T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

RALOXİFEN HİDROKLORİD'İN POSTMENOPOZAL KADINLARIN PIHTILAŞMA SİSTEMİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN

Trabzon 2008

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 Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN, Yrd. Doç. Dr. Süleymen GÜVEN ve Uzm. Dr. Turhan ARAN'a, ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Mustafa Özgür

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
TABLOLAR ve ŞEKİLLER ..... **vi**
GİRİŞ **1**
1.1 Gerekçe ve Amaç **1**
GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Menopoz **3**
2.1.a. Doğal Menopoz **3**
2.1.b. Yapay Menopoz **4**
2.2 Klimakteriumda Endokrinolojik Değişiklikler **4**
2.3 Menopozal Semptom ve Bulgular **6**
2.4 Menopozda Tedavi Yaklaşımları.. ..... **11**
2.4.a. Nonhormonal İlaçlar **11**
2.4.b. Hormon Tedavisi **13**
2.5 Tibolon **17**
2.6 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri **18**
2.6.a. Raloksifen'in kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri **19**
2.6.b. Raloksifen'in meme dokusu üzerine etkisi **20**
2.6.c. Raloksifen'in uterus üzerine etkisi **20**
2.6.d. Raloksifen'in iskelet sistemi üzerine etkileri **21**
2.6.e. Raloksifen'in vazomotor semptomlar üzerine etkileri **21**
2.6.f. Raloksifen'in kardiovasküler sistem üzerine etkileri **21**
2.6.g. Raloksifen'in Venöz tromboemboli ile ilişkisi **22**
2.7 Hemostaz Mekanizması ve Venöz Tromboemboli **22**
MATERYAL ve METOT **27**
3.1. Hasta seçimi ve grupların oluşturulması **27**
3.2. Biyokimyasal çalışma **28**
3.3. İstatistiksel yöntemler **29**

BULGULAR.....**30**
TARTIŞMA.....**37**
SONUÇ VE ÖNERİLER.....**42**
ÖZET.....**43**
SUMMARY.....**44**
KAYNAKLAR.....**45**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz
AT III : Antitrombin 3
BMD : Kemik mineral yoğunluğu
Ca : Kalsiyum
VKI : Vücut kitle indeksi
DVT : Derin Ven Trombozu
ER : Östrojen reseptörü
FSH : Folikül stimüle edici hormon
LH : Lüteinize edici hormon
HDL : Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
LDL : Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
HERS : Heart Estrogen Progestin Replacement Study
HT : Hormon Tedavisi
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KVH : Kardiovasküler Hastalık
MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
MI : Myokard İnfarktüsü
PAI : Plazminojen aktivatör inhibitörü
PE : Pulmoner emboli
PEPI : Postmenopozal Östrojen-Progesteron Intervention
PT : Protrombin zamanı
PTT : Parsiyel tromboplastin zamanı
SERM : Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
TG : Trigliserid
TK : Total kolesterol
VTE : Venöz Tromboemboli
VLDL : Çok düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
WHI : Women's Health Initiative

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
1.1	Östrojenin kardiyovasküler hastalık üzerindeki olası yararlı etkileri	10
1.2	Hormon tedavisi için endikasyon ve kontrendikasyonlar	13
1.3	Sık kullanılan östrojen ve progesteronların standart dozları	14
1.4	Kombine HT alan her 10.000 kadın için yıllık morbidite oranları	17
1.5	SERM sınıflandırılması	18
1.6	Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler	23
1.7	Demografik verilere göre grupların karşılaştırılması	30
1.8	Çalışma grubunda ilaç öncesi, 3. ay ve 12. ay Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojen düzeylerinin iki yönlü varyans analizi.	31
1.9	Kontrol grubunda ilaç öncesi, 3. ay ve 12. ay Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojen düzeylerinin iki yönlü varyans analizi.	32
2.0	Çalışma ve kontrol grubunda Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojenin bazal, 3. ay, ve 12. ay ortalama değerleri karşılaştırılması	36

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil		Sayfa
1	Raloksifen	19
2	Pıhtılaşma mekanizmasının şematik görünümü	24
3	Fibrinolitik sistemin şematik görünümü	25
Grafik		**Sayfa**
1.0	Kontrol ve Çalışma grubunda plazma faktör 8 düzeyinim bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi verilmiştir.	33
2.0	Kontrol ve Çalışma grubunda plazma Antitrombin III düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi.	34
3.0	Kontrol ve Çalışma grubunda plazma Fibrinojen düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi.	35

I-GİRİŞ

1.1 Gerekçe ve Amaç

Günümüzde geçmiş yüzyıllara oranla insanların yaşam süreleri belirgin olarak uzamış geriatrik populasyonun sağlık sorunları tıpta yerini almıştır. Kadınlar artık toplam yaşamlarının üçte birini menopoz sonrası dönemde geçirmekte olup bu dönemdeki kadın sayısı toplam populasyonun beşte birine ulaşmaktadır. Menopoz sonrası östrojen eksikliğine bağlı olarak vazomotor semptomlar, psikolojik ve cinsel sorunlar, genitoüriner atrofi, cilt ve bağ dokusu değişiklikleri, osteoporoz ve kardiyovasküler risk artışı gibi sorunlarla karşılaşılmaktadır. Menopoz sonrası östrojen eksikliğinin karşılanması büyük oranda bu şikayetlerin tedavisini sağlamaktadır (1).

Hormon tedavisi (HT) ile ilgili en önemli problem kullanılan östrojenin farklı dokularda istenen etkilerinin yanında istenmeyen etkilerinin de olmasıdır. Östrojenin pleotrofik etkisi kemik, vajen, kardiyovasküler sistem ve beyinde arzulanan bir durumken, meme, uterus ve endometrium gibi dokular ile koagülasyon sistemindeki etkileri tedavide istenmeyen etkilere yol açmaktadır. Bu problemin çözümü ise farklı dokularda agonistik (östrojenik), farklı dokularda antagonistik (antiöstrojenik) etki gösteren seçici ilaçların geliştirilmesidir. Bu ilaçlar selektif östrojen reseptör modülatörleridir (2).

Raloksifen bir benzotiofen türevi olan selektif östrojen reseptör modülatörüdür. İskelet sistemi üzerine östrojen benzeri etki gösterir ve osteoporozu önler. Lipid metabolizması üzerinde östrojen benzeri etki ile total kolesterol ve LDL kolesterolü azaltır. Kardiyoprotektif etkisi ise tartışmalıdır. Uterus ve meme üzerinde antiöstrojenik etkilidir (3, 4). Bu faydalı etkilerin yanında raloksifen kullanımı ile venöz tromboemboli riskinin yaklaşık olarak üç kat arttığı bildirilmektedir (5). Ancak raloksifenin VTE etyopatogenezinde rol alan hangi mekanizmalarla bu riski artırdığı net olarak ortaya konamamıştır. VTE oluşum mekanizmalarından bir tanesi hiperkoagülabilitedir. Raloksifen'in hangi koagulasyon sistemi parametrelerinde, ne ölçüde ve ne zaman etki oluşturduğu, bu etkinin şiddeti, doz ve kullanım süresi ile ilişkisi yeterince açık değildir.

Raloksifen'in meme kanserini azalttığını, uterus ve endometriuma olumsuz etkisinin olmadığını gösteren yayınlar, uzun süreli kullanımda bu ilacı avantajlı duruma getirmektedir. HT' nin önemli yan etkilerini göstermeyen, meme ca ve endometriyum ca riskini azaltan

antiosteoporotik bir ajan olan ve uzun süreli kullanım avantajı sunan raloksifen'in tromboemboli ile ilişkilendirilmesi ve bu ilişkinin yeterince açıklanamaması bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Prospektif kontrollü olarak planladığımız bu çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlarda selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan Raloksifen hidroklorid'in tartışmalı olan bazı koagülasyon sistemi parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

2.1 Menopoz

Klimakterium, perimenopozal geçiş dönemi, menopoz ve menopoz sonrası dönemi içine alan Yunanca'da merdiven anlamına gelen bir zaman dilimidir. Kadının yaşlanma süreci içinde üreme çağından, üreme sonrası çağa geçişi gösteren bir evre olup 40 yaş civarında başlar ve 20 yıl kadar sürer (6). Bir başka ifade ile klimakterium, kadın yaşamının reprodüktif dönemi ile ihtiyarlık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karekterize bir geçiş dönemidir. Menopoz, Yunanca'da kelime anlamı olarak aydan (men) kesilme (pausis) olarak tarif edilir. Menopoz tanım olarak, adet kanamasının kalıcı olarak bir yıl süresince kesilmesidir. Ayrıca over fonksiyonundaki kayıp sonucu oluşan östrojen seviyelerindeki azalma ile karekterize bir yaşam periyodudur (7).

Nedenlere göre sınıflandığında iki tip menopoz vardır:

a) - Doğal Menopoz

20.gebelik haftasında fetal overlerin yaklaşık 7 milyon oogonia içerdiği tahmin edilmektedir. Doğumda yaklaşık 2 milyon oosit vardır ve püberte de bu sayı yaklaşık 300.000'e düşer. Reprodüktif yıllarda oosit sayısında sürekli bir azalma vardır. Bundan ovulasyon ve atrezi sorumludur. Yaklaşık tüm oositler atrezi ile yok olurlar. Yalnızca 400-500'ü ovüle olur. Atrezi; oosit ve onu çevreleyen stromanın fizyolojik dejenerasyonudur. Fetal yaşamın beşinci ayında başlar ve tüm oositler (folikül) tükeninceye kadar devam eder. Atrezi, menstrüel siklus esnasında ve hatta gebelik boyunca süregelir. Pubertedeki toplam oosit sayısı ve atretik sürecin verimliliği menopoz yaşını belirler. Hayvan çalışmaları atretik olayı, östrojenlerin önlediğini, androjenlerin artırdığını göstermiştir (8).

Menopoz iki sürece bağlı olarak gelişir. Birincisi, gonadotropinlere duyarlı oositler overde tükenir. İkincisi, geride kalan az sayıdaki oositler gonadotropinlere yanıt vermezler. Yapılan histolojik gözlemlerde, postmenopozal overlerde izole oositler görülebilir. Bunların bir kısmı bir miktar gelişim gösterirler, ancak çoğunda yüksek gonadotropin varlığına rağmen gelişmeye ait bir bulgu yoktur (9).

Menopoz yaşı genetik olarak tespit edilir. Menopoza giriş yaşı ve oluşan menopozal şikayetler ırklar arasında değişim göstermektedir (10). Afrika kökenlilerde ve Hispaniklerde

(Güney Amerika yerlileri / Latin ırkların karışımı) menopoza giriş yaşı Amerika'da yaşayan beyazlara göre daha erken iken, Amerika'da yaşayan uzak doğulularda bu yaş daha ileridir. Menopoz yaşı, hayat biçimi ile de yakından ilişkilidir. Kötü beslenme koşulları olanlarda, sigara içenlerde ve obezlerde daha erken menopoza geçiş sözkonusudur. Pvu 11 tipi östrojen reseptör polimorfizmi olanların menopoza daha erken girdiği bildirilmektedir. ABD'de, adet düzensizlikleri ve menopozal şikayetlerin başladığı erken perimenopozal dönem 47 yaş civarında başlamakta ve ortalama menopoza giriş yaşı 51.4 kabul edilmektedir (11). Türkiye'de ise premenopozal dönemin başlangıc yaşı 45.7 dir. Menopoz yaşını 47-49 arasında bildiren yayınlar bulunmaktadır (12). Doğal menopozun %1-4 kadarı kırk yaşın altında ortaya çıkar. Erken menopoz yada prematür over yetmezliği adı verilen bu durumun etyolojisi hakkında henüz kesin bir sonuca varılamamakla birlikte genetik olarak X kromozomundaki delesyonlar, otoimmünite, infeksiyon, radyoterapi, kemoterapi, metabolik nedenler sorumlu tutulmaktadır. Özellikle şiddetli enfeksiyonlar veya reprodüktif organ tümörleri gibi hastalıklar, bazen menopozu başlatacak derecede ovarium foliküllerini şiddetli hasara uğratabilir. Kanser kemoterapisi uygulamalarında meydana gelen fonksiyon kayıpları ise genellikle geri dönüşlüdür (13).

b) - Yapay Menopoz

Cerrahi olarak overlerin çıkarılmasına veya radyasyon tedavisine bağlı olarak over fonksiyonlarının tamamen durmasına yapay menopoz adı verilir. Over fonksiyonunu durdurmak amacıyla radyasyon günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Yapay menopoz endometriozis, meme ve endometriumun östrojene duyarlı neoplazilerinde tedavi amacıyla da kullanılmaktadır (13).

2.2 Klimakteriumda Endokrinolojik Değişiklikler

Hipotalamus – hipofiz – gonad eksenindeki değişimler perimenopoza ilişkin menstrüel düzensizlikten sorumludur. Overlerin yaşlanması ile overin epitelyum elemanlarından kaynaklanan steroid yapımında azalma başlar. Östrojen üretiminin azalması hipotalamustaki *negatif feed-back* mekanizmayı etkiler ve sonuçta zaman içinde önce FSH, daha sonra da LH yükselir. FSH yükselmesine bağlı foliküler faz kısalır, daha sonra overlerde FSH'a direnç artar ve foliküler faz uzar. Klimakteriumda foliküler fazın süresi, menstrüel siklus uzunluğunu etkileyen ana faktördür. Östrojen düzeyinin düşmesiyle LH piki ve dolayısıyla ovulasyon olamaz. Anovulatuar sikluslar artar, oligomenore gelişir veya düzensiz kanamalar

ortaya çıkar. Östrojenin daha da düşmesi ile menstürasyon kesilir ve postmenopozal dönem başlar (13, 14, 15,16).

Normalde FSH'nın bir diğer etkisi de over kaynaklı bazı nonsteroid maddelerin sentezini sağlamaktır. Bunların içinde en önemlilerinden biri İnhibin B adı verilen peptid hormondur ve FSH'nın salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir. Overlerde üretilen östrojen ile birlikte *negatif feed-back*'te rol oynayan inhibin B, over fonksiyonlarının en iyi belirteçlerinden biridir. FSH yükselmesi gerçekte östrojen kadar inhibin B düzeyindeki azalmaya da bağlıdır. Menopoz döneminde 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır. LH'daki artışın FSH düzeylerindeki artıştan (10-20 kat) daha az olmasının nedeni LH'ın yarı ömrünün (30dakika) FSH'tan kısa olması (4 saat) ve LH'ın çok daha hızlı yıkılmasıdır. FSH ve LH değerleri daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt düzeylere inerler (14, 15, 16).

Testosteron üretimi menopoz sonrası %25 oranında azalır fakat postmenopozal periyodun en azından ilk yıllarında tüm kadınlarda olmasa da çoğu kadında premenopozal overe göre daha fazla testosteron salgılanır. Foliküllerin ve östrojenin kaybolmasıyla birlikte artmış gonadotropinler, overde kalan dokuyu, artmış testosteron sekresyonu yapacak seviyeye getirirler. Postmenopozal kadınlarda GnRh agonist veya antogonistleriyle gonadotropinlerin baskılanması, testosteron seviyelerinde anlamlı düşmeyle sonuçlanır. Bu da postmenopozal overde gonadotropin bağımlılığını açıklar. Geç postmenopozal dönemde dolaşımdaki androjen seviyesinin tamamına yakını adrenal bezden salgılanır. Postmenopozal bir kadında adrenal yetmezlik varsa, kanda hiç androjen saptanmayabilir (16).

Androstenodionun periferik dönüşüm ile östron, östronun periferik dönüşümü ile de östradiol oluşur. Postmenopozal dönemde kanda dolaşımdaki östron seviyesi yaklaşık 30-70pg/dl olup, östradiolden daha yüksektir. Baskın östrojen östron formundadır. Postmenopozal dönemde östrojen üretimi yaklaşık 24µg/gün olup, çoğu androjenin periferik dönüşümünden elde edilir. Androjen östrojen oranındaki değişiklik hafif bir hirsutizm görülmesine neden olabilir. Androstenodionun östrojene dönüşüm yüzdesi vücut ağırlığıyla ilişkilidir. Artmış vücut ağırlığıyla bu dönüşümün artması muhtemelen yağın androjenleri aromatize etme yeteneği ile ilişkilidir. Bu durum ve seks hormon bağlayan globulin seviyesinde düşme, obezite ve endometrium kanser gelişimi arasındaki iyi bilinen ilişkiye katkı sağlar. Zayıf kadınlar düşük östrojen düzeylerine sahiptir. Bu da onlardaki artmış

osteoporoz riskini açıklamaktadır. Bunun yanında şişman kadınlarda görülen yüksek östron düzeyleri menopozal semptomlardan korumaz (16, 17).

Menopozdan sonra progesteron üretimi kesilir. Progesteron düzeylerinin düşüşü gonadal steroidlere cevap veren, meme ve endometrium gibi organları etkiler. Peprodüktif yıllar boyunca, progesteron endometriumu fazla östrojen stimülasyonundan korur. Progesteron primer olarak östrojen reseptörlerini ayarlar, fakat endometrium üzerine trofik etkiyi de inhibe eden direkt intranüklear etkisi de vardır (14, 17).

2.3 Menopozal Semptom ve Bulgular

Kadınların yaklaşık %70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır.

Vazomotor Semptomlar

Sıcak basması veya *hot flush* olarak adlandırılır. Baş, yüz, boyun ve göğüs olmak üzere vücudun üst tarafında ani sıcak basması olarak kendini gösterir. Sıcak basması genellikle terleme, anksiyete, titreme ve çarpıntı gibi şikayetlerle paralel gider. Şikayetlerin süresi 1-5 dakika arasında değişiklik gösterebilir. Görülme sıklığı %60-85 arasında değişmektedir. Türk kadınlarında ise %73,9 olarak bildrilmiştir (11, 18,19).

Vazomotor semptomların etyolojisi hakkında birçok teori olmasına rağmen henüz kesin bir sonuca varılmamıştır. Hipotalamusdaki termoregülasyondan sorumlu merkezlerin, genel vücut ısısındaki değişimlere hassasiyetinin artmış olması bir görüştür. Küçük ısı farklarında bile sistem cevap vermekte ve ardından vazodilatasyon, cildin kapiller damarlarında rezistans azalması ve terleme gibi kompenzatuar mekanizmalar devreye girmektedir. Vazomotor şikayet aktif halde iken genel vücut ısısında değişim olmamaktadır. Vazomotor şikayetler ile 'vücut kitle indeksi' (VKI) arasındaki ilişki açıktır. VKI arttıkça şikayetler artmaktadır. Şikayetlerin görülme sıklığı, şiddeti ve formları etnik farklılıklardan, beslenme ve yaşam alışkanlıklarından etkilenmektedir Etyolojisi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek, bu olayın östrojendeki azalma ile birlikte ortaya çıkması ve östrojen tedavisine süratle cevap vermesidir (18, 19).

Genitoüriner Atrofi

Vajina, vulva, üretra ve mesane trigonunun embriyolojik yakınlıkları vardır ve çok sayıda östrojen reseptörleri içerirler. Bu nedenle genitoüriner yaşlanma, dolaşımdaki östrojen

miktarlarından etkilenir. Menopozun vulvada en sık görülen semptomu pruritusdur. Östrojen replasman tedavisi genellikle pruritusu gidermede oldukça etkindir. Östrojen kaybıyla vajina soluklaşır, epitelyumu incelir ve sonuçta, esnekliği ve salgısı azalır. Vajinal kuruluk yaygın bir postmenopozal semptomdur. Vajinal smear da reprodüktif dönemde görülmeyen parabazal hücre hakimiyeti görülür. Vajinit insidansı postmenopozal dönemde giderek artar. Vajinal pH 3.5-4.5'tan 6.0-8.0'a değişir. Alkali ortam vajinayı çok sayıda patojen bakteri istilasına elverişli hale getirir (18, 20).

Psikolojik ve Cinsel Fonksiyonlara ait bazı değişimler

Anksiyete ve klinik depresyon premenopozal döneme göre daha sık karşımıza çıkar. İştah değişimleri, sinirlilik, başağrısı, depresyon, irritabilite, eklem ve kas ağrıları, çarpıntı hissi, uykusuzluk gibi semptomlar zincirine menopozal sendrom adı verilir. Değişen katekolamin ve östrojen düzeylerinin etyolojide rol oynadığı ileri sürülmektedir. Postmenopozal östrojen replasmanı ile anksiyete, depresyon bulgularının ortadan kaldırılabilmesi, psikolojik değişikliklerin temelinde östrojen eksikliğinin yattığını düşündürmektedir (21).

Postmenopozal dönemde cinsel fonksiyonları etkileyen en önemli faktörlerden biride genital atrofilerdir. Vajinada kuruluk ve yanma, ileri dönemlerde vulvada oluşan darlıklar, koitus güçlüğü ve disparoni yaratarak cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz yönde etki gösterir. Klitorisin eksitasyon ve elevasyon süreleri uzar, orgazm süresi kısalarak rezolüsyon dönemi hızlanır. Östrojen veya kombine tedavi (östrojen+progestajen), ürogenital atrofinin semptomlarında ve bulguların yönetiminde yüksek oranda etkilidir. Östrojen tedavisi, vajinal PH'ı azaltır, vajinal epitelyumin kalınlığını artırır. Bu şekilde vajinal maturasyon indeksi de artmış olur (22, 23).

Cilt ve Bağ dokusu Değişiklikleri

Deri hücrelerinde, ter bezlerinde ve saç foliküllerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Postmenopozal dönemde ciltte papillalar silinmekte, kıl foliküllerinde ve yağ bezlerinde azalma olmakta, ter bezlerinin fonksiyonu azalmaktadır. Bunların sonucunda cilt esnekliğini kaybeder, tırnaklar kolay kırılır, saç kurur. Aynen kemik matriksindeki azalma gibi dermiste de yaygın kollojen azalması görülür. Epidermiste ve fibroblastlarda östrojen reseptörlerinin varlığı, cilt dokusundaki bu değişikliklerin östrojen eksikliğine bağlı olduğunu

düşündürmektedir. Bağ dokusundaki kaybın postmenopozal dönemde ortaya çıkan ağrılarda rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Osteoporoz

Osteoporoz dünyada en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Yaşam süresinin uzaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen osteoporozun tanımı çok değişik şekillerde yapılmaktadır. Osteoporozun ilk defa kesin tarifi 1829 yılında histolojik olarak gözeli kemik anlamına gelen *''porous bone''* başlığı altında Strasbourg'lu patalog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. 19.yy daki Fransız ve Alman hekimleri osteopordan bahsedip; normal mineralize olmuş fakat miktarı azalmış kemik dokusu olarak tarif etmiştir. Takiben hastalığın balık yağı ile tedavisi 1824'te, güneşle olan ilişkisi ise 1919 yılında ortaya konmuştur. İngiliz bilim adamlarınca 1922 yılında kemiğin mineralizasyonunda D vitamininin rolü ortaya konmuştur. Hastalığın östrojen yetmezliğine bağlı olduğunu ilk ifade eden 1940 yılında *Fuller Albright* ve arkadaşları olmuştur. Kırıktan korunma 1973'te, cerrahi menopozdan sonra hormon kullanımı 1976'da, postmenopozal ve senil osteoporoz ayrımı ancak 1983 yılında yapılabilmiştir. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasıyla, kemik kırılganlığında artış ve kırığa yatkınlıkla karakterize sistemik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmıştır (14, 24, 25).

Kemik dokusunun hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar kemik formasyonunu sağlayan, kemik matriksini sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Osteositler ise, kemik formasyonu sırasında matriks içinde tutulan osteoblastlardır. Östrojen direkt osteoblastlar üzerinden PTH ve Vit D sentezini artırarak, barsak Ca++ absorbsiyonu ve idrar Ca++ reabsorbsiyonunu artırır. Sitokin ve büyüme hormonları gibi lokal faktörler aracılığıyla kemik metabolizması üzerinden etki etmektedir. Menopoz sonrasında östrojen eksikliğine bağlı olarak hızla kemik mineral kaybı başlar. Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelir ve özellikle postmenopozal ilk 15-20 yıl içerisinde total vücut kemik kütlesi yaklaşık %30 oranında azalır. Bu kaybın %52-66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelir. Kemik doku kayıpları özellikle trabeküler kemiklerde belirgindir ve dolayısı ile de en sık vertebralar ile radius kemiğinin distalinde görülür. Postmenopozal kırıkların yaklaşık yarısından osteoporozis sorumludur. Bu tip kırıkları tip 1 osteoporozis olarak tanımlayıp, hem kortikal, hem trabeküler kemikleri etkileyen yaşa bağlı osteoporozis'e de tip 2 osteoporozis diyen görüşler vardır. Menopoza bağlı kırıklar en sık

vertebralarda ve sırası ile humerus, femur başı, radius kemiği distali ve kaburgalarda görülür. Menopoz faktörü nedeni ile kadınlarda 2-3 kat daha fazla femur başı kırıkları görülmektedir. Femur başı kırıklarına bağlı mortalite hasta populasyonunun tipine göre, ilk yılın içinde %5-20 arasında değişebilmektedir (26, 27, 28).

Kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler

Genel olarak koroner kalp hastaığından ölüm insidansı tüm populasyonlarda ve her iki sekste yaşla beraber artmaktadır. Reprodüktif dönemdeki kadınlar aynı yaştaki erkeklere oranla 2,5-4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahip olmakla birlikte, 55 yaşını aşmış bir kadında koroner kalp hastalığı görülme sıklığı 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir (29, 30).

Postmenopozal dönemde fibrinojen, faktör VII ve endotelyal kaynaklı PAI-1 düzeyleri artar. Fibrinojenin yükselmesi kan viskozitesini ve trombosit agregasyonunu arttırır, faktör VII ise trombin üretimini hızlandırır. Bu olaylar trombüs gelişimini provake ederken Lp(a) etkisi ile yükselen PAI-1 aktivasyonu, tromboliz olayını engeller ve viskozite artışına yardım eder. Sonuçta kardiyovasküler sisteme ait diğer değişimlerin de katılımı ile birlikte aterosklerotik plak organizasyonu hızlanır ve kardiyovasküler risk belirgin bir şekilde artar. Damar esnekliği ve trombosit agregasyonu açısından önemli olan bir diğer postmenopozal değişim, prostaglandin metabolizmasında görülür. Östrojen etkisinin azalması ile prostasiklin sentezi yavaşlar ve buna bağlı olarak prostasiklin/tromboksan (PGI2/TXA2) oranı küçülür, tromboksan aktivitesi artar. Sonuçta prostasiklinin damar esnekliğini arttırıcı ve aynı zamanda trombosit aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi azalarak trombosit agregasyonuna eğilim hızlanır. Ayrıca intrasellüler birikimi toksik etki göstererek damar endotelinde lezyonlara neden olan ve dolayısıyla trombosit aktivasyonunu arttırıp trombüs oluşumunu hızlandıran homosisteinin plazma düzeyleri, postmenopozal kadınlarda yükselir (31).

70 yaş dolaylarında kardiyovasküler sistem hastalıkları her iki cinste eşit olur. Bu etkinin overlerin çıkartılması ile oluşan cerrahi menopoza girmiş kadınlarda daha erken dönemde ortaya çıktığı açıkça gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen istatiksel veriler östrojenin kardiyoprotektif etkisini ortaya koymaktadır. Menopoz sonrasındaki kardiyovasküler hastalıklardaki artıştan östrojen eksikliği sorumlu tutulmaktadır (32, 33).

Östrojenin kardiyovasküler hastalık üzerindeki olası yararlı etkileri tablo 1.1'de verilmiştir (25, 34, 35,).

Tablo 1.1 Östrojenin kardiyovasküler hastalık üzerindeki olası yararlı etkileri

- Kalp üzerinde direkt inotropik etkiler
- Arterlerde direkt antiaterosklerotik bir etki
- Vazodilatör ve antitrombosit agrege edici faktörlerin artması
- Dolaşan lipid ve lipoprotein profiline olumlu etki (spesifik olarak total kolesterol ve LDL- kolesterolde azalma)
- Periferik glukoz metabolizmasının iyileştirilmesi ve bunun sonucunda dolaşan insülin düzeylerinde azalma
- Lipoprotein oksidasyonunun inhibisyonu

Lipid Metabolizmasındaki Değişiklikler

Yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda kan HDL-kolesterol düzeyi, erkeklere göre 10mg/dl daha yüksektir ve bu fark, postmenopozal yıllarda da devam eder. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri ise premenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerden daha düşüktür, ancak menopozdan sonra aniden yükselir. Erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunan HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı), erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) net etkisini yansıtmaktadır. HDL tarafından sağlanan korumanın kesin mekanizması tamamen anlaşılmamıştır, fakat HDL'nin kolesterolün makrofajlardan ve arter duvarının intima tabakasından çıkmasını sağladığı ifade edilmektedir. (36, 37).

Total kolesterol düzeyinin yükselmesi, koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Total serum kolesterol düzeyi yükseldikçe koroner kalp hastalığı oranının arttığı açıkça ortaya konulmuştur. Hayvan çalışmaları, östrojenin ateroskleroz gelişimini lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak bir veya birden fazla mekanizmayla inhibe ettiğini göstermektedir (38, 39).

Bilateral ooferektomiye (cerrahi menopoz) bağlı olarak ovarian fonksiyonların ani kaybı, doğal menopozdan daha büyük ani östrojen kaybıyla sonuçlanır. Bu şekilde lipid metabolizması cerrahi menopozda daha çok etkilenmektedir. Genç bir yaşta oooferektomi yapılan hastalarda, uzun dönem östrojen eksikliği iskemik kalp hastalığı ve serebral sklerozisle sonuçlanabilir ve kötü prognoz için major risk faktörü olabilir (30, 40).

Pıhtılaşma sistemindeki Değişiklikler

Koagülasyon faktör seviyeleri menopozla beraber değişikliklere uğrar. Pıhtılaşma faktörlerinden özellikle faktör 7, faktör 8 ve fibrinojen düzeyleri artar. Fibrinoliz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1) oranları da yükselir. Bu değişiklikler trombozis oluşumuna katkı sağlar. Bunun yanında doğal antikoagulanlardan antitrombin III ve protein C düzeylerinin menopozda artışı ise faydalıdır. (40).

2.4 Menopozda Tedavi Yaklaşımları

Menopoz hastalık değildir. Olay biyolojik bir yaşlanmadır. Ancak meydana gelecek değişiklikler ciddi sistemik 'problemlere/hastalıklara' neden olabilmektedir. Hiçbir tedavi yaklaşımı menopozu önleyemez. Menopoza geç girilmesi hususunda müdahalelerde bulunulabilinir. Menopoza bağlı değişikliklerden olumsuz etkilenecek kardiyovasküler sistem problemleri, osteoporozis ve benzeri problemlere yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlarda bulunulabilinir. Bu hususlara yönelik değişik ilaçlar kullanılmaktadır (41).

2.4 a Nonhormonal ilaçlar

(a) Kalsiyum

Kalsiyum absorpsiyonu yaş ilerledikçe özellikle menopozal dönemden sonra aktif vitD'nin azalmasına bağlı olarak azalır. Osteoporozdan korunmak için pozitif Ca dengesi mutlak gereklidir. Günlük 1000 mg Ca desteği özellikle diet ile alımın az olduğu kadınlarda, kemik kaybını önleyici ve kırıkları azaltıcı etki göstermektedir (42).

Bunun yanında, östrojen kullanımı aktif vitD düzeylerini arttırarak günlük ihtiyaç duyulan Ca dozunu azaltmaktadır. Ca dengesinin sağlanması için, östrojen tedavisi alan bir kadının günlük 1000 mg elemental Ca ihtiyacı vardır; bu ihtiyacın 500 mg'ını diet ile aldığı düşünülürse, 500 mg Ca desteği uygulanmalıdır. Postmenopozal osteoporozda optimal günlük Ca alımı östrojen tedavisi alan kadınlarda 1000 mg, almayanlarda 1500 mg ve 65 yaşın üzerinde 1500 mg olmalıdır. Piyasadaki Ca ürünleri farklı miktarlarda elemental Ca içermektedir. Kalsiyum, 500 mg'ı geçmeyen tek doz halinde ve yemekle beraber alındığında yararlanımı en fazladır. Aşırı miktarda Ca alımı böbrek taşı insidansını az miktarda arttırmaktadır (42, 43).

(b) Vitamin D

Kalsiyum hemostazının en önemli düzenleyicilerinden biri D vitaminidir. Yaşlılıkla birlikte deri ve böbreklerin aktif D vitamini sentez kabiliyetleri ve intestinal Ca emilimi azalır. Günde 400-800 IU D vitamini verilerek barsaktan Ca emilimi artırılabilir, kemiğin

yeniden yapılanması baskılanabilir ve sınırda vit D yetersizliği olan hastalarda kemik kitlesinde artış sağlanabilir. Günlük 1000 mg Ca ve 800 IU vit D desteği ile kemik kırıklarının %30-40 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir (44).

Osteoporoz tedavisi amacıyla vit D'nin aktif metabolitlerinden olan kalsitriol ve alfakalsitriol kullanımı vit D suplemantasyonundan farklıdır. Günlük 0,25-1 μg kalsitriol verilen hastalarda vertebra ve apendiküler kemiklerde BMD artışı saptanmıştır (45).

(c) Kalsitonin

Osteoklastik aktiviteyi inhibe eden kalsitonin PTH'ın tersi bir etki ile hipokalsemiye neden olur. Kemik rezorpsiyonunun önlenmesi sonucunda serum Ca ve fosfat düzeyleri düşmektedir. Pek çok çalışma gün aşırı 50 veya 100 IU 'lik tedavinin etkin ve güvenilir olduğunu desteklemektedir. Gerek postmenopozal gerekse senil OP'da spinal kemik kitlesini arttırmak için önerilen günlük doz 200 IU nazal uygulamadır. Kesintili kalsitonin uygulamalarıda özellikle postmenopozal OP'da devamlı tedavi ile aynı başarıyı sağlayabilmektedir. Kesintili tedavi şeması olarak iki ay kalsitonin tedavisini takiben bir ay ara veya üç ay tedavi, üç ay ara şeklinde rejimler önerilmektedir. Bu rejimlerde günlük doz 100 IU'dir (46).

(d) Bifosfonatlar

Bifosfonatlar pirofosfat analogları olup oksijen yerine karbon atomu taşırlar ve iki C-P bağı ile karakterizedirler. Her iki bağın aynı karbon üzerinde olması ile P-C-P şekli ortaya çıkar. Bifosfonatlar solid fazdaki Ca fosfatın yüzeyine sıkıca bağlanarak Ca fosfat kristallerinin oluşumunu inhibe ederler. Etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamakla beraber osteoklast aktivitesini inhibe ettikleri ortak görüşü vardır. En sık kullanılan bifosfonatlar alendronat, etidronat, risedronat, klodronat, tiludronat, bandronat ve pamidronattır (47).

Etidronat klinik olarak ilk kullanılan bifosfonattır. Tedavide günlük 100 mg iki hafta verildikten sonra 3 ay kesilir. Üç ayda bir olan tekrarlarla 2 yıllık kullanım önerilmektedir. Son çalışmalar özellikle alendronatın postmenopozal OP tedavisindeki etkinliğine dikkat çekmektedir. Alendronat, pamidronattan 10 kat, etidronat ve klodronattan 100 kat daha güçlüdür. Etidronattan farklı olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden maksimal dozlarda bile kemik mineralizasyonunu bozmamaktadır. Alendronatın günlük dozu 10 mg olup sabah yemekten en az 30 dk önce bol su ile alınır. Son yıllarda haftalık 70 mg alendronat tedavisi kullanıma girmiştir. Alendronatın, radyolojik vertebral kırıkları %48, multiple vertebral

kırıkları %87, herhangi bir klinik kırığı %30, nonvertebral klinik kırıkları ise %27 azalttığı ve bu etkilerin 12-18 ay gibi erken dönemde olduğu bildirilmiştir (47, 48).

2.4 b Hormon Tedavisi (HT)

1970-1980'li yıllarda yapılan çalışmalarla HT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler ve iskelet sistemindeki koruyucu etkisi belirlenmiştir. Postmenopozal dönemde 5-6 yıl süre ile HT kullanan kadınlarda Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümler ile kalça ve vertebra kırılmalarında %50'ye varan azalmaların izlenmesi, HT'yi populer hale getirmiştir. 1980-1990'lı yıllarda yapılan araştırma sonuçlarına göre ise HT'nin güven duyulan ve faydalı kabul edilen etkileri dışında bazı kullanım alanlarında deneyime ihtiyaç duyulduğu fikri yaygınlaşmıştır.

Hormon tedavisi için endikasyon ve kontrendikasyonlar tablo 1.2 de verilmiştir.

Tablo 1.2 Hormon tedavisi endikasyon ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	**Kontrendikasyonlar**
Menopoz	**Mutlak**
Sıcak basmaları	Gebelik
Vajinal atrofi	Tanı konmamış uterin kanama
Üriner sistem semptomları	Aktif tromboflebit
Osteoporoz için yüksek risk	Akut safra kesesi hastalığı
- Aile hikayesi	Karaciğer hastalığı
- Sigara içimi	**Relatif**
- Düşük vücut ağırlığı	Meme kanseri hikayesi
- Radyografik kanıt	Rekürren tromboflebit veya
Kardiyovasküler hastalık için yüksek risk*	tromboembolik hastalık öyküsü
- Önceden geçirilmiş miokard enfarktüs/angina	
- Hipertansiyon	
- Aile hikayesi	
- Sigara içimi	

Berek J.S, (Çeviren: Erk A.). Novak Jinekoloji. 13. edisyon, s. 1124, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.

*Kardiyovasüler hastalık için yüksek risk taşıyan olgularda hormon tedavisi (HT) konusu tartışmalıdır.

Günümüzde halen östrojen replasman tedavisi tartışmalıdır. Menopoz tedavisinde elde edilmek istenen amaç her hastada farklı olabilir. Tedavi planlarken kontrendikasyonu olan hastalar elenmeli ve alternatif tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Hastanın isteği de göz önüne alınarak ilaçların kısa ve uzun vade de yararları, yan etkileri, kullanılabilme süresi, östrojen tiplerinin farkları, veriliş yolları, bunların aralarındaki farklar, süreye bağlı komplikasyonlar vb. anlatılmalı ve tedavi o şekilde planlanmalıdır.

Sık kullanılan östrojen ve progesteronların standart dozları tablo 1.3 de gösterilmiştir

Tablo 1.3 Sık kullanılan Östrojen ve Progesteronların Standart Dozları

Hormon	**Genelikle başlangıç dozu**
Östrojenler	
Oral Kullanım	
• Konjuge equine östrojen	0.625-1.25 mg günlük
• Sentetik konjuge östrojen	0.625-1.25 mg günlük
• Mikronize östradiol	1-2 mg gün
• Esterifie östrojen	0.625-1.25 mg günlük
• Estropipat	0.625-1.25 mg günlük
• Etinil estradiol	0.02 mg gün
Topikal kullanım	
• 17β-Estradiol	0.025-0.10 mg patch haftada bir-iki
Vajinal	
• Konjuge equine östrojen	0.2-0.625 mg, haftada 2-7 kere
• 17β-Estradiol	1.0 mg, haftada 1-3 kere
Enjektabl	
• Estron	0.1-1.0 mg/hafta
• Estradiol cypionate yağda	1-5 mg/hafta İM 3-4 hafta
• Estradiol valerat yağda	10-20mg/İM her 4 haftada bir
Progesteron (oral)	
• Medroksiprogesteron	2.5-5 mg günlük veya 10 mg ayda 12-14 gün
• Noretindron	5 mg/gün
• Noretindron asetat	2.5-5 mg/gün
• Norgestrel	0.15 mg/gün
• Mikronize progesteron	100-300 mg/gün

Tablo 1.3 Sık kullanılan Östrojen ve Progesteronların Standart Dozları (devamı)

Östrojen / Progesteron Kombinasyonları

Oral

- Konjuge equine östrojen/ MPA….0.625 mg/5mg veya0.625 mg/2.5 mg; veya 0.625 mg östrojen sonrası 0.625 mg/5 mg (14 gün).
- Etinil estradiol/ noretindron asetat…0.05 mg/1 mg günlük
- Estradiol/norgestimate……..1 mg estradiol sonra 1 mg estradiol/ 0.09 mg norgestimate (3 gün her birinden)
- 17β-Estradiol/ noretindron asetat…..1 mg/0.5 mg gün

Topikal patch

- 17β-Estradiol/ noretindron asetat…..0.05 mg/0.25 mg gün

Östrojen/androjen kombinasyonu

- Esterifiye östrojen/metil testosteron..1.25 mg/2.5 mg veya 0.625 mg/1.25 mg

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (oral)

- Raloksifen …….60 mg /gün

Berek J.S, (Çeviren: Erk A.). Novak Jinekoloji. 13. edisyon, s. 1130, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.)

Postmenopozal osteoporozda primer faktör östrojen eksikliğidir. Östrojen tedavisi, osteoporozdan korunmada ve ilerlemesinin önlenmesinde kullanılır. Östrojen, osteoklastların rezorptif aktivitesini engeller, kalsiyumun barsaktan emilimini arttırır, 1,25 dihidroksivitamin D (aktif vitD) miktarını arttırır ve renal kalsiyum tutulumunu sağlar. Östrojen tedavisi ile ön kol ve kalça kırıkları %50-60 oranında azalmaktadır (49). Östrojen tedavisine Ca eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının %80 azaldığı gözlenmiştir. Bu etki özellikle 5 yılın üzerinde tedavi alanlarda daha fazladır (50). Uzun yıllar östrojenin sadece kemik kaybını yavaşlattığı veya durdurduğu üzerinde durulmuştur. Bu görüşün aksine *Postmenopozal Östrojen-Progesteron Intervention* (PEPI) çalışmasında 3 yıl sonunda kemik dansitesinin vertebrada %5, kalçada %2 arttığı görülmüştür (51).

Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir. Bazı çalışmalarda daha düşük doz konjuge östrojen (0,3 mg) veya östradiol

(0,5 mg) tedavisine Ca eklendiği zaman (total günlük Ca alımı 1500 mg olacak şekilde) vertebral kemik kaybının durduğu gözlenmiştir (52, 53).

Antiöstrojenik kabul edilen progestasyonel ajanların, kemik rezorpsiyonunu azaltmakta östrojen benzeri etki yaptığı bildirilmiştir. Östrojene eklendiğinde, progestinler sinerjistik etki ile pozitif Ca dengesi oluşturup kemik formasyonunu arttırırlar (54).

HT'nin kardiyovasküler sisteme etkisi halen tam açıklığa kavuşmamıştır. Bir çok kohort ve vaka kontrollü çalışmalar östrojenin hem myokardiyal enfarktüs hem de inme riskini %50 azalttığını göstermiştir (55). Östrojenin kalbi korumasının birkaç mekanizması vardır. En önemli etkinin östrojenin serum lipid ve lipoproteinleri üzerine olan etkisinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Östrojen LDL'yi düşürür, HDL'yi artırır. Hem total kolesterolün mutlak düşüşünün, hem yüksek dansiteli/düşük dansiteli lipoprotein oranının artışının koroner arter hastalığı oluşumunu geciktirdiği görülmektedir. Bu etkiler ilave progesteron kullanımı ile bozulsa da bu etki zamanla azalır (56). Östrojen aynı zamanda kan damarlarında anti-ateroskleroti̇k etki oluşturur Östrojen lipid peroksidaz formasyonunu azaltan bir antioksidandır, bu da damarlarda plak formasyonunun potent indüktörü olan LDL kolesterolün oksidasyonunu minimalize ederek aterosklerozu azaltır. Üçüncü yararlı etki vazodilatasyondur (57,58). Tüm bunlara rağmen *WHI (Women's Health Initiative)* ve HERS çalısmaları KAH olan menopoz hastalarında, bu rahatsızlığa bağlı ölümleri azaltmak amacıyla HT'nin kullanılmasının doğru olmadığı sonucuna varmıştır (59).

HT'nin koagülasyon sistemi markerları üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bazıları sadece gözlemseldir, bazıları sadece histerektomize kadınları içerir, bazıları ise kısa gözlem sürelidir. Ayrıca HT'nin kullanım tipi, dozu, kullanım metodu ve beraberinde progestin ilavesi her çalışmada farklıdır ve hatta bazılarında belirtilmemektedir.

HT preparatları içerisindeki östrojenler ile fibrin formasyonunda artma: koagulasyon faktörlerinden VII, X, IIa'da artış ve koagulasyon inhibitörlerinden protein C, protein S, antitrombin III'te azalma ile gerçekleştiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Diğer yandan östrojenin fibrinolizi artırıcı etkisi ise faydalıdır. Progestinler ise koagulasyon faktörlerini etkilemezler (19 nortestosteron deriveleri hariç), sadece antitrombin III'ü azaltırlar. HT kullananlarda VTE riski en çok tedavinin ilk 6-12 ayında görülür. (60, 61).

Kişisel ve ailesel VTE anamnezi veya trombofilik anomali varlığı; HT kullanımı için güçlü bir kontrendikasyondur. Aktive Protein C Rezistansı (APCR) VTE için risk faktörüdür

ve bu hastaların çoğunda heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu bulunur. HT kullanan ve faktör V mutasyonu olan kadınlarda VTE riski 15 kat artmaktadır (62,63).

WHI (Women's Health Initiative) çalışmasının kombine HT kolunda 10.000 kadın için yıllık morbidite oranları tablo 1.4'te verilmiştir. Buna göre Kombine HT alan her 10.000 kadın için 18 ilave tromboembolik olay bildirilmiştir. VTE için HT kullanımında en yüksek risk ilk yılda saptanmış (risk oranı 3.6) ve daha sonraki yıllarda riskin azalmasıyla birlikte 2 kat artmış olarak devam ettiği gösterilmiştir (64, 65).

Tablo 1.4 : Kombine HT alan her 10.000 kadın için yıllık morbidite oranları

- 8 ilave meme kanseri olgusu
- 7 ilave kalp krizi
- 8 ilave inme
- 18 ilave tromboembolik olay
- Kolorektal kanser olgularında 6 azalma
- Kalça kırığı olgularında 5 azalma saptanmıştır.

2.5 Tibolon (Sentetik Steroid; Selektif Doku Östrojenik Aktivite Regülatörü: STEAR)

Kemik erimesi ve sıcak basması tedavisinde etkili olan tibolon 19 nortestosteron ailesine bağlı bir steroiddir. Değişik dokulara özel etkisi bulunmaktadır. Oral alımı takiben metabolize olmakta ve 3 ayrı metaboliti ortaya çıkmaktadır. 3-α-OH ve 3-β-OH-tibolon metabolitleri vajen ve kemik gibi dokularda östrojenik etki oluştururken, 'δ-4 izomeri' progestojenik ve androjenik etki gösterip endometriumu korumaktadır. Günde 2,5 mg tibolon devamlı şekilde uygulanır (66).

Tibolonun östrojenik etkisi etinil östradiolün 1/30'u kadar, progestogenik aktivitesi ise noretisteronun 1/8'i kadardır. Oral verilim sonrası plazmada 1.5-4 saat sonra pik yapar, feçesle atılır. Yarılanma ömrü 45 saat kadardır. Tibolon ve metabolitleri enterohepatik dolaşıma katılmaz. Tibolon HDL, TK ve TG düzeyini azaltır. LDL düzeyini değiştirmez veya çok az azaltır. Tibolon KVS üzerine genel olarak nötral etkilidir. Tibolon'un pıhtılaşma sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar geniş serili değildir. Tibolon fibrinolizi artırıcı etkiye sahiptir. Aynı zamanda östrojen gibi koagülasyonu da artırır. Koagülasyonu artırıcı etkisi östrojen kadar fazla bulunmamıştır (67,68).

2.6 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

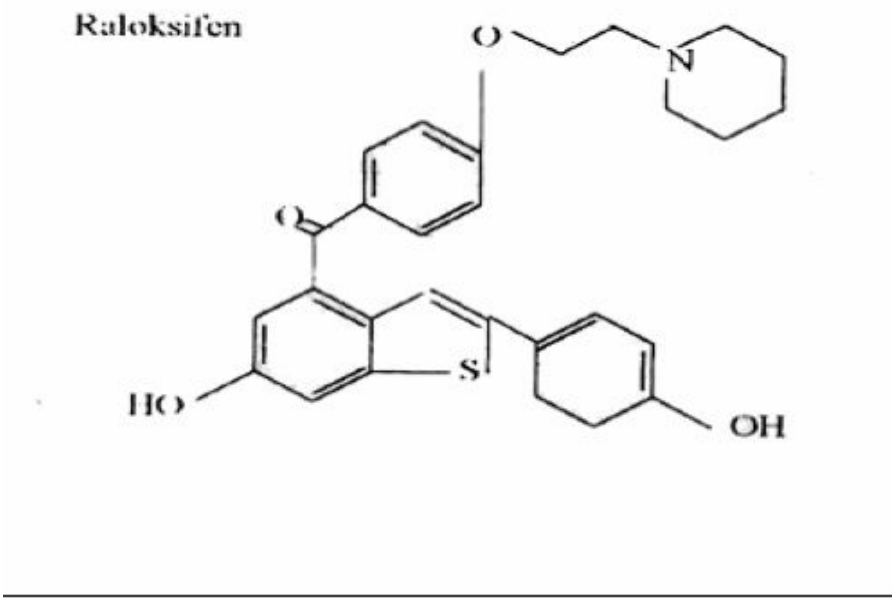
Bir steroid hormon olan östrojenin vücutta birçok sistem üzerinde etki gösterdiğini bilmekteyiz. Östrojen reseptörlerinin belirlenmesiyle birlikte, bu hormonun etki mekanizmasıyla ilgili bilgilerimiz genişlemiştir. Vücutta uterus, vajina, tuba, overler, plasenta, meme, beyin, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, akciğer ve kemik üzerinde östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Günümüzde östrojenin etkilerini modifiye edebilen, değişik organlarda farklı etkiler gösteren ajanlar mevcuttur. Antiöstrojenler denildiğinde akla ilk gelen ajanlar meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen ve kemik yoğunluğunu arttıran raloksifendir. Bu ajanlar tedavide kullanılırken şüphesiz farklı sistemlerde etki göstermekte, bu nedenle bazı faydalı ve zararlı etkilere sebep olmaktadırlar. Antiöstrojenler, özellikle parsiyel agonistik etkilerine dayanarak vücutta östrojenin etkilerini ortadan kaldırırlar. Günümüzde artık antiöstrojen deyimi terkedilmiştir ve bu grubu en iyi tanımladığı düşünülen ‘ Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri’ (SERM) tanımı kullanılmaktadır. SERM’ lerin moleküler yapılarına göre sınıflandırmaları tablo 1.5’de verilmiştir (69).

Tablo 1.5 : SERM sınıflandırılması

Trifeniletilen türevleri
• Tamoksifen • Toremifen • Droloksifen • Miproxifene (TAT-59) • İdoksifen
Benzotiofen türevleri
• Raloksifen
Saf steroidal antiöstrojenler
• ICI 164,384 • ICI 182,780 • EM-800

2.6 a Raloksifenin kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri

Raloksifen benzotiofen sınıfından 2. kuşak bir SERM'dir. Raloksifenin moleküler formülü C28H27NO4 S-HCL 'dir (Şekil 1). Kimyasal adı metanon-hidroklorid'dir. Hücre çekirdeğinde yerleşik olan östrojen reseptörlerine bağlanarak bazı dokularda östrojen agonistik etki gösterirken, diğerlerinde östrojen aktivitesini inhibe eder (antagonistik etki). Raloksifen lipid metabolizması ve iskelet sistemi üzerine östrojen benzeri, meme ve endometrium üzerine ise antiöstrojenik etki göstermektedir (70).



Şekil 1: Raloksifen

Günümüzde α ve β olarak adlandırılan iki ayrı östrojen reseptörü olduğu bilinmektedir ve östrojenin ve SERM'lerin farklı dokularda farklı reseptörleri uyararak etki gösterdikleri düşünülmektedir. Raloksifen bileşiğindeki antiöstrojenik etkiden sorumlu esas bölge alkil-amino-etoksik yan zinciridir. Bu zincirde yer alan nitrojen, spesifik olarak östrojen reseptöründeki aspartat ile etkileşime girmekte ve antiöstrojenik etkinin sergilenmesini başlatmaktadır (71, 72).

Raloksifen ülkemizde 60 mg tablet halinde piyasadadır, gıda alımından bağımsız olarak günün herhangi bir saatinde alınabilir. Büyük oranda ilk-geçiş metabolizmasına tabidir ve çok sayıda glukoronid metabolitleri ortaya çıkmaktadır. Oral alınımı takiben büyük oranda ilk-geçiş metabolizmasına ve enterohepatik döngüye tabii olur. Raloksifen vücutta yaygın

olarak dağılır ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Vücuttan atılımı feçes yoluyla gerçekleşmektedir (73).

Tamoksifenin endometrial neoplazi riskinde yapmış olduğu artış ile Raloksifen gündeme gelmiştir. 1994'de raloksifenin yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlarda tamoksifenin sebep olduğu endometrial proliferasyonu engellediği gösterilmiştir (74). 1994 ile 1997 yılları arasında raloksifenin kemik kaybını engellediği, serum kolesterol düzeylerini düşürdüğü ve meme dokusunda güçlü bir anti-proliferatif özelliği olduğu ve endometrial proliferasyonu engellediğini tespit eden bir çok çalışma yapılmıştır (75, 76).

2.6 b Raloksifen'in meme dokusu üzerine etkisi

Raloksifen meme dokusu üzerine antiöstrojenik etki göstermektedir. Hücre kültürü çalışmalarında raloksifen, MCF-7 gibi östrojen reseptör bağımlı meme tümör hücrelerindeki östrojenle indüklenen proliferasyonu tamamıyla antagonize etmiştir (77).

Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation (MORE) çalışmasının 4 yıllık sonuçlarında, Raloksifenle tedavi edilen postmenopozal kadınlarda meme kanserinde devam eden risk azalması değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 7705 kadının 2576'sı plasebo, 2557'si 60 mg/gün raloksifen, 2572'si 120 mg/gün raloksifen almak üzere randomize edilmiş. 48 aylık izlem sonrasında 77 vakada meme kanseri tanısı doğrulanmış ve analiz edilmiş. Meme kanserinin tüm tiplerinin insidansı Raloksifen ile (invazyon derecesinden bağımsız olarak) %62 azalmış olup bu oran %0.38'lik bir relatif riske (RR) karşılık gelmektedir. 61 olgu invazif meme kanseri olarak değerlendirilmiş ve RR'de %72'lik bir azalma tespit edilmiştir. 54 olgunun östrojen reseptör (ER) statüsü belirlenmiş ve plaseboyla karşılaştırıldığında, Raloksifen ER (+) invazif meme kanseri insidansını anlamlı ölçüde azaltmış (RR:0.16), ER (-) tümörlerde ise etkisiz kalmıştır (RR:1.13) (78).

2.6 c Raloksifen'in uterus üzerine etkisi

Östradiol ve tamoksifenin aksine raloksifen, endometrium hücrelerinde kreatin kinaz artışına sebep olmaz. Ooferektomize sıçanlarda altı aylık raloksifen uygulanımının uterus ağırlığını etkilemediği, buna karşın östradiolün uterin ağırlığı 4 kat arttırdığı gözlenmiştir. HT ve raloksifen karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalarda, endometrial kalınlık ve ortalama uterus hacminin plasebo ve raloksifen ile değişmediği, östrojen ile belirgin olarak arttığı saptanmıştır (79).

2.6 d Raloksifen'in iskelet sistemi üzerine etkileri

Östrojenin kemik koruyucu etkilerinin arkasındaki mekanizma tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte hem östrojen hem de raloksifenin transforme edici büyüme faktörü beta-3 (TGF-β3)'ün üretimini uyararak osteoklast benzeri hücrelerin ayrımlaşmasını ve rezorpsiyon aktivitesini engelledikleri görülmüştür (80). Raloksifen, kemik yıkımını büyük oranda uyaran bir sitokin olan IL-6 ekspresyonunu azaltır. Overleri çıkartılan hayvan modellerinde, östrojen eksikliği ve buna bağlı IL-6 artışına bağlı olarak oluşan kemik kaybı raloksifen tedavisiyle geri döndürülebilmektedir (81).

Raloksifenin kemik döngüsüne etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, raloksifen ve östrojen verilen gruplarda serum ALP, üriner piridinolin ve üriner Ca düzeyleri belirgin olarak azalmış. Bu etkinin raloksifen ve östrojen için benzer olduğu belirtilmiştir (82).

Osteopeni tanılı ooferektomize farelerde raloksifen'in kemik yıkımını östradiol ile gözlenen oranda baskıladığı izlenmiştir. Raloksifen kemik yoğunluğunu lomber omurlar, total kalça, femur, ve total vücut ölçümlerinde arttırmakla beraber, vertebral fraktür riskini belirgin oranda azaltan antiosteoporotik bir ajandır (83).

2.6 e Raloksifen'in vazomotor semptomlar üzerine etkileri

Raloksifen kullanımında en sık görülen yan etki hastalarda ortaya çıkan ateş basmasıdır. Menopozda östrojenin eksikliği ile beraber artan bu semptom özellikle erken postmenopozal dönemdeki hastalar için çok can sıkıcıdır. Ancak bir çok çalışma raloksifen kullanımı ile beraber ateş basması sıklığında plasebo gruplara göre anlamlı farklar bulmamıştır. Diğer önemli bir konuda raloksifen kullananlarda ateş basmasının arttığı çalışmalarda bile bu şikayet genelde hastaların ilacı bırakmasına neden olacak kadar şiddetli olmamaktadır (4).

2.6 f Raloksifen'in kardiovasküler sistem üzerine etkileri

Raloksifen'in kardiovasküler sistem ve lipid profiline etkisi östrojen ile büyük oranda benzerlik göstermekle birlikte, etkilenen parametrelerde ve etki düzeylerinde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Raloksifen LDL kolesterol, Lipoprotein (a), total kolesterol, homosistein ve fibrinojen düzeylerini azaltırken, HDL kolesterolde artış sağlamaktadır (4). Kolesterol ile beslenen ooferektomize farelerde raloksifenin, kolesterolün aortik akümülasyonunu azalttığı ve potansiyel bir antiaterojenik ajan olduğu bildirilmiştir (84).

MORE çalışmasında kardiyovasküler riskleri olan 1035 postmenopozal kadında kardiyovasküler hastalık riskini %40 azalttığı tespit edilmiştir. Raloksifenin kardiyovasküler etkileri de halen tam olarak ortaya konamamıştır. Raloksifenin atheroskleroza karşı %75'e varan iyileştirici etkisi olduğu, koroner arterlerde nitrikoksite bağlı etkisiyle dilatasyona sebep verdiği, karotid arterde kalınlaşmayı durdurduğu hayvan deneylerinde ortaya konmuştur (85, 86, 87).

Ancak ne var ki raloksifenin kardiyak hastalıklar açısından herhangi bir fayda getirmediğine dair de çalışma sonuçları bulunmaktadır. Randomize çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada, raloksifenin 2 yıllık kullanım sonrası sol ventriküler sistolik fonksiyonu üzerindeki herhangi bir pozitif etkisinin olmadığı gösterilmiştir (88).

2.6 g Raloksifen'in Venöz tromboemboli ile ilişkisi:

Raloksifen'in VTE ile ilişkisi östrojen benzeri etkiden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda VTE 'nin 2 -7 kat arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. İleri yaş hastalarda bu risk artışı daha fazla olmaktadır (89). Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan MORE çalışmasının 3. yıl sonuçlarında raloksifen'in tromboemboli riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (90). Doza bağımlı risk artışı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gerek 60 mg/gün, gerekse 120 mg/gün raloksifenle benzer oranlarda risk artışı bildidrilmektedir. Kombine HT ile raloksifen karşılaştırıldığında koagülasyon ve fibrinoliz markerleri üzerine farklı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (40). Raloksifenin koagulasyon ve fibinolitik sisteme etkisi ile ilgili veriler bu ilacı kullanan birçok hekim ve hastanın kafasını karıştırmaya devam etmektedir.

2.7 Hemostaz Mekanizması ve Venöz Tromboemboli

Normalde koagulasyon sistemi ile antitrombotik mekanizma denge içinde çalışmaktadır. Eğer koagülator sistem aktivitesi, koagulasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistemden oluşan antitrombotik mekanizmaya baskın olursa VTE gelişir. Tüm dünyada VTE nedeniyle yıllık hospitalize edilen hasta sayısı yarım milyon civarındadır. Bu hastaların yaklasık 50.000'inde tablo fatal seyretmektedir. Jinekolojik hasta grubunda DVT insidansı ortalama % 15 civarındadır. DVT'ye yol açan 3 majör faktör yaklaşık 124 yıl önce (1884) *Rudolp Virchow* tarafından tanımlanmıştır (91,92).

Bu faktörler: 1-) Kan koagülabilitesinde artış

2-) Venöz staz ve

3-) Endotel hasarıdır.

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler tablo 1.6'de özetlenmiştir (93).

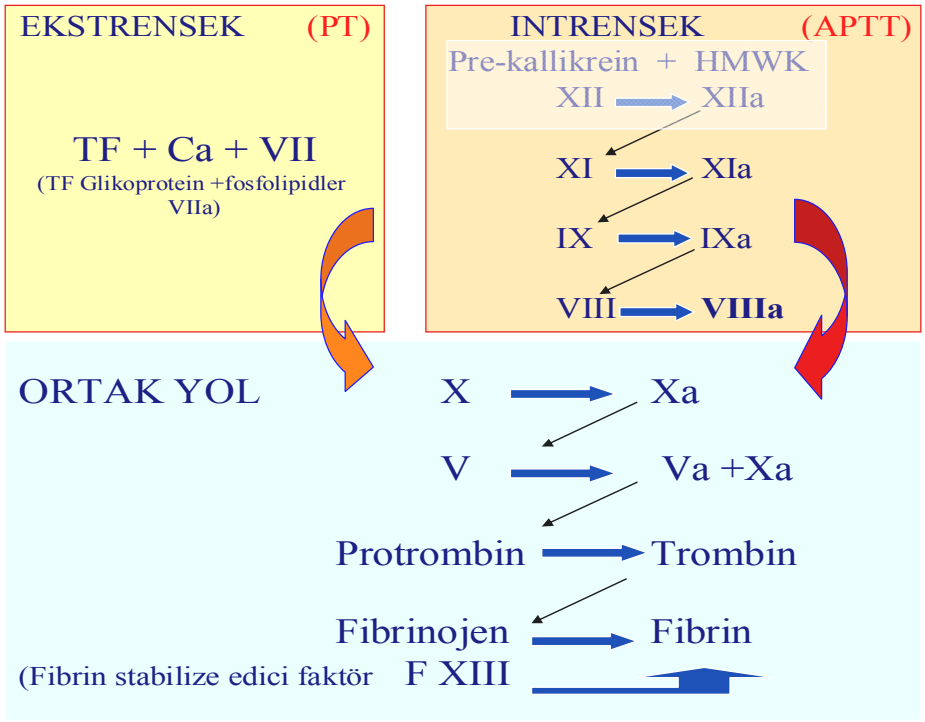
Tablo 1.6 Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler.

- Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)
- Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)
- Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdan uzaklaştırır hem de protein C yolunun aktivasyonunu sağlar)
- Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdan uzaklaştırır)
- Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)
- Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat arttırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdan uzaklaştırır)
- Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler)

Normal koşullarda damar endotelinin sağlam olması, kanın sürekli akışkan olması ve endotelden salgılanan PGI2'nin oluşturduğu vazodilatasyon nedeniyle trombositler aktive olmaz ve agregasyon meydana gelmez.

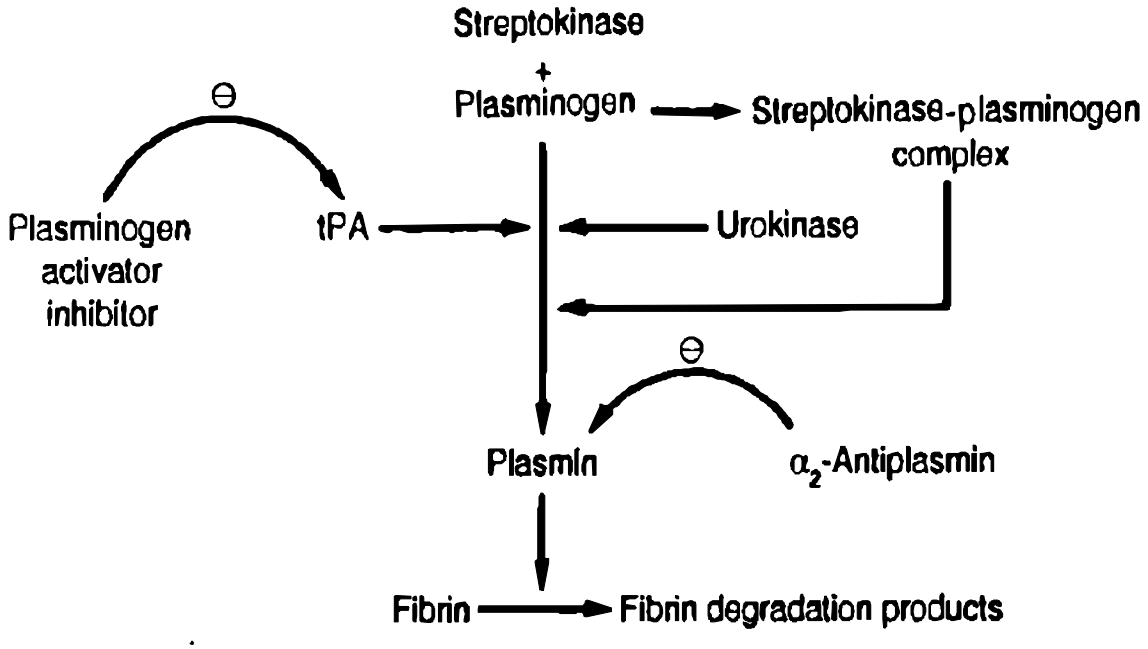
Hemostaz sırasında trombositler tromboksan A2 ve serotonin salgılayarak damarlarda vazokonstrüksiyon, zedelenmiş damarlarda kümeleşerek tıkaç oluşturma, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu (faktör Xa, faktör Va) için yüzey oluşturma gibi fonksiyonları vardır. Trombositlerin damar endoteline yapışabilmeleri için von willebrand faktöre ihtiyaç vardır. Koagülasyon, koagulasyon faktörlerinin aktivasyonunun zincirleme reaksiyonundan oluşur. Pıhtı oluşumunda en çok kabul edilen teori **"**şelale teorisi**"** dir. Buna göre pıhtılaşma mekanizması intrensek, ekstrensek ve ortak yol olmak üzere 3 bölümde incelenir, sonunda protrombin, trombin ve fibrin pıhtısı oluşur. İntrensek sistem; kalsiyuma bağlıdır ve Faktör XII ve XI ile Faktör IX'un aktivasyonu ile kurulur. Ekstrensek sistem; Faktör VII'nin aktivasyonu ile başlar ve ekstrensek Faktör X aktivatörü olur. Faktör VIII, VII ve doku faktörlerinin etkisi ile faktör X'un aktive edilmesi ile ortak yol başlar. Kalsiyumun olduğu ortamda faktör X ve faktör V'in oluşumundan sonra protrombin trombine çevrilir. Faktör II,

X ve VII ve V; protrombinin trombine çevrilmesini hızlandırır. Pıhtılaşma mekanizmasındaki en büyük protein olan Faktör VIII intrensek Faktör X aktivasyonunda esansiyel kofaktördür. Trombin, bir proteolitik enzimdir. Bu enzim fibrinojen zincirlerini fibrinopeptidlere ayırarak fibrin monomer olumuna yol açar. Bu enzim oluşan fibrin pıhtısını stabilize etmek için Faktör XIII'ü aktive eder (Şekil 2).Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu plazminojenin plazmine dönüşümünü uyarır, bu intravasküler tromboza karşı koruyucu bir mekanizmadır. Faktör V ve VIII' i inaktive eden bir enzim olan plazmin, fibrin ve fibrinojeni parçalayarak yıkım ürünleri oluşturur (Şekil 3). Böylece fizyolojik hemostatik mekanizma koagülasyon ve fibrinolitik sistemler arasında kompleks bir denge oluşturur (40,94)



Şekil 2: Pıhtılaşma mekanizmasının şematik görünümü

Pıhtılaşmanın kontrolü pıhtılaşma faktörlerinin inhibitörleri ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Pıhtılaşmanın başlamasıyla fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri adı verilen proteinler aktive olur ve pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde devam etmesi engellenir. Doğal antikoagülanlar protein C, protein S, antitrombin III ve TFPI'dir. Protein S protein C'nin FVa ve FVIIIa'yı inhibe ettiği reaksiyonların kofaktörüdür. Antitrombin III, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa ve kallikrein gibi serin proteazları inhibe eder. TFPI ise doku faktörü ile FVIIa kompleksini inhibe eder (35,91).



Şekil 3: Fibrinolitik sistemin şematik görünümü

Kadın hastalarda venöz tromboza predispozisyon oluşturan çok sayıda klinik faktör arasında en önemlileri: 40 yaş üstünde olmak, ideal kilonun % 20 üzerinde olmak, uzamış cerrahi girişimler ve immobilizasyon, pelvik malignite, geçirilmiş tromboemboli anamnezi, variköz venler, diabet, kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalık varlığı, radyasyon tedavisi, oral kontraseptif kullanımı veya HT kullanımıdır (95, 96).

Pek çok çalışma fatal pulmoner emboli (PE) gelişimi ile hastanın yaşı arasında yıllar içinde lineer bir artış olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda trombüs oluşumunda majör korelasyon vasküler yapılarda dejeneratif değişikliklerle bağlantılıdır. Alt ekstremitede venöz tonusta azalma ve venöz kan akımında durma ile platelet ve kırmızı kan hücrelerinde kümeleşme gerçekleşir. Obez hastalarda ise tromboemboli riski venöz staz oluşumuyla artmaktadır. Bu faktörlerin tamamı sirkülasyonda bozulmaya neden olarak venöz staza yol açar ve venöz tromboz riskini arttırır. Maligniteler tromboplastin benzeri faktör salınımına neden olarak tromboza neden olurlar (35,91).

VTE için ilk kalıtsal risk faktörlerinden bir tanesi 1965'te tanımlanan AT III eksikliğidir. 10 yıl kadar sonra protein C ve protein S eksikliği tanımlanmıştır. Aktive protein C rezistansı ve protrombin 20210a mutasyonunun 1990'larda keşfedilmesiyle jüvenil ve

idiopatik trombozlu hastaların yarısından fazlasının altta yatan trombofilik durumu saptanmıştır. Aktive protein C rezistansının çoğu, faktör V gen mutasyonu nedeniyle oluşur.

Faktör V Leiden mutasyonu Avrupa'da beyaz ırkta herediter trombofililerin en sık nedenidir. Bazı koagülasyon faktörlerindeki artış ta artmış VTE riski ile birliktedir (Faktör VIII , IX , XI). Hiperhomosisteineminin VTE riskini nasıl arttırdığı ise kesin olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak ister konjenital ister edinsel hiperkoagülabiliteye neden olan her tür tablo jinekolojik hastalarda tromboemboli riskini arttırmaktadır (91).

DVT'nin en sık semptomları baldırda şişme ve soluklukla birlikte persistan kramp seklinde ağrıdır. VTE'nin yüksek rekürrens riski vardır, rekürrens özellikle ilk bir ay içerisinde görülür ve aylık rekürrens riski % 7'dir (97).

III-MATERYAL - METOD

3.1. Hasta seçimi ve grupların oluşturulması:

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2005/47 sayılı onayı ile Aralık 2005 – Aralık 2006 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz polikliniğine başvuran hastalar prospektif çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma süresi 12 ay olarak belirlendi.

Bu süre içerisinde polikliniğimize başvuran bütün hastalardan ayrıntılı obstetrik – jinekolojik anamnez alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesabı için boy ve kilo ölçümü yapıldı. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus ve D&C (Dilatasyon ve küretaj)sayısı, VKİ değeri, menopoz şekli ve menapoz süresi not edildi. Kullandıkları ilaçlar, alışkanlıkları ve geçirdiği ameliyatlar sorgulandı.

En az bir yıldır adet görmeyen, doğal veya cerrahi olarak menopoza girmiş olan hastalar üzerinde planlanan çalışmada, hastaların FSH düzeyi>40 IU/L üzerinde ise menapoz varlığı kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi tamamlandıktan sonra arteryel kan basıncı, kalp hızı ölçümü ve meme muayenesini de içeren genel tıbbi muayene uygulandı. Tüm hastalara dorsal litotomi pozisyonunda pelvik muayene yapıldı. Pelvik muayene sırasında servikovajinal smear alındı. Endometrial kalınlık transvajinal sonografi ile ölçüldü (5 MHz vajinal prob,Toshıba SSA-240A, Japan).

Hastalardan tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, AST (*Aspartat aminotransferaz*), ALT (*Alanin aminotransferaz*), sodyum, potasyum, total kolesterol, mamografi, çift bölge kemik mineral yoğunluğu (BMD) yanında pıhtılaşma sistemi parametrelerinden Faktör 8, von Willebrand faktör, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen çalışıldı.

Çalışmaya almama ölçütleri şu şekilde belirlendi. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hepatik-renal-tiroid-paratiroid-adrenal hastalıklar, kardiovasküler, serebrovasküler ve tromboembolik hastalıkların varlığı, tanı konulmamış vajinal kanama, hormon bağımlı malignite varlığı ya da anamnezi, variköz venlerin varlığı, seks steroid

metabolizmasını bozan kronik ilaç kullanımı ve sigara–alkol kullanımı olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca olgulardan başvuru sırasında serum antikoagülan parametrelerinde ya da alt ekstremite venöz Doppler USG'de patoloji saptananlar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların FSH değerlerini etkileyebileceğinden son 6 ayda HT kullanan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hastalar menopoz ve tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilip tedavi seçenekleri sunuldu. Tüm hastalara 600 mg/gün iyonize kalsiyum + 400 IU/gün Vitamin D (Cal-D-VİTA, Roche, İsviçre) başlandı. Hormon tedavisi olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) kullanmak isteyen hastaların tedavi protokolüne 60 mg/gün raloksifen HCl (Evista, Lilly, USA) eklendi.

Tedavinin üçüncü ve onikinci ayında çalışma kapsamındaki tüm hastalar kontrole çağrıldı. Tedavi seçenekleri tekrar tartışıldı. Tedavi seçeneğini değiştirmek isteyen, kontrollere gelmeyen ve tedaviyi düzenli kullanmayan olgular çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların tedaviden sonraki 3 ve 12. ayda pıhtılaşma parametrelerinden Faktör 8, von Willebrand faktör, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen tekrar çalışıldı. Belirlenen kriterlere uygun, hormon tedavisi olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) almak isteyen hastalar çalışma grubunu (grup:1), hormon tedavisi almak istemeyen sadece kalsiyum ve D vitamini alan hastalar ise kontrol grubunu (grup:2) oluşturdu.

3.2. Biyokimyasal çalışma

Açlık venöz kan örnekleri sabah saat 8.30-10.30 arasında alındı. Kan alımı öncesinde olgular 15 dakika oturur pozisyonda bekletildi. Brakial venden 9 ml kan alındı. 9 ml kan içerisinde 1ml % 3.2 sodyum sitrat içeren tüpe konuldu. Alınan kan örnekleri ivedilikle hematoloji laboratuarına iletildi. 15 dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri -80 ˚C'de analiz edilene kadar saklandı. Çalışma süresince tüm kan parametreleri aynı laboratuarda incelendi.

Protein C düzeyi; Plazmadan ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Corgenix PC-085 Westminster, USA). Protein C normal aralığı %72 - %160 olarak kabul edildi.

Protein S düzeyleri; Plazmadan, ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak saptandı (Corgenix PS-107 Broomfield, USA). Protein S normal aralığı %60-%150 olarak kabul edildi.

Von Willebrand Faktör düzeyleri; Plazmadan, ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak saptandı (Corgenix VF-103 Broomfield, USA). Von Wilebrand faktör normal aralığı % 50-150 olarak kabul edildi..

Faktör 8 düzeyleri; Plazmadan, STA- Deficient VIII kiti (Asnieres, France) ile STA-R cihazında kloting zamanının ölçülmesi ile kantitatif olarak tayin edildi. Faktör 8 normal aralığı %60 - %150 olarak kabul edildi.

Antitrombin III düzeyleri; Serumdan, Turbiquant Antitrombin III kiti (DE 19714, USA) ile Behring cihazında turbidimetrik yöntemle çalışıldı. Antitrombin III normal aralığı 22-39 mg/dl olarak kabul edildi.

Fibrinojen düzeyleri; Plazmadan, STA fibrinojen kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA-R cihazında clauss yöntemiyle kantitatif olarak tayin edildi. Fibrinojen normal aralığı %60 - %150 olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel yöntemler

Tüm veriler SPSS 11.5 (*Sosyal bilimler için istatistik paket programı*) paket programında kodlanarak girildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için independent T test, x^2 (Fischer exact) test ve Mann Whitney U test kullanıldı. Pıhtılaşma faktörlerinin başlangıç, 3.ay ve 12. ay değerleri iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güvenlik aralığında, anlamlılık $P<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Ölçümlerle elde edilen veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışma Aralık 2005 - Aralık 2006 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yaşları 42 ile 62 arasında değişen toplam 80 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Raloksifen ve kalsiyum tedavisi alan 50 olgu 'grup I', sadece Kalsiyum tedavisi alan 30 olgu 'grup II've kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Raloksifen tedavisi alan grupta, bacak krampları şikayeti nedeniyle çalışmadan çıkarılan 3 (%6) hastamız oldu. Raloksifen tedavisi alan grupta 2 (%4), kalsiyum tedavisi alan grupta 1 (%3) hasta düzenli kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalar çalışma kapsamına alınmadı Her iki grupta da tedaviyi düzenli kullanmayan veya tedavi seçeneğini değiştirmek isteyen hasta olmadı.

Olguların demografik verilerinin karşılaştırılması tablo 1.7'de verilmiştir.

Tablo 1.7. Demografik verilere göre grupların karşılaştırılması

	Grup I (Çalışma)	Grup II (Kontrol)	p
Yaş	51.66 ± 4.25	51.03 ± 5.17	>0.05
Gravida*	4 (0-9)	5 (0-8)	>0.05
Parite*	3 (0-7)	3 (0-6)	>0.05
Kilo	71.22 ± 9.54	72.90 ± 8.90	>0.05
VKI	26.75 ± 1.19	26.74 ± 1.26	>0.05
FSH	76.98±18.71	80.86±21.63	>0.05
Estradiol	16.42±5.24	17.10±6.79	>0.05
Menopoz süresi	2.50 ± 1.35	2.43 ± 1.85	>0.05
Menopoz şekli* Doğal	30 (%60)	17 (%57)	>0.05
Cerrahi	20 (%40)	13 (%43)	
Var	20 (%40)	16 (%54)	>0.05
VMS* Yok	30 (%60)	14 (%46)	

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

İndependent sample test, Mann-Whitney U test ve $\chi 2$:Ki kare testi kullanılmıştır.

*Parantez içinde minumum – maksimum değerleri verilmiştir.

*Olguların sayısı parentez içinde yüzde olarak verilmiştir.

Olguların yaş ortalamaları, gravida'sı, paritesi, kilo'su, VKI, FSH değeri, estradiol değeri, menopoz süreleri, menopoz şekli ve VMS şikayet sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Çalışma grubunda faktör 8, vWF, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen düzeylerinin ilaç öncesi, 3. ay, ve 12. ay değerlerinin iki yönlü varyans analizi tablo 1.8'de verilmiştir.

Tablo 1.8: Çalışma grubunda ilaç öncesi, 3. ay ve 12. ay Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojen düzeylerinin iki yönlü varyans analizi.

	İlaç öncesi (bazal)	**İlaç sonrası (3.ay)**	**İlaç sonrası (12.ay)**	**p**
Faktör 8 (%)	163.00±36.74	176.92±29.84	184.46±47.15	**0.02**
vWB F (%)	125.50±27.33	130.90±28.88	123.72±32.91	>0.05
Protein C (%)	118.56±23.61	118.80±25.37	121.34±22.68	>0.05
Protein S (%)	117.66±28.16	112.94±29.73	120.12±31.47	>0.05
Antitrombin III (mg/dL)	33.52±13.27	27.92±4.16	27.51±2.90	**0.01**
Fibrinojen (%)	337.18±55.00	287.62±44.45	279.64±37.87	**0.01**

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
İki yönlü varyans analizi kullamılmıştır.

Tablo 1.8'de verildiği üzere çalışma grubunda faktör 8 düzeyi raloksifen öncesi 163.00 ± 36.74 iken 3. ayda 176.92 ± 29.84, ($p<0.05$) değerine, 12. ayda daha da yükselerek 184.46 ± 47.15, ($p<0.05$) değerine ulaşmış olup ilaç öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 3. ay ve 12. ay ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar bulundu. 3. ay ile 12. ay arasında ise yükselme devam etse de bu artış istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde antitrombin III raloksifen öncesi 33.52 ± 13.27 iken 3. ayda 27.92 ± 4.16, ($p<0.05$), 12. ayda 27.51 ± 2.90 ($p<0.05$) olup ilaç öncesi değere göre hem 3. ay hemde 12. ayda AT III değerlerindeki düşüş istatiksel olarak anlamlı idi. Fibrinojen raloksifen öncesi 337.18 ± 55.00 iken, 3. ayda 287.62 ± 44.45 ($p<0.05$) 12. ayda 279.64 ± 37.87 ($p<0.05$) oldu ve ilaç öncesi değerle kıyaslandığında hem 3. ayda hemde 12. aydaki bu düşüş istatiksel olarak anlamlı bulundu. AT III ve fibrinojen değerlerinde 3. ay ile 12. ay arasında ortalama değerlerde düşüş izlensede bu düşüş istatiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanında vWBF, protein C ve protein S değerlerinde raloksifen öncesi değerlere göre 3. ay ve 12. ayda istatiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı.

Kontrol grubunda faktör 8, vWF, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen düzeylerinin ilaç öncesi, 3. ay, ve 12. ay değerlerinin iki yönlü varyans analizi tablo 1.9'da verilmiştir.

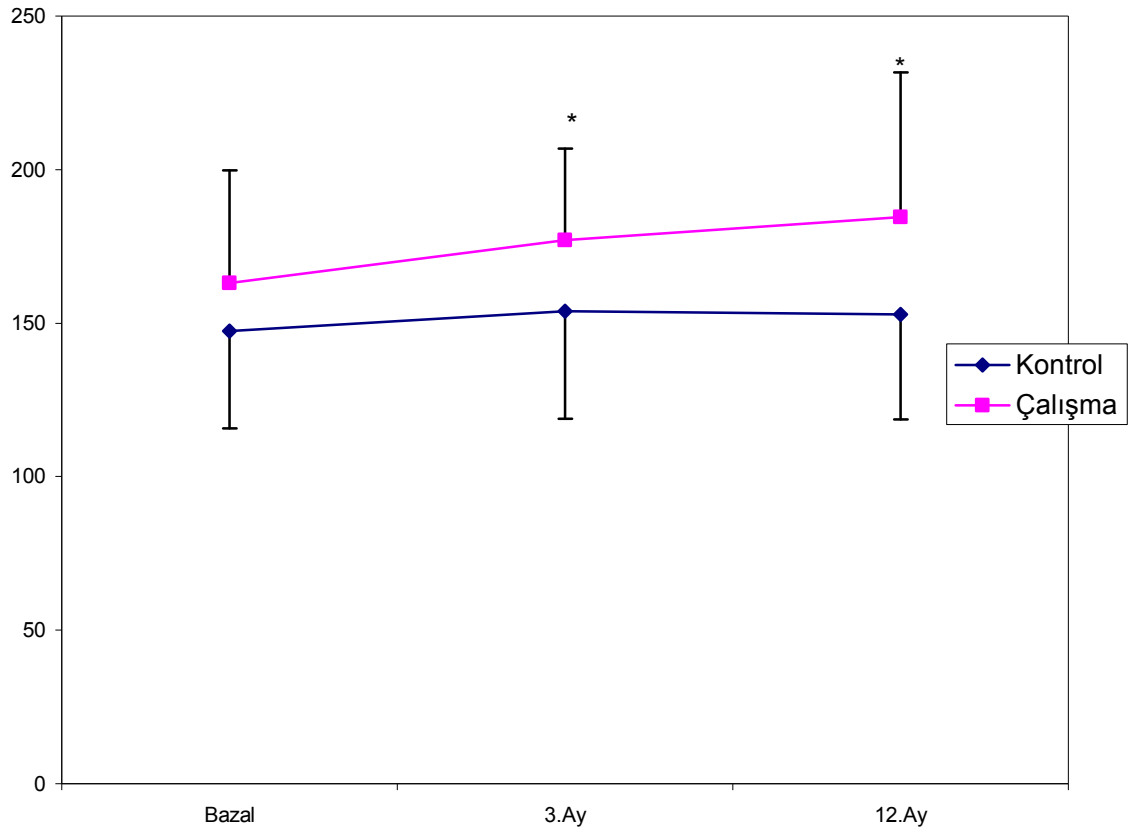
Tablo 1.9: Kontrol grubunda ilaç öncesi, 3. ay ve 12. ay Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojen düzeylerinin iki yönlü varyans analizi.

	İlaç öncesi (bazal)	**İlaç sonrası (3.ay)**	**İlaç sonrası (12.ay)**	**p**
Faktör 8 (%)	147.43 ± 31.61	153.96 ± 35.02	152.83 ± 34.18	>0.05
vWB F (%)	124.56 ± 46.04	131.06 ± 26.88	130.13 ± 23.71	>0.05
Protein C (%)	116.53 ± 28.69	119.33 ± 20.31	116.03 ± 16.05	>0.05
Protein S (%)	117.40 ± 21.30	115.00 ± 23.53	109.80 ± 22.18	>0.05
Antitrombin III (mg/dL)	31.85 ± 6.70	31.47 ± 6.83	30.15 ± 7.27	>0.05
Fibrinojen (%)	330.13 ± 68.70	314.50 ± 47.17	305.00 ± 41.54	>0.05

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
İki yönlü varyans analizi kullamılmıştır

Tablo 1.9'da verildiği üzere kontrol grubunda 3. ay ve 12. ayda faktör 8, vWBF, protein C, protein S, antitrombin III, ve fibrinojen düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı.

Grafik 1.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda plazma faktör 8 düzeyinim bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi verilmiştir.

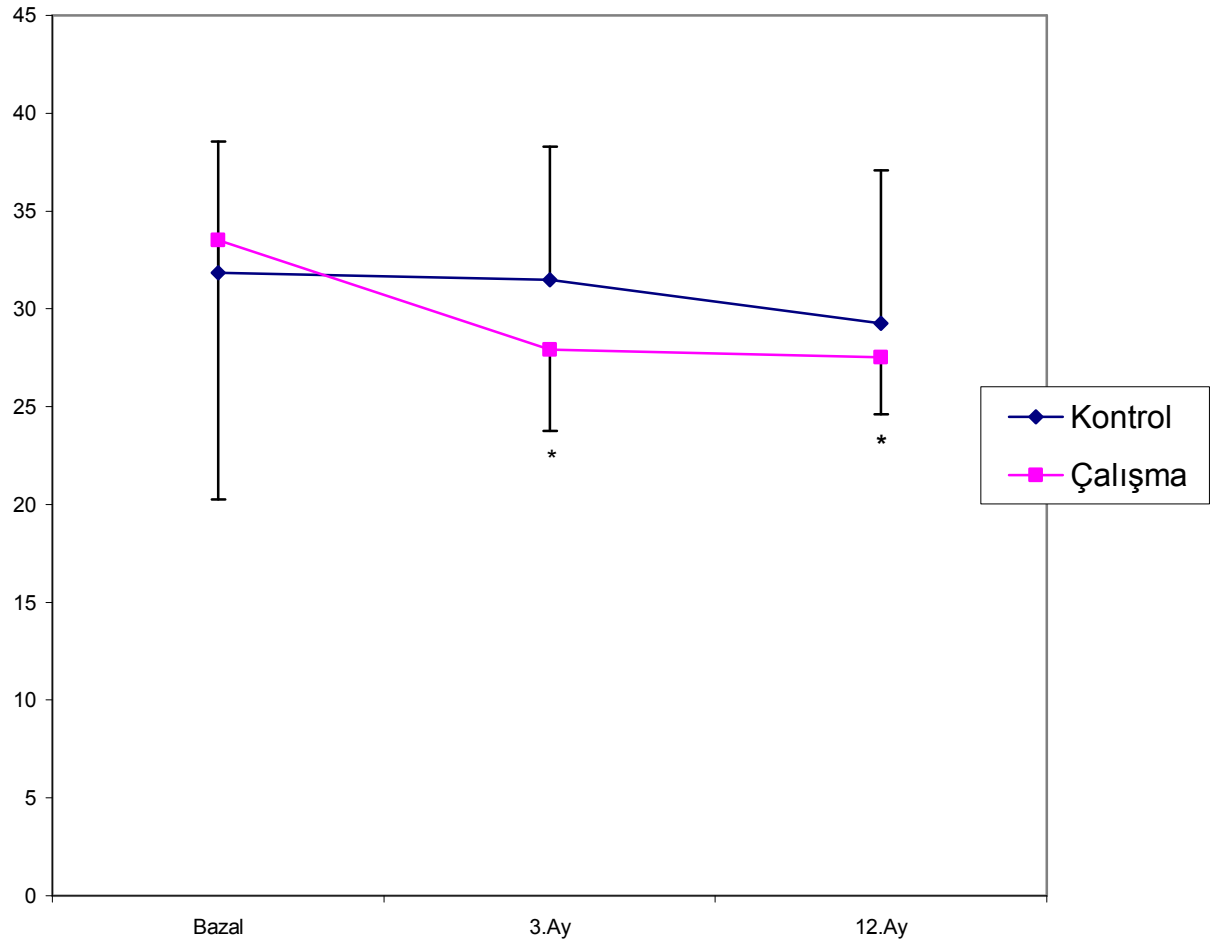


(*: p<0.05)

Grafik 1.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda plazma faktör 8 düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi

Çalışma grubunda faktör 8 düzeyleri bazal değerlere göre 3. ay (**p: 0.03)** ve 12. ayda (**p: 0.02)** istatiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Kontrol grubunda anlamlı değişim olmamıştır.

Grafik 2.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda antitrombin III düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi verilmiştir.

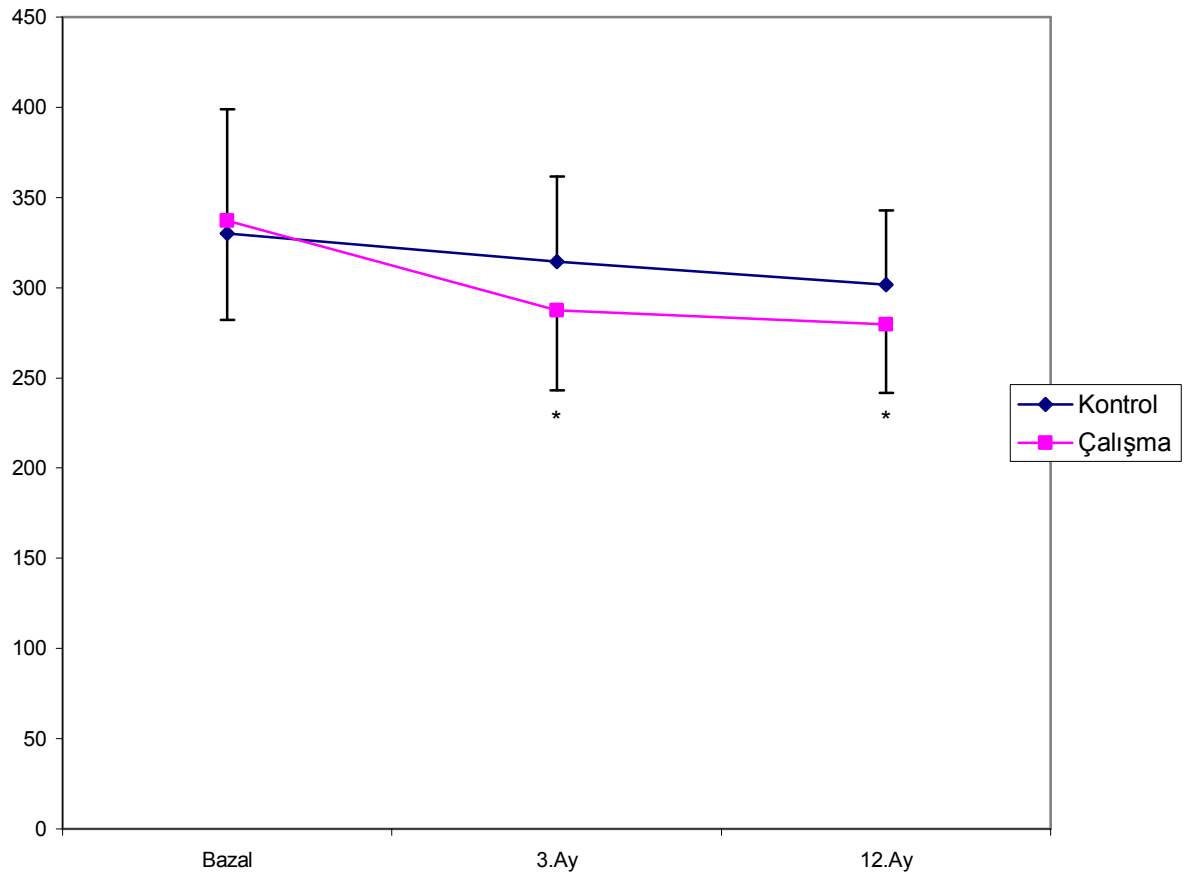


(*: p<0.05)

Grafik 2.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda plazma Antitrombin III düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi.

Çalışma grubunda antitrombin III düzeyleri bazal değerlere göre 3. ay **(p: 0.01)** ve 12. ayda **(p: 0.01)** istatiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Kontrol grubunda anlamlı değişim olmamıştır.

Grafik 3.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda fibrinojen düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi verilmiştir.



(*: p<0.05)

Grafik 3.0'da Kontrol ve Çalışma grubunda plazma Fibrinojen düzeyinin bazal, 3.ay ve 12. ay boyunca değişimi.

Çalışma grubunda fibrinojen düzeyleri bazal değerlere göre 3. ay **(p:0.01)**ve 12. ayda **(p:0.01)** istatiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Kontrol grubunda anlamlı değişim olmamıştır.

Tablo 2.0'da Çalışma ve kontrol grubunda faktör 8, vWF, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojenin bazal, 3. ay, ve 12. ay ortalama değerleri karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 2.0: Çalışma ve kontrol grubunda Faktör 8, vWF, Protein C, Protein S, Antitrombin III ve Fibrinojenin bazal, 3. ay, ve 12. ay ortalama değerleri karşılaştırılması (Trabzon, 2008).

	Bazal değerler (Grup I vs. grup II)	**3.ay değerleri (Grup I vs. grup II)**	**12.ay değerleri (Grup I vs. grup II)**
	p[a]	**p[b]**	**p[c]**
Faktör 8 (%)	0.06	**0.01**	**0.01**
vWB F (%)	0.87	0.97	0.35
Protein C (%)	0.71	0.92	0.26
Protein S (%)	0.96	0.74	0.11
Antitrombin III (mg/dL)	0.52	**0.01**	**0.03**
Fibrinojen (%)	0.61	**0.01**	**0.01**

Grup I ve grup II arasında a; Bazal değerler, b; 3. ay değerler , c; 12. ay değerleinin karşılaştırılması sonrası elde edilen p değerleri verilmiştir. Karşılaştırma için independent samples test kullanılmıştır. Ortalama değerler Tablo 1..8 ve Tablo 1.9'da verilmiştir.

Tablo 2.0'daki istatistiksel analizde görüldüğü üzere çalışma grubunda kontrol grubuna göre 3.ay ve 12. ayda faktör 8 düzeyi anlamlı olarak artmış iken, antitrombin III ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde kadınlar yaşamlarının 1/3'ünü postmenopozal dönemde geçirmekte ve giderek artan sıklıkta ileri yaşa özgü majör hastalıklara maruz kalmaktadır. Menopozla beraber vazomotor semptomlar, genitoüriner atrofi, cilt ve bağ dokusu değişiklikleri, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gibi, gerek hayat kalitesini etkileyen gerekse hayati önem taşıyan sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu süreçte eksilen hormon yerine koyarken, yan etkisi en aza indirgenmiş preparatlara ulaşmak temel amaç olmuştur.

Menopoz ve buna bağlı ortaya çıkan sağlık sorunlarının tedavisi için klinik pratiğimizde değişik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. HT'nin menopozda östrojen düzeyinin azalmasına bağlı olarak gelişen akut semptomları azalttığı bilinmektedir. Çalışmalarda HT'nin osteoporoz ve buna bağlı kırıkları azalttığı ve Alzheimer hastalığı başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir. HT'nin Koroner arter hastalığı (KAH) üzerine koruyucu etkisi olduğu ve son zamanlara kadar KAH'nın HT için kesin bir endikasyon olduğu düşünülmekteydi. *Women's Health Initiative (WHI)* ve HERS çalışmalarının sonuçları ile bu düşünce ortadan kalkmış gibi görünmektedir (64). HT nin meme kanseri yapıcı etkisinde kullanım süresi önemlidir. Uzun süreli kullanılmasının meme kanseri riskini daha çok artırdığı gösterilmiştir (98).

İnsan ömrünün uzaması nedeni ile postmenopozal sorunların daha uzun süreli tedavilere ihtiyaç göstereceği açıktır. HT kullanımına ilişkin yan etkiler hakkında kuşkular giderek artmıştır. Ancak her tedavide olduğu gibi, HT kullanımının da potansiyel avantajlar ve dezavantajlarının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yan etkilerden kurtulmak ve uzun süreli tedaviler planlamak amacı ile dokuya spesifik estrojenik aktivite gösteren SERM grubu ilaçlar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Raloksifene bir benzotiofen derivesi olan selektif östrojen reseptör modülatörüdür. İskelet sistemi ve lipid metabolizması üzerine östrojen benzeri etki gösterirken, uterus ve meme üzerinde antiöstrojenik etkilidir (3). Dolayısıyla osteoporozu önlemek amacıyla SERM kullanırken, meme ve endometriyum üzerine olumsuz etki beklenmemektedir.

Ancak bu avantajlarının yanında raloksifen kullanımı ile venöz tromboemboli riskinin östrojen benzeri bir etkiyle yaklaşık olarak üç kat arttığı gösterilmiştir(5). MORE çalışmasında 40. ayda, 60 mg/gün ve 120 mg/gün raloksifen kullanan gruplarda %1,0 plasebo grupta ise %0,3 tromboembolik olay bildirilmiştir. Raloksifen'in bu yan etkisi ilacın

uzun süre kullanımında bir dezavantaj oluşturacaktır. Uzun süre kullanımda HT'ye göre yan etki açısından daha avantajlı gibi görünen raloksifen'in DVT ve tromboemboli ile ilişkili bulunması tedavi yaklaşımında dikkatli olmayı gerektirecektir. Bu risk artışını hangi mekanizmalarla yaptığı yeterince açık değildir.

Düzenlemiş olduğumuz prospektif kontrollü çalışmada sağlıklı postmenopozal kadınlarda 60 mg/gün raloksifen'in koagülasyon sistemi parametrelerinden faktör 8, von Willebrand faktör, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen üzerine olan etkilerini, 3. ay ve 12. ay olmak üzere farklı tedavi sürelerinde, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak inceledik.

Vazomotor semptom şikayeti, östrojen eksikliğinin en klasik semptomudur ve estrojen tedavisi bilinen en etkin tedavidir. Raloksifen tedavisi kullanan hastalarda bu semptomun sıklığı ve şiddetinin arttığı bilinmektedir. Raloksifen tedavisinin bırakılmasında önemli rol oynar. Bizim hastalarımızda VMS, gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Raloksifen alan grupta tedavi başlamadan önce %40 olan vazomotor semptom şikayetlerinin şiddetinde artış olduğunu ifade eden 5 (%10) hastamız oldu. Tedavi öncesi vazomotor semptomu olmayan olgularda tedavi sonrası yeni ortaya çıkan VMS şikayeti olmadı. Hiçbir hastamız VMS şikayeti nedeni ile ilacı bırakmadı.

Grup I de 8 (%16), grup II de 6 (%20) hasta bacak krampları şikayeti ile başvurdu. Bu hastalar DVT yönünden değerlendirildi. Hiçbirinde DVT açısından klinik bulgu ve Doppler ultrasonografi bulgusuna rastlanmadı. Bu şikayetle başvuran hasta oranımızın fazla olması, kontrol grubunda daha fazla görülmesi ve altta yatan DVT gibi bir patoloji saptanmaması sebebiyle, tedavi öncesi hastalar ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilirken bacak krampları konusunda da bilgi verilmiş olması, hastaların bu konudaki hassasiyetlerini artırmış olabilir. Bu şikayet ile raloksifen tedavisi kesilen veya tedaviyi bırakan, çalışmadan çıkarılan 3 (%6) hastamız oldu. Kontrol grubunda ise bacak krampı şikayeti ile çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Çalıştığımız parametrelerden bir tanesi olan fibrinojen postmenopozal dönemde artmakta, kan viskozitesi ve trombosit agregasyonunda artışa yol açmaktadır (91). Raloksifen, HT ve plasebo gruplarını içeren multisentrik bir çalışmada raloksifen grubunda fibrinojen düzeylerinde 10-12% belirgin bir azalma saptanırken, HT grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır (4). De Valk-de Roo ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada benzer şekilde raloksifen grubunda fibrinojen düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (99).

Eilertsen ve ark'nın 202 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, konvansiyonel HT, düşük doz HT, tibolon ve raloksifen'in koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve sadece raloksifen alan grupta tedavinin 6. ayından itibaren fibrinojende anlamlı bir düşme olduğu görülmüştür (100). Literatürden farklı olarak fibrinojen değerlerinde değişme olmadığını hatta artış olduğu sonucuna ulaşan nadir yayınlarda olmakla birlikte çok sayıda çalışma fibrinojen değerlerinde anlamlı düşme olduğunu göstermiştir. Raloksifen'in kalp hastalıklarından koruyucu etkisinde, fibrinojen değerlerindeki düşmenin, rolü olduğu ifade edilmektedir (100,101,102,). Ancak fibrinojen değerlerindeki düşme raloksifen kullanan hastalardaki artmış VTE riski ile ters düşmektedir. Çalışmamızda da raloksifen kullanan hastaların hem 3. ay hem de 12. ay fibrinojen değerlerinde anlamlı düşme saptadık.

Doğal antikoagülan olan Antitrombin III; FIXa, FXa, FXIa, FXIIa ve kallikrein gibi serin proteazları inhibe eder (92). Literatür incelendiğinde raloksifen kullanan hastalarda hematolojik parametrelerden AT III aktivitesindeki anlamlı düşmelerin hiperkoagülabiliteyi en çok açıklayan parametre olduğu görülmektedir. Yapılan pek çok prospektif çalışmada, AT III aktivitesinin belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir(3,100,102). Hatta bazı çalışmalarda anlamlı düşüş tedavinin 2. haftasında başlamıştır (100). Raloksifen kullanıcılarındaki artmış VTE riskini AT III aktivitesindeki bu düşüşün kısmen açıkladığı düşünülmüştür (3). Litaratürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmazken, raloksifen alan grupta tedavinin hem 3. ayında hem de 12. ayında AT III aktivitesindeki düşme anlamlı bulundu.

Diğer doğal antikoagülanlar protein C ve protein S'dir. Protein C, FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder. Protein S bu reaksiyonların kofaktörüdür. Gerek raloksifen tedavisi kullananlarda gerekse HT kullanıcılarında protein C ve S aktivitelerinin değişip değişmediği konusu tartışmalıdır. Protein C özellikle de protein S aktivitelerinde raloksifenle anlamlı düşmenin olduğunu gösteren yayınlar yanında değişiklik saptamayan hatta HT kullanan hastalarda protein C aktivitesinde artış saptayan yayınlar vardır. (92,100,101,102,). Bizim çalışmamızda ise protein C ve S aktivitelerinde tadavinin 3. ayında ve 12. ayında her iki grupta da anlamlı değişiklik olmadı.

Faktör 8 düzeylerindeki yükseklik VTE ile yakından ilişkilidir. Faktör 8'in koagülasyon aktivitesindeki %10'luk artış tek VTE atağı için %10, tekrarlayan VTE atakları için %24 lük risk artışı sağlamaktadır (3). Avezedo ve ark'nın yaptıkları çalışmada, 60mg/gün raloksifen tedavisinin koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tedavinin 3. ve 6. aylarında faktör 8 düzeylerinde sırasıyla % 17.1 ve %26.9, tedavinin 6. ayında Faktör 11 ve 12 düzeylerinde sırayla %10.9 ve %43.1 gibi anlamlı artışlar saptanmıştır. Sgarabotto M ve ark.'da hem raloksifen hemde HT ile faktör 8 değerlerinin tedavinin 6. ayından itiberen anlamlı artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bizde çalışmamızda faktör 8 düzeylerinde 3. ayda ve 12. ayda istatiksel olarak anlamlı artış olduğunu gördük.

vWB hastalığı olan ve meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan bir hastada von Willebrand faktörün yükselip normal değerlere ulaştığı ve bununda tamoksifenle ilişkili olduğu 1997 de Ounnoughene ve ark tarafından bildirilmiştir (103). Cosman ve ark'nın sağlıklı postmenopozal hastalarda yaptıkları çalışmada 6.ayın sonunda vWB faktör aktivitesi tamoksifen alan grupta anlamlı artış gösterirken, raloksifen alan grupta % 10.3 lük bir artış göstermesine rağmen bu artış anlamlı bulunmamıştır (104). Duschek ve ark'nın çalışmasında ise 2 yıllık izlem sonunda 60 mg raloksifen ile vWB faktör aktivitesinde anlamlı bir artış olmazken, 150 mg raloksifen alan grupta vWB faktör aktivitesindeki artış anlamlı bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda ise raloksifen kullanan postmenopozal hastalarımızın vWB faktör aktivitelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Raloksifen, çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi hemostatik dengeyi koagulasyon yönüne doğru kaydırabilir. Bunu yaparken özellikle AT III aktivitesindeki düşme ve faktör 8 seviyelerindeki artış dikkat çekmektedir. Bu etki östrojen benzeri olarak nitelendirilebilir. Ancak bu veriler VTE gelişim etyolojisini kısmen açıklayabilmektedir. Bu nedenle venöz tromboz oluşumunda Virchow tarafından tanımlanan venöz staz, hiperkoagulabilite ve endotel hasarından oluşan etyolojik faktörler de tek tek incelenmelidir. Raloksifen ve HT preparatlarının venodilatatör etkisi bilinmektedir. Venodilatör etkinin de bu sürece eklenmesi VTE oluşumunu hızlandırıcı bir faktör olabilir.

Raloksifenin ve HT nin koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerine farklı etkileri olduğu ifade edilmektedir. Raloksifenin fibrinoliz inhibitörü olan PAI-1 düzeylerine HT gibi faydalı etkilerinin olmadığı bununla beraber fibrinojen değerlerini HT'ye oranla daha çok düşürdüğü belirtilmektedir. Benzer olarak trombin oluşum markerı olarak bilinen protrombin

fragments 1+2 (F1+2) ve fibrin oluşum markeri olarak bilinen fibrinopeptid A düzeyelerinin HT den farklı olarak raloksifen alanlarda yükselmediği gösterilmişir (40)

Raloksifen tedavisi başlanacak olgularda kişisel VTE anamnezi varlığı'nın sorgulanması büyük önem taşımaktadır. HT alan ve faktör V Leiden mutasyonu saptanan olgularda 15 kat artmış VTE riski bildirilmektedir (62).

Çalışmamızın gücü prospektif çalışma düzeni, uygun serum örnekleme-saklama koşulları, örneklerin aynı laboratuarda çalışılması, çalışmamızın genel güçsüzlüğü ise örneklenen grubun genel populasyondan farklı olarak özellikle sağlıklı, koagulasyon parametreleri normal sınırlarda saptanan olgulardan oluşturulması, sınırlı sayıda parametrenin incelenmiş olması ve 12 aylık kısa gözlem süremizden kaynaklanmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında raloksifen'in hiperkoagulabilite oluşturan bazı etkilerini sorgulamayı amaçladım. Bunun için sağlıklı postmenopozal olgularda tedavi öncesi faktör 8, vWB faktör, protein C, protein S, AT III ve fibrinojen aktivitelerini, tedavinin 3. ve 12. ayındaki değerlerle karşılaştırdım. Ve bu değerleri kontrol grubuyla mukayese ettim.

1- Raloksifen tedavisi ile AT III düzeyi ilk bir yıllık takipte anlamlı oranda düşmektedir. AT III düzeyinin düşmesi raloksifen kullanalardaki hiperkoagülabiliteyi açıklayabilen parametrelerden bir tanesidir.

2- Raloksifen tedavisi alan olgularda faktör 8 düzeyleri ilk bir yıllık takipte anlamlı oranlarda artar. Bu artış VTE riski ile yakın alakalı olabilir.

3- Fibrinojen seviyeleri 3. aydan itibaren anlamlı oranda düşmekte ve 12 ayın sonunda da düşük seyretmektedir. Ancak fibrinojen seviyelerinin düşmesi tromboembolik olayın patogenezini açıklayamamaktadır.

4- Protein C, protein S ve vWBF seviyeleri ise ilk bir yıllık takipte raloksifen tedavisi ile anlamlı değişiklik göstermemektedir.

5- Bu veriler ışığında raloksifen tedavisi planlanan hastalarda kanıtlanmış trombofili varlığı, kişisel veya ailesel VTE öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıır.

6- Bunun yanında raloksifen tedavisinin 12 aylık izleminde hiçbir hastamızda DVT veya tromboemboli yan etkisi görülmemiştir.

7- Mevcut verilerimiz ışığında raloksifen'in VTE riskinde hangi mekanizma veya mekanizmalarla artış yaptığını kısmen açıklayabiliyoruz. Bu etki östrojen benzeri bir etki olarak nitelendirilebilir. Elde ettiğimiz veriler hiperkoagülasyonda rol alabilecek parametrelerden bazılarıdır. Bu nedenle venöz tromboz oluşumunda venöz staz, hiperkoagulabilite ve endotel hasarı gibi trombozun tüm etyolojik faktörlerini kapsayan, geniş vaka gruplu, ve uzun tedavi takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Sağlıklı postmenopozal kadınlarda Raloksifen HCl kullanımının çeşitli koagülasyon parametreleri üzerine etkisini araştırmak.

Materyal&Metod: Aralık 2005 – Aralık 2006 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz polikliniğine başvuran en az bir yıldır menopozda olan 80 sağlıklı postmenopozal hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara 600 mg/gün iyonize kalsiyum + 400 IU/gün Vitamin D (Cal-D-VİTA, Roche, İsviçre) başlandı. Hormon tedavisi olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) kullanmak isteyen hastaların tedavi protokolüne 60 mg/gün raloksifen HCl (Evista, Lilly, USA) eklendi. Hormon tedavisi olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) almak isteyen hastalar çalışma grubunu (n:50) (grup:1), Hormon tedavisi almak istemeyen sadece kalsiyum ve D vitamini alan hastalar ise kontrol grubunu (n:30) (grup:2) oluşturdu. Çalışmaya alınan hastalardan tedaviden önce pıhtılaşma parametrelerinden Faktör 8, von Willebrand faktör, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen seviyeleri çalışıldı. Tedavinin 3 ve 12. ayında aynı parametreler tekrarlandı.

Bulgular: Raloksifen tedavisi alan çalışma grubunda AT III aktivitesi tedavinin 3. ayında ($p < 0,01$) ve 12. ayında ($p < 0,01$) anlamlı olarak düşük bulundu. Fibrinojen değerleri de tedavinin 3. ayında ($p < 0,01$) ve 12. ayında ($p < 0,01$) anlamlı olarak düşüktü. Protein C, protein S ve vWB faktör düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmadı. Faktör 8 düzeyleri ise tedavinin hem 3. ayında ($p < 0,03$) hemde 12. ayında ($p < 0,02$) anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Raloksifen HCL tedavisi sağlıklı postmenopozal kadınlarda Faktör 8 düzeyini artırarak, antitrombin III düzeyini azaltarak hiperkogülabiliteye neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Raloksifen, hiperkoagülabilite, faktör 8, antitrombin III.

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to assess the effects of raloxifene HCl on coagulation parameters in healthy postmenopausal women.

Material and method: 80 healthy postmenopausal women were evaluated at Karadeniz Technical University Hospital at gynaecology out-patient clinic from December 2005 to December 2006. Local institutional ethics comittee approved our study protocol and written informed consent was obtained from all participants before enrollment. All patients recieved daily 600 miligrams of calcium and 400 international units of vitamin D (Cal-D-VİTA, Roche Switzerland,). 60 miligrams of raloxifene HCI, which is a selective estrogen receptor modulator (SERM), was added to treatment protocole if patients required hormonal therapy. Patients recieving raloxifene therapy in addition to calcium and vitamin D therapy formed the study group(n=50). Control group (n=30) was made up of the patients only recieving calcium and vitamin D. Factor 8, von willebrand factor, protein C, protein S, antithrombine-III and fibrinogene levels were measured in all patients before treatment. These measurements were repeated at three and twelve months after treatment. Comparisons were performed with Student t test or Mann Whitney test between the two groups and two way ANOVA within the groups. Proportions were compared with Fisher exact or Chi-square tests. Statistically analysis was done with SPSS packet programme (SPSS 11; SPSS Inc.) All p values were two-tailed and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: There were no significant difference in protein C, protein S and von willebrand factor levels between two groups. Plasma fibrinogene levels and the activity of antithrombine-III were significantly lower in three and twelve months after raloxifene therapy. Factor 8 levels were significantly higher in three and twelve months after raloxifene therapy ($p <0,03$ and $p <0,02$ respectively).

Conclusion: Treatment with raloxifene HCI increases plasma factor 8 and decreases antithrombine III levels in postmenopausal women and it may cause hipercoagulability.

Key words: Raloxifene, hipercoagulability, factor 8, antithrombine-III

KAYNAKLAR

1. Saraçoğlu F, Şimşek D, Öztopçu C, Türkkanı B. Postmenapozal kadınlarda farklı hormon replasman tedavilerinin kardiyak risk faktörleri üzerine etkisi. Kadın Doğum Dergisi 2002, 1(2):157-162.
2. Cengiz B, Demirel C, Kurtay G. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörlerinin Klinik Kullanımı. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik 2002, 12:1-7.
3. Azevedo G.D, Franco R.F, Baggio M.S, Maranhao T.M.O, Ferriani R.A, Silva de Sa M.F. Effects of raloxifene therapy on the anticoagulant system in postmenopausal women. Climacteric 2003, 6:140-145.
4. Walsh B.W, Kuller L.H, Wild R.A, Paul S, Farmer M, Lawrence J.B, Shah A.S, Anderson P.W. Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women. Jama, May 13. 1998-vol 279. No. 18.
5. Deborah G, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S. Safety and Adverse Effects Associated With Raloksifene:Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation.The American Colloge of Obstetricians and Gynecologists. Vol. 104, October 2004.
6. Castello-Branco C, Duran M, Gonzales-Merlo J. Skin collogen changes related to age and hormone replacement therapy. Maturitas 15:113, 1992.
7. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. İncidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 67:604, 1986.
8. Henderson BE, Ross RK, Lobo RA, et al. Re-evaluating the role of progestin therapy after the menopause. Fertil Steril 49 (Supp):95, 1988.
9. Marx P, Schade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R. Low-dose (0.3mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing athrophic vaginitis Maturitas 47 (2004) 47-54.
10. Santaro N, Chervenak JL. The menopause transition. Endocrinol Metab Clin N Am. 2004; 33:627-36.
11. Jones NL, Judd HL. Menopause and postmenopause. (In) Eds. DeCherney AH, Nathan L. Current Obstetrics & Gynecology; Diagnosis & Treatment. 2003 by The McGraw-Hill Companies: New York,USA,1018-40.
12. Beksaç MS. Menapoz. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce K (Editörler). JİNEKOLOJİ; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji.Ankara: Medical Network,2006:502-520.
13. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow Sd, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. Am J Epidemol. 2001 May 1;153(9):865-74.
14. Tuna V, Tekirdağ A.İ. Cerrehi menopoz ve doğal menopoz olgularında kan lipid profili ,trombotik sistem, arteriyel elastisiste ve psikoseksüel parametrelerdeki değişiklikler. Uzmanlık Tezi. 2005; 8-12.
15. Seçkin NC, Şener AB, Turhan NÖ, Gökmen O, Orhon E, Bulgurlu H. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women Maturitas 30 (1998) 37-40.
16. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role and replacement options. Obstetrical and Gynecol Survey 2001 Vol. 56 No.6 361-76.
17. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemaier HP, Potthoff P, Behre HM.The menopause rting scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. Climacteric. 2000 Mar;3(1) :59-64.

18. Hurd WW, Amesse LS, Randolph JF. Menopause. (In) Eds. Berek JS. Novak's Gynecology, 2002 by Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA,1109-42.
19. Gracia CR, Freeman EW. Acute consequences of the menopausal transition: The rise of common menopausal symptoms. Endocrinol Metab Clin N Am.2004;33:675-90.
20. Bhatia NN, Bergman A, Karan MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. Obstet Gynecol 160: 176, 1989.
21. Pernoll M. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 1991 (Edition 7): 55:1061-1084.
22. Burger HG. Androgen production in women Fertil Steril Vol.77 No.4 suppl.4 Aprıl 2002.
23. Capewell AE, Mc Intryre MA, Elton RA. Post-menopausal atrophy in elderly women: is a vaginal smear necessary for diagnosis? Age aging. 1992 Mar;21(2) :117-20.
24. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am Med J. 94:646-650, 1993.
25. Karalök E.A, Savan K. Postmenopozal sağlıklı kadınlarda Raloksifen Hidroklorid ve Tibolon tedavilerinin venöz sistem ve antikoagulan faktörler üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi (2006); 19-20.
26. Mac Noughton j, Banah Mc, Cloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicule stimulation hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreaktive inhibin in women of reproductive age. Clin Endocrinol 1992; 36:339.
27. Shoback DM, Strewler GJ. Disorders of parathyroid and calcium metabolism. (In) Eds. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Pathophysiology of disease. 2003 by the Lange Medical Boks/McGraw-Hill:New York, 471-501.
28. Mirza FS, Prestwood KM. Bone health and aging: Implication for menopause. Endocrinol Metab Clin N AM. 2004; 33.741-59.
29. Atasü T. Ülkemizde menopoz tedavisinde değerlendirme tebliğ. Ulaslararası Reprodüktif Endokrinoloji toplantısı. Antalya, Ekim 1994.
30. Bachman G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. J Reprod Med. 2001 Mar; 46(3 Suppl) :307-15.
31. Stachowiak G, Polac I, Wozniak P, Pertynski T, Pawlowicz P, Jedrzejczyk S, Makula A. Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy. Ginekol Pol. 2000 Sep;71(9) :1110-4.
32. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D,Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oopherectomy is related to time since menopause rather than type of menopause Fertil Steril Vol.82 No.2 (2004) August.
33. Scott J, Disaia P, Hanmmond C, Spellacy W. Danforth Obstetri ve Jinekoloji çevirisi, Erez R, 1990 (6.Edision); 43:1037-1065.
34. Rice MM, Graves AB, Mc Curry SM, Larson EB. Estrogen replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women without dementia. Am J Med 103 (A):26-35, 1997.
35. Ingegno MD, Money SR, Thelmo W, Grene Gl, Davidion M, Jaffe BM, Pertschuk LP. Progesterone receptors in the human heart and great vessels. Lab. Invest 1988; 59:353.
36. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. J Clin Endocrinol Metab 1994;39:1020.
37. Casiglia E, Ginocchio G, Tikhonoff V, D'Este D, Mazza A, Pizziol A, Pavei A, Ambroosio GB, Piccoli A, Pessina AC. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: compression with fertile and naturally-menopausal women. J Hum Hypertans. 2000 Dec;14(12):799-805.

38. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. Metabolism, Vol.53 No.4 (April), 2004: pp 507-512.
39. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy: I. Metabolic effects. Am J Obstet Gynecol 133:525, 1979.
40. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;17:149-164.
41. Nelson HD, Humprey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy. JAMA.2002; 288:872-81.
42. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on optimal calcium intake. JAMA. 1994;272: 1942-8.
43. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. J Bone Min Res. 1990;5: 939-46.
44. Chapuy MC, Arlot ME, Doboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med. 1992;327: 1637-42.
45. Tanakol R. Osteoporozda kalsiyum, Dvitamini, kalsitonin tedavisi. Yılmaz C (ed). Tüm yönleriyle osteoporoz. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 1997: 107-119.
46. Kutsal YG. Postmenopozal osteoporozda kalsitonin. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul.2000: 435-445.
47. Berker E. Bifosfonatlar ve florid tuzları. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul. 2000: 446-51.
48. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4118-24.
49. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med. 1985;102: 319-24.
50. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study. New Engl J Med.1987; 317: 1169-74.
51. Riggs BL, Seman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the regimen on vertebral fracture occurance in postmenopausal osteoporosis: comparison with conventional therapy. New Engl J Med. 1982;306: 446-50.
52. Christiansen MS, Hagen C, Christiansen C, Transbol I. Dose response evoluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women: placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions. Am J Obstet Gynecol. 1982;144: 873-9.
53. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol. 1984;63: 759-63.
54. Speroff L. Menopause and the Perimenopausal Transition. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams&Wilkins. Baltimore. 1999: 643-724.
55. Lobo RA. Cardiovasküler implications of estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 1990;75:18-25.
56. Fletcher CD, Farish E, Dagen MM, et al. A comprasion of the effects of lipoproteins of two progestogens used during cyclical hormone replacement therapy. Maturitas 1987;9:253-258.
57. Sack MN, Rader Dj, Cannon R. Oestrogen and inhibition of oxiditation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. Lancet 1994;343:269-270.

58. Karas RH, Patterson BL, Mendelson ME. Human vascular smooth muscle cell contain functional estrogen receptor. Circulation 1994;89:1943-1950.
59. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women J Am Med Assoc 1998;280:605-13.
60. Gottsater A, Rendell M, Hulthen UL et al.HRT in healthy postmenopausal women: a randomized placebo controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. Journal of Internal Medicine 2001;249:237-46.
61. Chen FP, Lee N, Soong YK and Huang KE.Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors. Menopause. 2001:8;347-52.
62. Rosendaal FR, Vessey MA et al. HRT, prothrombotic mutations and the risk of venous thtombosis. British Journal of Haematology 2002 ;116:851-54.
63. Zoller B, Svensson PJ, He XH, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. Journal of Clinical İnvestigation.1994:94:2521-24.
64. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators.Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:principal results from the WHI randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2002;288:321-23.
65. Anderson GL, Limacher M and Assaf AR: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial JAMA. 2004; 291:1701-12.
66. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical quidelines; A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51:21-8.
67. Parkin DE et al. Tibolone and thrombosis. Maturitas. 1989; 9:95-100.
68. Winkler U, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA et al. Effects of Tibolone and contiuous ombined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade:a multicenter,double-blind,randomized study. Fertil Steril 2000; 74: 10-19.
69. Ünlü C, Yakın K. Hormon replasman tedavisinde androjenler ve selektif östrojen reseptör modülatörleri. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul. 2000: 179-205.
70. Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator. J Bone Miner Metab. 1994;12: 9-20.
71. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential reponse of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonist/antagonist. Mol Pharmacol. 1998;54: 15-112.
72. Levenson AS, Jordan VC. The key to antiestrogenic mechanism of raloxifene is aminoacid 351 (aspartate) in the estrogen receptor. Cancer Res. 1998;58: 1872-5.
73. Knadler MP, Lantz RJ, Gillespie TA. The disposition and metabolism of 14C labeled raloxifene in humans. Pharm Res. 1995;12:372.
74. Turner CH, Sato M, Bryant HV.Raloxifene preserves bone strength and bone mass in evriectomized rats.Endocrinology 1994;135:2001-5.
75. Short L,Glasebrook AL,Adrian MD.Cole H,Shetler P,Rowley ER,et al.Distinct effect of selective estrogen receptor modulators on estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer proliferation J Bone Miner Res 1996;11:482.
76. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. J Nati Cancer Inst 1996;88:123-5.

77. Thompson EW, Reich R, Shima TB, et al. Differential regulation of growth and invasiveness of MCF-7 breast cancer cells by antiestrogens. Cancer Res 1988;48:6764-6768.
78. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four year results from the MORE randomized trial. JAMA 2002;287:847-57.
79. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12 month study of raloxifene, estrogen and placebo on the postmenapausal endometrium. Obstet Gynecol 2000;95:95-103.
80. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S et al. Estrogen and Raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a patential mechanism for estrogen-or raloxifene mediated bone maintanence. Endocrinology 1996;137:2075- 84.
81. Glasebrook AL, Short LL, Cole HW, Sato M, Bryant HU. Regulation of serum IL-6 by raloxifene in an OVX rat model. J Bone Miner Res. 1995;(16): 89-92.
82. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCL: impact on the bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 1996;11:835-42.
83. Ettinger B, Black DM, Mitlak BK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3- year randomized clinical trial. JAMA 1999;282:637-45.
84. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffman RF, Christiansen C. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. Circulation 1997;96:1964-69.
85. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;347:1557-65.
86. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Alexandersen P, Kaufmann RF, Christiansen C. Raloxifene and estrogen reduce progression of advanced atherosclerosis a study in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 2001;154:97-102.
87. Kauffman RF, Bean JS, Fahey KJ, Cullinan GJ, Cox DA, Bensch WR. Raloxifene and estrogen inhibit neointimal thickeninig after balloon injury in the carotid artery of male and ovariectomized female rats. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:459-65.
88. Tatjana E.V, Velja M, Otto K, J. Coen N, Simone J.M. Neither long-term treatment with raloxifene nor hormone replacement therapy modulate cardiac function in healthy postmenopausal women: Two randomized,placebo-controlled.2-year studies Am J Obstet Gynecol 2002;186:729-36.
89. Mejer CR & Jick H.Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. British Journal of Clinical Pharmocology 1998;45:608-612.
90. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women – results from the MORE randomized trial. Journal of the American Medical Association 1999;281:2189-2197.
91. Anderson FA Jr and Spencer FA . Risk factors for venous thromboembolism Circulation 2003;107: 9-16.
92. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:4-8.
93. Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ). Tıbbi Fizyoloji. 9. edisyon, s. 463-9, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996.

94. Duerbeck NB, Chaffin DG, Coney PJ: Platelet and hemorrhagic disorders associated with pregnancy: A review. Obstet Gynecol Surv, 42: 575–96, 1997.
95. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. Journal of the American Medical Association 1997;277:642-45.
96. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. British Medical Journal 1992;305:567-74.
97. Weltz JI and Hirsh J: New anticoagulant drugs. Chest 2001;119: 95-107.
98. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone reolacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.
99. De Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P, Mijatovic V et al. Both raloksifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:2993-3000.
100. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, Andersen TO, Ovigstad E, Sandset PM. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloksifene on coagulation and fibrinolysis. Thrombosis Research (2007) 120, 371-379.
101. Azevedo GD, Franco RF, Baggio MS, Maranhao TMO et al. Procoagulant state after raloxifene therapy in postmenopausal women. Fertlity and Sterility. 2005; 84(6): 1680-4.
102. Sgarabotto M, Baldini M, Cas AD, Manotti C, Barilli AL, Rinaldi M, Benassi L, Modena AB. Effects of raloxifene and continuous combined hormone therapy on haemostasis variables: A multicenter, randomized, double-blind study. Thrombosis Research (2007) 119, 85-91.
103. Ounnoughene N, Molho P, Stieltjes N, Sultan Y. Effect of tamoxifen on von Willebrand factor levels. Archives of Internal Medicine; 1997; 157(14): 1613.
104. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves JW, Zion M, Lindsay R. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. Thrombosis Research (2005) 116, 1-13.
105. Duschek EJJ, Stehouwer CDA, De Valk-de Roo GW, Schalkwıjk CG, Lambert J, Netelenbos C. Raloxifene, conjugated oestrogen and enddothelial function in postmenopausal women. Journal of Internal Medicine 2003; 254:85-94.