrik semptomlar
Orta dönem tedavi	2-5 yıl	— Kısa dönem tedaviden sonra relaps — Alt genital sistem atrofisi (disparoni, üretral sendrom) — Deri değişiklikleri
Uzun dönem tedavi	5-10 yıl	— Orta dönem tedavi sonrası semptomların yinelemesi — Prematür menopoz/ovaryen yetmezlik — Osteoporotik kırık riski olan kadınlar

### 2.2.3. Hormon Tedavisi Kontrendikasyonları

HT'nin kesin kontrendikasyonları, kısmi kontrendikasyonları ve kullanılmasında dikkatli davranılması gereken durumlar tanımlanmıştır (64).

**HT'nin kesin kontrendikasyonları:** Gebelik, aktif derin ven trombozu, aktif karaciğer hastalığı, nüks endometriyum kanseri, nüks meme kanseri, kadının tedaviyi istememesi HT'nin kısmi kontrendikasyonları: Anormal vajinal kanama, memede kitle (incelenmemiş), endometriyum kanseri, meme kanseri, ailede yoğun meme kanseri anamnezi, geçirilmiş derin ven trombozu, ailede derin ven trombozu anamnezi.

**HT Kullanımında Dikkatli Olunması Gereken Durumlar:** Yüzeysel tromboflebit, safra kesesi taşı, katarakt hastalığı hikayesi, sistemik lupus eritematosus,

miyom uteri, hipertrigliseritemi, yeni geçirilmiş myokard infarktüsü (MI), DM, epilepsi, endometriyozis, multiple skleroz, varis, migren.

#### **2.2.4. Hormon Tedavisi Komplikasyonları**

Hormon tedavisinde uzun dönemde en korkulan sorun komplikasyonların gelişmesidir. Bu komplikasyonlar;

**1. Endometriyum Kanseri:** Postmenopozal kadında östrojen tedavisi endometriyumda karşılanmayan östrojen stimülasyonuna yol açarak kısa dönemde endometriyal hiperplazi, uzun dönemde ise adenokarsinoma riskine neden olur. Tek başına östrojen kullanımı ve endometriyal kanser insidansını inceleyen 29 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde endometriyal kanser insidansı için kombine rölatif risk, tek başına östrojen kullananlarda hiç kullanmayanlara oranla anlamlı olarak artmıştır. Artan risk, kullanım süresinin uzaması ile ilişkilidir ve bu risk tedavi kesildikten 5 yıl sonra veya daha uzun yıllar devam eder. Fakat endometriyal kanser mortalitesi anlamlı olarak artmamıştır (69).

**2. Meme Kanseri:** Bir derlemede 18 gözlemsel çalışmanın 14'ü ve 8 meta-analizin 7'sinde östrojen kullanımı ile meme kanseri riskinde artış olmadığı bildirilmiştir. Bununla beraber aynı derlemede 3 meta-analize göre östrojen kullanımının artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiş ve bu ilişkiyi değerlendiren tüm meta-analizlerde daha uzun süre kullanım ile riskin arttığı bildirilmiştir (70).

**3. Tromboemboli:** HT ile tromboemboli gelişme riskinin değerlendirildiği bir derlemenin meta-analiz sonuçları(71) ile Woman's Health Initiative (WHI) (1) ve Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (72), östrojen kullanan kadınlar arasında tromboembolik olaylarda (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) riskinin iki kat arttığını rapor etmiştir. Bir başka derlemede ise tromboembolik olayların zamanını rapor eden 6 çalışmanın 5'i riskin ilk iki yıl boyunca daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Üç çalışmada artmış östrojen dozu ile yüksek risk rapor edilmiştir (70).

**4. İnme:** Dokuz çalışmanın meta-analizinin yapıldığı derlemede HT kullanımı ile inme insidansının arttığı fakat tüm inme mortalitesinin belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir (70). WHI'da HT ile ölümcül olmayan inme riskinde artış olduğu bildirilirken ölümcül inme için risk artışı olmadığı belirtilmiştir (1). HERS II'de ise HT kullanımı ile

inme arasında artış rapor edilmemiştir (73).

**5. Kolesistit:** HT ve kolesistit arasındaki en detaylı rapor, Nurses Health Study çalışmasında rapor edilmiş ve HT ile kolesistit riskinin kullanmayanlara göre arttığı tespit edilmiştir. Bu risk, 5 yıllık kullanım sonrasında artmış, 10 yıl ve daha uzun süre yüksek olarak kalmıştır (74).

### **2.2.5. Hormon Tedavisi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi**

Bu güne kadar yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda HT'nin kardiyovasküler olayları %50 azalttığı rapor edilmiştir. Fakat son yıllardaki veriler, uzun yıllardır inanılan, HT'nin KAH gelişmesinde ve ilerlemesinde koruyucu etkiye sahip olduğu düşüncesini tekrar sorgulamıştır. WHI çalışmasının yayınlanmasına kadar HT menopozal semptomlar için verilmekte ve KVH riskini azalttığı inancıyla tedavi daha geç menopozal dönemlerde kadar uzatılmaktaydı. Bu inanç hemen tüm gözlemsel çalışmaların HT'nin KVH riskini azalttığına ve eldeki çok sayıda kanıtın bu tedavilerin lipit paterni üzerine olumlu etkilerine ve vasküler fonksiyonları koruduğuna işaret etmesinden kaynaklanmaktaydı.

HERS çalışması, sekonder korunma için HT kullanımı ile ilgili ilk randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 80 yaş altında (ortalama 67 yaş) KAH bulunan 2763 postmenopozal kadına 0,625 mg konjuge östrojen+2,5 mg MPA verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, ölümcül olmayan MI veya KAH'e bağlı ölüm olarak kabul edilmiştir. Ortalama 4,1 yıllık izlemde LDL'de %11 azalma, HDL'de %10 artış olmasına rağmen birincil ve ikincil kardiyovasküler sonlanım noktaları bakımından plaseboya göre fark bulunamamıştır. HT alan grupta tedavinin ilk yılında plaseboya karşı primer son noktada (özellikle ölümcül olmayan MI) %52'lik bir artış görülmüştür. Üçüncü yıldan itibaren koroner olaylarda azalma görülmüş, 4 ve 5. yıllarda primer son noktada istatistikî anlamda bir düşüş tespit edilmiştir (p00,009). Plasebo grubu ile HT grubu arasında inme veya geçici iskemik atak riski bakımından fark saptanmamıştır. Fakat tromboemboli riskinde HT grubunda 3 kat artış bulunmuş, ayrıca safra kesesi hastalıklarında da artma görülmüştür (72).

HERS çalışmasında 4. ve 5. yıllarda KAH riskinde görülen azalmanın devam edip etmediğinin araştırılması amacıyla hayatta kalan 2320 hasta 2,7 yıl daha takip edilerek HERS II çalışması yayınlanmıştır. HERS çalışmasında 3. yıldan sonra görülen



kardiyovasküler olaylarda azalma eğilimi, HERS II çalışmasında desteklenmemiş ve toplam 6,8 yılın sonunda KAH bulunan kadınlarda HT'nin kardiyovasküler olay riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır (73). Bu beklenmeyen sonuçlar, gözleme dayalı çalışmalardaki kadınlara göre, HERS çalışmasındaki kadınların daha yaşlı olması, bilinen KAH bulunması ve HT'nin menopozdan uzun yıllar sonra başlanmasına bağlanmıştır.

Çoğu sağlıklı, etnik olarak farklı, geniş bir yaş grubundaki (50–79 yaş) 16608 postmenopozal kadının östrojen+progesteron ve plaseboya randomize edildiği WHI çalışmasının sonuçları da HERS çalışmasını desteklemiştir. Bu çalışmada östrojen+progesteron alanlarda KAH 'de %29 oranında istatistiki olarak anlamlı artış bulunmuştur. KAH riskindeki artış HERS çalışmasında olduğu gibi tedavinin ilk yılına sınırlı kalmıştır ve artışların büyük kısmından ölümcül olmayan MI sorumlu bulunmuştur. Artmış meme kanseri (%26) nedeniyle çalışma 8,5 yıl olarak planlanmasına rağmen 5,2 yılda durdurulmuştur. Devam eden yıllarda KAH sayısında bir azalma olmasına rağmen yapılan analizlerde bu azalmanın çalışmanın devam etmesi halinde potansiyel bir yarar sağlamayacağı belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca östrojen+progesteron alan grupta inme (%41), venöz tromboemboli ve hastaneye yatış gerektiren toplam kardiyovasküler olayların daha fazla olduğu bildirilmiştir. HT'nin kalça kırığı, diğer kırıklar ve kolorektal kanser riskinde azalmaya neden olması gibi faydalı etkilerinin görülmesine rağmen, olumsuz etkileri ve riskleri daha fazla bulunduğu için bu çalışmanın sonucunda KAH'nin primer önlenmesi amacıyla HT başlanmaması ve daha önce alan hastalarda ise tedaviye devam edilmemesi önerilmiştir (1).

Bir diğer sekonder koruma çalışması olan Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) çalışmasında koroner anjiyografi ile KAH tespit edilmiş kadınlara randomize olarak HT verilmiştir. Üç yıllık izlem sonucunda ateroskleroz üzerine HT'nin etkisi görülmemiştir (75).

Randomize çift kör plasebo kontrollü primer koruma çalışması olan Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial 'da (EPAT) ise LDL 130 mg/dl altında olan sağlıklı postmenopozal kadınlarda plaseboya karşı 1 mg mikronize 17  $\beta$ -estradiol'ün subklinik ateroskleroz ilerlemesini azaltıp azaltmadığı karotid arter ultrasonografisi ile test edilmiştir. İki yıl sonunda plasebo grubunda karotid duvar kalınlığı artmış, östrojen grubunda ise ya hiç ilerleme görülmemiş ya da hafif bir gerileme gözlenmiştir (76).

Son yıllarda yapılan bir derlemede, WHI ve HERS II'nin de yer aldığı ve 4–9 yıl takip edilen 20000 hastayı kapsayan dört randomize çalışma, önemli potansiyel öldürücü durumlar için analiz edilmiştir. HT'nin meme kanseri, inme ve pulmoner emboli için anlamlı olarak artmış risk ve kolorektal kanser, femur boynu kırığı için azalmış risk ile birlikte olduğu bildirilmiş, endometriyal kanser ve KAH'de anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (77).

Randomize çalışmaların sonuçları koroner kalp hastalığı ile ilgili sonuçlarda çelişmektedir. Ancak, şu anda elimizdeki mevcut veriler, KAH 'den primer veya sekonder korunmada HT'nin yeri olmadığını göstermektedir.

### 2.2.5.1. HT Uygulama Yollarının KVH Belirteçlerine Etkileri

**1. Lipitler:** Oral östrojenlerin lipit profili üzerine karmaşık etkileri vardır; total ve LDL kolesterolü azaltır, HDL kolesterolü ve trigliseritleri arttırlar, LDL partiküllerinin hacmini azaltır ve muhtemelen tokluk homosisteini arttırlar. Bu etkiler benzer dozlardaki östrojenin transdermal uygulamasıyla “ilk geçiş etkisi” nin olmamasından dolayı büyük ölçüde yoktur (78). Açlık trigliseritlerinin artmasının KVH riski (iskemik stroke dahil) için özellikle de kadınlarda erkeklere oranla daha fazla prediktif olduğu bildirilmiştir. Bu bakışa göre oral ya da transdermal uygulama seçilirken hastanın bazal lipit profili rehberlik edebilir. Bununla birlikte oral östrojenlerle görülen değişikliklerin majör bir KVH riskiyle ilişkisini bildiren ciddi bir işaret yoktur (79,80).

**2. C Reaktif Protein (CRP):** Yapılan çalışmalarda oral östrojenlerin high sensitive CRP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. WHI çalışmasında östrojen+progesteron tedavisi anlamlı hs-CRP yükselmesine neden olurken bu KVH riskinde herhangi bir artışa sebep olmamıştır. KVH riski daha ziyade bazal seviyelerle ilişkilendirilmiştir (81).

**3. Lipoprotein (a):** Lp(a), KVH için bağımsız bir risk faktörüdür ve menopoza birlikte seviyesinin arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda oral HT' nin aksine diğer HT uygulamalarının Lp (a) seviyeleri üzerine nötral etkisi olduğu ya da çok az bir azalma sağladığı ortaya çıkmaktadır. Ancak oral HT progesteron eklenmesinden bağımsız olarak bazal seviyeye ya da kontrol grubuna göre anlamlı azalma sağlamaktadır. Bu açık farka rağmen oral ve transdermal tedavileri kıyaslayan çalışmaların çoğu her iki grup arasında Lp (a) seviyeleri bakımından anlamlı fark bulamamışlardır (82).

**4. Homosistein:** Artmış homosistein seviyeleri kesin mekanizması belli olmasa da KVH riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (83) ve premenopozal kadınlarla kıyaslandığında postmenopozal kadınlarda daha yüksek seviyelerdedir. Oral HT ile yapılan çalışmaların çoğunda homosistein seviyeleri etkilenmemiş, oral ve diğer HT yöntemleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**5. Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM ve E-selektin):** Hücre adezyon molekülleri lökositlerin migrasyonunda önemli rol oynar. İnflamasyonu ilerleterek damar disfonksiyonu ve hasar ile sonuçlanmasına katkı sağlarlar. Yapılan çalışmalarda oral HT dışı yöntemlerde VCAM ve E-selektin'de azalma bildirenler olmasına karşın bunlar genelde tedavi edilmemiş grup ile kıyaslama yapmamışlardır. Bununla birlikte oral HT'de adezyon moleküllerindeki düşüşlerden daha sık bahsedilmektedir (82).

**6. Endotelin-1:** Endotelin 1 bir endotelyal disfonksiyon belirticidir. Transdermal östrojen, transdermal östrojen+progesteron, transdermal östrojen+ oral progesteron veya oral östrojen çalışmalarının tamamına yakını endotelin-1 seviyelerinde fark bildirmemişlerdir (84).

**7. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA):** ADMA, arjininin metile olmuş bir formu olup nitrik oksit sentetazın endojen bir inhibitörü olarak nitrik oksit seviyelerinde azalmaya yol açar. Yüksek ADMA seviyelerinin KVH riski için prediktif olabileceği belirtilmiştir. Ancak çalışmalarda oral yöntemler dışındaki HT'lerin endotelyal disfonksiyon belirteçlerine belirgin etki etmediği, oral ve diğer HT'ler arasında endotelin-1 bakımından fark olmadığı gösterilmiştir (85).

### **2.3. İskemi Modifiye Albumin (İMA)**

N-terminali hasarlı ya da bakırla bağlı olan albumin, iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır. İlk olarak miyokardiyal hasarın değerlendirilmesi için tarif edilmiş olan İMA son zamanlarda geliştirilen bir beliteçtir. İskemi sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinin, yüksek reaktif hidroksil serbest radikallerini oluşturabileceği, bunun albuminin N-terminaline özgün değişikliklere yol açabileceği, özellikle de N-Asp-Ala-His-Lys dizinini değiştirebileceği ve bu yolla İMA oluşumuna yol açabileceğini gösteren kanıtlar vardır (86).

Vücutun herhangi bir bölgesinde iskemini başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya dolaşımında albumin, transferin gibi taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demir bağlandığı proteinlerden veya intrasellüler ortamdaki dolaşıma salınır ve serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (87). Aynı zamanda, dolaşımında bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında  $\text{Cu}^{+2}$  (Bakır) bir elektron alarak  $\text{Cu}^{+1}$ 'ya indirgenir. Demir ve bakır iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir ve oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksid radikallerine dönüşmesine neden olur. Superoksid dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında superoksid/ metal/  $\text{H}_2\text{O}_2$  arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest hidroksi radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (88). İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda bu serbest oksijen radikalleri bulunur. İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{O}_2^-$ ) oluşması gereklidir (89).

Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül İMA olarak isimlendirilir (90).

Yapılan çalışmalarda İMA'nın; miyokardial iskemide, periferik damar oklüzyonuna bağlı iskemide, iskelet kası iskemisinde, mezenterik iskemide, inmede arttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda ve infeksiyonlarda da artabileceği bildirilmiştir.

Kord kanı ile yapılan bir araştırmada; komplike doğumlarda normal doğumlara göre kord İMA seviyesinin %50 oranında arttığı ve ciddi fetal hipoksi (APGAR 5) durumunda İMA seviyesinin %300'den fazla yükselebileceği bildirilmiştir (91).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu klinik-laboratuar çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından planlanıp, Biyokimya Anabilim Dalı'nın katkılarıyla yapılmıştır.

#### 3.1. Bireyler

29.06.2009 tarih 2009/54 sayılı KTÜ Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunun onayı ile Temmuz 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde cerrahi menoz (benign nedenlerle total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (TAH + BSO) yapılan) tanısı ile değerlendirilip HT kullanımı için uygun ve istekli olan 45-55 yaş arası, 30 kadın çalışmaya dâhil edilmiştir.

#### 3.2. Olgu Seçimi

Araştırma süresi olan 10 aylık süre içinde, kliniğimiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde benign nedenler ile TAH + BSO yapılan ve postoperatif dönemde (6. Haftada) kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde cerrahi menoz tanısıyla değerlendirilen HT için estradiol hemihidrat (Estrofem® film tablet, Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye) reçete edilen 190 olgu; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tesbit edildikten sonra araştırmaya kabul edilme ve edilmeme kriterleri açısından değerlendirildi.

Araştırmaya kabul edilme kriterleri: (a) Araştırmaya katılma için onamı kabul edip formu imzalama; (b) 45-55 yaş arası cerrahi menozal kadınlar (benign nedenlerle TAH+ BSO olmuş olma); (c) Vazomotor veya menozal semptom (orta ve ciddi derecede) varlığı; (d) Herhangi bir sistemik hastalığı (DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı) ya da son 2 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı olmama; (f) Postoperatif 6. haftaya kadar herhangi başka bir hormon tedavisi ya da ilaç almama (en az 1 aydır herhangi bir ilaç kullanmama); (g) Rutin menoz değerlendirilmesinde hormon tedavisi için herhangi bir kontrendikasyon içermeme; (h) Hormon tedavisi alma konusunda istekli olma; (i) Sigara kullanmama.

Araştırmaya kabul edilmeme ve çıkarma kriterleri: (a) Herhangi bir sistemik hastalık (DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı vb.) varlığı (n=76); (b) Sigara kullanma (n=33, ek olarak 16 olguda hem sistemik hastalık hem de sigara kullanım öyküsü mevcuttu); (c) Hormon tedavisi açısından kontrendikasyon içerme (n=11); (d) Takiplere gelememe (n=18); (e) Üç aylık hormon tedavisini tamamlayamama (n=14); (f) Hormon tedavisi sırasında başka medikal nedenleri ile hormon tedavisini bırakma (n=4); (g) TAH + BSO sonucu preinvazif ve invazif genital tümör olarak rapor edilen olgular (n=3); (h) Mammografi raporunda süpheli bulgu olarak rapor edilen olgular (n=2).

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan her olgudan, HT kullanımı için ön değerlendirme yapıp hormon tedavisine başlandı. Olgularda araştırma süresince (1) HT'ne başlamadan hemen önce (TAH+BSO sonrası 6. haftada), (2) HT'nin 3. ayında, (3) HT'nin 6. ayında, (4) HT nin 12. ayında olmak üzere, 4 kez kan alınmıştır. Her dönemde 8 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00-09.00 civarında heparinsiz biyokimya tüpüne 5-7 cc kan alınmıştır. Alınan tüm kanlar 900 g'de 10 dakika santifrüj edilip serum kısmı toplanıp tüm kanlar toplanana kadar -80 °C'de Biyokimya Anabilim Dalına ait dolaplarda saklanmıştır.

### 3.3. HT preparatı kullanımı

Tüm olgulara estradiol hemihidrat içeren preparatından (Estrofem® film tablet, 2.0 mg., Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye) 12 kutu verilerek günde 1 tablet (2mg/gün dozunda) olarak reçete edildi. Hastalara ilaç kullanımını takiben tedavinin 3., 6. ve 12 ayında tekrar başvurması önerildi.

### 3.4. Serum iskemi modifite albumin (İMA) düzeyinin ölçülmesi

Tüm kanlar toplandıktan sonra serumlar tekrar çözülüp serum IMA düzeylerine bakıldı. IMA düzeyi absorbans ünitesi olarak Barr-Or tarafından geliştirilen hızlı kalorimetrik yöntemi ile değerlendirildi (92). IMA için spektrofotometrede uygun dalga boylarında ölçüm yapılarak sonuçlar absorbans ünite olarak kaydedildi.

### 3.5. Diğer Bilgiler

**Araştırma Bölgesi:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniği, Trabzon, Türkiye.

**Araştırma Tipi:** Prospektif kohort çalışma.

**Araştırma Grubu:** 01.07.2009 - 31.05.2010, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Poliklinik Ünitesine başvuran tüm olgular.

**Araştırma Grubu Büyüklüğü:** HT tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilen toplam 30 olgu.

**Bağımlı-Bağımsız Değişken:** Bağımlı değişken serum IMA düzeyi (mg/dL). Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gravida, parite, vucüt kitle indeksi.

**Veri Kaynakları:** Anket, serum IMA değeri.

**Araştırma Süresi:** 16 ay.

**İstatistiksel Yöntemler:** Tüm veriler SPSS 10.0 paket programında kodlanarak girildi. İlişkili Örneklemde Tek Yönlü Varyans Analizi, (Benferonni düzeltmesi ile) bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma grubunun bazı demografik ve klinik faktörlerine göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Kliniğimiz menopoz ünitesinde cerrahi menopoz ve vazomotor semptomlar nedeni ile sadece östrojen içeren hormon tedavisi verilen olgulara ait genel klinik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1** :Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler (Ortalamalar  $\pm$ standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Toplam olgu sayısı	<b>30</b>
Ortalama yaş (yıl)	<b>47.60 <math>\pm</math> 2.34 (45-52)</b>
Ortalama kilo (kg.)	<b>74.43 <math>\pm</math> 10.83 (51-93)</b>
Ortalama vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	<b>26.31 <math>\pm</math> 2.25 (22-30)</b>
Ortalama gravida (no.)	<b>5.03 <math>\pm</math> 2.55 (0-10)</b>
Ortalama parite (no.)	<b>3.87 <math>\pm</math> 1.85 (0-8)</b>
TAH + BSO Endikasyon dağılımı (%)	
Myoma uteri, anormal uterin kanama	<b>14 (%46.7)</b>
Disfonksiyonel uterin kanama	<b>10 (% 33.3)</b>
Anormal uterin kanama, endometrial hiperplazi	<b>5 (% 16.7)</b>
Over kisti	<b>1 (% 3.3)</b>
TAH + BSO Patoloji Sonuçları dağılımı (%)	
Myoma uteri	<b>14 (% 46.7)</b>
Basit tip atipisiz endometrial hiperplazi	<b>5 (% 16.7)</b>
Basit tip atipisiz endometrial hiperplazi + myoma uteri	<b>7 (% 22.1)</b>
Kompleks tip atipisiz endometrial hiperplazi Seröz kist adenom	<b>3 (% 9.9)</b>
	<b>1 (% 3.3)</b>

Araştırma grubunda ortalama yaşı 47.60  $\pm$  2.34 olarak bulunmuş olup olguların çoğunda TAH + BSO endikasyonu myoma uteri (%46.7) olarak saptanmıştır.

Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin düzeyleri Tablo 4.2’te verilmiştir.



**Tablo 4.2** : Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında serum ortalama iskemi modifiye albumin düzeyleri (ABSU) (Ortalamalar  $\pm$  standart sapma değerleri verilmiştir.)

Toplam olgu sayısı	<b>30</b>
Hormon tedavisi öncesi	<b>0.610 <math>\pm</math> 0.096 ABSU</b>
Hormon tedavisi sonrası 3. ayda	<b>0.484 <math>\pm</math> 0.080 ABSU</b>
Hormon tedavisi sonrası 6. ayda	<b>0.546 <math>\pm</math> 0.075 ABSU</b>
Hormon tedavisi sonrası 12. ayda	<b>0.580 <math>\pm</math> 0.089 ABSU</b>

Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ortalama serum İMA düzeyi **0.610  $\pm$  0.096 ABSU** iken hormon tedavisi sonrası 3.ayda ortalama serum İMA düzeyi **0.484  $\pm$  0.080 ABSU** olarak bulunmuştur (İlişkili Örneklemde Tek Yönlü Varyans Analizi, Benferonni düzeltmesi ile  $p < 0.001$ , %95 güven aralığı 0,067 - 0,185).

Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin değişimi ve istatistiksel analizi Tablo 4.3'te verilmiştir.

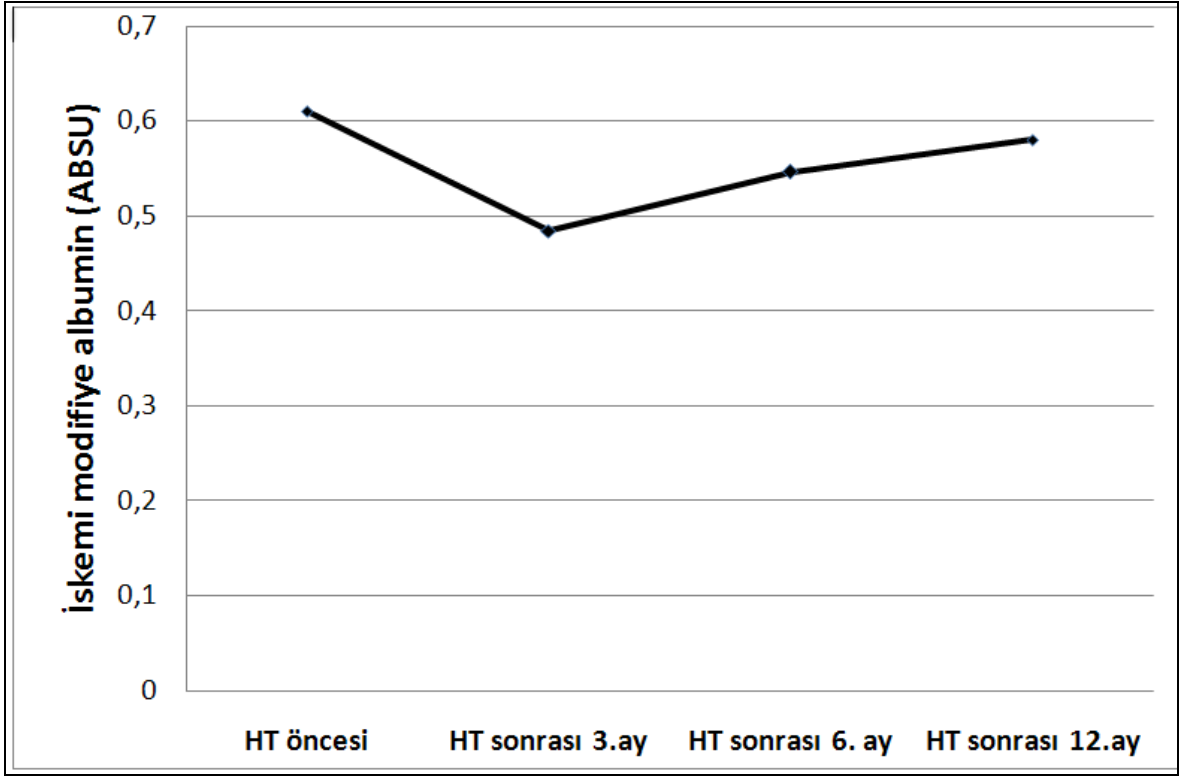
**Tablo 4.3** : Araştırma grubunda hormon tedavisi (HT) öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin değişimi ve istatistiksel analizi (Değişim ortalamaları  $\pm$  standart sapma değerleri verilmiştir.)

GRUPLAR		Ortalama değişim	p	%95 Güven aralığı
HT öncesi	HT sonrası 3.ay	0.126 $\pm$ 0.022	<0.001	0.067 - 0.185
	HT sonrası 6.ay	0.064 $\pm$ 0.022	0.025	0.005 - 0.123
	HT sonrası 12.ay	0.031 $\pm$ 0.022	0.999	-0.028 – 0.089
HT sonrası 3.ay	HT sonrası 6.ay	-0.061 $\pm$ 0.022	0.035	-0.121 – -0.002
HT sonrası 6.ay	HT sonrası 12.ay	-0.033 $\pm$ 0.022	0.775	-0.0225 – 0.092

Araştırma grubunda hormon tedavisi sonrasındaki 3. Ayda ; öncesi duruma göre serum İMA düzeyinde 0.126  $\pm$  0.022 ABSU değerinde istatistiksel anlamlı düşme elde edilmiştir (İlişkili Örneklemde Tek Yönlü Varyans Analizi, Benferonni düzeltmesi ile  $p < 0.001$ ). Ancak serum İMA düzeyindeki bu düşüş 12 ay hormon tedavisi kullanma ile adeta kaybolmuş ve hormon tedavisi öncesi durumuna yakın olacak şekilde artış göstermiştir.

Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin değişimi grafik 4.1'de

verilmiştir.



**Grafik 4.1:** Araştırma grubunda hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (3., 6. ve 12. ayda) serum ortalama iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin değişimi (Ortalama değerleri verilmiştir).

12 aylık hormon tedavisi sırasında hiçbir olguda yan etki saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada polikliniğimizde cerrahi menopoz tanısıyla değerlendirilen ve HT başlanan 45-55 yaş arası 30 kadından serum örneği alınarak bir yıl süreyle estradiol hemihidrat verilmiştir. Tedavinin 3.ay1, 6.ay1 ve 12. ayında tekrar serum örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri, örneklerin toplanması bittikten sonra Barr-Or tarafından geliştirilen hızlı kalorimetrik yöntemi ile İMA düzeyi absorbands ünitesi olarak bakılmıştır. İMA için spektrofotometrede uygun dalga boylarında ölçüm yapılmıştır. Her hasta için, tedavi öncesi, tedavinin 3.ay1, 6.ay1 ve 12. ayı olmak üzere toplam 4 tane İMA düzeyi , birbiriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmada, HT kullanımı sonrasında, çalışılan tüm İMA düzeylerinde 3. ayda düşüş kaydedilmekle birlikte 12. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (p:0.99).

Kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda ve erkeklerde başlıca mortalite nedenini oluşturmaktadır. Kadınlarda menopoz öncesi dönemde düşük olan kardiyovasküler hastalık riski yaşlanma ile birlikte, özellikle de menopozdan sonraki dönemde, hızla artmaktadır. Bu artıştan ise menopoz gelişimi ile birlikte endojen östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır.

Hormon tedavisi koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine etkilidir. Uzun yıllardır bu etkininin myokard enfarktüsü ve derin ven trombozu riskini azaltma yönünde olduğu düşünülmekteydi. Ancak son yapılan çalışmalarda ileri dönemde myokard infarktüsü riskini azaltmakla birlikte venöz tromboemboli riskini arttırdığı görülmüştür. Erken over yetmezliği olan genç kadınların benzer yaştaki düzenli adet gören kadınlara göre vasküler endotel fonksiyonlarının daha bozuk olduğu ve buna paralel olarak da daha yüksek KVH riskine sahip oldukları saptanmıştır. Erken over yetersizliği saptanan genç kadınlarda 6 ay süre ile uygulanan HT endotel disfonksiyonunu geri döndürmeyi başarmıştır(93). Bununla birlikte HT'nin endotel fonksiyonlarını düzeltmekte etkisiz kaldığını veya kısmi etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (93,94). Çoklu risk faktörlerine sahip yaşlı hastaların endoteli HT'ye daha cevapsızdır. Menopoz ile gelişen endotel disfonksiyonunun sağlıklı postmenopozal kadınlarda HT ile düzeldiği; ancak yaşlı, çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kadınlarda bu etkinin gözlenmediği saptanmıştır (95). HT'nin endotel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisi menopozdan sonra geçen süre ile de doğrudan

ilişkilidir. Östrojen menopozdan sonraki ilk 5 yıl içinde, 5 yıldan daha geç dönemdeki kullanıma göre endotel fonksiyonlarını daha olumlu etkilemektedir (96).

Son 10 yıla kadar olan gözlemsel çalışmaların ışığı altında postmenopozal HT'nin kadını kardiyovasküler olaylardan da koruduğu düşünülürdü. Nitekim birçok deneysel ve hayvan çalışmalarında östrojenin kardiyoprotektif olduğu gösterilmiş (97-99), HT kullanan kadınlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinin %35-50 oranlarında azaldığı saptanmıştı (100-101). Ancak yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar HT'nin gerek birincil gerekse ikincil korumada kardiyak yönden klinik yararının olmadığını göstererek gözlemsel çalışma verilerini doğrulamamış ve HT kullanımını ile ilgili karmaşalara neden olmuştur (102-106).

2000 yılına kadar yapılan gözlemsel çalışmaların metaanalizinde HT'nin kardiyovasküler mortalite ve KAH sıklığı üzerine olan yararlı etkileri dikkat çekmektedir (107). Bu sonuçlara dayanarak 1992 yılında içinde ACP (American Collage of Physicians)'nin de yer aldığı sağlık otoriteleri postmenopozal kadında KAH'dan korunmak için HT'yi önermiş (108) ve o tarihten sonra HT kullanımında belirgin bir artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalar gözlemsel verilere dayanmakta olup alt analizlerde gruplar sosyoekonomik düzey ve majör KAH risk faktörleri bakımından eşleştirildiğinde HT koruyucu olma özelliğini yitirmektedir.

HERS, HT ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini irdeleyen ilk geniş çaplı randomize klinik çalışmadır. Çalışmaya bilinen KAH olup ortalama yaşı 67 olan 2763 postmenopozal kadın dahil edilmiş ve HT (0.625mg konjuge ekin östrojeni ve 2.5mg medroksiprogesteron asetat) ya da plasebo gruplarına randomize edilmiştir (72). Dört yıllık takip süresinin sonunda ölümcül olmayan MI veya kardiyak ölüm açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın ilgi çekici bir sonucu randomizasyonu takip eden ilk yılda HT alan grupta kardiyovasküler hastalık ilişkili riskin artış göstermesi, bunu izleyen yıllarda ise azalmasıdır. Bu ilk yıldaki risk artışı HT'nin ilk yıldan itibaren saptanan LDL-kolesterol azaltıcı ve HDL-kolesterol arttırıcı etkisine rağmen izlenmiştir.

1991 yılında başlatılan WHI çalışması ortalama yaşı 63 olan sağlıklı postmenopozal kadınlarda HT'nin birincil kardiyovasküler korumadaki yerini belirlemeyi hedefleyen ve şu ana kadar yapılan en geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmadır (1). Çalışmada postmenopozal kadınlarda yaşam süresini ve kalitesini etkileyen

kardiyovasküler hastalıklar, kanser, osteoporoz gibi birçok klinik son nokta irdelenmeye çalışılmıştır. Daha önce bilinen kardiyovasküler olay öyküsü olmayan ve yaşları 50-79 arası değişen postmenopozal kadınların dahil edildiği çalışma gözlemsel ve randomize gruplar olmak üzere iki farklı koldan yürütülmüştür. Histerektomi öyküsü olmayan kadınlar (n=16608) kombine HT (0.625mg/gün konjüge ekin östrojeni ve 2.5mg/gün medroksiprogesteron asetat) veya plasebo gruplarına randomize edilirken, histerektomi öyküsü olan kadınlar (n=10739) östrojen (0.625mg/gün konjüge ekin östrojeni) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası KAH (ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya kardiyak ölüm) gelişimi olarak planlanmıştır. Çalışmanın östrojen + progesteron kombinasyon tedavisi kolu 5.2 yıllık takipte meme kanseri riskindeki %26'lık artış nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Bu grupta KAH riskinde de %29'lık artış tespit edilmiş ve bu artıştan özellikle ölümcül olmayan miyokart enfarktüsündeki artış sorumlu olmuştur (HR:1.24, %95 CI 1.00-1.54) (1). Meme kanseri ve KAH risklerindeki bu artışlara karşın HT birçok metabolik parametre üzerine olumlu etki sağlamış; total kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz ve insülinde azalmaya, HDL-kolesterol düzeyinde ise (Trigliserid ile birlikte) artışa neden olmuştur (106). Kardiyak ölüm, koroner revaskülarizasyon, anjina nedenli hospitalizasyon, akut koroner sendrom veya konjestif kalp yetersizliği sıklığında değişiklik izlenmezken inme sıklığı %41 oranında artmıştır. Osteoporoz nedenli kırıklar %23, kolorektal kanserler ise %37 oranında azalmıştır. HERS çalışması sonuçlarına benzer şekilde KAH riskindeki artışların özellikle ilk yıl içinde görülmesi dikkat çekmiştir. Çalışmanın tek başına östrojenin kullanılan kolu ise 6.8 yılın sonunda bu kez inme sıklığındaki anlamlı artış (%39) nedeniyle erken sonlandırılmıştır (72). Bu kolda KAH riskinde ve kolorektal kanser sıklığında anlamlı değişiklik saptanmazken, derin ven trombozu riski %33 artmıştır. Çalışmanın subgrup analizleri de HT tedavisine ilişkin ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. WHI çalışmasının nispeten genç (50-59 yaş arası), postmenopozal dönemin ilk 10 yılındaki hastalardan oluşan ve HT olarak sadece östrojen tedavisi alan kolunda kardiyovasküler risk artışı izlenmemiştir (1). İkincil koruma çalışması HERS ve onu takip eden birincil koruma çalışması WHI'in sonuçları sağlık otoritelerinin HT'ye bakış açılarını değiştirmelerine neden olmuş, HT'nin kardiyovasküler hastalıktan korunma amacıyla kullanımı önerisi son bulmuş ve bu çalışmaların yayınına takip eden yıllarda HT kullanımı azalmıştır.

Çalışmamızda histerektomi sonrası postmenopozal dönemde 45-55 yaşları arasında, KVH açısından risk faktörü taşımayan hastalara estrogen tedavisi başlanmış ve bir yıl süre ile takibe alınmıştır. KVH risk taraması amacıyla bir iskemi belirteci olan İMA kullanılmış ve 3. ayın sonunda İMA düzeyleri düşük bulunmakla beraber, 1 yılın sonunda İMA düzeylerinde artış izlenmiştir, HT başlangıcındaki değerlere yakın değerler tesbit edilmiştir. Bu bulgular, WHI ve HERS çalışmalarıyla uyumlu olarak; HT nin menapoza bağlı iskemik süreci engellemediğini göstermiştir.

Genç, sağlıklı, menopozal geçiş dönemindeki kadına HT başlanması endotel disfonksiyonunu geri döndürmekte ve ateroskleroz gelişiminin erken evrelerini yavaşlatmaktadır. Yaşı 50-59 arasında değişen postmenopozal kadınlarda menopozun erken evrelerinde HT'nin fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte halen devam etmekte olan bazı randomize çalışmaların sonuçlarına ulaşana kadar postmenopozal kadınlarda kardiovasküler hastalıktan korunma amacı ile HT başlanması önerilmemeli, bu konuda geçerliliği çok daha net kanıtlanmış koruma yöntemleri olduğu (sağlıklı diyet, düzenli fizik egzersiz, kan basıncı kontrolü, diyabet ve dislipidemi tedavisi gibi...) unutulmamalıdır. Çalışmamda, bir yıl HT sonrasında İMA düzeyinin yüksek olması bunu desteklemektedir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Menopozda iskemik durum söz konusudur.
- Bu iskemik durum; HT ile kısa süreli geri dönmekte ancak uzun dönemde tedavinin iskemi üzerine düzeltici etkinliği görülmemektedir.
- Bu durum WHI'nın çalışmasında belirtilen, HT nin iskemik durumu önlemediği görüşünü destekler.
- Sonuç olarak, günümüzde postmenopozal kadınlarda iskemiye engelleyerek kardiovasküler hastalıktan korunma amacı ile HT başlanması önerilmemelidir, HT ile kardiovasküler risk arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için ileri araştırmalara gerek vardır.

## 7. ÖZET

### **CERRAHİ MENOPOZ OLGULARINDA HORMON TEDAVİSİNİN SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Çetin E.C. Cerrahi menopoz olgularında hormon tedavisinin serum iskemii modifiye albumin düzeyi üzerine etkisi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2011.**

Kadınlar kardiyovasküler hastalıklara erkeklerden yaklaşık 10 yaş daha geç yakalanmakta, dolayısıyla kadın cinsiyet bir koruma faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak kadınlarda risk menopozdan sonraki dönemde, hızla artmakta ve bu artıştan endojen östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır. Postmenopozal hormon tedavisi menopozal yakınmaların sıklığını ve ciddiyetini azaltırken, kadının yaşam kalitesini de arttırmaktadır. Son 10 yıla kadar olan gözlemsel çalışmaların sonuçları postmenopozal HT'nin kadını kardiyovasküler olaylardan koruduğunu ve koroner arter hastalığı riskini %35-50 oranında azalttığını düşündürmüştür. Ancak yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar HT'nin kardiyak yonden yararının olmadığını göstererek gözlemsel çalışma verilerini doğrulamamıştır.

Bu çalışmamda cerrahi menopoz olgularında östradiol hemihidrat içeren hormon tedavisinin serum İMA düzeyi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bir yıllık süre zarfında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniğinde cerrahi menopoz tanısı almış ve menopozal semptomlar nedeni ile hormon tedavisi planlanan 30 cerrahi menopoz olgusunda hormon tedavisi (2 mg Östradiol Hemidrat) öncesi ve sonrasında (3. Ay, 6.Ay, 12 Ay) serum İMA düzeyi ölçüldü. Araştırma grubunda ortalama yaş  $47.60 \pm 2.34$  olarak bulunmuştur. Araştırma grubunda, serum İMA düzeyi 3 aylık hormon tedavisi sonrasında  $0.610 \pm 0.096$  değerinden,  $0.484 \pm 0.080$  değerine düşmüştür Serum İMA düzeyi 6.ayda yükselerek 12. Ayında  $0.580 \pm 0.089$  değerine yükselmiştir.

Bu bulgular, WHI ve HERS çalışmalarıyla uyumlu olarak; HT nin menapoza bağlı iskemik süreci engellemediğini göstermiştir. Hormon tedavisi ilk üç aylık kullanımında serum İMA düzeylerini düşürmesi açısından avantajlı görünse de 12 aylık dönemde eski haline dönmektedir. Tüm bunlara istinaden hormon tedavisi uzun dönem kullanımda kardiyovasküler hastalık riski açısından yararlı olmayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İMA, menopoz, hormon tedavisi, kardiyovasküler risk



## 8. SUMMARY

### THE EFFECT OF HORMONE THERAPY ON SERUM ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN SURGICAL MENOPAUSAL WOMEN

**Çetin E.C. The effect of hormone therapy on serum ischemia modified albumin levels in surgical menopausal women. Karadeniz Technical University Faculty of Medicine. Thesis in Obstetrics and Gynaecology, Trabzon, 2011.**

Women suffer from cardiovascular diseases 10 years later than men, therefore female sex has been considered as a 'protective factor'. However, the risk of cardiovascular disease in women increases rapidly after menopause and the declining levels of endogenous estrogen is thought to be the causative factor. Furthermore, Postmenopausal hormone therapy (HT) decreases the severity and intensity of menopausal symptoms and improves women's quality of life. Until the last 10 years, based on the results of observational studies, postmenopausal HT may protect women against cardiovascular events and decrease the risk of coronary artery disease by 35-50%. However, recent randomized primary and secondary prevention trials did not support the cardioprotective effect of HT.

The aim of this study is to assess the effect of hormone therapy on serum ischemia modified albumin (IMA) levels. Thirty surgical menopausal women who admitted to Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology during 1 year period and diagnosed as menopause and planned to have hormone therapy for menopausal symptoms were enrolled for this prospective study. The serum IMA levels were recorded before and after (3 months, 6 months, 12 months later) hormone treatment (2 mg Estradiol Hemihidrat). The mean age of women was  $47.60 \pm 2.34$  years. The mean serum IMA levels were  $0.610 \pm 0.096$  ABSU at beginning and  $0.484 \pm 0.080$  ABSU after 3 months hormone therapy. Following 6 months of hormone therapy, serum IMA levels was, and reached to  $0,580 \pm 0,089$  ABSU serum level following 12 months of therapy.

These findings may suggest that HT may not block the menopause induced ischemia process as also reported in WHI and HERS studies. Although hormone therapy had positive effect on serum IMA levels following 3 months use, serum IMA levels returned to baseline levels on 12 months use. Based on this study findings, long term use of hormone therapy may not have positive effect on cardiovascular disease protection.

**Key Words:** IMA, menopause, hormone therapy, cardiovascular risk

## 9.KAYNAKLAR

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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* 2002;288:321-333.
2. Xing D, Nozell S, Chen Y, Hage F, Oparil S. Estrogen and Mechanisms of Vascular Protection *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:289-95.
3. Alıcı G, Karpuz V, Karpuz H. Kadınlarda statinlerle kardiyovasküler hastalıklardan birincil korunma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37:273-280.
4. Ertüngealp E. Menopoz ve osteoporoz tarihçesi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editörler. *Menopoz ve Osteoporoz.* İstanbul:2000.s.1-10.
5. Teed H, Burger HG. The menopausal transition. In:Studd J ed:*The management of the menopause.* New York, London: Parthenon Publishing;1988
6. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG: The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992;14: 103-115.
7. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR: Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990;131: 625-628.
8. Brambrilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol.* 1989;42: 1031-1039.
9. Chong RV,Plouffe L, Schoffer K. Physiology of the menopause. *Comprehensive Management of menopause.* Springer Verlag, New York 1994;10-13.
10. Seçkin NC, Bilge SA, Öztürk TN. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women, *Maturitas.* 1998 20;30:37-40.

11. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M: The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*. 1987;47:94-100.
12. Saka G., Ceylan A., Ertem M., ve ark. Diyarbakır İl Merkezinde Lise ve Üzeri Öğrenim Görmüş 40 Yas Üzeri Kadınların Menapoz Dönemine Ait Bazı Özellikleri ve Kalsiyum Kaynağı Yiyecekleri Tüketim Sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005;32(2), 77-83.
13. Mehmetoğlu H.Ç., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ders Notları.2005.
14. Gezer A. Menopoz ve Osteoporoz. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı*, Güneş Kitabevi, Ofset Matbaacılık, Ankara. 2004;1163-1165.
15. Arısan K. *Kadın Hastalıkları*, Çeltul Matbaacılık, İstanbul. 1991;165-205.
16. Kişnişçi H, Gökşin E. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Güneş Kitabevi, Ankara. 1996;1324.
17. Thunell L., Stadbrg E., Milsom I., ve ark. A Longitudinal Population Study of Climacteric Symptoms and Their Treatment in a Random Sample of Swedish Women, *Climacteric*, 2004;7, 357-365.
18. Öge A. Yaslanmayla Olusan Endokrin Degisiklikler Tedavi Yaklaşımları, *Türk Geriatri Dergisi*, 2004;7(2), 117-121.
19. Woods ve ark, 2005; Cutson T, 2000; Demasters J, 2000.
20. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol*. 1996;88:437-442.
21. Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril*. 1998;70:913-918.
22. Hunter M. The South-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas*.1992;14:117-126.

23. Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints:ready for the change?Lancet.1994;343:649-653.
24. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes:an hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol.1985;22:293-312.
25. Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. Fertil Steril.1987;47:341-344.
26. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flushes. Maturitas.1997;27:203-214.
27. Bates Gw: Menopause In: Rivlin Me, Morrison Jc, Bates Gw (Eds) Manual of Clinical Problems In Obstetrics and Gyn.Little, Brown and Co. Boston 1990; 390-3.
28. Güngör L, 2003; Tortumluoglu G, 2003; Sanlıoglu S, 2001; Grisso JA ve ark, 1999; Hotun N, 1996).
29. Barbieri RL, Berga SL, Chang RJ,et al. Managing the perimenopause. APGO Educational Series on Women's Health Issues. Washington, DC:Association of Professors of Gynecology and Obstetrics;2001.
30. Pandit L, Ouslander JG.Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Am J Med Sci. 1997;314:228-231.
31. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. Br J Hosp Med. 1993;49:799-808.
32. Dennerstein L, Smith AMA, Morse CA, Burger GH. Sexuality and the menopause. J Psychosomat Obstet Gynecol 1994;15:59-66.
33. Dennerstein L, Dudley E, Burger H:Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? Fertil Steril 2001;76:456-460.
34. Dennerstein L, Dudley E, Hopper J, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. Maturitas 1997;26:83-93.

35. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Well-being and the menopausal transition. *J psychosom Obstet Gyneacol.* 1997;18:95-101.
36. Dennerstein L, Dudley E, Hopper J et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol.* 2000;96:351-358.
37. Avis N, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243-249.
38. Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1997;20:119-129.
39. Ayes JW, Gidwani GP. The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertil Steril.* 1983;40:779-784.
40. Günalp S, Tuncer S. Menapoz ve Hormon Tedavisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı-Tedavi, Pelikan Yayınları, Feryal Matbaacılık, Ankara, 2004, 585-601.
41. Ertüngenalp, E., Menopoz ve Osteoporoz, Form Reklam Hizmetleri, İstanbul, 2000.
42. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *L Bone Miner Res.* 2001;16:148-156.
43. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrinol Rev* 1998;19:397-428.
44. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:261-266.

45. del Puente A, Postiglione A, Esposito-del Puente A, carpinelli A, Romano M, Oriente P. Peripheral body fat has a protective role on bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:690-693.
46. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-773.
47. Chesnut CH, Rosen CJ. Antirezorptif Tedavilerin Osteoporotik Kırıkların Azaltılmasındaki Etkilerine Yeniden Bakış, *Journal of Bone and Mineral Resarch*, 2001;16(12): 2163-2173.
48. Özgürtas T, Yıldız C, Kutluay T. Osteoporozun Tanımı, Teshisi ve Tedavisi, *Sağlık ve Toplum*,2000; 10(4): 1-4.
49. Edwards BJ, Iris M, Ferkel E ve ark. Postmenopausal Woman with Minimal Trauma Fractures are Unapprised of the Existence of Low Bone Massor Osteoporosis, *Maturitas*, 2006;53: 260-266.
50. Bediz D, I. Basamakta Menapoz ve Osteoporozda Karsılasılan Sorunlar, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongre Kitabı, 2003;70-72.
51. Abdalla HI, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet gynecol*.1985;66:789-792.
52. Atasü T, Şahmay S. Klimakterium ve menopoz. *Jinekoloji. Üniversal dil hizmetleri ve yayıncılık AŞ*, Ankara 1996, pp 635-648.
53. Matthes KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN. Plantinga PInfluence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med*.1994;154:2349-2355.
54. Stampfer M, Colditz G, Willet W et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N engl J Med* 1991; 235:756-762.

55. Falkeborn M, Persson I, Adami HO et al. The risk of acute myocardial infarction after estrogene and estrogen-progesterone replacement. Br J Obstet Gynecol 1992;99:821-828.
56. Walsh B. Estrogen Replacement and Heart Disease. Clin obstet Gynecol, 1992;35(4):894.
57. Grantone A. Menopoz sonrası dönemdeki dislipidemik kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisinin plazma lipoproteinleri ve apoproteinleri üzerindeki etkileri, Jama, 1994;7(6).
58. Gambrell R. Estrogen Replacement Theraphy 2nd ed, Essential Medical Information Systems, Inc. Dallas, 1990.
59. Spryridopoulos I, Sullivan A, Kearney M, Losardo DW. Etrogen receptor mediaten inhibition of human endotheial cell apoptosis estrodiol as a survival. Circulation 1987;85:1505-14.
60. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakteryum ve menopoz. Kışnişçi, Gökşin editörler. Temel Kadı Hast ve Doğum Bilgisi. Güneş Ktb;1996.s.1331-1346.
61. Hassa H. Hormon Replasman Tedavisi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editörler. Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul:2000.s.142-178.
62. Atasü T. Menopozda tedavi koşulları ve alternatifleri. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. Menopoz Tedavisi ve Kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001.s.533-565.
63. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ ve ark. Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. N Engl J Med 1975; 293:1164.
64. Atasü T, Madazlı R. Hormon replasman tedavisi kullanımı ve takibi. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. Menopoz tedavisi ve kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001:487-505.

65. Crook D. Do we need clinical trials to test the ability of transdermal HRT to prevent coronary heart disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med.*2001;2(5):211-214.
66. Read C. Vaginal therapy. In: Sturde D ed. *Managing the Menopause.* London: Fusion communications and publishing LTD; 1993.
67. Bastevand A, de Ligniers B: Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17  $\beta$ -estradiol in postmenopausal women *Am.J.Obst.Gynecol* 1983 144-77
68. Archer DF. Hormone Replacement Therapy and Uterine Bleeding. *Menopausal Medicine.* 1993;1:1.
69. Grady D, Gebretsadik T, Emster VL, Petitti DB. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-313.
70. Heidi DN, Linda LH, Peggy N, Steven MT, Janet DA. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. *Scientific Review. JAMA* 2002;288:7.
71. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2001;136:682-92.
72. Hulley S, Grady P, Bush T, Furberg C et al. 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* 1998;280:605-613.
73. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R et al. Cardiovascular disease outcome during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2001;288:49-57.
74. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994;83:5-11.



75. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:522-529.
76. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.
77. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long term-effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942-44.
78. Modena MG, Sismondi P, Mueck A, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1-10.
79. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-16.
80. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, TybjaerHansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2001;298:299-308.
81. Pradhan AD, Manson JE, Rossoouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease:prospective analysis from the Women's Health initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-7.
82. Hemelaar M, van der Moren MJ, Rad M, Kluft C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk;a systematic rewiev. *Fertil Steril* 2008;90:642-72.
83. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F, et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause* 2003;10:286-91.

84. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:83-9.
85. Verhoeven MO, Hemelaar M, et al. Oral, more than transdermal, oestrogen therapy lowers asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled study. *J Intern Med* 2006;259:199-208.
86. Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007; 22: 2029-32.
87. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985–91.
88. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242–6.
89. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263:1353–7.
90. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102–6.
91. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta*. 2005;362:155-60.
92. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E: Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-47)..

93. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
94. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, Zoungas S, Cravent R, McGrath BP. A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clin Endocrinol* 2001;55:673-682.
95. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR 3rd, Robertson J, Riley WA, McBurnie MA, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1955-1961.
96. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Pelliccia F, et al. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:348-352.
97. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO, 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:269-270.
98. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991;88:1995-2002.
99. Varas-Lorenzo C, Garcia\_Rodriguez LA, Perez- Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. Population-based nested case-control study. *Circulation* 2000;101:2572-2578.
100. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.

101. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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* 1998;280:605-613.
102. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.
103. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;360:2001-2008.
104. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008.
105. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002;109:1056-1062.
106. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
107. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-284.
108. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.