

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

HORMON REPLASMAN TERAPİSİNİN MENAPOZDAKİ KADINLARIN  
SERUM LİPİD, KOAGÜLASYON FAKTÖRLERİ, KEMİK  
YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ ve BODY MASS İNDEKS İLE İLİŞKİSİ

THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN ON THE PLASMA LEVELS OF LIPID  
PROFILE, COAGULATION FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY,  
AND CORRELATION OF BODY MASS INDEX WITH THESE FACTORS.

Uzmanlık Tezi

Dr. ŞAFAK ÖZDEMİRCİ

TRABZON-2001

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

HORMON REPLASMAN TERAPİSİNİN MENAPOZDAKİ KADINLARIN  
SERUM LİPİD, KOAGÜLASYON FAKTÖRLERİ, KEMİK  
YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ ve BODY MASS İNDEKS İLE İLİŞKİSİ

THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN ON THE PLASMA LEVELS OF LIPID  
PROFILE, COAGULATION FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY,  
AND CORRELATION OF BODY MASS INDEX WITH THESE FACTORS.

Uzmanlık Tezi

Dr. ŞAFAK ÖZDEMİRCİ

TRABZON-2001

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

HORMON REPLASMAN TERAPİSİNİN MENAPOZDAKİ KADINLARIN  
SERUM LİPİD, KOAGÜLASYON FAKTÖRLERİ, KEMİK  
YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ ve BODY MASS İNDEKS İLE İLİŞKİSİ

THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN ON THE PLASMA LEVELS OF LIPID  
PROFILE, COAGULATION FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY,  
AND CORRELATION OF BODY MASS INDEX WITH THESE FACTORS.

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. ŞAFAK ÖZDEMİRCİ**

**Tez Danışmanı : PROF.DR.HASAN BOZKAYA**

**TRABZON-2001**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.ve AMAÇ.....	1-3
2. GENEL BİLGİLER.....	4-13
2.1 Hemostaz .....	4-8
2.2 Lipid Metabolizması.....	8-10
2.3 İnsülin.....	10
2.4 Glikoz.....	10-11
2.5 Osteoporoz.....	11-13
2.6 Body Mass İndeks.....	13
3. MATERYAL VE METOD.....	14-16
3.1 Bone Mineral Density ( BMD ).....	16
3.2 T Skoru.....	16
3.3 Z Skoru.....	16
3.4 İstatistiksel Analiz.....	16
4. BULGULAR.....	17-22
5. TARTIŞMA.....	23-31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. TÜRKÇE ÖZET.....	33
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	34-35
9. KAYNAKLAR.....	36-41

## KISALTMALAR

LDL-C :	Low Density Lipoprotein-cholesterol (Düşük ağırlıklı lipoprotein-kolesterol )
HDL-C :	High Density Lipoprotein-cholesterol (Yüksek ağırlıklı lipoprotein-kolesterol)
HRT :	Hormon Replasman Terapisi
KVH :	Kardiovasküler Hastalıklar
MI :	Miyokart infarktüsü
BMI :	Body Mass indeks ( Vücut Kitle indeksi )
Glikoprotein :	Gp
AT-III :	Antitrombin –III
vWF :	von Willebrand Faktör
PAI-I :	Plasminojen aktivatör inhibitör-I
t-PA :	Doku Plasminojen aktivatör antijeni
ADP :	Adenozin Difosfat
TXA <sub>2</sub> :	Tromboksan A <sub>2</sub>
TFPI :	Tissue Factor Pathway İnhibitör ( Doku Faktör Yolu İnhibitörü )
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
IDL :	Intermediate Density lipoprotein (Orta Yoğunluktaki Lipoprotein )
BMD :	Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu )
ERT :	Östrojen Replasman Terapisi
1,25-(OH) <sub>2</sub> D :	1,25 Dihidroksikolekalsiferol

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Menapoz, over aktivitesinin kaybolması sonucu menstruel kanamanın kalıcı olarak sona ermesidir. Menapozdaki kadınlarda overde folliküler aktivitenin kaybolması sonucu östrojen üretiminde azalma olur. Buna bağlı olarak erken ve geç şikayetler ortaya çıkar. Bunlar :

1. Vazomotor bozukluklar ve psikolojik semptomlar, atrofik değişiklikler ( özellikle ürogenital sistem ile ilgili değişiklikler )
2. Uzun süre östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen osteoporoz ve kardiovasküler hastalıktır<sup>1</sup>.

Postmenapozdaki kadınlarda en önemli ölüm nedeni kardiovasküler hastalıklardır ( KVH ). Menapozdaki kadınlarda, total serum kolesterol, trigliserid ve fibrinojen düzeyleri artarken, "high density lipoprotein-kolesterol" ( HDL-C ) düzeyi azalır. Menapozu takiben bu değişmelerin olmasının majör nedeni östrojen eksikliğidir. Sonuçta bu da aterogenezisin hızlı şekilde oluşmasında rol oynar<sup>2</sup> . Hormon replasman terapisi ( HRT ) KVH riskini yaklaşık % 50 azaltır. Östrojen anti-aterosklerojenik etkisini lipid ve non-lipid mekanizmalarını olumlu yönde değiştirerek sağlar. Östrojenin lipid ve lipoproteinler üzerine olumlu etkilerini : HDL-C düzeyini artırır," Low density lipoprotein-kolesterol" ( LDL-C ) ve lipoprotein ( a ) düzeylerini azaltır. Non-lipid mekanizmasındaki olumlu etkisini ise insülin rezistansını, serum fibrinojen, faktör VII ve plazminojen aktivatör inhibitörü-I 'i azaltarak sağlar<sup>3</sup>. Menapozdaki kadınlarda insülin duyarlılığı bozulmaktadır, HRT bozulan

insülin duyarlılığını düzeltebilir<sup>4</sup>. Menapozdaki kadınlarda hormonların azalmasıyla insülin sekresyonu ve yıkımı azalırken insülin rezistansı artar ve bu da dolaşımdaki insülin konsantrasyonunun artmasına neden olur<sup>5</sup>. Reprodüktif dönemde aterosklerotik damar hastalığına bağlı morbidite ve mortalite oranları erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Postmenapozal dönemde HRT alan kadınlarda KVH riski azalır<sup>6</sup>. KVH gelişiminde ; yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, diabetes mellitus, obesite ve son zamanlarda elde edilen bilgiler ışığında pıhtılaşma faktörleri ( fibrinojen, faktör VII, von Willebrand faktör ) ve fibrinolitik faktörlerin ( doku-plasminojen aktivatörü, plasminojen aktivatörü inhibitörü-I ) rol oynadığı düşünülmektedir. Anjina-pektorisli hastalarda fibrinojen, von Willebrand faktör ve doku- plasminojen aktivatörünün yüksek düzeyleriyle hastalık arasında ilişki bulunmuş ve yüksek kolesterol düzeyine rağmen düşük düzeydeki fibrinojenin KVH için düşük risk grubunu oluşturduğu tesbit edilmiştir<sup>7</sup>. Fibrinojen koagülasyon sisteminin majör komponentlerinden birisi olup, postmenapozda kadınlardaki KVH için etkili ve bağımsız bir risk faktörüdür<sup>8</sup>. Faktör VII ' nin koagülasyon aktivitesi kardiyak ölümlerde belirleyici bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır<sup>9</sup>. Plasminojen aktivatör inhibitör-I ( PAI-I )'in veya doku plasminojen aktivatör antijeni ( t-PA ) ' nin plazma düzeylerindeki artış fibrinolitik fonksiyonun bozulmasına neden olur. Fibrinolitik fonksiyondaki bozulma ise koroner kalp hastalığı olan hastalarda miyokard infarktüsü ( MI ) 'nün gelişmesinde rol oynar. Nüks eden MI 'lı hastaların plasmalarında fibrinojen, von Willebrand faktör, t-PA antijeni, PAI-I, ve t-PA / PAI-I kompleksi düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Plasmadaki

vWF konsantrasyonu nüks eden MI için önemli bir risk belirleyicisidir<sup>10</sup>. Endotel hücrelerinin hasarı pretrombotik olayın oluşmasında önemli rol oynar. Endotel hücre fonksiyonunu gösteren vWF ve faktör-VIII düzeyleridir<sup>11</sup>.

Menapoz kemik kaybını hızlandırmakta ve osteoporozun oluşmasında en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır<sup>12</sup>. Östrojen terapisi osteoporozun oluşmasını engelleyecek veya stabilize eder. Östrojen terapisi tek başına kalça ve kol fraktürünü %50-60 azaltabilmektedir<sup>13</sup> ve östrojene kalsiyum ilave edilmesi ile vertebra kompresyon fraktürlerinde %80 azalmaya neden olabilmektedir<sup>14</sup>. Osteoporoz ile vücut ağırlığı arasında ters orantılı ilişki mevcuttur<sup>15</sup>.

Bu çalışmada amacımız HRT alan ve almayan menopozdaki kadınlarda hormon replasman terapisinin kan koagülasyon faktörleri, açlık glikoz değerleri, insülin düzeyi, lipid profili ve kemik yoğunluğu üzerine etkilerini ve "body mass indeks" ( BMI ) ile ilişkisini değerlendirmek, ayrıca bizden önce bu konuda yapılan çalışmalara katkıda bulunmaktır.



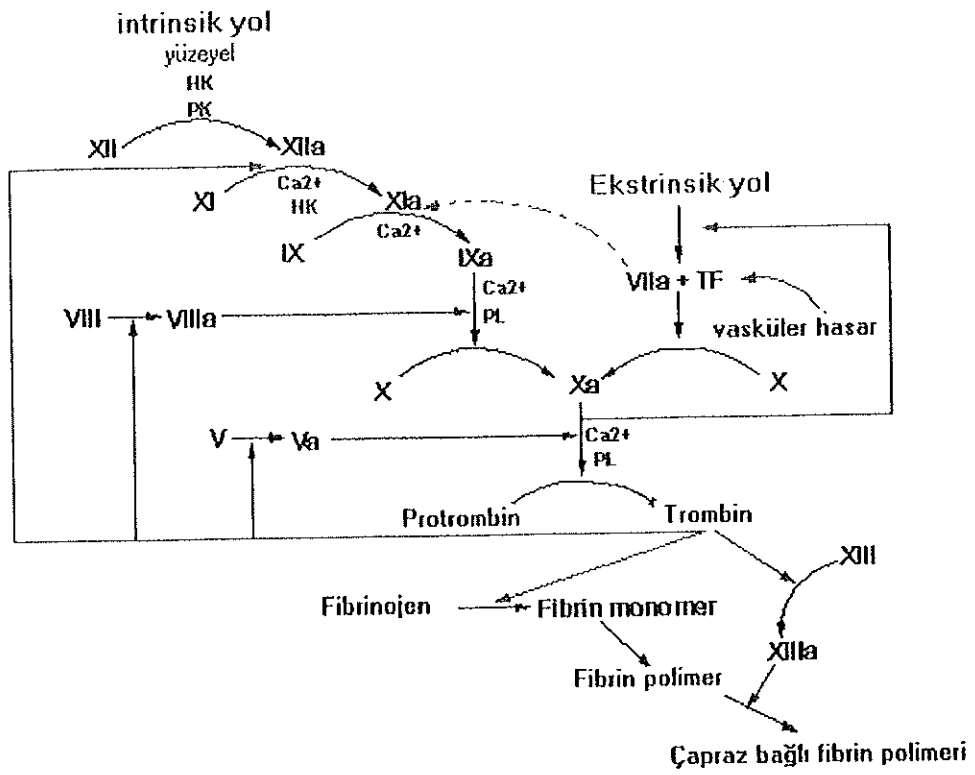
## 2.GENEL BİLGİLER

**2.1.Hemostaz :** Bir damar yırtıldığında lokal vazokonstriksiyon hemostazın ilk basamağıdır.Vazokonstriksiyon, adrenerjik sistem, tromboksan A<sub>2</sub>, serotonin, endotelin ve diğer bazı faktörlerle muhtemelen artırılan refleks nörojenik mekanizmalara bağlı olarak hemen damar kasılır<sup>16</sup>.

Endotel hücre hasarıyla subendotel tabakadaki kollajen açığa çıkar. Endotel hücreleri subendotel tabakayı kaplayarak uyarılmamış trombositlerin yapışmasını önler. Kollajen subendotel tabakada bulunur Trombosit agregasyonuna ve tromboksan A<sub>2</sub> salınmasına neden olur. Endotel hücreleri von Willebrand Faktör (vWF) sentezler ve salgılar. Trombositlerin yüzeyinde vWF bağlanması için gerekli olan glikoprotein Ib ( GP Ib ) ve glikoprotein IIb ve IIIa ( GPIIa / IIIa ) bulunur. Trombositler vWF ile subendotelial tabakada ki kollajene yapışır. Trombositlerin subendoteliyal kollajene yapışmalarından sonra içerisindeki spesifik granüllerden Adenosin difosfat ( ADP ), serotonin ve diğer çeşitli trombosit agregasyonunu sağlayan mediatörler salgılanır. Özellikle ADP sekresyonu önemli bir rol oynar. Çünkü ADP trombositlerin kümeleşmesine başka bir ifadeyle trombositlerin diğer trombositlere yapışmasına ve aynı zamanda diğer trombositlerden ADP salgılanmasına neden olur. Başlangıçta trombosit kümeleşmesi geri dönebilir niteliktedir, fakat çok geçmeden trombin, Tromboksan A<sub>2</sub> ( TXA<sub>2</sub> ), ve artan miktardaki ADP' nin etkisi altında trombositler sıkışır ve kalıcı bir kümeleşmiş trombosit

kitlesi oluşur.  $TXA_2$  trombositler tarafından sentezlenen bir prostaglandindir. Kümeleşmiş trombositler platelet -3 ' ü pıhtılaşma mekanizması için hazır hale getirir. Platelet-3 salgılanan bir ürün olmayıp, daha çok trombositlerin yüzeyinden aktive olan veya bir şekilde ortaya çıkan bir fosfolipid bileşimidir. Bu olgu özellikle önemlidir, çünkü pıhtılaşma mekanizmasının her bir basamağı, bir fosfolipid yüzeyine gereksinim gösterir<sup>17</sup>.

### Koagulasyon Mekanizması



Şekil-1.

Vasküler zedelenmenin olduğu bölge kan ile temas eder ve pıhtılaşmanın fizyolojik başlatıcısı olan doku faktörü ( tissue factor ) açığa çıkar. (Şekil-1) Doku faktörü birçok hücrenin yüzeyinde bulunan transmembran glikoprotein yapısındadır. Ancak normalde dolaşımdaki kanla temas etmez<sup>18</sup>. Endotel hücre zedelenmesi olduğu zaman doku faktörü kan ile temas eder ve çözülmüş doku faktörü ( soluble tissue factor ) haline geçer. Çözünen doku faktörü faktör VII' ye bağlanır ve ko- faktör olarak görev yapar. Doku faktörü- faktör VII kompleksi, doku faktörü – aktive olmuş faktör VII ( TF:FVIIa ) kompleksine döner. Aktive olmuş faktör X ( FXa ) ve TF:FVIIa kompleksiyle yani her ikisiyle aktif forma çevrilir. TF:FVIIa kompleksi faktör X ve faktör IX aktivasyonunda rol alır ve TF: FVIIa kompleksinin iki majör doğal substratı vardır. Bunlar faktör IX ve Faktör X' dur. Aynı zamanda fizyolojik olarak faktör IX aktivasyonu faktör XIa ile TF:FVIIa kompleksinin her ikisiyle de olur. Faktör VII aktivasyonu doku faktörünün olmadığı zaman faktör Xa ile olabilir ancak bu reaksiyon kısmen yavaştır. Faktör IX aktivasyonu, aktive olmuş faktör XIa ile mekanik olarak gerçekleşir. Bu reaksiyonda ko-faktör olarak yalnızca kalsiyum kullanılır. Faktör VIII plazma proteini olup, dolaşımında vWF ile nonkovalent bağ yaparak kompleks halinde bulunur. Faktör VIII aktivasyonu faktör Xa ya da trombin ile veya her ikisiyle olur. Protrombinin trombine dönüşmesi bir enzim kompleksi ile oluşur. Bu kompleks faktör Xa ve ko-faktör görevi üstlenen faktör Va' dır. Trombin, faktör V'in aktivasyonundan sorumlu majör enzimdir. Aktive olmuş faktör X ,faktör V'i aktive edebilir, ancak trombin kadar etkili değildir. Faktör V aktivitesi aktive olmuş protein C ile olur.

Protrombin tek zincirli yapıda olup, K vitaminine bağlı glikoproteindir. Faktor Va : faktor Xa kompleksi tarafından trombine çevrilir. Trombin fibrinojenin fibrine çevrilmesinde etkilidir. Son basamak fibrinin polimerizasyonudur. Faktor XIIIa ile gerçekleşir. Faktor XIIIa, fibrin stabilasyon faktörü olarak da adlandırılır.

Trombin üretimindeki regulasyon inhibisyonu iki şekilde meydana gelir. Birincisinde : Antitrombin III ( AT-III ) majör inhibitör,  $\alpha_2$  makroglobin ise minor inhibitördür. İkincisi ise : "Tissue factor pathway inhibitor" ( TFPI, Doku faktörü yolu inhibitörü ) olup, endotel hücreleri tarafından sentezlenir. TFPI F VIIa : TF kompleksini inhibe eder.

AT-III plazma glikoprotein yapısındadır. AT-III trombinin nötralize eder. AT-III : trombin kompleksi karaciğerde temizlenir. Bu kompleksin dolaşımdan temizlenme yarı ömrü 15 dakikadır. Heparin ve heparan sulfat AT-III'e bağlanarak AT-III'ün aktivitesini artırır ve AT-III koagülasyon basamağındaki faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa'yı inaktive eder.

Protein C, vitamin K bağımlı plazma glikoprotein yapısındadır. Karaciğer hücrelerinde sentezlenir. Protein C, trombin tarafından aktive protein C'ye çevrilir. Trombin fizyolojik olarak protein C'yi aktive eder. Trombomodülin trombin ile kompleks oluşturur. Bu kompleks protein C'yi aktive eder. Aynı zamanda trombomodülin-trombin kompleksi fibrinojenin, faktor Va ve tetiklenmiş platelet aktivasyonunun pıhtılaşmadaki etkilerini azaltır. Aktive protein C sınırlı bir şekilde koagülasyon basamağında rol alan iki ko-faktörü inaktive eder. Bu iki ko-faktör : faktör Va ve faktor VIIIa'dır. Aktive protein C, membrana bağlı faktor Va'nın peptid bağınyı yıkarak,

plateletlerin yüzeyindeki faktor Xa'nın etkisini ortadan kaldırır. Sonuç olarak protrombin aktivasyonunu baskılamış olur. Aktive protein C' nin dolaşımdaki yarılanma ömrü 15 dakikadır. Aktif protein C plasmadaki birkaç proteaz ile nötralize edilir. Protein C inhibitör,  $\alpha_1$ -antitripsin,  $\alpha_2$ -makoglobin,  $\alpha_2$ -antiplasmin, bu proteazlardandır. Bu inhibitörler aktive protein C' yi relatif olarak yavaş inaktive ederler. Ancak yüksek konsantrasyondaki heparin varlığında protein C inhibitörlerinin etkisi artar<sup>19</sup>.

Doku faktörü, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile nötralize edilir. Kalsiyum varlığında TFPI, faktör Xa, faktör VIIa ve doku faktörü ile kompleks oluşturur. Sonuçta koagülasyonun ekstrinsik yolunu suprese eder<sup>20</sup>. TFPI majör olarak vasküler endotel hücrelerinde sentezlenmektedir. Total TFPI 'ün %10 ' u plateletlerde bulunur <sup>21</sup>. TFPI direkt olarak faktor Xa ' yi inhibe edebilir, inhibisyonun etkisi protrombinaz tarafından artırılır. Faktör Xa 'nın inhibisyonu heparin-AT-III kompleksi ile karşılaştırıldığında TFPI 'ün inhibitör etkisi daha azdır<sup>22</sup>. TFPI 'ün çoğunluğu lipoproteinlere bağlıdır<sup>23</sup>.

**2.2.Lipid Metabolizması :** Lipidler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin hidrojen grubudur. Sulu çözeltilerde çözünmediklerinden dolayı, vücutta bulunan lipidler genellikle ya membran lipidleri ve adipositlerde triaçilgliserol damlacıkları olarak bulunurlar veya lipoprotein partikülleri olarak proteinlerle birlikte plazmada taşınırlar. Lipidler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmazlar, ayrıca hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölünmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevini de

üstlenirler. Lipidlerin vücutta ayrıca daha birçok işlevi bulunmaktadır: Örneğin, yağda çözünen bazı vitaminlerin düzenleyici ve koenzimi olarak görev almaları, prostaglandinler ve steroid hormonların vücut homeostazisinin kontrolünde önemli rol üstlenmeleri gibi. Lipid metabolizmasındaki dengesizliklerin ve eksikliklerin sonucu ateroskleroz ve obezite gelişir<sup>24</sup>.

Şilomikronlar, duodenum ve proksimal epitel hücrelerinde üretilir. Serbest yağ asitleri ve monogliseridler epitel hücrelerinin endoplazmik retikulumlarında trigliseridler olarak sentezlenir, Golgi cisimciklerinde trigliseridler, fosfolipidler, ve kolesterol apolipoproteinlerin eklenmesiyle şilomikronlara çevrilir, epitel hücrelerinden salınır, buradan mezenterik lenf noduna ulaşır ve torasik lenf kanalına gelir son olarak dolaşıma katılır. Yeni sentezlenen şilomikrondaki apolipoprotein B-48, apolipoprotein A-I epitel hücrelerinde sentezlenerek şilomikronun yapısına katılırken, apolipoprotein-E ve C apolipoproteinleri HDL' den şilomikronun yapısına katılır. Lipoprotein lipaz enzimi şilomikronların yapısındaki triaçilgliserolleri parçalayan enzimdir. C-II, lipoprotein lipaz ' ın aktivasyonu için gereklidir. Lipoprotein lipaz enzimi kapiller damarların endotel hücrelerin membranlarında bulunur. Yağ dokusu, kas ve kalp dokusunda fazla miktarda lipoprotein lipaz enzimi vardır. Şilomikrondan triaçilgliserol dolaşımda lipoprotein lipaz tarafından uzaklaştırılır ve geriye şilomikron kalıntısı kalır. Şilomikron kalıntısı karaciğer hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır.

Triaçilgliserolün karaciğerden periferik dokulara taşınması karaciğer hücrelerinde üretilen "Very Low Density Lipoprotein" ( VLDL ) ile olur.

Triaçilgliserol, fosfolipidler ve karaciğer hücrelerinde sentezlenen ya da LDL 'den alınan kolesterolden karaciğer hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda VLDL sentezlenmeye başlanır. Daha sonra Golgi cisimciğine geçer ve burada bileşiğe apolipoprotein B-100 aktarılır. Yeni sentezlenen VLDL dolaşıma verilir. Dolaşımda HDL 'den apolipoprotein E ve C apolipoproteinler alır. Dolaşıma katılan VLDL ' e HDL 'den apolipoprotein E ve apolipoprotein C-II aktarımı olur. Apolipoprotein C-II, lipoprotein lipaz enzimin aktivasyonunda görev alır. VLDL 'in yapısındaki triaçilgliserolün lipoprotein lipaz enzimiyle parçalanması sonucu VLDL "intermediate density lipoproteine" ( IDL ) çevrilir. IDL karaciğer hücreleri tarafından endositoz ile hücre içine alınır veya "low density lipoproteine" (LDL ) dönüştürülür. LDL apolipoprotein B-100 'ü yapısında tutar. Diğer apolipoproteinleri HDL 'ye verir. LDL 'in ana işlevi periferik dokulara kolesterol taşımaktır.

HDL karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma verilir. HDL , apolipoprotein C-II 'in dolaşımdaki deposu olarak görev alır. Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü uzaklaştırır ve esterleştirir. Kolesterol esterlerini VLDL ve LDL 'ye yer değiştirme reaksiyonu ile transfer eder. Kolesterol esterlerini karaciğere taşır. HDL karaciğerde yıkılır kolesterol salıverilir. HDL, dokulardan aldığı serbest kolesterolü esterleştirmek için lesitin kolesterol açıl transferaz enzimini kullanır.

**2.3.İnsülin** : İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir.

Metabolik etkileri anaboliktir. İnsülin karaciğerde ve az miktarda böbreklere bulunan insülinaz enzimi ile yıkılır<sup>25</sup>.

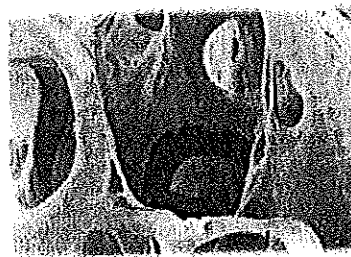
**2.4.Glikoz** : Glikoz 6 karbonlu monosakkarittir. Bitkilerde nişasta, sellüloz, hayvanlarda glikojen gibi karbonhidratlarda depolanır. Aynı zamanda disakkarit olan maltoz, laktoz ve sukrozun yapısında bulunur.

Karbonhidratların sindirimi ağızda başlar, ince bağırsakta tamamlanır. Glikozun sağlanması, glikoz içeren besinlerin sindirilmesiyle, vücutta depolanmış olarak bulunan glikojenin hidroliziyle ( glikojenolizis ) veya glikozun senteziyle ( glikoneogenez ) olur<sup>26</sup>.

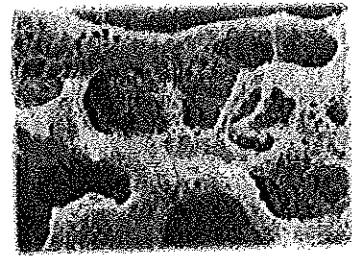
**2.5.Osteoporoz**, kemik kitlesinde azalma ve mikroarkitektural (mikroyapı) yapının kaybıyla karakterizedir. Osteoporozda kemiğin frajilitesi ve sonuçta kemik fraktürü riski artar. Postmenopozal kadınlarda 65 yaşından sonra üçte birinde vertebra bası kırıkları ve mortalitesi %12- %20 arasında olan kalça fraktürü görülür. Östrojen eksikliği osteoporozun en önemli nedenidir ve postmenopozdaki kadında osteoporozun oluşmasında temel rol oynar. Yeterli kemik kitlesi oluştuktan sonra, kemik kitlesinin korunması için uzun yıllar boyunca kemik yıkım ve yapımı dengededir. Menopozdan önce kadınlarda kemik kaybı özellikle distal radius kemiğindedir. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz insidansının çok fazla artması gonadal hormon eksikliğinin kritik rol oynadığını desteklemektedir. Diğer sistemik hormonlarda yaş ile ilişkili olarak kemik kaybında rol oynayabilirler. Paratiroid hormonu yaş ile birlikte artar, belki de nedeni kalsiyumun diyetle alımında azalma ve ince barsaklardan kalsiyum emilmesinde bozulma ve böbreklere 1,25-Dihidroksikolekalsiferol [1,25-(OH)<sub>2</sub>D] sentezinde azalmadır. Paratiroid



hormonundaki artış kortikal kemik kaybını hızlandırır. Postmenopozal kadınlarda kalsiyum kullanımı kemik kaybını geciktirir ya da engeller. Tiroid hormon fazlalığı osteoporozu neden olur. Aşırı alkol kullanımı osteoporoz riskini artırır. Sigara içimi osteoporoz riskini artıran diğer bir faktördür. Serum dihidroepiandrosterone sülfat seviyesindeki azalma spinal osteoporoz ile ilişkilidir. Cushing sendromu, hematolojik malignansiler, romatoid artrit, immobilizasyon, heparin tedavisi osteoporozu neden olan diğer faktörlerdir. Osteoporozun tanısında kullanılan tetkikler şunlardır a ) kemik resorpsiyonunu gösteren markerler ( idrarda kalsiyum, hidroksiprolin ve deoksipridinolin atılımıdır ). b ) Osteoblastik aktivitenin arttığı durumlarda kemik yapım-yıkımı ( bone turnover ) yüksektir. Bu dönemde serum alkalen fosfataz enzimi ve serum osteokalsin düzeyi yüksektir. c ) Osteoporozun tanısında ve uygulanan terapinin etkisini izlemek için en uygun ve güvenilir yöntem kemik yoğunluğunu ölçen kemik dansitometresidir.



Elektromikroskopik normal görünümlü  
kemik dokusu



Elektromikroskopik osteoporotik görünümlü  
kemik dokusu

Şekil-2.

Osteoporozun engellenmesinde, östrojen replasman terapisi en uygun ve etkili tedavidir. Şekil-2' de Elektromikroskopik normal ve osteoporotik görünümlü kemik dokusu gösterilmiştir.Çünkü menopozun başlangıcından sonra hızlı kemik kaybını durdurur. Eğer seks steroid hormon kullanımı uygun değilse, kalsitonin terapisi ya da bifosfonat terapisi alternatif tedavi olabilir. Kalsiyum destek tedavisi kortikal kemik kaybını yavaşlatır ancak trabeküler kemik kaybını engellemekte az etkilidir. Sodyum florid trabeküler kemik kitlesini etkili şekilde artırır.

**2.6."Body mass indeks" (BMI )**, klinik olarak obesiteyi tanımlamak için sık kullanılan terimdir. Vücut ağırlığının ( kg ), vücut uzunluğunun ( metre ) karesine bölünmesi ile hesaplanır. BMI' in üst sınırı 25' dir, 25 ile 29,9 arasındaki değer aşırı ağırlık, 30 ve 30' un üzeri aşırı obesite olarak değerlendirilir. Morbidite ve mortalite BMI değerlerine bakılarak tahmin edilebilir. Mortalite morbid ya da şiddetli obesite ile ilişkilidir, morbid obesite ya da aşırı obesite normal vücut ağırlığından 45 kg dan fazla olması veya BMI' in 40' dan fazla olmasıyla tanımlanır. BMI, kardiovasküler hastalıklar, kanser ve diğer hastalıkların mortalitesi ile pozitif ilgilidir. Obes kadınlarda kanser oranları zayıf olan kadınlara göre iki kat artmıştır<sup>27</sup>.

### 3.MATERYAL VE METOD

01.08.2000 – 01.01. 2001 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında menapoz tanısı konan toplam 50 kadın çalışma grubunu oluşturdu. Bu grup HRT alan 30 menapozdaki kadın ile HRT almayan 20 menapozdaki kadından oluştu. HRT için seçilen ilaçlar farklı ilaçlardan oluşturuldu. HRT alan kadınların, HRT kullanım süresi 6 ay ile 18 ay arasında değişmekte idi. (Çalışmamıza başlamadan önce HRT alan menapozdaki kadınlar dahil edilmiştir ).

Araştırma grubu sistemik hastalığı olmayan kadınlardan seçildi. Tüm kadınların BMI 'i 25 'in üzerinde olduğundan HRT alan ve almayan kadınlar BMI açısından ayrıca sınıflandırılmadan istatistiki analize tabi tutuldu. Olguların serum insülin, glikoz, HDL, LDL, kolesterol ve trigliserid düzeylerini belirlemek için bir gün önce 10-12 saatlik açlıktan sonra ön kol kubital venden 6-8 ml antikoagülansız kan alındı. Alınan kanlar 15 dakika bekletildikten sonra Hitachi Modular System Otoanalizör cihazında dakikada 3000 devirde 10 dakika santrifüje edildi ve elde edilen serumlarda glikoz, trigliserid, kolesterol düzeyleri, enzimatik-kolorimetrik yöntemle Hitachi Modular System Otoanalizatörde belirlendi. HDL, LDL enzimatik yöntemle aynı cihazda çalışıldı. Tüm parametrelerde Boehringer-Mannheim' nın orijinal reaktifleri

kullanılarak tayin edildi. İnsulin serum düzeyi Diagnostics Products Corporation ticari kitleri kullanılarak kemilüminesens ölçüm prensibi ile çalışan immulite cihazında yapıldı.

Faktör VII, faktör VIII, vWB faktör, protein C, protein S kan düzeylerini ölçmek için Na – sitratlı tüpe 4 ml kan alındı. Kan dakikada 3000 devirde 3 dakika santrifüje edildi. Elde edilen plasmadan Deficient VII ve Deficient VIII kitleri kullanılarak koagülasyon yöntemiyle faktör VII ve faktör VIII kan düzeyleri ölçüldü. Yine aynı plasmadan vWB : ag test, protein C Antijen test, protein S test kitleri kullanılarak ELIZA yöntemiyle kan vWB faktörü, protein C, protein S düzeyleri ölçüldü. Antitrombin-III serum düzeyini ölçmek için 2 ml antikoagülasyonsuz kan alındı ve dakikada 3000 devirde 3 dakika santrifüje edildi, serumdan Turbiquant Antithrombin III kiti kullanılarak türbitimer yöntemiyle ölçüldü. Fibrinojen serum düzeyini ölçmek için Na-sitratlı tüpe 2 ml kan alındı. Kan dakikada 3000 devirde 5 dakika santrifüje edildi, oluşan serum Diagnostica Stago kiti STA Compact Koagülasyon cihazında ölçüm yapıldı.

Kemik mineral yoğunluğu : Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri tüm vakaların lomber vertebraları antero-posterior olarak Dual energy X-ray Absorbsiyometri ( DEXA ) yöntemi kullanılarak Hologic QDR-2000 supine lateral bone densitometer Waltham IMA 02154 Software version 7.1 Document No. 080 – 0384 Revision cihazı ile yalnız bir defa ölçüldü. Hastalar cihaz masası üzerine sırt üstü yatırıldı. Çekim serbest kotlar çekime girinceye kadar L1, L2, L3, L4, içine alacak şekilde devam edildi. Kemik mineral

yoğunluğu ölçümünde BMD, T skor ve Z skorlamasıyla yapıldı. Çekim süresi yaklaşık olarak 2 dakikaydı. ( Alınan radyasyon dozu 3 mremden azdı ).

**3.1.BMD** ( Kemik mineral yoğunluğu ) trabeküler ve kortikal olarak ölçülmektedir. Kemik mineral içeriğini gr, BMD 'ni gr / cm<sup>2</sup> olarak ölçer.

Bu yöntemle yapılan ölçümlerde BMD değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve ileri yaştaki kişilerde T skoru önemini kaybeder, Z skoru önem kazanır.

**3.2.T Skoru** : Ölçülen kemik kitlesinin standart deviasyon olarak genç yetişkin referans popülasyonun ortalama kemik kitlesi ile kıyaslanmasıdır.

**3.3.Z Skoru** : Ölçülen kişinin kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değerleri ile kıyaslanarak standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.<sup>28</sup>

Biyokimyasal analizler KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya ve Araştırma, Hematoloji laboratuvarlarında gerekli standardizasyonlardan sonra yapılmıştır. BMD ölçümleri Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ( FTR ) Anabilim Dalında yapılmıştır.

**3.4.İstatistiksel Analiz** : Verilerin istatistiksel analizinde, gruplar bağımsız ve veriler ölçümsel olduğundan parametrik koşulları yerine getiren değişkenlerde iki grubu karşılaştırırken Student'in t testi, parametrik koşulları yerine getirmeyen vWF ve fibrinojen değişkenleri için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. BMI ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

#### 4.BULGULAR

Menapozdaki 50 kadından 20' si hormon replasman terapisi almayan, 30' u hormon replasman terapisi alan kadınlardı. Lipid profili, koagülasyon faktörleri, kemik yoğunluğu karşılaştırıldı ve BMI ile aralarında korelasyon sunuldu.

Demografik veriler tablo 1' de sunulmuştur. HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınlar arasında yaş ve BMI açısından istatistiksel fark bulunmadı.

*Tablo 1: Demografik veriler.*

	HRT Alan n = 30	HRT Almayan n = 20	P
Yaş	48.5 ± 4.6	51.3 ± 5.5	0,053
BMI	31.2 ± 5.3	32.5 ± 4.7	0,383

Veriler ortalama ± standart deviasyon ( SD : Standart deviasyon ) olarak verilmiştir  
Student' in testi kullanıldı.

Tablo 2'de glikoz, kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol plazma düzeyleri verilmiştir. İnsülin, glikoz, kolesterol , trigliserid, LDL-kolesterol plazma düzeyleri HRT alan kadınlarda HRT almayan kadınlara göre daha az iken ; HDL düzeyi daha yüksektir. İstatistiksel olarak fark glikoz, kolesterol, trigliserid ve LDL- kolesterolde saptanmıştır.

Tablo 2: Serum insülin, glikoz, kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri

	HRT Alan n = 30	HRT Almayan n = 20	P
İnsülin	9,14 ± 2,57	11.75 ± 5.69	0,066
Glikoz	91,87 ± 11,94	101,65 ± 16,40	0,080
Kolesterol	187,70 ± 36,66	230,55 ± 42,64	0,000
Trigliserid	101,40 ± 39,18	176,50 ± 76,62	0,000
HDL-kolesterol	54,47 ± 8,68	50,00 ± 9,54	0,093
LDL-kolesterol	122,57 ± 22,42	162,30 ± 48,80	0,000

Veriler ortalama ± S.D olarak verilmiştir.

Student' in testi kullanıldı.

Tablo 3: Serum faktör VII, faktör VIII, protein C, protein S, Antitrombin-III, vWF ve fibrinojen düzeyleri.

	HRT Alan n = 30	HRT Almayan n = 30	P
Faktör VII	74.77 ± 24.69	72.63 ± 17.81	0.740
Faktör VIII	131.76 ± 37.70	130.08 ± 39.16	0.880
Protein C	91.63 ± 32.10	100.15 ± 23.75	0.315
Protein S	123.20 ± 20.81	129.60 ± 8.81	0.131
Antitrombin-III	26.68 ± 3.77	32.17 ± 4.14	0.000
VWF	107.33 ± 46.88	100.20 ± 51.05	0.620
Fibrinojen	302.20 ± 65.47	299.35 ± 46.47	0.670

Veriler ortalama ± S.D olarak verilmiştir.

VWF ve fibrinojen için Mann Whitney U testi, diğer parametreler için Student' in testi kullanıldı.

Tablo 3 ' de HRT alan ve almayan kadınların plazma faktör VII, faktör VIII, protein C, protein S, vWF ve fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

HRT alan ve almayan kadınların plazma antitrombin-III düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. HRT alan postmenapozdaki kadınların plazma AT-III düzeylerinde yaklaşık 18 % 'lik azalma tespit edildi.

Tablo 4 'de HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların kemik yoğunlukları karşılaştırıldı. Tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4: HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların lomber vertebraların kemik yoğunluğu

	HRT Alan n = 30	HRT Almayan n = 30	P
L1 BMD	0.88 ± 0.14	0.90 ± 0.15	0.565
L1 T	-0.38 ± 1.29	-0.18 ± 1.35	0.589
L1 Z	0.21 ± 1.32	0.56 ± 1.26	0.365
L2 BMD	0.97 ± 0.16	0.98 ± 0.13	0.787
L2 T	-0.49 ± 1.46	-0.47 ± 1.28	0.949
L2 Z	0.13 ± 1.50	0.41 ± 1.26	0.501
L3 BMD	1.01 ± 0.16	1.03 ± 0.14	0.548
L3 T	-0.65 ± 1.51	-0.37 ± 1.27	0.548
L3 Z	0.00 ± 1.20	0.46 ± 1.25	0.274
L4 BMD	1.02 ± 0.16	1.04 ± 0.14	0.741
L4 T	-0.81 ± 1.43	-0.73 ± 1.34	0.854
L4 Z	-0.13 ± 1.45	0.19 ± 1.30	0.424
L1-L4 BMD	0.98 ± 0.15	0.99 ± 0.13	0.744
L1-L4 T	-0.58 ± 1.36	-0.36 ± 1.27	0.565
L1-L4 Z	0.03 ± 1.40	0.50 ± 1.20	0.220

Veriler ortalama ± S.D olarak verilmiştir.

Mann Whitney U testi kullanıldı.

HRT alan kadınların serum glikoz ile BMI arasında ters yönde korelasyon bulundu (  $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$  ). Serum insülin, kolesterol, trigliserid,



HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p > 0.05$  ) ( Tablo 5 ).

HRT almayan kadınların serum insülin düzeyi BMI arasındaki korelasyon doğru orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo5).

HRT alan ve almayan kadınların BMI ile serum faktör VII, faktör VIII, antitrombin-III vWF ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( Tablo 5 ).

HRT alan kadınların BMI ile serum protein S düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (  $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$  ) HRT almayan kadınların BMI ile serum ptotein S (  $r = - 0.53$ ,  $p < 0.05$  ve protein C (  $r = -0.47$ ,  $p < 0.05$  ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, negatif yönde korelasyon bulundu (Tablo 5 ).

Tablo 5: HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların serum insülin, glikoz, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, faktör VII, faktör VIII, protein C, protein S, antitrombin-III, vWF ve fibrinojen düzeylerinin kadınların BMI ile ilişkisi.

	HRT alan		HRT almayan	
	R	p	R	p
İnsülin	0.15	0.40	0.46	0.03
Glikoz	-0.32	0.00	0.21	0.36
Kolesterol	0.16	0.37	-0.25	0.27
Trigliserid	0.15	0.42	0.22	0.33
HDL-kolesterol	-0.01	0.63	-0.36	0.10
LDL-kolesterol	-0.23	0.20	0.08	0.71
Faktör VII	0.13	0.46	-0.08	0.71
Faktör VIII	-0.02	0.91	-0.33	0.14
Protein C	0.25	0.17	-0.53	0.01
Protein S	0.54	0.02	-0.47	0.03
Antitrombin- III	-0.02	0.92	-0.39	0.08
VWF	0.23	0.21	-0.04	0.88
Fibrinojen	0.35	0.053	-0.31	0.18

Veriler ortalama  $\pm$  S.D olarak verilmiştir.

Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Tablo 6' da HRT alan ve almayan kadınların kemik yoğunluklarının body mass indeksiyle korelasyonu sunulmuştur. HRT alan kadınlarının kemik

yoğunluğunu değerlendirmek için kullanılan BMD, T ve Z parametrelerinde tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı doğru yönde bir ilişki bulundu.

HRT almayan kadınların kemik yoğunlukları ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6: HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların kemik yoğunluğunun BMI ile ilişkisi.

	BMI > 25			
	HRT alan		HRT almayan	
	R	P	r	p
L-1 BMD	0.46	0.01	0.07	0.97
L-1 T	0.46	0.01	0.00	1.00
L-1 Z	0.38	0.03	-0.02	0.91
L-2 BMD	0.47	0.01	-0.10	0.66
L-2 T	0.47	0.01	-0.13	0.58
L-2 Z	0.45	0.01	-0.13	0.56
L-3 BMD	0.52	0.00	-0.84	0.72
L-3 T	0.52	0.00	-0.05	0.80
L-3 Z	0.52	0.00	-0.10	0.66
L-4 BMD	0.55	0.00	-0.15	0.51
L-4 T	0.55	0.00	-0.18	0.43
L-4 Z	0.54	0.00	-0.17	0.46
L-1 L-4 BMD	0.52	0.00	-0.08	0.72
L-1 L-4 T	0.56	0.00	-0.02	0.92
L-1 L-4 Z	0.51	0.00	-0.12	0.60

Veriler ortalama  $\pm$  S.D olarak verilmiştir.

Pearson korelasyon analizi uygulandı..

## 5.TARTIŞMA

Reproduktif dönemdeki kadınlarda KVH erkeklere göre daha az olmasına karşın menapozun başlamasıyla KVH ' da hızlı artış olur<sup>6</sup>. Postmenapozdaki kadınlarda KVH en önemli ölüm nedenidir<sup>2</sup>. Postmenapozal dönemde HRT alan kadınlarda KVH ' a bağlı ölümler % 50 azalır<sup>3</sup>.

Faktör VII ve fibrinojen KVH 'ların oluşumunda önemli rol oynayan koagülasyon faktörleridir<sup>7,8,9</sup>. Çalışmamızda postmenapozdaki HRT alan ve almayan kadınlar arasında faktör VII ve fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hoibraaten E<sup>29</sup> ve ark. yapmış oldukları çalışmada HRT ile faktör VII ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını belirlemişlerdir. Konukoğlu D<sup>30</sup> ve ark. 60 postmenapozal hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada HRT alan ve almayan kadınlardaki fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda HRT alan ve almayan kadınlar arasında, koagülasyon inhibitörleri olan protein C ve protein S açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Antitrombin-III için ise HRT alan ve almayan kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Hoibraaten E<sup>31</sup> ve ark yaptıkları çalışmada protein C, protein S ve antitrombin-III için HRT alan ve almayan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Araştırmalar

arasındaki bu farklılık : Hoibraaten E ve ark. nın HRT almaya başlayan kadınlardan iki defa ölçüm yapmış olmalarına, HRT için tek ilaç ( ajan ) kullanmış olmalarına ve çalışma gruplarında yer alan kadın sayısının fazla olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda AT-III plazma düzeyi, Hoibraaten E ve ark. nın yaptıkları çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Stachowiak<sup>31</sup> ve ark. postmenapozal dönemde kadınlarda transdermal 17- beta estradiol ( 50 mg / gün ) ve oral medoksiprogesteron aasetat ( 2.5 mg / gün ) ile yaptıkları çalışmada AT-III, protein C, protein S ve fibrinojen düzeylerini HRT alan ve almayan kadınlarda istatistiksel olarak farklı bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da fibrinojen, protein C ve protein S ' in açısından fark yokken, AT-III açısından istatistik olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu farklılık AT-III için transdermal HRT ' nin karaciğer üzerine etkisinin minimal olması, oral HRT ' nin daha fazla etkili olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ciepluch R<sup>32</sup> ve ark. 48 postmenapozal dönemde olan kadınlarda HRT öncesi ve HRT ( transdermal 17-Beta OH estradiol ve oral MPA ) alındıktan 6 ve 12 ay sonra protein C, protein S ve antitrombin-III plazma düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak HRT ' den önce ve sonra ölçülen plazma antikoagulanların düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulamamışlardır. Çalışmamızda HRT ' nin protein C ve protein S plazma düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı konusunda Ciepluch R ve ark. nın yaptıkları çalışma ile aynı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda AT-III plazma düzeyi HRT alan kadınlarda istatistiksel olarak

anlamli farkli cikmistir. Bu farklılığı oral HRT 'nin karaciğer üzerinden etkileyerek AT-III düzeyini azaltması ile açıklayabiliriz.

Çalışmada HRT 'nin endotel hücre fonksiyonları üzerine olan etkisini göstermek için vWF ve faktör VIII düzeyleri ölçüldü. Postmenapozal dönemde HRT alan ve almayan kadınlarda vWF ve faktör VIII için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cushman M<sup>11</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada HRT alan ve almayan postmenapozal kadınlarda vWF ve faktör VIII için istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Bizim de çalışmamızda vWF ve faktör VIII açısından Cushman M ve ark. gibi fark saptamadık. Seljeflot I<sup>9</sup> ve ark. 98 HRT alan postmenapozal kadında yaptıkları çalışmada vWF 'nin anlamlı şekilde azaldığını bulmuşlardır. Seljeflot I ve ark. nin sonuçlarının farklı olması : a ) transdermal HRT uygulamalarına, b ) bizim çalışma grubumuzdaki kadınların 4 farklı ajan ( ilaç ) almalarına, c ) transdermal HRT 'nin karaciğer eliminasyonuna uğramadan endotel hücrelerine etkimesine bağlı olabilir. Oysa biz çalışmamızda oral preparatları kullandık.

Kessler CM<sup>33</sup> ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada. 31 postmenapozdaki kadında 3 ay süreyle 0.625 mg konjuge equine östrojen kullanmışlardır. İstatistiksel olarak AT-III ve protein S plazma düzeylerinde anlamlı azalma bulurken protein C plazma düzeyinde anlamlı artış bulmuşlardır. Ortalama fibrinojen düzeyinde 18.2 mg / dl azalma olmasına rağmen. istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her üç antikoagülanın plazma düzeylerinin çalışma sonuçlarında farklı olması kullanılan HRT ajanlarının ortak olmamalarına ve bu çalışmada progesteron ajanı kullanılmamasına bağlanabilir.

Van Baal WM<sup>34</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada günlük 3 mg estradiol alan postmenapozdaki kadınların serum antitrombin-III düzeyinde yaklaşık 28 % 'lik azalma, östrojen ve progesteron alan postmenapozdaki kadınların serum protein C düzeyinde yaklaşık 4 % 'lük azalma, yalnızca östrojen alan ve östrojen progesteron alan postmenapozdaki kadınların serum protein S düzeyinde yaklaşık 21 % ' lik azalma bulmuşlardır. Östrojen ve progesteron alan postmenapozdaki kadınların serum faktör VII düzeyinde ise yaklaşık 10 % 'luk artış bulmuşlardır. Çalışmamızda HRT alan postmenapozdaki kadınlarda serum AT-III düzeyi azalması, Van Baal WM ve ark.'nın yaptıkları çalışmayı desteklemektedir.

Lip Gy<sup>35</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada HRT alan postmenapozdaki kadınlarda serum vWF düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı, serum fibrinojen düzeyinin ise değişmediğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da fibrinojen için benzer sonucu bulduk. ( vWF endotel hücre fonksiyonunu gösterdiği için, HRT endotel fonksiyonu üzerinde olumlu etki yaparak aterosklerozun oluşumunda engelleyici rol oynayabilir ).

Sonuç olarak HRT alan kadınlarda bu amaçla kullandıkları ilaçlar, uygulanma yöntemleri ( oral veya transdermal ) , dozları ve sürelerine göre hemostaz için gerekli olan faktörlerin plazma düzeylerine farklı etkiler yapmaktadır.

Zito F<sup>36</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada body mass index ile faktör VII arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da BMI ile faktör VII arasında korelasyon bulunmamıştır.

Kario K<sup>37</sup> ve ark. yapmış oldukları çalışmada vWF ile BMI 'in arasında pozitif ilişkili korelasyon bulmuştur. Chadarevian ve ark yaptıkları çalışmada ise faktör VII ' nin BMI ' den önemli derecede bağımsız olduğunu bulmuşlardır<sup>38</sup>.

DeSouza CA<sup>7</sup> ve ark. postmenapozdaki kadınlarda BMI ile fibrinojen düzeyi arasında pozitif ilişki ve HRT alan postmenapozdaki kadınların serum fibrinojen düzeylerinde yaklaşık 7 % 'lik azalma bulmuşlardır. Çalışmamızda HRT alan ve almayan kadınlar arasında bu konuda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, kullanılan ilaçların farklılığından, gruplarımızın fiziksel aktivitelerinin araştırılmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda HRT alan postmenapozdaki kadınların plazma total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. HDL kolesterol plazma düzeyinde ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Abbey<sup>39</sup> ve ark. 93 kadını araştırmıştır. Bu hastaların 26 'sı premenapozda ve 26 'sı postmenapozda HRT verilmemiş, 43 postmenapozal kadına ise HRT verilmiştir. HRT alan postmenapozal dönemdeki ve HRT almayan premenapozdaki kadınlarda, plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini HRT almayan postmenapozdaki kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azalmış olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada östrojenin kolesterol ve LDL-kolesterol plazma düzeyi üzerine olumlu etkisi göze çarpmaktadır. Total kolesterol ve LDL-kolesterol plazma düzeyleri bizim çalışmamızda da bu sonucu desteklemektedir.



Seminario NA<sup>40</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada, Estrojen replasman terapi ( ERT ) alan ve almayan iki gruptaki postmenapozal kadınların plazma LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerini araştırmışlardır. ERT alan postmenapozdaki kadınların LDL-kolesterol plazma düzeyi ERT almayan postmenapozdaki kadınlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulunmuştur. HDL-kolesterol düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Bizim çalışmamızda plazma LDL-kolesterol düzeyleri için benzer sonuçların bulunmasına rağmen HDL-kolesterol plazma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması HRT alan postmenapozdaki kadınlar arasında tibolon kullanan kadınların olması ile açıklanabilir. Çünkü Bjarnason NH<sup>41</sup> ve ark. yaptıkları çalışmaya 91 postmenapozal dönemde kadın almış, kadınlara 1.25 mg, 2.5 mg tibolone günlük olarak vermiş, diğer bir gruba ise plasebo uygulamışlardır. Her 3 ayda bir lipid metabolizmaları ve diğer parametreleri araştırmışlardır. Sonuçta her iki tibolon grubunda HDL-kolesterol plazma düzeyinde yaklaşık % 30 düşüş izlenirken, plazma total kolesterol ve trigliserid düzeyinde yaklaşık % 15 azalma izlenmiştir. LDL-kolesterol plazma düzeyleri ise tibolon 'dan etkilenmemiştir. Sonuçta tibolon 'un HDL-kolesterol plazma düzeyini düşürmesi, bizim çalışmamızdaki HRT alan grupta HDL-kolesterol düzeyindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamasını açıklayabilir. ( Bizim çalışmamızda HDL-kolesterol plazma düzeyi düşük bulunmuştur).

Cheung AP<sup>42</sup> yaptığı çalışmada ; postmenapozdaki kadınlara oral 2 mg 17-beta estradiol / gün 28 gün süresince ve 200 mg / gün mikronize

progesteron son 14 günde uygulamış. 1, 15 ve 29 ' cu günlerde açlık serum insülin, total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolestrol düzeylerini ölçmüştür. Estradiol açlık insülin düzeyini azaltırken, progesteronun arttırdığı bulunmuştur. Çalışmamızda ise HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınlarda insülin düzeylerinde anlamlı değişme bulunmadı. Bizim grubumuzdaki kadınlarda HRT kullanımının daha uzun olması, Cheung AP ' nin çalışmasında ise estradiol ve progesteronun akut etkisinin araştırılmış olması ve farklı HRT ilaçlarının kullanılması farklı sonuçlar bulmamıza neden olmuş olabilir.

Taechakraichana<sup>43</sup> ve ark. hormon replasman terapisi uyguladıkları kadınların açlık serum glikoz düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını ve lomber vertabralarının kemik yoğunluğunun arttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınlar arasında açlık glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken, HRT alanlarda yaklaşık 10 % ' luk azalma bulduk. Çalışmamızda HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların lomber vertebraalarında kemik yoğunlukları arasında fark olmadığı izlendi. Farklı sonuçlar olması ; çalışmamızda her iki grup için tek bir ölçüm yapılması ve önceden yapılmış ölçümlerinin olmamasına bağlı olabilir.

Van der Voort DJ ve ark yaptıkları araştırmada ; osteoporoz bulunan kadın popülasyonunun % 65 'inin düşük BMI 'e sahip olduğunu belirlemişlerdir. 60 yaşın üzerindeki kadınlarda BMI 'in 27 kg / m<sup>2</sup> ' nin altında olmasının osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. BMI 'in osteoporoz için bir risk faktörü olmasına rağmen osteoporoz için

populasyonda rutin olarak kullanımını daha az önem taşır. Çalışmamızda HRT alan postmenapozdaki kadınlarda BMI ile kemik yoğunluğu arasında ( kemik yoğunluğunu ölçmek için kullanılan tüm skorlara göre ) istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon bulundu.

Trivitayaratana W<sup>44</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada anterior-posterior kemik yoğunluğunun BMI ile pozitif yönde korelasyonu olduğunu belirlemişlerdir. Adipoz dokunun artmasıyla androjen hormonları adipoz dokuda eströjene dönüşerek kemik yoğunluğuna olumlu etkide bulunur.

Weinstein L<sup>45</sup> ve ark. yaptıkları araştırmada osteoporozun yaş ile doğru orantılı artarken, vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da BMI ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak doğru orantılı ilişki olduğu belirlendi.

Wolf RL<sup>46</sup> ve ark yaptıkları araştırmada BMI ile kalsium absorpsiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Wimalawansa SJ<sup>47</sup>yaptığı araştırmada 4 yıldan fazla süredir HRT alan kadınların lumbar vertebralarında BMD ' de % 10.9 ' luk artış bulmuşlardır. Çalışmamızdaki kadınların HRT kullanım süresi daha azdır ve aynı kadın için belli zaman aralıklarında kemik mineral yoğunluğu ölçülerek karşılaştırma yapılmamıştır. Bu nedenlerden dolayı kemik mineral yoğunlukları arasında fark bulunmamış olabilir.

Ongphiphadhanakul B<sup>48</sup> ve ark. ' nın çalışmasında 6 aydan az süre önce menopoza giren kadınlar seçilmiştir. Bir gruba yalnızca kalsiyum, ikinci gruba kalsiyum ve konjuge östrojen, diğer bir gruba ise kalsiyum ve kalsitriol verilmiştir. Tedaviden sonra ikinci yılda kemik yoğunlukları ölçülmüştür.

Yalnızca kalsiyum alan menapozdaki kadınların L2-4 lumbar vertebralarının kemik mineral yoğunluğunda % 2.5 azalma, östrojen alan grupta % 5.4 ± 1.4'lük artış, kalsitriol alan grupta ise değişme olmadığı izlenmiştir. Çalışmamızda HRT alan kadınların alma süreleri daha azdır. Bunun da sonucun farklı çıkmasına neden olduğunu düşünüyoruz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Postmenapozda HRT alan ve almayan kadınların serum lipid profili, insülin, glikoz, hemostaz faktörleri düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu karşılaştırıldı ve bu parametrelerin BMI ile korelasyonları araştırıldı.

HRT alan postmenapozdaki kadınların serum kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ile AT-III düzeyleri HRT almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu, HRT 'nin lipid profili olumlu yönde değiştirici ve AT-III serum düzeylerini ise azaltıcı etkisi belirlendi. Kolesterol ve LDL-kolesterol aterosklerozis oluşmasında önemli rol oynar. HRT, kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini azaltarak KVH ' ın oluşmasını azaltır.

HRT alan postmenapozdaki kadınların BMI ile açlık glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve aralarında negatif korelasyon şeklinde ilişki belirlendi. Serum glikoz düzeyinin HRT alan menapozdaki kadınlarda düşük olması, HRT 'nin insülin duyarlılığını periferik dokularda artırmasına bağlanabilir.

HRT almayan postmenapozdaki kadınlarda açlık serum insülin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Aralarında pozitif korelasyon olduğu belirlendi. HRT almayan postmenapozdaki kadınlarda insülin düzeyinin artması, menapozla birlikte insülin duyarlılığının azaldığını ve dokuların daha fazla insüline ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonucunda menapozdaki kadınların lipid, hemostaz faktörlerinin kardiovasküler hastalıkların oluşumu yönünde bozulması ve bu olumsuz etkilerin HRT ile düzeltilebilir olması, ayrıca osteoporozun engellenmesinde hala primer ajan olarak HRT 'nin kullanılması, HRT ' nin menapozdaki kadınlar için vazgeçilemeyecek hayati tedavi şekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bir kontraindikasyon yoksa zaman geçirmeden HRT 'nin başlanması gereklidir.

## 7.ÖZET

Kliniğimizde postmenapozal dönemde HRT alan 30 kadın ile HRT almayan 20 kadının açlık insülin, glikoz, lipid profili, hemostaz faktörleri ve BMD 'si ölçüldü. HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınlardan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak, BMI ile ilişkileri arasında korelasyon yapıldı.

HRT alan ve almayan postmenapozdaki kadınların serum kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol ve AT-III düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. HRT alan postmenapozdaki kadınların açlık serum glikoz düzeyleri BMI ile ters orantılı olmasına rağmen, HRT almayan postmenapozdaki kadınların serum insülin düzeyleri doğru orantılı olarak ilişkili bulundu. HRT alan kadınların serum protein S düzeyleri BMI ile doğru orantılı artarken, HRT almayan kadınlarda ise ters orantılı ilişki bulundu. HRT almayan kadınlarda serum protein C düzeyi BMI ile ters orantılı bulundu. Kemik mineral yoğunluğunun HRT alan postmenapozdaki kadınlarda pozitif yönde korelasyonu olduğu belirlendi.

HRT alan postmenapozdaki kadınlarda lipid profilinin, insülin glikoz ve AT-III düzeylerinin aterosklerozis açısından olumlu yönde etkilendiği bulundu. İlave olarak HRT alan postmenapozdaki kadınlarda BMI 'in BMD üzerine olumlu etkisini istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyonun bulunması ile gösterdik. Tüm bu nedenlerle menapozdaki kadınlara zaman kaybetmeden HRT başlanması gerektiği sonucuna ulaştık.

## 8.SUMMARY

### THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN ON THE PLASMA LEVELS OF LIPIDS PROFILE, COAGULATION FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY, AND CORRELATION OF BODY MASS INDEX WITH THESE FACTORS.

The present study, to compare the effects on the lipid profile, hemostatic factors, fasting glucose, insulin and bone mineral density of 30 hormone replacement therapy users and 20 hormone replacement therapy nonusers in postmenopausal women. Also, correlation of body mass index of HRT users and nonusers in postmenopausal women were observed the serum levels of lipid profile, fasting glucose, insulin, hemostatic factors and BMD.

We found that the plasma levels of triglycerid, cholesterol, LDL-cholesterol and antithrombin-III of HRT users in postmenopausal women is statistically lower mean than HRT nonusers. Although the serum level of glucose of HRT users in postmenopausal women is inversly related to BMI, the serum level of insulin of HRT nonusers with women is directly correlated with BMI. The plasma protein S level of HRT users in postmenopausal women is directly related to BMI, whereas those of nonusers women is inversly correlated with BMI. The serum protein C level of nonusers in women is inversly associated with BMI. BMD of HRT users in postmenopausal women is positively associated with BMI.

HRT during menopause has been shown to have beneficial effects on women 's health including preventing osteoporosis and fracture by decreasing bone turnover. HRT may play a role in preventing the devolopment of atherosclerosis as a result decreased cardiovascular mortality and morbidity by lowering the serum cholesterol, LDL-cholesterol

and rising HDL-cholesterol. At the beginning of menopause, insulin sensitivity is worsen, HRT has been improved insulin sensitivity in other words, it has been diminished the serum insulin level in postmenopausal women. In conclusion, we prefer postmenopausal women must take HRT if there is no contraindication for using it.



## 9.KAYNAKLAR

- <sup>1</sup> Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase :Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. fifth ed., Williams & Wilkins Pub., Maryland, 1994, pp 584.
- <sup>2</sup> Haddock BL, Marshak HP, Mason JJ, Blix G : The effect of hormone replacement therapy and exercise on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. Sports Med ; 29 ( 1 ) : 39-49, 2000.
- <sup>3</sup> Nars A, Breckwoldt M : Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection. lipid mechanisms are the tip of an iceberg. Gynecol Endocrinol; 12 ( 1 ) : 43-59, 1998
- <sup>4</sup> Sites CK : Hormone replacement therapy : Cardiovascular benefits for aging women. Coron Artery Dis 9 ; ( 12 ) : 789-93. 1998.
- <sup>5</sup> Stevenson JC : Metabolic effects of the menopause and oestrogen replacement. Baillieres Clin Obstet Gynaecol ; 10 ( 3 ) : 449-67, 1996.
- <sup>6</sup> Frohlich M, Schunkert H, Hense HW, Tropitzsch A, Hendricks P, Dorinng A, Riegger GA, Koenig W : Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plazma viscosity in postmenopausal women. Br J Haematol ; 100 : 577-81, 1998
- <sup>7</sup> Gensini GF, Comeglio M, Colella A : Classical risk factors and emerging elements in the risk profile. Eur Heart J ;19 Suppl A : 53 -61, 1998.
- <sup>8</sup> Desouza CA, Stevenson ET, Davy KP, Jones PP, Seals DR : Plazma fibrinogen levels in healthy postmenopausal women : physical activity and hormone replacement status. J Gerontol A Biol Sci ; 52 ( 5 ) : 294-8, 1997.
- <sup>9</sup> Seljeflot I, Arnesen H, Hofstad AE, Os I : Reduced expression of endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in

- <sup>18</sup> Fleck RA, Rao LV, Rapaport SI, Varki N : Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal antihuman tissue factor antibody Thromb Res 59 : 421, 1990.
- <sup>19</sup> Ernst Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Coller, Thomas J. Kipps : The Pathway of Blood Coagulation. Williams Hematology. Fifth ed., International Edition, McGraw-Hill Companies. New York, 1995, pp.1227-1233.
- <sup>20</sup> Broz GJ Jr, Miletech J : Characterization of the inhibition of tissue factor in serum. Blood 69 : 150, 1987.
- <sup>21</sup> Novotny WF, Girard TJ, Miletech JR, Broze GJ Jr : Platelets secrete a coagulation inhibitor functionally and antigenically similar to the lipoprotein associated coagulation inhibitor. Blood 72 : 2020, 1988.
- <sup>22</sup> Sandset PM, Abildgaard U, Petersen M : a sensitive assay of extrinsic coagulation pathway inhibitor in plasma and plasma fraction. Thromb Res 47 : 389, 1987.
- <sup>23</sup> Novotny WF, Girard TJ, Miletech JP, Broze GJ Jr : Purification and characterization of the lipoprotein – associated coagulation inhibitor from human plasma. J Biol Chem 264 : 18832, 1989.
- <sup>24</sup> Pamela C. Champe, Richard A. Harvey : Diyetle Alınan Lipidlerin Metabolizması. Ünite IV Lipid Metabolizması. Lippincott' Biyokimya, (Çeviri Edt. ; Dr. Yokullugil A, Dr. Dincan M, Dr. Ulukaya E ). 1997, 2.Baskı , Sayfa 163.
- <sup>25</sup> Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood : Carbohydrates. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 2<sup>nd</sup> 1994 W.B. Saunders Company , Philadelphia, Pennsylvania ,1994, pp 936-939.
- <sup>26</sup> Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood : Mineral and Bone Metabolism. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 2<sup>nd</sup> 1994 W.B. Saunders Company , Philadelphia, Pennsylvania, 1994, pp 1956-1959.
- <sup>27</sup> Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen : Disorders of Lipid Metabolism, Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed. 1995, pp 1062-1063.

- <sup>28</sup> Kanis JA : The Diagnosis and Pathogenesis of Osteoporosis. Osteoporosis. First ed., Blackwell Science Ltd, Oxford, 1995, pp.114-147.
- <sup>29</sup> Hoibraaten E, Os Selijeflot I, Anderson TO, Hofstad A, Sandset PM : The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease : results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb Res* 1 ; 98 ( 1 ) : 19-27, 2000.
- <sup>30</sup> Konukoğlu D, Serin O, Ercan M : The relationship between plasma viscosity in postmenopausal women on hormone replacement therapy. :*Clin Hemorheol Microcirc* 22 ( 3 ) : 223-8, 2000.
- <sup>31</sup> Stachowiak G, Owczarek D, Polac I, Pertynski T, Jadrzejczyk S : The influence of hormone replacement therapy containing transdermal 17-beta estradiol and oral medroxyprogesterone acetate on coagulation and fibrinolysis. *Ginekol Pol*; 70 ( 8 ) : 527-33, 1999.
- <sup>32</sup> Ciepluch R, Czestochowska E : Activities of endogenous anticoagulants (antithrombin-III, protein C, protein S) in women after menopause with HRT (transdermal 17-beta OH estradiol and oral medroxyprogesterone acetate ) *Ginekol Pol* 76 ( 8 ) : 407- 10, 1996.
- <sup>33</sup> Kessler CM<sup>33</sup>, Szymanski LM, Shamsipour Z, Muesing RA, Miller VT, LaRosa JC : Estrogen replacement therapy and coagulation : relationship to lipid & lipoprotein changes. *Obstet- Gynecol*; 89 ( 3 ) : 326- 31, 1997.
- <sup>34</sup> Van Baal WM, Emeis JJ, Van der Mooren MJ, Kessl H, Kenemans P, Stehouwer CD : Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy ? *Thromb Haemost* ; 83 ( 1 ) : 29-34, 2000.
- <sup>35</sup> Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG : Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause : implications for prevention of atherosclerosis. *J AM Heart* ; 134 ( 4 ) : 764-71, 1997.
- <sup>36</sup> Zito F, Drummond F, Bujac SR, ESnouf MP, Morrissey JH, Humphries SE, Miller GJ : Epidemiological and genetic associations of activated factor XII concentration with factor VII activity, fibrinopeptide A concentration, and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 24 ; 102 ( 17 ) : 2058-62, 2000.

- <sup>37</sup> Kario K, Hoshida S, Matsuo T, Shimada K : Determination of endothelial cell damage in the elderly hypertension : assessment by plasma von Willebrand factor. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* ; 37 ( 5 ) : 393-7, 2000.
- <sup>38</sup> Chadarevian R, Bruckert E, Dejager S, Presberg P, Turpin G : Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1 : lack of threshold value. *Thromb Res* 1 ; 96 ( 3 ) : 175-82, 1999.
- <sup>39</sup> Abbey M, Owen M, Suzakawa M, Roach P, Nestle P : Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL receptor activity . *Maturitas* 15 ; 33 ( 3 ) : 259-69, 1999.
- <sup>40</sup> Seminario NA, Sciacca RR, DiTullio MR, Homma S, Giardina EG : The effect of age on the exercise response in normal postmenopausal women during estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med*; 8 ( 10 ) : 1273-9, 1999.
- <sup>41</sup> Bjarnason NH<sup>41</sup>, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. : Tibolone : Influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* ; 82 ( & ) : 1752-6, 1997.
- <sup>42</sup> Cheung AP : Acute effect of estradiol and progesterone on insulin, lipids, and lipoproteins in postmenopausal women a pilot study. *Maturitas* 28 ; 35 ( 1 ) : 45-50, 2000.
- <sup>43</sup> Taechakraichana N, Limpaphayom K, Ninlagarn T, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Dusitsin N : A randomized trial of oral contraceptive and hormone replacement therapy on bone mineral density and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* ; 95 ( 1 ) : 87-94, 2000.
- <sup>44</sup> Trivitayata W, Bunyaratavej N, Trivitayata P, Kotivongsa K, Suphaya-Achin K, Chongcharoenkamol T : The use of historical and anthropometric data as risk factors for screening of low BMD & MCI. *J Med Assoc Thai*; 83 ( 2 ) : 129-38, 2000.
- <sup>45</sup> Weinstein L, Ullery B : Identification of at-risk for osteoporosis screening. *Am J Obstet Gynecol* ; 183 ( 3 ) : 547-9, 2000.
- <sup>46</sup> Wolf RL, Cauley JA, Baker CE, Ferrell RE, Charron M, Caggiula AW, Salomone LM, Deane RP, Kuller LH : Factors associated with calcium

absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* ; 72 ( 2 ) : 466-71, 2000.

<sup>47</sup> Wimalawansa SJ : Prevention and treatment of osteoporosis : efficiency of combination of hormone replacement therapy w.th other antiresorptive agents. *J Clin Densitom* ; 3 ( 2 ) : 187-201, 2000.

<sup>48</sup> Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Tung SS, Chailurkit L, Rajatanavin R : Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. *Maturitas*; 15 ; 34 ( 2 ) : 179-84, 2000.